

Aspen

**Pacientes con insuficiencia hepática:**

El sorafenib se depura principalmente a través del hígado.

Una comparativa de datos obtenidos a partir de estudios, sugiere que en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B), dosis de 400 mg de sorafenib parecen estar asociados a valores ABC inferiores en un 23 a 65% a los obtenidos de pacientes sin insuficiencia hepática. El ABC del sorafenib es similar entre pacientes con CHC con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) e (Child-Pugh B).

La farmacocinética del sorafenib no se ha estudiado entre pacientes con insuficiencia hepática severa (categoría Child-Pugh C) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo") y "Posología y modo de administración").

**Pacientes con insuficiencia renal:**

En un estudio sobre la eliminación de la droga se comprobó que luego de la administración de una dosis oral única de sorafenib radiomarcado en sujetos sanos, la eliminación en orina fue de un 19% de la droga administrada. En un estudio de farmacología clínica se evaluó la farmacocinética del sorafenib después de administrar una dosis única de 400 mg a sujetos con una función renal normal y a otros con insuficiencia renal leve (Clr 50-80 ml/min), moderada (Clr 30 a < 50 ml/min) o grave (Clr < 30 ml/min), que no precisaban diálisis. No se observó ninguna relación entre la exposición al sorafenib y la función renal. No se precisa ningún ajuste posológico en los casos de insuficiencia renal leve, moderada o grave que no requieran diálisis (ver "Posología y modo de administración").

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

Vía de administración oral.

Tomar con un vaso de agua.

**INDICACIONES:**
Tratamiento de pacientes con carcinoma celular renal (CCR) avanzado. Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no operable. Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), localmente recurrente o metastásico, progresivo, refractario al tratamiento con yodo radiactivo.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**
Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de proteína quinasa.
Código ATC: L01XE05

**Propiedades farmacodinámicas:**

Mecanismo de acción: el sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral. El sorafenib, según se ha demostrado, inhibe varias quinastas intracelulares (c-CRAF, BRAF y BRAF mutante) y de la superficie celular (KIT, FLT-3, RET, RET/PTC, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-β). Se cree que algunas de estas quinastas intervienen en la señalización de las células tumorales, angiogénesis y apoptosis. El sorafenib inhibió el crecimiento tumoral de carcinoma hepatocelular, del carcinoma de células renales y del carcinoma diferenciado de tiroides humanos, así como de otros xenoinjertos de tumores humanos implantados a ratones inmunodeprimidos.

**Propiedades farmacocinéticas:**
**Absorción y distribución:**
Después de la administración de los comprimidos de XOLINIB, la biodisponibilidad relativa media es del 38-49%, si se compara con una solución oral. Después de la administración oral, el sorafenib alcanza niveles plasmáticos máximos en aproximadamente 3 horas. Cuando se administra con una dieta moderada en grasas (30% grasas, 700 cal), la biodisponibilidad es similar a la registrada en ayunas. Con una dieta rica en grasas (50% grasas, 900 cal), la biodisponibilidad de sorafenib se reduce en un 29% en comparación con la administración en ayunas. La unión de sorafenib a proteínas plasmáticas humanas in vitro es del 99,5%.

**Metabolismo/Biotransformación:**
Sorafenib se metaboliza principalmente en el hígado sufriendo metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como glucuronización mediada por UGT1A2. El sorafenib conjugado puede ser escindido en el tracto gastrointestinal por actividad de la glucuronidasa bacteriana permitiendo la reabsorción de la droga sin conjugur. La coadministración de neomicina interfiere con este proceso disminuyendo la biodisponibilidad del sorafenib en un 54%.

El sorafenib representa alrededor del 70-85% de los analitos circulantes en plasma en estado de equilibrio. Se han identificado 8 metabolitos del sorafenib, de los cuales 5 se han determinado en plasma. El principal metabolito circulante de sorafenib en plasma, el N-tóxico de piridina muestra una potencia in vitro similar a la del sorafenib y representa alrededor del 9-16% de los analitos circulantes en estado de equilibrio.

**Eliminación:**
Tras la administración oral de una dosis de 100 mg de una formulación en solución de sorafenib, el 96% de la dosis se recuperó en 14 días, eliminándose el 77% de la dosis por heces y el 19% por orina como metabolitos glucuronizados. El sorafenib inalterado correspondiente a un 51% de la dosis, se pudo determinar en heces, pero no en orina.

