

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inlyta 1 mg comprimidos revestidos por película
Inlyta 3 mg comprimidos revestidos por película
Inlyta 5 mg comprimidos revestidos por película
Inlyta 7 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Inlyta 1 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de axitinib.

Inlyta 3 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de axitinib.

Inlyta 5 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de axitinib.

Inlyta 7 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 7 mg de axitinib.

Excipientes com efeito conhecido:

Inlyta 1 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 33,6 mg de lactose mono-hidratada.

Inlyta 3 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 35,3 mg de lactose mono-hidratada.

Inlyta 5 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 58,8 mg de lactose mono-hidratada.

Inlyta 7 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 82,3 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Inlyta 1 mg comprimidos revestidos por película
Comprimido revestido por película, oval, vermelho, com marcação “Pfizer” num dos lados e “1 XNB” no outro.

Inlyta 3 mg comprimidos revestidos por película
Comprimido revestido por película redondo, vermelho, com marcação “Pfizer” num dos lados e “3 XNB” no outro.

Inlyta 5 mg comprimidos revestidos por película
Comprimido revestido por película triangular, vermelho, com marcação “Pfizer” num dos lados e “5 XNB” no outro.

Inlyta 7 mg comprimidos revestidos por película
Comprimido revestido por película em forma de diamante, vermelho, com marcação “Pfizer” num dos lados e “7 XNB” no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Inlyta está indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma de células renais (CCR) avançado após a falência de tratamento prévio com sunitinib ou uma citocina.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Inlyta deve ser orientado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas.

Posologia

A dose recomendada de axitinib é 5 mg duas vezes por dia.

O tratamento deve continuar enquanto se observar benefício clínico ou até que ocorra toxicidade inaceitável que não possa ser controlada com medicamentos concomitantes ou ajustes posológicos.

Se o doente vomitar ou falhar uma dose, não deve tomar uma dose adicional. A próxima dose prescrita deve ser tomada à hora habitual.

Ajustes posológicos

Recomenda-se um aumento ou uma redução da dose com base na segurança e tolerabilidade individuais.

Os doentes que tolerem a dose inicial de axitinib de 5 mg duas vezes por dia sem nenhuma reação adversa > Grau 2 (i.e. sem reações adversas graves de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos [CTCAE] versão 3.0) durante duas semanas consecutivas podem ter a sua dose aumentada até 7 mg duas vezes por dia, a não ser que a pressão arterial do doente seja >150/90 mmHg ou se o doente estiver a receber terapêutica anti-hipertensiva. Subsequentemente, utilizando os mesmos critérios, os doentes que tolerem uma dose de axitinib de 7 mg duas vezes por dia podem ter a sua dose aumentada até um máximo de 10 mg duas vezes por dia.

O tratamento de algumas reações adversas pode requerer a interrupção temporária ou permanente e/ou uma redução da dose da terapêutica com axitinib (ver secção 4.4). Quando é necessária uma redução da dose, a dose de axitinib pode ser reduzida para 3 mg duas vezes por dia, e ainda para 2 mg duas vezes por dia.

Não é necessário um ajuste posológico com base na idade, raça, sexo ou peso corporal do doente.

Inibidores potentes do CYP3A4/5 concomitantes

A coadministração de axitinib com inibidores potentes do CYP3A4/5 pode aumentar as concentrações plasmáticas de axitinib (ver secção 4.5). Recomenda-se a seleção de um medicamento concomitante alternativo sem ou com um potencial inibidor do CYP3A4/5 mínimo.

Embora o ajuste posológico do axitinib não tenha sido estudado em doentes a receber inibidores potentes do CYP3A4/5, se for necessária a coadministração de um inibidor potente do CYP3A4/5, recomenda-se uma redução da dose do axitinib para aproximadamente metade da dose (por ex., a dose inicial deve ser reduzida de 5 mg duas vezes por dia para 2 mg duas vezes por dia). O tratamento de algumas reações adversas pode requerer a interrupção temporária ou permanente da terapêutica com axitinib (ver secção 4.4). Se se interromper a coadministração de um inibidor potente, deve considerar-se um regresso à dose de axitinib utilizada antes do início do inibidor potente do CYP3A4/5 (ver secção 4.5).

Indutores potentes do CYP3A4/5 concomitantes

A coadministração de axitinib com indutores potentes do CYP3A4/5 pode diminuir as concentrações plasmáticas de axitinib (ver secção 4.5). Recomenda-se a seleção de um medicamento concomitante alternativo sem ou com um potencial indutor do CYP3A4/5 mínimo.

Embora o ajuste posológico de axitinib não tenha sido estudado em doentes a receber indutores potentes do CYP3A4/5, se um indutor potente do CYP3A4/5 tiver que ser coadministrado, recomenda-se um aumento gradual da dose de axitinib. Tem sido notificado que a indução máxima com doses elevadas de indutores potentes do CYP3A4/5 é atingida numa semana de tratamento com o indutor. Se a dose de axitinib for aumentada, o doente deve ser monitorizado cuidadosamente em relação à toxicidade. O tratamento de algumas reações adversas pode requerer a interrupção temporária ou permanente e/ou redução da dose na terapêutica com axitinib (ver secção 4.4). Se se interromper a coadministração do indutor potente, a dose de axitinib deve voltar imediatamente à dose utilizada antes do início do indutor potente do CYP3A4/5 (ver secção 4.5).

Populações especiais

Idosos (≥65 anos)

Não é necessário ajuste posológico (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2). Virtualmente, não existem dados disponíveis relativamente ao tratamento com axitinib em doentes com depuração da creatinina <15 ml/min.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico quando se administra axitinib a doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh). É recomendada uma diminuição da dose quando se administra axitinib a doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) (por exemplo, a dose inicial deve ser reduzida de 5 mg duas vezes por dia para 2 mg duas vezes por dia). O axitinib não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) e não deve ser utilizado nesta população (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Inlyta em crianças e adolescentes <18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O axitinib é para uso oral. Os comprimidos devem ser tomados por via oral, duas vezes por dia, em intervalos de, aproximadamente, 12 horas, com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Devem ser engolidos inteiros com um copo de água.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acontecimentos de segurança específicos devem ser monitorizados antes do início do tratamento e, periodicamente, ao longo do tratamento com axitinib, como descrito abaixo.

Acontecimentos de insuficiência cardíaca

Em estudos clínicos com axitinib para o tratamento de doentes com CCR, foram notificados acontecimentos de insuficiência cardíaca (incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardiopulmonar, disfunção ventricular esquerda, fração de ejeção diminuída e disfunção ventricular direita) (ver secção 4.8).

Os sinais ou sintomas associados a insuficiência cardíaca devem ser periodicamente monitorizados ao longo do tratamento com axitinib. A gestão de acontecimentos de insuficiência cardíaca pode implicar a interrupção temporária ou a descontinuação permanente e/ou redução da dose da terapêutica com axitinib.

Hipertensão

Em estudos clínicos com axitinib para o tratamento de doentes com CCR, foi notificada hipertensão com muita frequência (ver secção 4.8).