La vida media de eliminación de sorafenib es de aproximadamente 25-48 horas.

**Farmacocinética en estado de equilibrio:**
Dosis múltiples de XOLINIB durante 7 días dieron lugar a una acumulación de 2,5 a 7 veces en comparación con una sola dosis. Las concentraciones plasmáticas de sorafenib en estado de equilibrio se alcanzan en 7 días, con un índice valle-pico de las concentraciones medias inferior a 2. Las concentraciones en estado de equilibrio de sorafenib tras la administración de 400 mg de XOLINIB dos veces al día fueron evaluadas en pacientes con CHC, CCR y CDT. Los pacientes con CDT tienen concentraciones menores en estado de equilibrio que con sus 1,8 veces mayores que los pacientes con CHC y 2,3 veces mayores que aquellos con CCR. La razón para el aumento de las concentraciones de sorafenib en pacientes con CDT es desconocida.

**Farmacocinética en poblaciones especiales:**
**Anianos (mayores de 65 años) y sexo:**
Los análisis de los datos demográficos indican que no es necesario efectuar ajustes posológicos por edades o por sexo.

**Raza:**
Un estudio farmacocinético informó que el ABC promedio de sorafenib en la población asiática (n = 78) era un 30% menor que en la población caucásica (n = 40).

**Pacientes pediátricos:**
No se dispone de datos farmacocinéticos en pediatría.

**Pacientes con insuficiencia hepática:**
Datos obtenidos de estudios in vivo e in vitro indican que el sorafenib es metabolizado primariamente en el hígado. Comparativas de datos entre estudios sugieren que pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) poseen ABC de sorafenib que pueden ser 23-65% inferiores que lo que poseen pacientes con una función hepática normal. La exposición sistémica y datos de seguridad fueron comparables en pacientes con CHC con insuficiencia hepática Child-Pugh A y B. El XOLINIB no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) (ver Propiedades farmacocinéticas-Farmacocinética en poblaciones especiales- Pacientes con insuficiencia hepática y Advertencias y precauciones especiales de empleo-Trastornos hepáticos).

**Pacientes con insuficiencia renal:**
Si bien no han sido estudiados los incrementos de dosis, deberá considerarse un incremento de dosis de XOLINIB cuando deba coadministrarse un inductor fuerte de la CYP3A4. Si la dosis es incrementada, deberá controlarse estrechamente la aparición de toxicidad en el paciente (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**
Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de proteína quinasa.
Código ATC: L01XE05

**Propiedades farmacodinámicas:**
Mecanismo de acción: el sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral. El sorafenib, según se ha demostrado, inhibe varias quinastas intracelulares (c-CRAF, BRAF y BRAF mutante) y de la superficie celular (KIT, FLT-3, RET, RET/PTC, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-β). Se cree que algunas de estas quinastas intervienen en la señalización de las células tumorales, angiogénesis y apoptosis. El sorafenib inhibió el crecimiento tumoral de carcinoma hepatocelular, del carcinoma de células renales y del carcinoma diferenciado de tiroides humanos, así como de otros xenoinjertos de tumores humanos implantados a ratones inmunodeprimidos.

**Propiedades farmacocinéticas:**
**Absorción y distribución:**
Después de la administración de los comprimidos de XOLINIB, la biodisponibilidad relativa media es del 38-49%, si se compara con una solución oral. Después de la administración oral, el sorafenib alcanza niveles plasmáticos máximos en aproximadamente 3 horas. Cuando se administra con una dieta moderada en grasas (30% grasas, 700 cal), la biodisponibilidad es similar a la registrada en ayunas. Con una dieta rica en grasas (50% grasas, 900 cal), la biodisponibilidad de sorafenib se reduce en un 29% en comparación con la administración en ayunas. La unión de sorafenib a proteínas plasmáticas humanas in vitro es del 99,5%.