Num estudo clínico controlado, a mediana do tempo de início da hipertensão (pressão arterial sistólica >150 mmHg ou pressão arterial diastólica >100 mmHg) foi durante o primeiro mês após o início do tratamento com axitinib e observaram-se aumentos de pressão arterial logo após 4 dias do início do tratamento com axitinib.

Antes de se iniciar o tratamento com axitinib a pressão arterial deve estar bem controlada. Os doentes devem ser monitorizados em relação à hipertensão e tratados, se necessário, com terapêutica anti-hipertensiva padrão. Em caso de hipertensão persistente, apesar da utilização de medicamentos anti-hipertensivos, a dose de axitinib deve ser reduzida. Para os doentes que desenvolvam hipertensão grave, o axitinib deve ser temporariamente interrompido e, assim que o doente esteja normotenso, deve recomeçar-se numa dose mais baixa. Se o axitinib for interrompido, os doentes a receber medicamentos anti-hipertensivos devem ser monitorizados quanto a sinais de hipotensão (ver secção 4.2).

Em caso de hipertensão arterial grave ou persistente e sintomas sugestivos de síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES) (ver abaixo), deve considerar-se a realização de uma ressonância magnética cerebral de diagnóstico.

Distúrbio da função tiroideia

Em estudos clínicos com axitinib para o tratamento de doentes com CCR, foram notificados acontecimentos de hipotiroidismo e, em menor grau, hipertiroidismo (ver secção 4.8).

A função tiroideia deve ser monitorizada antes do início e, periodicamente, durante o tratamento com axitinib. O hipotiroidismo ou hipertiroidismo devem ser tratados de acordo com a prática clínica padrão para manter o estado de eutiroidismo.

Acontecimentos embólicos e trombóticos arteriais

Em estudos clínicos com axitinib, foram notificados acontecimentos embólicos e trombóticos arteriais (incluindo acidente isquémico transitório, enfarte do miocárdio, acidente cerebrovascular e oclusão da artéria da retina) (ver secção 4.8).

O axitinib deve ser utilizado com precaução em doentes que estão em risco ou têm antecedentes destes acontecimentos. O axitinib não foi estudado em doentes que tiveram acontecimentos embólicos ou trombóticos arteriais nos 12 meses anteriores.

Acontecimentos embólicos e trombóticos venosos

Em estudos clínicos com axitinib, foram notificados acontecimentos embólicos e trombóticos venosos (incluindo embolismo pulmonar, trombose venosa profunda e trombose/oclusão da veia da retina) (ver secção 4.8).

O axitinib deve ser utilizado com precaução em doentes que estão em risco ou têm antecedentes destes acontecimentos. O axitinib não foi estudado em doentes que tiveram acontecimentos embólicos ou trombóticos venosos nos 6 meses anteriores.

Elevação da hemoglobina ou do hematócrito

Durante o tratamento com axitinib podem ocorrer aumentos da hemoglobina ou do hematócrito, consequência do aumento na quantidade de glóbulos vermelhos (ver secção 4.8, policitemia). Um aumento na quantidade de glóbulos vermelhos pode aumentar o risco de acontecimentos embólicos e trombóticos.

A hemoglobina ou o hematócrito devem ser monitorizados antes do início e, periodicamente, durante o tratamento com axitinib. Se a hemoglobina ou o hematócrito se elevarem acima dos níveis normais, os doentes devem ser tratados de acordo com a prática clínica padrão para diminuir a hemoglobina ou o hematócrito para níveis aceitáveis.

Hemorragia

Em estudos clínicos com axitinib foram notificados acontecimentos hemorrágicos (ver secção 4.8).

O axitinib não foi estudado em doentes com evidência de metástases cerebrais não tratadas ou hemorragias gastrointestinais ativas recentes, e não deve ser utilizado nesses doentes. Se qualquer hemorragia necessitar de intervenção médica, a administração de axitinib deve ser temporariamente interrompida.

Aneurismas e dissecções das artérias

A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou historial de aneurisma, antes de se iniciar a terapêutica com Inlyta.

Perfuração gastrointestinal e formação de fistula

Em estudos clínicos com axitinib foram notificadas situações de perfuração gastrointestinal e fistulas (ver secção 4.8).

Devem monitorizar-se periodicamente os sintomas de perfuração gastrointestinal ou fistula durante o tratamento com axitinib.

Complicações na cicatrização de feridas

Não foram realizados estudos formais sobre o efeito de axitinib na cicatrização de feridas.

O tratamento com axitinib deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes de uma cirurgia programada. A decisão de retomar a terapêutica com axitinib após a cirurgia deverá ser feita com base na avaliação clínica da cicatrização adequada da ferida.

Síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES)

Em estudos clínicos com axitinib foram notificadas situações de PRES (ver secção 4.8).

A PRES é um distúrbio neurológico que se pode apresentar através de cefaleias, convulsões, letargia, confusão, cegueira e outros distúrbios neurológicos e visuais. Pode existir hipertensão ligeira a grave. É necessária uma ressonância magnética para confirmação do diagnóstico de PRES. Em doentes com sinais ou sintomas de PRES, o axitinib deve ser interrompido temporariamente ou descontinuado permanentemente. A segurança de reiniciar a terapêutica com axitinib em doentes que já tiveram anteriormente PRES não é conhecida.

Proteinúria

Em estudos clínicos com axitinib, foi notificada proteinúria, incluindo a de gravidade de Graus 3 e 4 (ver secção 4.8).

Recomenda-se que a proteinúria seja monitorizada antes do início e, periodicamente, durante o tratamento com axitinib. Para os doentes que desenvolvam proteinúria moderada a grave, deve reduzir-se a dose ou interromper temporariamente o tratamento com axitinib (ver secção 4.2). O axitinib deve ser descontinuado se o doente desenvolver síndrome nefrótica.

Reações adversas relacionadas com o fígado

Num estudo clínico controlado com axitinib para o tratamento de doentes com CCR, foram notificadas reações adversas relacionadas com o fígado. As reações adversas relacionadas com o fígado notificadas com maior frequência incluíram aumentos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubinemia (ver secção 4.8). Não se observaram elevações simultâneas da ALT (>3 vezes o limite superior normal [LSN]) e da bilirrubina (>2 vezes o LSN).

Num estudo clínico de determinação de dose, observaram-se elevações simultâneas da ALT (12 vezes o LSN) e da bilirrubina (2,3 vezes o LSN), consideradas como hepatotoxicidade relacionada com o fármaco, num doente que recebeu axitinib numa dose inicial de 20 mg duas vezes por dia (4 vezes a dose inicial recomendada).

Os testes da função hepática devem ser monitorizados antes do início e, periodicamente, durante o tratamento com axitinib.

Compromisso hepático

Em estudos clínicos com axitinib, a exposição sistémica ao axitinib foi aproximadamente 2 vezes superior em indivíduos com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) quando comparados com indivíduos com função hepática normal. Recomenda-se uma diminuição da dose quando se administra axitinib a doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) (ver secção 4.2).

O axitinib não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) e não deve ser utilizado nesta população.