**Metabolismo/Biotransformación:**
Sorafenib se metaboliza principalmente en el hígado sufriendo metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como glucuronización mediada por UGT1A2. El sorafenib conjugado puede ser escindido en el tracto gastrointestinal por actividad de la glucuronidasa bacteriana permitiendo la reabsorción de la droga sin conjugur. La coadministración de neomicina interfiere con este proceso disminuyendo la biodisponibilidad del sorafenib en un 54%.

El sorafenib representa alrededor del 70-85% de los analitos circulantes en plasma en estado de equilibrio. Se han identificado 8 metabolitos del sorafenib, de los cuales 5 se han determinado en plasma. El principal metabolito circulante de sorafenib en plasma, el N-tóxico de piridina muestra una potencia in vitro similar a la del sorafenib y representa alrededor del 9-16% de los analitos circulantes en estado de equilibrio.

**Eliminación:**
Tras la administración oral de una dosis de 100 mg de una formulación en solución de sorafenib, el 96% de la dosis se recuperó en 14 días, eliminándose el 77% de la dosis por heces y el 19% por orina como metabolitos glucuronizados. El sorafenib inalterado correspondiente a un 51% de la dosis, se pudo determinar en heces, pero no en orina.

La vida media de eliminación de sorafenib es de aproximadamente 25-48 horas.

Grado de toxicidad cutánea	Aparición	Modificación de dosis de sorafenib
<b>Grado 1:</b> Adormecimiento, disestesias, parestesias, hormigueos, tumefacción indolora, eritema o falta de confort en manos o pies que no interrumpen la vida normal diaria	Toda aparición	Continuar con el tratamiento con XOLINIB y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático.
<b>Grado 2:</b> Eritema doloroso y tumefacción de manos o pies y/o falta de confort que afecta las actividades normales del paciente	1ª aparición	Continuar con el tratamiento con XOLINIB y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático. Si no mejora dentro de los siete días, ver a continuación.
	No hay una mejora dentro de los siete días o hay una 2ª o 3ª aparición	Interrumpir el tratamiento con XOLINIB hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1.
	4ª aparición	Interrumpir el tratamiento con XOLINIB hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1.
<b>Grado 3:</b> Descamación, ulceración, ampollas o dolores severos en manos y pies, o falta de confort severo que provoca que el paciente esté inhabilitado de trabajar o de realizar las actividades diarias.	1ª o 2ª aparición	Interrumpir el tratamiento con XOLINIB hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1. Luego de reanudar el tratamiento con XOLINIB, disminuir la dosis 1 nivel (400 mg diarios o 400 mg cada segundo día).
	3ª aparición	Discontinuar el tratamiento con XOLINIB

Tabla 3: Modificaciones de la Dosis Recomendada por Toxicidades Dermatológicas para Pacientes con Carcinoma Diferenciado de Tiroides.

El estudio 2 fue un ensayo de fase II, aleatorizado, con la retirada del tratamiento a pacientes con neoplasias malignas metastásicas, incluido el carcinoma de células renales. La variable principal de este estudio fue el porcentaje de pacientes aleatorizados (N= 65) que seguían sin progresar al cabo de 24 semanas. La supervivencia sin progresión resultó significativamente más larga en el grupo de sorafenib (163 días) que en el del placebo (41 días) (p=0,0001, HR=0,29). La frecuencia de pacientes sin progresión resultó significativamente mayor en el grupo de XOLINIB (50% que en el del placebo (18%) (p=0,0077).

**Carcinoma Diferenciado de Tiroides:** La seguridad y eficacia de XOLINIB se estableció en un estudio multitécnico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo realizado en 417 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) progresivo, localmente recurrente o metastásico, refractario al tratamiento con yodo radiactivo (RAI). La aleatorización se estratificó por edad (< 60 años frente a ≥ 60 años) y región geográfica (América del Norte, Europa y Asia).