Idosos (≥ 65 anos) e raça

Num estudo clínico controlado com axitinib para o tratamento de doentes com CCR, 34% dos doentes tratados com axitinib tinham idade ≥ 65 anos. A maioria dos doentes era de raça branca (77%) ou asiática (21%). Embora não se possa excluir uma maior sensibilidade para desenvolver reações adversas em alguns doentes idosos e doentes asiáticos, no global, não foram observadas diferenças relevantes na segurança e eficácia do axitinib entre doentes com idade ≥ 65 anos e doentes não idosos, e entre doentes de raça branca e doentes de outras raças.

Não é necessário ajuste posológico com base na idade do doente ou na raça (ver secção 4.2 e 5.2).

Lactose

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Dados *in vitro* indicam que o axitinib é metabolizado principalmente pelo CYP3A4/5 e, em menor grau, pelo CYP1A2, CYP2C19 e pela uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) 1A1.

Inibidores do CYP3A4/5

A administração de cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4/5, numa dose de 400 mg uma vez por dia durante 7 dias, aumentou a área sob a curva (AUC) média 2 vezes e a C_{max} 1,5 vezes de uma dose oral única de 5 mg de axitinib em voluntários saudáveis. A coadministração de axitinib com inibidores potentes do CYP3A4/5 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina) pode aumentar as concentrações plasmáticas de axitinib. O sumo de toranja também pode aumentar as concentrações plasmáticas do axitinib. Recomenda-se a seleção de medicamentos concomitantes sem ou com um potencial inibidor do CYP3A4/5 mínimo. Se for necessária a coadministração de um inibidor potente do CYP3A4/5, recomenda-se um ajuste posológico do axitinib (ver secção 4.2).

Inibidores do CYP1A2 e do CYP2C19

O CYP1A2 e o CYP2C19 constituem vias menores (<10%) no metabolismo do axitinib. O efeito de inibidores potentes destas isoenzimas na farmacocinética do axitinib não foi estudado. Em doentes a tomar inibidores potentes destas isoenzimas, deve-se tomar precaução devido ao risco de concentrações plasmáticas de axitinib aumentadas.

Indutores do CYP3A4/5

A administração de rifampicina, um indutor potente do CYP3A4/5, numa dose de 600 mg uma vez por dia durante 9 dias, reduziu a AUC média em 79% e a C_{max} em 71% de uma dose única de 5 mg de axitinib em voluntários saudáveis.

A coadministração de axitinib com indutores potentes do CYP3A4/5 (por exemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e *Hypericum perforatum* [erva de São João]) pode diminuir as concentrações plasmáticas do axitinib. Recomenda-se a seleção de medicamentos concomitantes sem ou com um potencial indutor do CYP3A4/5 mínimo. Se for necessária a coadministração de um indutor potente do CYP3A4/5, recomenda-se um ajuste posológico do axitinib (ver secção 4.2).

Estudos *in vitro* da inibição e indução do CYP e UGT

Estudos *in vitro* indicaram que o axitinib nas concentrações plasmáticas terapêuticas não inibe o CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ou UGT1A1.

Estudos *in vitro* indicaram que o axitinib tem potencial para inibir o CYP1A2. Como tal, a coadministração do axitinib com substratos do CYP1A2 pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas dos substratos do CYP1A2 (por exemplo, teofilina).

Estudos *in vitro* indicaram também que o axitinib tem potencial para inibir o CYP2C8. Contudo, a coadministração do axitinib com paclitaxel, um conhecido substrato do CYP2C8, não resultou no aumento das concentrações plasmáticas do paclitaxel em doentes com cancro avançado, indicando a falta de inibição clínica do CYP2C8.

Estudos *in vitro* em hepatócitos humanos indicaram também que o axitinib não induz o CYP1A1, CYP1A2, ou CYP3A4/5. Como tal, não se espera que a coadministração de axitinib reduza a concentração plasmática de substratos do CYP1A1, CYP1A2 ou do CYP3A4/5 coadministrados *in vivo*.

Estudos *in vitro* com glicoproteína P

Estudos *in vitro* indicaram que o axitinib inibe a glicoproteína P. Contudo, não se espera que o axitinib iniba a glicoproteína P em concentrações plasmáticas terapêuticas. Como tal, não se espera que a coadministração de axitinib aumente as concentrações plasmáticas da digoxina, ou de outros substratos da glicoproteína P, *in vivo*.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de axitinib em mulheres grávidas. Com base nas propriedades farmacológicas do axitinib, este pode causar lesões fetais quando administrado a mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva incluindo malformações (ver secção 5.3). O axitinib não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que a condição clínica da mulher exija tratamento com este medicamento.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante, e até 1 semana após o tratamento.

Amamentação

Desconhece-se se o axitinib é excretado no leite humano. Não se pode excluir o risco para o lactente em amamentação. O axitinib não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Com base nos achados não clínicos, o axitinib tem o potencial para afetar a função reprodutiva e a fertilidade em humanos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de axitinib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser avisados que podem sentir tonturas e/ou fadiga durante o tratamento com axitinib.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os seguintes riscos, incluindo as ações apropriadas a tomar, são discutidos mais detalhadamente na secção 4.4: acontecimentos de insuficiência cardíaca, hipertensão, distúrbio da função tiroideia, acontecimentos tromboembólicos arteriais, acontecimentos tromboembólicos venosos, elevação da hemoglobina ou do hematócrito, hemorragia, perfuração gastrointestinal e formação de fístula, complicações na cicatrização de feridas, PRES, proteinúria e elevação das enzimas hepáticas.

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) observadas após o tratamento com axitinib foram diarreia, hipertensão, fadiga, diminuição do apetite, náuseas, diminuição do peso, disfonia, síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar (mão-pé), hemorragia, hipotiroidismo, vômitos, proteinúria, tosse e obstipação.

Lista das reações adversas em formato tabelar

A tabela 1 apresenta as reações adversas notificadas num conjunto de dados agrupados de 672 doentes que receberam axitinib em estudos clínicos para o tratamento de doentes com CCR (ver secção 5.1). As reações adversas pós-comercialização identificadas em estudos clínicos também foram incluídas.

As reações adversas estão listadas por classe de sistemas de órgãos, categoria de frequência e nível de gravidade. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). A base de dados de segurança atual do axitinib é demasiadamente pequena para a deteção de reações adversas raras e muito raras.

As categorias foram atribuídas com base nas frequências absolutas nos dados dos estudos clínicos agrupados. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas com a mesma frequência apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas notificadas em estudos CCR em doentes que receberam axitinib (N = 672)

Classe de sistema de órgãos	Categoria de frequência	Reações adversas ^a	Todos os Graus ^b %	Grau 3 ^b %	Grau 4 ^b %
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Anemia	6,3	1,2	0,4
		Trombocitopenia	1,6	0,1	0
		Policitemia ^c	1,5	0,1	0
	Pouco frequentes	Neutropenia	0,3	0,1	0
		Leucopenia	0,4	0	0
Doenças endócrinas	Muito frequentes	Hipotiroidismo ^c	24,6	0,3	0
	Frequentes	Hipertiroidismo ^c	1,6	0,1	0,1
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Diminuição do apetite	39,0	3,6	0,3
	Frequentes	Desidratação	6,7	3,1	0,3
		Hipercalcemia	2,7	1,2	0,1
		Hipercalcemia	2,2	0,1	0,3
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias	16,2	0,7	0
		Disgeusia	11,5	0	0
	Frequentes	Tonturas	9,1	0,6	0
	Pouco frequentes	Síndrome de encefalopatia reversível posterior ^e	0,3	0,1	0
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Acufenos	3,1	0	0
Doenças cardíacas	Frequentes	Acontecimentos de insuficiência cardíaca ^{c, d, f}	1,8	0,3	0,7
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão ^g	51,2	22,0	1,0
		Hemorragia ^{c, d, h}	25,7	3,0	1,0
	Frequentes	Acontecimentos embólicos e trombóticos venosos ^{c, d, i}	2,8	0,9	1,2
		Acontecimentos embólicos e trombóticos arteriais ^{c, d, j}	2,8	1,2	1,3
	Desconhecido	Aneurismas e dissecções das artérias ^d	-	-	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Dispneia ^d	17,1	3,6	0,6
		Tosse	20,4	0,6	0
		Disfonia	32,7	0	0,1
	Frequentes	Dor orofaríngea	7,4	0	0

Classe de sistema de órgãos	Categoria de frequência	Reações adversas ^a	Todos os Graus ^b %	Grau 3 ^b %	Grau 4 ^b %
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia	55,4	10,1	0,1
		Vômitos	23,7	2,7	0,1
		Náuseas	33,0	2,2	0,1
		Dor abdominal	14,7	2,5	0,3
		Obstipação	20,2	1,0	0
		Estomatite	15,5	1,8	0
		Dispepsia	11,2	0,1	0
	Frequentes	Dor abdominal alta	9,4	0,9	0
		Flatulência	4,5	0	0
		Hemorroidas	3,3	0	0
		Glossodinia	2,8	0	0
Perfuração gastrointestinal e fístula ^{c, k}		1,9	0,9	0,3	
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hiperbilirrubinemia	1,3	0,1	0,1
		Colecistite ⁿ	1,0	0,6	0,1
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Eritrodisestesia palmar-plantar (síndrome mão-pé)	32,1	7,6	0
		Erupção cutânea	14,3	0,1	0
		Pele seca	10,1	0,1	0
	Frequentes	Prurido	6,0	0	0
		Eritema	3,7	0	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia	17,7	1,9	0,3
	Frequentes	Dor nas extremidades	14,1	1,0	0,3
	Frequentes	Mialgia	8,2	0,6	0,1
Doenças renais e urinárias	Muito frequentes	Proteinúria ^l	21,1	4,8	0,1
	Frequentes	Insuficiência renal ^m	1,6	0,9	0,1
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga	45,1	10,6	0,3
		Astenia ^d	13,8	2,8	0,3
		Inflamação das mucosas	13,7	1,0	0
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Diminuição do peso	32,7	4,9	0
	Frequentes	Aumento da lipase	3,7	0,7	0,7
		Aumento da alanina aminotransferase	6,5	1,2	0
		Aumento da amilase	3,4	0,6	0,4
		Aumento do aspartato aminotransferase	6,1	1,0	0
		Aumento da fosfatase alcalina	4,8	0,3	0
		Aumento da creatinina	5,7	0,4	0
Aumento da hormona estimulante da tireoide	7,9	0	0		

^a As reações adversas são emergentes do tratamento, todas relativas à frequência de causalidade.

^b Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Câncer, Versão 3.0

^c Ver secção Descrição das reações adversas selecionadas.

^d Foram notificados casos fatais (Grau 5).

^e Incluindo leucoencefalopatia

^f Incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardiopulmonar, fração de ejeção diminuída, disfunção ventricular esquerda e disfunção ventricular direita.

^g Incluindo hipertensão arterial acelerada, tensão arterial aumentada, hipertensão e crise hipertensiva.

^h Incluindo tempo parcial de tromboplastina activado prolongado, hemorragia anal, hemorragia arterial, presença de sangue na urina, hemorragia do sistema nervoso central, hemorragia cerebral, duração de coagulação prolongada, hemorragia da conjuntiva, contusão, diarreia hemorrágica, hemorragia uterina disfuncional, epistaxis, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, sangramento gengival, hematemesa, hematoquezia, hematócrito diminuído, hematoma, hematuria, hemoglobina diminuída, hemoptise, hemorragia, hemorragia da artéria coronária, hemorragia do trato urinário, hemorragia hemorroidária, hemostase, tendência aumentada para contusões, relação internacional normalizada aumentada, hemorragia gastrointestinal baixa, melena, petéquias, hemorragia faríngea, tempo de protrombina prolongado, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia retal, número de eritrócitos diminuído, hemorragia renal, hemorragia esclerótica, hematocele escrotal, hematoma esplênico, hemorragia filiforme, hemorragia subaracnóide, hemorragia na língua, hemorragia gastrointestinal alta e hemorragia vaginal.

ⁱ Incluindo síndrome de Budd-Chiari, trombose venosa profunda, trombose da veia jugular, trombose venosa pélvica, embolismo pulmonar, oclusão da veia da retina, trombose da veia da retina, trombose da veia subclávia, trombose venosa e flebotrombose dos membros.

^j Incluindo enfarte agudo do miocárdio, embolia, enfarte do miocárdio, oclusão da artéria da retina e acidente isquémico transitório.

^k Perfuração gastrointestinal e fistula incluem os seguintes termos preferenciais: abscesso abdominal, abscesso anal, fistula anal, fistula, fuga de anastomose gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, perfuração do intestino grosso, fistula esofagobrônquica e peritonite.

^l Proteinúria inclui os seguintes termos preferenciais: proteína na urina, presença de proteína na urina e proteinúria.

^m Incluindo insuficiência renal aguda

ⁿ Colecistite inclui Colecistite aguda, Colecistite, Colecistite infecciosa

Descrição das reações adversas selecionadas

Acontecimentos de insuficiência cardíaca (ver secção 4.4)

Num estudo clínico controlado com axitinib (N = 359) para o tratamento de doentes com CCR foram notificados acontecimentos de insuficiência cardíaca em 1,7% dos doentes a receber axitinib, incluindo insuficiência cardíaca (0,6%), insuficiência cardiopulmonar (0,6%), disfunção ventricular esquerda (0,3%) e disfunção ventricular direita (0,3%). Foram notificadas reações adversas de insuficiência cardíaca de Grau 4 em 0,6% dos doentes a receber axitinib. Foi notificada insuficiência cardíaca fatal em 0,6% dos doentes a receber axitinib.

Em estudos em monoterapia com axitinib (N = 672) para o tratamento de doentes com CCR, foram notificados acontecimentos de insuficiência cardíaca (incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardiopulmonar, disfunção ventricular esquerda, fração de ejeção diminuída e disfunção ventricular direita) em 1,8% dos doentes a receber axitinib. Foram notificados acontecimentos de insuficiência cardíaca de Grau 3/4 em 1,0% dos doentes e acontecimentos de insuficiência cardíaca fatal em 0,3% dos doentes a receber axitinib.