Se requirió que todos los pacientes tuvieran una enfermedad activamente progresiva, definida por la progresión dentro de los 14 meses del enrolamiento. La enfermedad refractaria al RAI se definió sobre la base de cuatro criterios que no fueron mutuamente excluyentes. Todos los tratamientos y exploraciones de diagnóstico con RAI debían ser realizados bajo condiciones de una dieta baja en yodo y una adecuada estimulación de la TSH. A continuación se presentan los criterios de refractariedad al RAI y la proporción de pacientes en el estudio que cumplieron cada uno: una lesión nodal sin captación de yodo en la exploración con RAI (68%); tumores con captación de yodo y progresión después del tratamiento con RAI dentro de los 16 meses del enrolamiento (12%); tumores con captación de yodo y múltiples tratamientos con RAI con el último tratamiento más de 16 meses antes del enrolamiento, y progresión de la enfermedad después de cada uno de dos tratamientos con RAI administrados con 16 meses de diferencia (7%); dosis acumulativa de RAI > 600 mCi administrados (34%). La principal medida de resultado de eficacia fue la sobrevivida libre de progresión (PFS) según lo determinado por una revisión radiológica ciega independiente utilizando el Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v. 1.0 modificado (RECIST). RECIST se modificó por la inclusión de la progresión clínica de las lesiones óseas en base a la necesidad de un haz externo de radiación (4,4% de eventos de progresión). Medidas de resultado de eficacia adicionales incluyeron la sobriedad general (SG), la tasa de respuesta tumoral, y la duración de la respuesta.

Durante el tratamiento, las mujeres deben evitar quedar embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben conocer los posibles riesgos para el feto. XOLINIB no debe utilizarse durante el embarazo. El médico sólo debe considerar la utilización de XOLINIB si los posibles beneficios justifican los potenciales riesgos para el feto (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo-Embarazo", "Advertencias y precauciones especiales de empleo-Lactancia", y "Datos de Seguridad Preclínica"). No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que estén utilizando sorafenib. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva, inclusive malformaciones. En ratas, se demostró que sorafenib y sus metabolitos atraviesan la placenta y se prevé que sorafenib inhiba la angiogénesis en el feto.

Durante el tratamiento, las mujeres deben evitar quedar embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben conocer los posibles riesgos para el feto. XOLINIB no debe utilizarse durante el embarazo. El médico sólo debe considerar la utilización de XOLINIB si los posibles beneficios justifican los potenciales riesgos para el feto (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo-Embarazo", "Advertencias y precauciones especiales de empleo-Lactancia", y "Datos de Seguridad Preclínica").

sorafenib, se prolongó el intervalo QTcB por 4 ± 19 mseg y QTcF en 9 ± 18 mseg, en comparación con el tratamiento con placebo al inicio del estudio. Ningún sujeto mostró un QTcB o QTcF > 500 mseg durante el seguimiento del ECG después del tratamiento (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

**Estudios de inhibición enzimática in vitro:**

Los estudios realizados con microsomas hepáticos humanos demostraron que el sorafenib es un inhibidor competitivo de CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. El sorafenib puede incrementar los niveles sanguíneos de fármacos que sirven a estas enzimas. El sorafenib puede interferir con la coordinación a través de las vías UGT1A1 Y UGT1A9. La exposición sistémica a sustratos de UGT1A1 y UGT1A puede verse incrementada cuando se coadministran con sorafenib.

El sorafenib inhibe la CYP2B6 y la CYP2C8 en condiciones in vitro, con valores KI de 6 µM y 1-2 µM, respectivamente.

La administración concomitante de sorafenib con ciclofosfamida generó un leve descenso en la exposición de ciclofosfamida, pero no se observó descenso en la exposición sistémica del metabolito activo de la ciclofosfamida (4-OH-ciclofosfamida), que se forma principalmente por CYP2B6. Estos datos sugieren que el sorafenib puede no ser un inhibidor in vivo del CYP2B6.

**Sustratos CYP2C9:** Los estudios realizados con microsomas hepáticos humanos han revelado que el sorafenib es un inhibidor competitivo de CYP2C9, con un valor KI de 7-8 µM. El posible efecto del sorafenib sobre un sustrato CYP2C9 se valoró entre pacientes a los que se había administrado sorafenib o placebo en combinación con Warfarina. Los cambios medios de los valores basales de INR-TP no fueron mayores entre los pacientes con sorafenib que entre los tratados con el placebo, lo cual sugiere que el sorafenib no inhibe CYP2C9 in vivo.

**EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD**
**Embarazo:** No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que estén utilizando sorafenib. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva, inclusive malformaciones. En ratas, se demostró que sorafenib y sus metabolitos atraviesan la placenta y se prevé que sorafenib inhiba la angiogénesis en el feto. Durante el tratamiento, las mujeres deben evitar quedar embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben conocer los posibles riesgos para el feto. XOLINIB no debe utilizarse durante el embarazo. El médico sólo debe considerar la utilización de XOLINIB si los posibles beneficios justifican los potenciales riesgos para el feto (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo-Embarazo", "Advertencias y precauciones especiales de empleo-Lactancia", y "Datos de Seguridad Preclínica").

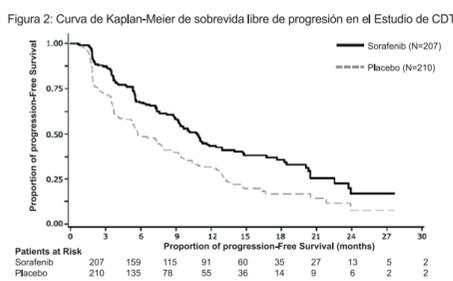
**Mujeres en edad fértil:**

Sorafenib ha demostrado ser teratogénico y embriotóxico en animales. Durante el tratamiento y durante al menos semanas después de finalizar el tratamiento, tanto los hombres como las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo adecuado.

**Lactancia:** No se sabe si sorafenib se excreta en la leche humana. En animales, el sorafenib y/o sus metabolitos se eliminaron a través de la leche. Debido a que muchos fármacos no hubo diferencia estadísticamente significativa en la sobriedad global entre los dos brazos de tratamiento (ver Tabla 5 y Figura 2). Tabla 5. Resultados de eficacia a partir del Estudio en el Carcinoma Diferenciado de Tiroides.

	XOLINIB N=207	Placebo N=207
<b>Sobriedad libre de progresión*</b>		
Número de muertes o progresión	113 (5%)	136 (65%)
Mediana de PFS en meses (IC 95%)	10,8 (9,1, 22,9)	5,8 (5,3, 7,8)
Razón de riesgo (IC 95%)	0,59 (0,46, 0,76)	
Valor de P <sup>2</sup>	<0,001	
<b>Sobriedad general<sup>1</sup></b>		
Número de muertes	66 (32%)	72 (34%)
Mediana de SG en meses (IC 95%)	NR	36,5 (32,2, NR)
Razón de riesgo (IC 95%)	0,88 (0,63, 1,24)	
Valor de P <sup>2</sup>	0,47	
<b>Respuesta Objetiva</b>		
Número de Respondedores Objetivos <sup>1</sup>	24 (12%)	1 (0,5%)
(IC 95%)	(7,6%, 16,8%)	(0,01%, 2,7%)
Duración media de la respuesta en meses (IC 95%)	10,2 (7,4, 16,6)	NE

- "Revisión radiológica independiente
- "Prueba de rango logarítmico de dos caras estratificada por edad (< 60 años, ≥ 60 años) y región geográfica (América del Norte, Europa, Asia)
- "Conducido 9 meses después del punto de corte de datos para el análisis final de PFS
- "Todas las respuestas objetivas fueron respuestas parciales
NR = No alcanzado, IC = Intervalo de confianza, NE = No estimable



**Prolongación del intervalo QT:** En un estudio de farmacología clínica, se registraron cambios de QT / QTc en 31 pacientes en el momento basal (pretreatment) y en el post-tratamiento. Después de un ciclo de tratamiento de 28 días, en el momento de máxima concentración de

peso, reacción cutánea en manos y pies, alopecia, diarrea, anorexia, náuseas, dolor abdominal, hipertensión, infección y hemorragia.

Como los ensayos clínicos se llevaron a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de las reacciones adversas observadas con un medicamento no se pueden comparar directamente con las descritas en los ensayos clínicos con otro medicamento diferente y quizá no reflejan las tasas halladas en la práctica clínica.