Distúrbio da função tiroideia (ver secção 4.4)

Num estudo clínico controlado com axitinib para o tratamento de doentes com CCR, foi notificado hipotiroidismo em 20,9% dos doentes e hipertiroidismo em 1,1% dos doentes. Foi notificado um aumento da hormona estimulante da tiroide (TSH) como uma reação adversa em 5,3% dos doentes a receber axitinib. Durante avaliações laboratoriais de rotina, em doentes que tinham TSH <5 µU/ml antes do tratamento, ocorreram elevações da TSH para ≥10 µU/ml em 32,2% dos doentes a receber axitinib.

Em estudos clínicos agrupados com axitinib (N = 672) para o tratamento de doentes com CCR, foi notificado hipotireoidismo em 24,6% dos doentes a receber axitinib. O hipertireoidismo foi notificado em 1,6% dos doentes a receber axitinib.

Acontecimentos embólicos e trombóticos venosos (ver secção 4.4)

Num estudo clínico controlado com axitinib para o tratamento de doentes com CCR, foram notificadas reações adversas embólicas e trombóticas venosas em 3,9% dos doentes a receber axitinib, incluindo embolia pulmonar (2,2%), oclusão/trombose da veia da retina (0,6%) e trombose venosa profunda (0,6%). Foram notificadas reações adversas embólicas e trombóticas venosas de Grau 3/4 em 3,1% dos doentes a receber axitinib. Foi notificada embolia pulmonar fatal num doente (0,3%) a receber axitinib.

Em estudos clínicos agrupados com axitinib (N = 672) para o tratamento de doentes com CCR, foram notificados acontecimentos embólicos e trombóticos venosos em 2,8% dos doentes a receber axitinib. Foram notificados acontecimentos embólicos e trombóticos venosos de Grau 3 em 0,9% dos doentes. Foram notificados acontecimentos embólicos e trombóticos venosos de Grau 4 em 1,2% dos doentes. Foram notificados acontecimentos embólicos e trombóticos venosos fatais em 0,1% dos doentes a receber axitinib.

Acontecimentos embólicos e trombóticos arteriais (ver secção 4.4)

Num estudo clínico controlado com axitinib para o tratamento de doentes com CCR, foram notificadas reações adversas embólicas e trombóticas arteriais em 4,7% dos doentes a receber axitinib, incluindo enfarte do miocárdio (1,4%), acidente isquémico transitório (0,8%) e acidente cerebrovascular (0,6%). Foram notificadas reações adversas embólicas e trombóticas arteriais de Grau 3/4 em 3,3% dos doentes a receber axitinib. Foi notificado um enfarte agudo do miocárdio e um acidente cerebrovascular fatal, cada um num doente (0,3%). Em estudos de monoterapia com axitinib (N = 850), foram notificadas reações adversas embólicas e trombóticas arteriais (incluindo acidente isquémico transitório, enfarte do miocárdio e acidente cerebrovascular) em 5,3% dos doentes a receber axitinib.

Em estudos clínicos agrupados com axitinib (N = 672) para o tratamento de doentes com CCR, foram notificados acontecimentos embólicos e trombóticos arteriais em 2,8% dos doentes a receber axitinib. Foram notificados acontecimentos embólicos e trombóticos arteriais de Grau 3 em 1,2% dos doentes. Foram notificados acontecimentos embólicos e trombóticos arteriais de Grau 4 em 1,3% dos doentes. Foram notificados acontecimentos embólicos e trombóticos arteriais fatais em 0,3% dos doentes a receber axitinib.

Policitemia (ver Elevação da hemoglobina ou do hematócrito na secção 4.4)

Num estudo clínico controlado com axitinib para o tratamento de doentes com CCR, foi notificada policitemia em 1,4% dos doentes a receber axitinib. Avaliações laboratoriais de rotina detetaram hemoglobina elevada acima do LSN em 9,7% dos doentes a receber axitinib. Em quatro estudos clínicos com axitinib para o tratamento de doentes com CCR (N = 537) foi observada hemoglobina elevada acima do LSN em 13,6% a receber axitinib.

Em estudos clínicos agrupados com axitinib (N = 672) para o tratamento de doentes com CCR, foi notificada policitemia em 1,5% dos doentes a receber axitinib.

Hemorragia (ver secção 4.4)

Num estudo clínico controlado com axitinib para o tratamento de doentes com CCR, que excluiu doentes com metástases cerebrais não tratadas, foram notificadas reações adversas hemorrágicas em 21,4% dos doentes a receber axitinib. As reações adversas hemorrágicas em doentes tratados com axitinib incluem epistaxis (7,8%), hematúria (3,6%), hemoptise (2,5%), hemorragia retal (2,2%), sangramento gengival (1,1%), hemorragia gástrica (0,6%), hemorragia cerebral (0,3%) e hemorragia gastrointestinal baixa (0,3%). Foram notificadas reações adversas hemorrágicas de Grau ≥ 3 em 3,1% dos doentes a receber axitinib (incluindo hemorragia cerebral, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal baixa e hemoptise). Foi notificada hemorragia fatal num doente (0,3%) a receber

axitinib (hemorragia gástrica). Em estudos de monoterapia com axitinib (N = 850), foi notificada hemoptise em 3,9% dos doentes; foi notificada hemotipse de Grau ≥ 3 em 0,5% dos doentes.

Em estudos clínicos agrupados com axitinib (N = 672) para o tratamento de doentes com CCR, foram notificados acontecimentos hemorrágicos em 25,7% dos doentes a receber axitinib. Foram notificadas reações adversas hemorrágicas de Grau 3 em 3% dos doentes. Foram notificadas reações adversas hemorrágicas de Grau 4 em 1% dos doentes e foi notificada hemorragia fatal em 0,4% dos doentes a receber axitinib.

Perfuração gastrointestinal e formação de fistula (ver secção 4.4)

Num estudo clínico controlado com axitinib para o tratamento de doentes com CCR, foram notificados eventos do tipo perfuração gastrointestinal em 1,7% dos doentes a receber axitinib, incluindo fistula anal (0,6%), fistula (0,3%) e perfuração gastrointestinal (0,3%). Em estudos de monoterapia com axitinib (N = 850), foram notificados eventos do tipo perfuração gastrointestinal em 1,9% dos doentes e perfuração gastrointestinal fatal num doente (0,1%).

Em estudos clínicos agrupados com axitinib (N = 672) para o tratamento de doentes com CCR, foram notificadas perfuração gastrointestinal e fistula em 1,9% dos doentes a receber axitinib.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para a sobredosagem com axitinib.

Num estudo clínico controlado com axitinib para o tratamento de doentes com CCR, um doente inadvertidamente recebeu uma dose de 20 mg duas vezes por dia durante 4 dias e apresentou tonturas (Grau 1).

Num estudo clínico de determinação de dose com axitinib, indivíduos que receberam doses iniciais de 10 mg duas vezes por dia ou 20 mg duas vezes por dia apresentaram reações adversas que incluíram hipertensão, convulsões associadas à hipertensão e hemoptise fatal.

Em casos em que se suspeite de sobredosagem, o axitinib deve ser suspenso e deve ser instituído tratamento de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, código ATC: L01XE17

Mecanismo de ação

O axitinib é um inibidor potente e seletivo da tirosina cinase dos recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Estes recetores estão implicados na angiogénese patológica, no crescimento tumoral e na progressão metastática do cancro. Foi demonstrado que o axitinib inibe fortemente a proliferação e sobrevivência das células endoteliais mediada pelo VEGF. O axitinib inibiu a fosforilação do VEGFR-2 numa vascularização tumoral de xenoenxertos que exprimiam o alvo *in vivo* e produziu atraso do crescimento tumoral, regressão e inibição de metástases em muitos modelos experimentais de cancro.

Efeito no intervalo QTc

Num estudo aleatorizado, de 2-braços cruzado, foi administrada uma dose oral única de axitinib (5 mg) a 35 indivíduos saudáveis na ausência e na presença de 400 mg de cetoconazol durante 7 dias. Os resultados deste estudo indicaram que exposições plasmáticas a axitinib até duas vezes superior aos níveis terapêuticos esperados após uma dose de 5 mg, não produziu um prolongamento do intervalo QT clinicamente significativo.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e a eficácia do axitinib foram avaliadas num estudo de Fase 3, multicêntrico, aberto, aleatorizado. Doentes (N = 723) com CCR avançado cuja doença progrediu durante ou após o tratamento com uma terapêutica sistémica anterior, incluindo regimes contendo sunitinib, bevacizumab, temsirolimus ou citocina, foram aleatoriamente selecionados (1:1) para receber axitinib (N = 361) ou sorafenib (N = 362). O parâmetro de avaliação final principal, sobrevivência livre de progressão (PFS), foi avaliado usando uma revisão central independente e em ocultação. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram taxa de resposta objetiva (ORR) e sobrevivência global (OS).

Dos doentes recrutados neste estudo, 389 doentes (53,8%) tinham recebido uma terapêutica anterior baseada no sunitinib, 251 doentes (34,7%) tinham recebido uma terapêutica anterior baseada na citocina (interleucina-2 ou interferão alfa), 59 doentes (8,2%) tinham recebido uma terapêutica anterior baseada no bevacizumab e 24 doentes (3,3%) tinham recebido uma terapêutica anterior baseada no temsirolimus. As características iniciais demográficas e da doença eram similares entre os grupos de axitinib e sorafenib no que diz respeito à idade, sexo, raça, estado de performance segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), região geográfica e tratamento anterior.

Na população de doentes global e nos dois subgrupos principais (tratamento anterior com sunitinib e tratamento anterior com citocina), existiu uma vantagem estatisticamente significativa do axitinib sobre o sorafenib para o parâmetro de avaliação primário do PFS (ver Tabela 2 e Figuras 1, 2 e 3). A magnitude do efeito mediano PFS foi diferente nos subgrupos por terapêutica anterior. Dois dos subgrupos foram muito reduzidos para fornecerem resultados fiáveis (tratamento anterior com temsirolimus ou tratamento anterior com bevacizumab). Não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os braços, na sobrevivência global, na população global ou nos subgrupos por terapêutica anterior.

Tabela 2. Resultados de eficácia

Parâmetros de avaliação finais/ população em estudo	axitinib	sorafenib	HR (95% IC)	Valor-p
ITT Global	N = 361	N = 362		
PFS Mediana ^{a,b} em meses (95% IC)	6,8 (6,4, 8,3)	4,7 (4,6, 6,3)	0,67 (0,56, 0,81)	<0,0001 ^c
OS Mediana ^d em meses (95% IC)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (95% IC)	19,4 (15,4, 23,9)	9,4 (6,6, 12,9)	2,06 ^f (1,41, 3,00)	0,0001 ^g
Tratamento anterior com sunitinib	N = 194	N = 195		
PFS Mediana ^{a,b} em meses (95% IC)	4,8 (4,5, 6,5)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,58, 0,94)	0,0063 ^h
OS Mediana ^d em meses (95% IC)	15,2 (12,8, 18,3)	16,5 (13,7, 19,2)	1,0 (0,78, 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (95% IC)	11,3 (7,2, 16,7)	7,7 (4,4, 12,4)	1,48 ^f (0,79, 2,75)	NS
Tratamento anterior com citocina	N = 126	N = 125		
PFS Mediana ^{a,b} em meses (95% IC)	12,0 (10,1, 13,9)	6,6 (6,4, 8,3)	0,52 (0,38, 0,72)	< 0,0001 ^h
OS Mediana ^d em meses (95% IC)	29,4 (24,5, NE)	27,8 (23,1, 34,5)	0,81 (0,56, 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (95% IC)	32,5 (24,5, 41,5)	13,6 (8,1, 20,9)	2,39 ^f (1,43-3,99)	0,0002 ⁱ

IC = Intervalo de confiança, HR = Taxa de risco (*Hazard ratio*) (axitinib/sorafenib); ITT: Intenção de tratar; NE: não estimável; NS: não estatisticamente significativo; ORR: Taxa de resposta objetiva; OS: Sobrevida global; PFS: Sobrevida livre de progressão.

^a Tempo desde a aleatorização até à progressão ou morte devido a qualquer causa, seja qual for que ocorra primeiro. Data de *cutoff*: 03 junho 2011.

^b Avaliado por revisão radiológica independente de acordo com *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST).

^c Valor p unilateral do teste *log-rank* do tratamento estratificado pelo estado de performance segundo o ECOG e terapêutica anterior.

^d Data de *cutoff*: 01 novembro 2011.

^e Data de *cutoff*: 31 agosto 2010.

^f O rácio do risco é usado para ORR. Um rácio de risco >1 é indicativo de uma maior probabilidade de resposta no braço do axitinib; um rácio de risco <1 é indicativo de uma maior probabilidade de resposta no braço do sorafenib.

^g O valor p unilateral do teste de Cochran-Mantel-Haenszel do tratamento estratificado pelo estado de performance segundo o ECOG e terapêutica anterior.

^h Valor p unilateral do teste *log-rank* do tratamento estratificado pelo estado de performance segundo o ECOG.