**Reacciones Adversas en el estudio sobre el carcinoma hepatocelular (HCC) 100554:** En la tabla 6 se ilustra el porcentaje de pacientes con carcinoma hepatocelular del hígado (CDT) localmente recurrente o metastásico, progresivo refractario al tratamiento con yodo radiactivo (RAI) asignados al azar para recibir XOLINIB 400 mg dos veces al día (n=209) o placebo (n=209) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable en un ensayo doble ciego. Los datos descritos a continuación reflejan una mediana de exposición a XOLINIB de 46 semanas (rango de 0,3 a 135). La población expuesta a XOLINIB fue de 50% hombres, con una mediana de edad de 63 años. Se requirieron interrupciones de dosis por reacciones adversas en el 66% de los pacientes que recibieron XOLINIB y el 64% de los pacientes tuvieron una reducción de su dosis. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron reportadas en el 14% de los pacientes tratados con XOLINIB en comparación con el 1,4% de los pacientes tratados con placebo. La Tabla 8 muestra el porcentaje de pacientes con CDT que experimentaron reacciones adversas a una tasa mayor en pacientes tratados con XOLINIB que en los pacientes tratados con placebo en la fase doble ciego del estudio CDT. Las reacciones adversas CTCAE de grado 3 ocurrieron en el 53% de los pacientes tratados con XOLINIB en comparación con el 23% de los pacientes tratados con placebo. Reacciones adversas CTCAE de grado 4 ocurrieron en el 12% de los pacientes tratados con XOLINIB en comparación con el 7% de los pacientes tratados con placebo.

Categoría de acontecimiento adverso CTCAE de NCI v3/término*	XOLINIB N=297			Placebo N=302		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
<b>Cualquier acontecimiento adverso</b>	98	39	6	96	24	8
<b>Síntomas constitucionales</b>						
Fatiga	46	9	1	45	12	2
Adelgazamiento	30	2	0	10	1	0

<b>Neoplasias</b>						
<b>Dermatología/piel</b>						
Erupción/descamación	19	1	0	14	0	0
Prurito	14	<1	0	11	<1	0
Reacción cutánea en manos y pies	21	8	0	3	<1	0
Sequedad de piel	10	0	0	6	0	0
Alopecia	14	0	0	2	0	0
<b>Gastrointestinal</b>						
Diarrea	55	10	<1	25	2	0
Anorexia	29	3	0	18	3	<1
Náuseas	24	1	0	20	3	0
Vómitos	15	2	0	11	2	0
Estreñimiento	14	0	0	10	0	0
<b>Hepatobiliar/páncreas</b>						
Disfunción hepática	11	2	1	8	2	1
<b>Dolor</b>						
Dolor abdominal	31	9	0	26	5	1

\*La tasa de ascitis en el estudio 100554 (CHC) resultó similar en los grupos de XOLINIB y del placebo.

El 9% de los pacientes tratados con XOLINIB sufrió hipertensión, frente al 4% de los tratados con el placebo. La hipertensión de grado CTCAE 3 afectó al 4% de los tratados con XOLINIB frente al 1% de los tratados con el placebo. Ningún paciente de ninguno de los grupos presentó acontecimientos de grado CTCAE 4.

El 20% de los pacientes del grupo del placebo y el 18% de los tratados con XOLINIB presentaron hemorragia/sangrado. Las tasas de hemorragia de grados CTCAE 3 y 4 también resultaron mayores en el grupo del placebo (grado CTCAE 3: 5% con placebo y 3% con XOLINIB; grado CTCAE 4: 4%con placebo y 2% con XOLINIB. El 4% de los miembros del grupo placebo sufrieron hemorragia por varices esofágicas frente al 2,4% de los tratados con XOLINIB.

El 2,6% de los pacientes del grupo del placebo y el 0,3% del grupo de pacientes tratados con XOLINIB presentaron insuficiencia renal.

**Reacciones adversas en el estudio sobre el carcinoma de células renales (CCR) 11213:** La tabla 7 muestra el porcentaje de pacientes que habían experimentado acontecimientos adversos que afectaron, como mínimo, al 10% de los tratados con XOLINIB en el estudio 11213. El 31% de los pacientes que habían recibido XOLINIB experimentaron acontecimientos adversos de grado CTCAE 3, frente al 22% de los tratados con un placebo. El 7% de los pacientes que recibieron XOLINIB experimentaron acontecimientos adversos de grado CTCAE 4 surgidos durante el tratamiento, en comparación con el 6% de los que habían tomado un placebo. Tabla 7: acontecimientos adversos que afectaron, como mínimo, al 10% de los pacientes tratados con XOLINIB - Estudio 11213 (CCR).