ⁱ O valor p unilateral do teste de Cochran-Mantel-Haenszel do tratamento estratificado pelo estado de performance segundo o ECOG.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por avaliação independente para a população global

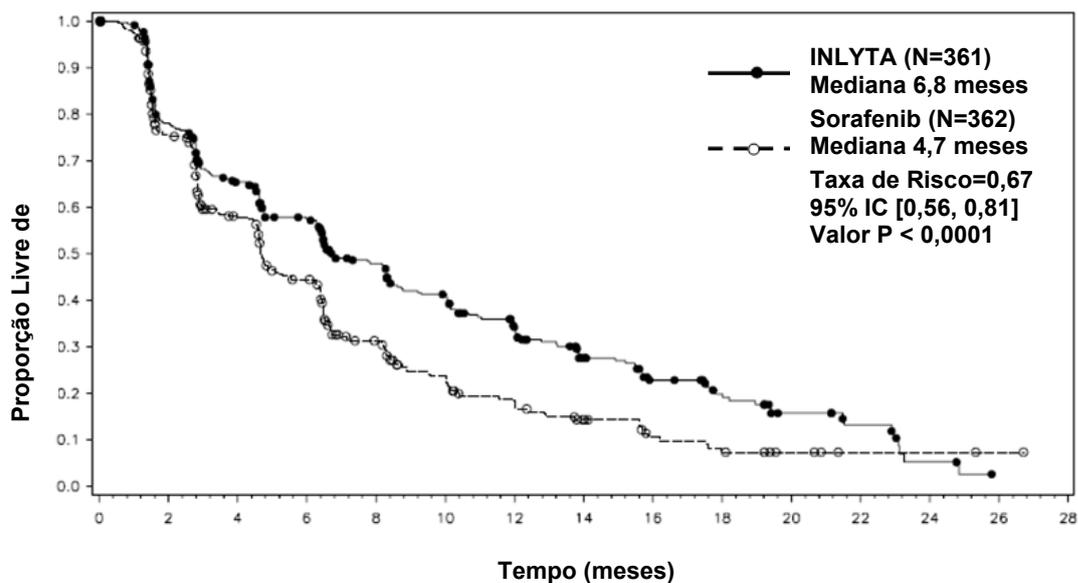


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por avaliação independente para o subgrupo de sunitinib anterior

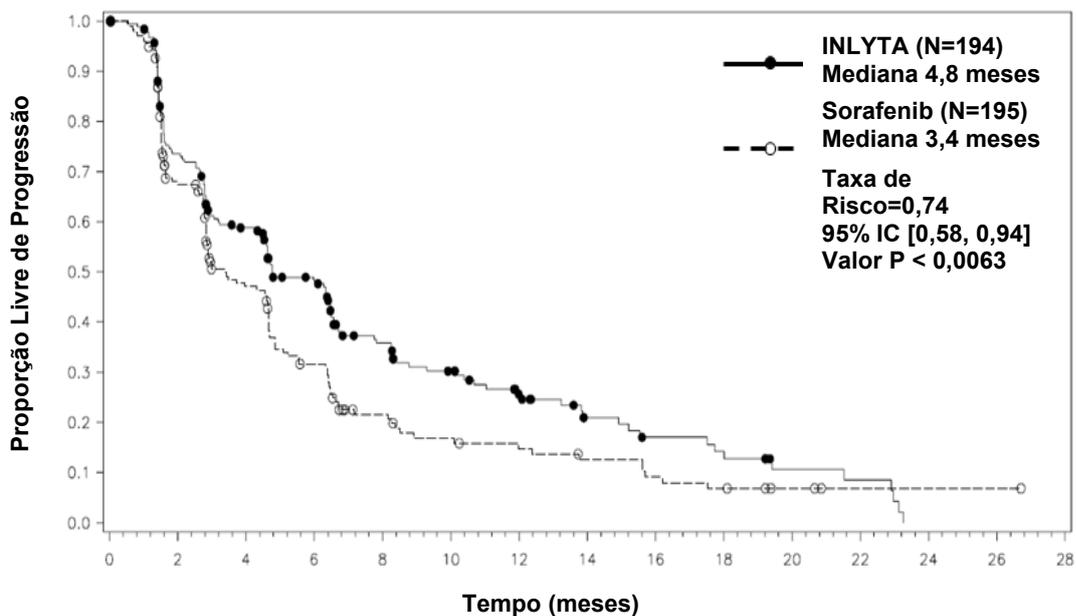
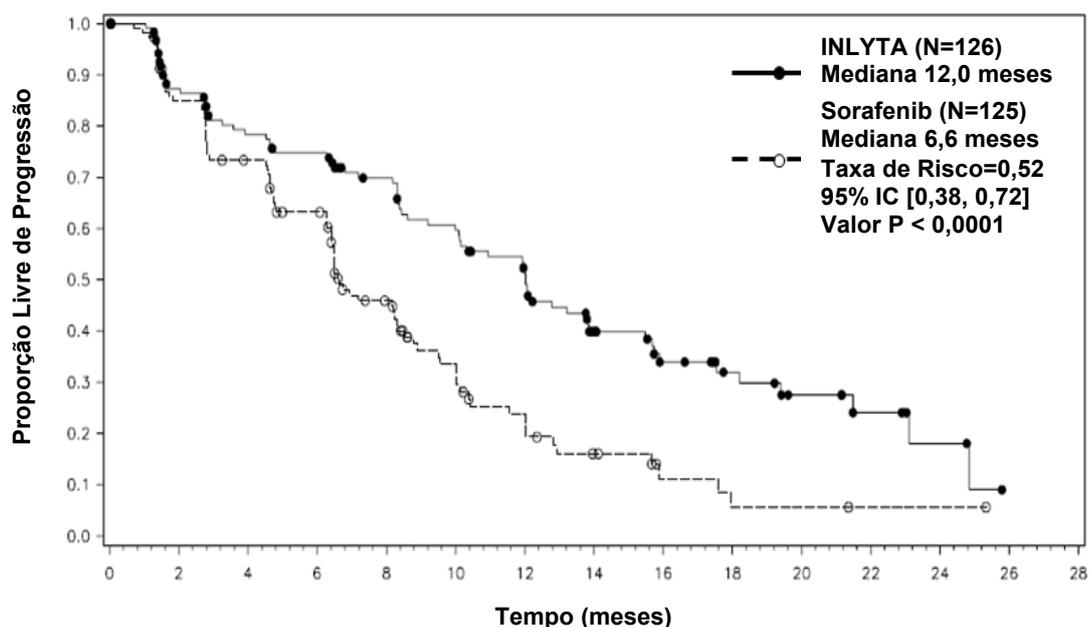


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por avaliação independente para o subgrupo de citocina anterior



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos, em todos os subgrupos da população pediátrica no carcinoma da pélvis renal e do rim (excluindo nefroblastoma, nefroblastomatose, sarcoma das células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma medular renal e tumor rabdóide do rim) (ver secção 4.2 para informações sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral de comprimidos de axitinib, a biodisponibilidade absoluta média é de 58% comparativamente à administração intravenosa. A semivida plasmática do axitinib varia entre 2,5 a 6,1 horas. Doses de axitinib de 5 mg duas vezes por dia resultaram numa acumulação inferior a 2 vezes comparativamente à administração de uma dose única. Com base na semivida curta do axitinib, o estado estacionário é esperado no período de 2 a 3 dias após a dose inicial.

Absorção e distribuição

Concentrações plasmáticas máximas de axitinib são normalmente atingidas até 4 horas após a administração oral de axitinib com uma mediana da T_{max} a variar entre 2,5 a 4,1 horas. A administração de axitinib com uma refeição moderada em gorduras resultou numa exposição 10% menor quando comparada com um jejum noturno. Uma refeição rica em calorias e gorduras resultou numa exposição 19% maior quando comparada com um jejum noturno. O axitinib pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

A C_{max} e AUC médias aumentaram proporcionalmente com doses de axitinib que variaram entre 5 e 10 mg. A ligação do axitinib às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* é superior a 99% com ligação preferencial à albumina e ligação moderada à α_1 -glicoproteína ácida. Na dose diária de 5 mg duas vezes por dia na presença de alimentos, a concentração plasmática máxima média geométrica e AUC às 24 horas foram de 27,8 ng/ml e 265 ng.h/ml, respetivamente, em doentes com CCR avançado. A depuração oral média geométrica e o volume de distribuição aparente foram de 38 l/h e 160 l, respetivamente.