Categoría de acontecimiento adverso CTCAE de NCI v3/término	XOLINIB N=451			Placebo N=451		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
<b>Cualquier acontecimiento adverso</b>	95	31	7	86	22	6
<b>Cardiovasculares generales</b>						
Hipertensión	17	3	<1	2	<1	0
<b>Síntomas constitucionales</b>						
Fatiga	37	5	<1	28	3	<1
Pérdida de peso	10	<1	0	6	0	0
<b>Dermatología/piel</b>						
Erupción/descamación	40	<1	0	16	<1	0
Reacción cutánea en manos y pies	30	6	0	7	0	0
Alopecia	27	<1	0	3	0	0
Prurito	19	<1	0	6	0	0
Sequedad de piel	11	0	0	4	0	0
<b>Gastrointestinales</b>						
Diarrea	43	2	0	13	<1	0
Náuseas	23	<1	0	19	<1	0
Anorexia	16	<1	0	13	1	0
Vómitos	16	<1	0	12	1	0
Estreñimiento	15	<1	0	11	<1	0
<b>Hemorragia/sangrado</b>						
Hemorragia – en cualquier lugar	15	2	0	8	1	<1
<b>Neurología</b>						
Neuropatía sensitiva	13	<1	0	6	<1	0

<b>Dolor</b>						
Dolor abdominal	11	2	0	9	2	0
Dolor articular	10	2	0	6	<1	0
Dolor de cabeza	10	<1	0	6	<1	0

<b>Pulmonar</b>						
Disnea	14	3	<1	12	2	<1

**Reacciones Adversas en el Estudio CDT:**

La seguridad de XOLINIB se evaluó en 416 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) localmente recurrente o metastásico, progresivo refractario al tratamiento con yodo radiactivo (RAI) asignados al azar para recibir XOLINIB 400 mg dos veces al día (n=209) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable en un ensayo doble ciego. Los datos descritos a continuación reflejan una mediana de exposición a XOLINIB de 46 semanas (rango de 0,3 a 135). La población expuesta a XOLINIB fue de 50% hombres, con una mediana de edad de 63 años.

Se requirieron interrupciones de dosis por reacciones adversas en el 66% de los pacientes que recibieron XOLINIB y el 64% de los pacientes tuvieron una reducción de su dosis. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron reportadas en el 14% de los pacientes tratados con XOLINIB en comparación con el 1,4% de los pacientes tratados con placebo. La Tabla 8 muestra el porcentaje de pacientes con CDT que experimentaron reacciones adversas a una tasa mayor en pacientes tratados con XOLINIB que en los pacientes tratados con placebo en la fase doble ciego del estudio CDT. Las reacciones adversas CTCAE de grado 3 ocurrieron en el 53% de los pacientes tratados con XOLINIB en comparación con el 23% de los pacientes tratados con placebo. Reacciones adversas CTCAE de grado 4 ocurrieron en el 12% de los pacientes tratados con XOLINIB en comparación con el 7% de los pacientes tratados con placebo.

Tabla 8: Incidencia por paciente de algunas reacciones adversas que ocurrieron con una mayor incidencia en los pacientes tratados con XOLINIB (Diferencia Entre Ramas ≥5% (todos los Grados)<sup>1</sup> o ≥2% (Grados 3 y 4)).

Sistema Primario de Clasificación de Órganos MedDRA & Término Preferido	XOLINIB N=207		Placebo N=209	
	Todos los grados %	Grados 3 y 4 %	Todos los grados %	Grados 3 y 4 %
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	98	6	15	1
Náuseas	21	0	12	0
Dolor Abdominal <sup>1</sup>	20	1	7	1
Constipación	16	0	8	0,5
Estomatitis <sup>2</sup>	24	2	3	0
Vómitos	11	0,5	6	0
Dolor oral <sup>1</sup>	14	0	3	0
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>				
Fatiga	41	5	20	1
Astenia	12	0	7	0
Pirexia	11	1	5	0
<b>Datos complementarios</b>				
Pérdida de peso	49	6	14	1
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	30	2	5	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor en las extremidades	15	1	7	0
Espasmos musculares	10	0	3	0
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</b>				
Carcinoma de células escamosas de la piel	3	3	0	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	17	0	6	0
Disgeusia	6	0	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Difonía	13	0,5	3	0
Epistaxis	7	0	1,1	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
PPES <sup>3</sup>	69	19	8	0
Alopecia	67	0	8	0
Exantema	35	5	7	0
Prurito	20	0,5	11	0
Piel seca	13	0,5	5	0
Eritema	10	0	0,5	0
Hiperqueratosis	7	0	0	0
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipertensión <sup>4</sup>	41	10	12	7