Biotransformação e eliminação

O axitinib é metabolizado principalmente no fígado pelo CYP3A4/5 e em menor extensão pelo CYP1A2, CYP2C19 e UGT1A1.

Após a administração oral de uma dose radioativa de 5 mg de axitinib, 30-60% da radioatividade foi recuperada nas fezes e 23% da radioatividade foi recuperada na urina. O axitinib inalterado, contabilizando 12% da dose, foi o maior componente identificado nas fezes. O axitinib inalterado não foi detetado na urina; os metabolitos ácido carboxílico e sulfóxido contabilizaram a maioria da radioatividade na urina. No plasma, o metabolito N-glucuronido representou o componente radioativo predominante (50% da radioatividade em circulação) e o axitinib inalterado e o metabolito sulfóxido contabilizaram, cada, aproximadamente 20% da radioatividade em circulação.

Os metabolitos sulfóxido e N-glucuronido mostram aproximadamente 400 vezes menos e 8000 vezes menos potência *in vitro*, respetivamente, em relação a VEGFR-2, comparativamente ao axitinib.

Populações especiais

Idosos, sexo e raça

Análises farmacocinéticas populacionais em doentes com cancro avançado (incluindo CCR avançado) e voluntários saudáveis indicam que não existem efeitos clinicamente relevantes de idade, sexo, peso corporal, raça, função renal, genótipo UGT1A1 ou genótipo CYP2C19.

População pediátrica

O axitinib não foi estudado em doentes <18 anos de idade.

Compromisso hepático

Dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o axitinib é principalmente metabolizado pelo fígado.

Quando comparado com indivíduos com função hepática normal, a exposição sistémica após uma dose única de axitinib foi semelhante em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) e maior (aproximadamente 2 vezes) em indivíduos com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). O axitinib não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) e não deve ser utilizado nesta população (ver secção 4.2 para recomendações relacionadas com ajustes posológicos).

Compromisso renal

O axitinib inalterado não é detetado na urina.

O axitinib não foi estudado em indivíduos com compromisso renal. Em estudos clínicos com axitinib para o tratamento de doentes com CCR, doentes com creatinina sérica >1,5 vezes o LSN ou com depuração da creatinina calculada <60 ml/min foram excluídos. Análises farmacocinéticas populacionais demonstraram que a depuração do axitinib não foi alterada em indivíduos com compromisso renal e não são necessários ajustes posológicos do axitinib.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Foi descoberta toxicidade importante em ratinhos e cães após doses repetidas, até 9 meses, nos sistemas dentário, esquelético, reprodutivo, hematopoiético e gastrointestinal, com Níveis De Efeitos Adversos Não Observados (NOAEL) aproximadamente equivalentes ou menores do que a exposição humana esperada na dose inicial clinicamente recomendada (com base nos níveis da AUC).

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com axitinib.

Genotoxicidade

O axitinib não foi mutagénico nem clastogénico em ensaios genotóxicos convencionais *in vitro*. Foi observado um aumento significativo na poliploidia *in vitro* em concentrações >0,22 µg/ml, e foi observada uma elevação nos eritrócitos policromáticos micronucleados *in vivo* com NOEL 69 vezes a

exposição humana esperada. Os achados de genotoxicidade não são considerados clinicamente relevantes com os níveis de exposição observados em humanos.

Toxicidade reprodutiva

Achados relacionados com o axitinib nos testículos e epidídimo incluíram diminuição do peso dos órgãos, atrofia ou degeneração, diminuição do número das células germinais, hipospermia ou formas de esperma anormais e contagem e densidade do esperma reduzidas. Estes achados foram observados em ratinhos a níveis de exposição de aproximadamente 12 vezes a exposição humana esperada e em cães em níveis de exposição abaixo dos esperados em humanos. Não houve efeito no cruzamento ou na fertilidade de ratinhos machos a níveis de exposição aproximadamente 57 vezes a exposição humana esperada. Achados nas fêmeas incluem sinais de atraso na maturidade sexual, corpos lúteos ausentes ou reduzidos, peso uterino diminuído e atrofia uterina em exposições aproximadamente equivalentes à exposição humana esperada. Foi observada redução da fertilidade e da viabilidade embrionária em ratinhos fêmeas em todas as doses testadas, com níveis de exposição com a dose mínima aproximadamente 10 vezes a exposição humana esperada.

Ratinhos fêmeas grávidas expostas ao axitinib mostraram um aumento na ocorrência de malformações da fenda palatina e alterações esqueléticas, incluindo atraso na ossificação, a níveis de exposição inferiores à exposição humana esperada. Não foram realizados estudos de toxicidade de desenvolvimento peri- e pós-natais.

Achados de toxicidade em animais imaturos

Observou-se displasia fiseal reversível em ratinhos e cães aos quais foi administrado axitinib durante pelo menos 1 mês a níveis de exposição aproximadamente 6 vezes superiores aos esperados na exposição humana. Foram observadas cáries dentárias parcialmente reversíveis em ratinhos tratados durante mais de 1 mês a níveis de exposição semelhantes à exposição humana esperada. Outras toxicidades de potencial preocupação no que diz respeito aos doentes pediátricos não foram avaliadas em animais juvenis.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose 2910 (15 mPa's)
Dióxido de titânio (E171)
Lactose mono-hidratada
Triacetina (E1518)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Inlyta 1 mg comprimidos revestidos por película

Blister alumínio/alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 28 ou 56 comprimidos revestidos por película.

Frasco de HDPE com sílica gel exsicante e tampa de polipropileno contendo 180 comprimidos revestidos por película.

Inlyta 3 mg comprimidos revestidos por película

Blister alumínio/alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 28 ou 56 comprimidos revestidos por película.

Frasco de HDPE com sílica gel exsicante e tampa de polipropileno contendo 60 comprimidos revestidos por película.

Inlyta 5 mg comprimidos revestidos por película

Blister alumínio/alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 28 ou 56 comprimidos revestidos por película.

Frasco de HDPE com sílica gel exsicante e tampa de polipropileno contendo 60 comprimidos revestidos por película.

Inlyta 7 mg comprimidos revestidos por película

Blister alumínio/alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 28 ou 56 comprimidos revestidos por película.

Frasco de HDPE com sílica gel exsicante e tampa de polipropileno contendo 60 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Inlyta 1 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/12/777/001

EU/1/12/777/002

EU/1/12/777/003

Inlyta 3 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/12/777/007

EU/1/12/777/008

EU/1/12/777/009

Inlyta 5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/12/777/004

EU/1/12/777/005

EU/1/12/777/006

Inlyta 7 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/12/777/010

EU/1/12/777/011

EU/1/12/777/012

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de setembro de 2012

Data da última renovação: 22 de maio de 2017

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

11/2019

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.