- <sup>1</sup> Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer Versión 3.0
- <sup>2</sup> Incluye los siguientes términos: dolor abdominal, malestar abdominal, dolor hepático, dolor esofágico, malestar esofágico, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, rigidez abdominal
- <sup>3</sup> Incluye los siguientes términos: estomatitis, estomatitis aftosa, úlceras bucales, inflamación de las mucosas
- <sup>4</sup> Incluye los siguientes términos: dolor oral, malestar orofaríngeo, glositis, síndrome de boca ardiente, glosodinia
- <sup>5</sup> Síndrome de entropiodestesia palmo-plantar (reacción cutánea mano-pie)
- <sup>6</sup> Incluye los siguientes términos: hipertensión, aumento de la presión arterial, aumento de la presión arterial sistólica

**Datos adicionales de varios ensayos clínicos:**
Los demás acontecimientos adversos y anomalías de laboratorio relacionados con la medicación, que se exponen seguidamente, se notificaron en ensayos clínicos (*muy frecuentes*: 10% o más; *frecuentes*: desde el 1% hasta menos del 10%; *poco frecuentes*: del 0,1% hasta menos del 1%; *raro*: menos del 0,1 %)

**Cardiovasculares:** insuficiencia cardiaca congestiva\*, isquemia o infarto de miocardio<sup>†</sup>; *poco frecuentes*: crisis hipertensiva<sup>†</sup>; *raro*: prolongación del intervalo QT.

**Dermatológicos:** *Muy frecuentes*: eritema; *frecuentes*: dermatitis exfoliativa, acné, rubefacción, foli culitis, queratocantomas/carcinoma de células escamosas de piel, hiperqueratosis; *poco frecuentes*: eccema, eritema multiforme.

**Digestivos:** *Muy frecuentes*: aumento de la lipasa, aumento de la amilasa; *frecuentes*: mucositis, estomatitis (incluidas la sequedad de boca y glosodinia), dispepsia, disfagia, reflujo gastrointestinal; *poco frecuentes*: pancreatitis; gastritis, perforación gastrointestinal<sup>†</sup>. Recuerde que las elevaciones de la lipasa son muy frecuentes (41%, ver más adelante) y el diagnóstico de pancreatitis no se debe establecer únicamente sobre la base de unas cifras anormales de laboratorio.

**Trastornos hepatobiliares:** *Raros*: hepatitis inducida por fármacos.

**Trastornos generales:** *Muy frecuentes*: infección, hemorragia (incluyendo el tracto gastrointestinal<sup>†</sup> y el aparato respiratorio<sup>†</sup>), así como casos poco frecuentes de hemorragia cerebral<sup>†</sup>), astenia, dolor (incluidos el dolor de boca, tumoral y el dolor óseo), pirexia, disminución del apetito; *frecuentes*: trastorno seudogripal.

**Hipersensibilidad:** *Poco frecuentes*: reacciones de hipersensibilidad (entre ellas, reacciones cutáneas y urticaria); reacción anafiláctica.

**Metabólicos y nutricionales:** *Muy frecuentes*: hipofosfatemia; *frecuentes*: aumentos pasajeros de las transaminasas, hipocalcemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipotiroidismo; *poco frecuentes*: deshidratación, aumentos pasajeros de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina (incluida la ictericia), hipertiroidismo, colestitilis, colangitis.

**Osteomusculares:** *Muy frecuentes*: artralgia; *frecuentes*: mialgias, espasmos musculares.

**Sistema nervioso y psiquiatría:** *Frecuentes*: depresión, disgeusia; *poco frecuentes*: acúfenos, leucoencefalopatía posterior reversible<sup>†</sup>.

**Aparato Renal/Genitourinario:** *Frecuentes*: falla renal, proteinuria; *raros*: síndrome nefrótico.