

Inlyta[®]

**Pfizer Brasil Ltda.
Comprimido Revestido**

1 mg e 5 mg



**Inlyta®
axitinibe**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Inlyta®

Nome genérico: axitinibe

APRESENTAÇÕES

Inlyta® 1 mg em embalagens contendo 180 comprimidos revestidos.

Inlyta® 5 mg em embalagens contendo 60 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Inlyta® 1 mg ou 5 mg contém o equivalente a 1 mg ou 5 mg de axitinibe, respectivamente.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, Opadry® II vermelho (hipromelose, dióxido de titânio, lactose monoidratada, triacetina, óxido de ferro vermelho).



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Inlyta® (axitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células renais (RCC) avançado de células claras após insucesso do tratamento sistêmico prévio com sunitinibe ou citocina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia Clínica

A segurança e a eficácia do axitinibe foram avaliadas em um estudo Fase 3 multicêntrico, randomizado, aberto. Pacientes (N=723) com RCC avançado cuja doença tinha progredido durante ou após o tratamento com 1 terapia sistêmica anterior, incluindo regimes contendo sunitinibe, bevacizumabe, tensirolimo ou citocina, foram randomizados (1:1) para receber axitinibe (n=361) ou sorafenibe (n=362). O desfecho primário, sobrevida livre de progressão (SLP), foi avaliado usando uma análise central independente cega. Os desfechos secundários incluíram taxa de resposta objetiva (TRO) e sobrevida global (SG).

Dos pacientes incluídos neste estudo, 389 (54%) tinham recebido 1 terapia prévia à base de sunitinibe, 251 (35%) tinham recebido 1 terapia prévia à base de citocina (interleucina-2 ou interferon-alfa), 59 (8%) tinham recebido 1 terapia prévia à base de bevacizumabe, e 24 (3%) tinham recebido 1 terapia prévia à base de tensirolimo. As características demográficas e da doença no período basal foram similares entre os grupos do axitinibe e do sorafenibe com relação à idade, sexo, raça, performance status pela escala do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), região geográfica e tratamento anterior.

Houve uma vantagem estatisticamente significativa para o axitinibe sobre o sorafenibe para o desfecho primário de SLP (ver a Tabela 1 e a Figura 1). Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os braços na sobrevida global (SG).

Nos subgrupos de pacientes que receberam tratamento anterior com um regime contendo bevacizumabe ou tensirolimo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na SLP ou na SG entre axitinibe e sorafenibe; todavia, o número de pacientes nesses grupos (59 e 24, respectivamente) era pequeno.

Tabela 1: Resultados de Eficácia pela Avaliação Independente

Desfecho/População do Estudo	axitinibe	sorafenibe	HR (IC 95%)	Valor-p
SLP ^{a,b}				
ITT Geral	N= 361	N = 362		
Mediana, meses (IC 95%)	6,7 (6,3-8,6)	4,7 (4,6-5,6)	0,67 (0,54-0,81)	< 0,0001 ^c
Subgrupo refratário ao sunitinibe	N=194	N=195		
Mediana, meses (IC 95%)	4,8 (4,5-6,4)	3,4 (2,8-4,7)	0,74 (0,57-0,96)	0,0107 ^d
Subgrupo refratário à citocina	N=126	N=125		
Mediana, meses (IC 95%)	12,1 (10,1-13,9)	6,5 (6,3-8,3)	0,46 (0,32-0,68)	< 0,0001 ^d
SG				
Mediana, meses (IC 95%)	20,1 (16,7 - 23,4)	19,2 (17,5 - 22,3)	0,97 (0,80 - 1,17)	0,374 ^e
TRO				
% (IC 95%)	N=361 19,4 (15,4-23,9)	N=362 9,4 (6,6-12,9)	2,06 ^f (1,41-3,00)	0,0001 ^g

IC: intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio (axitinibe/sorafenibe); ITT: Intenção de tratamento; TRO: taxa de resposta objetiva; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

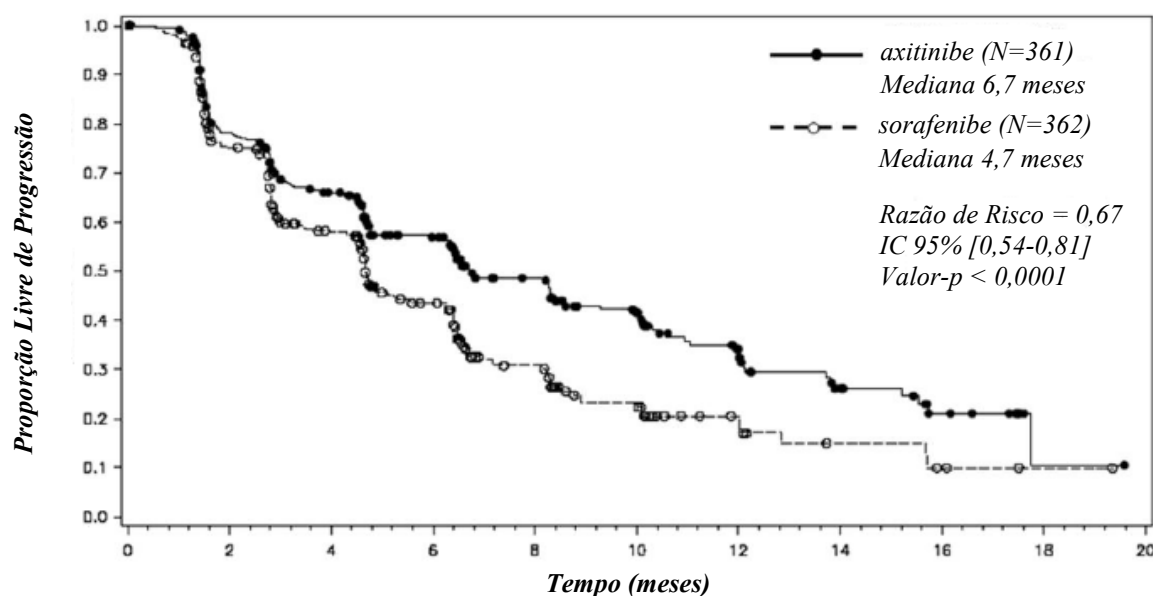
^a Tempo a partir da randomização até a progressão ou óbito devido a qualquer causa, o que ocorrer primeiro.

^b Avaliado por análise radiológica independente de acordo com o RECIST.

^c Valor-p unilateral pelo teste log-rank do tratamento estratificado por *performance status* pela escala do ECOG e terapia anterior (a comparação é considerada estatisticamente significativa se o valor-p unilateral for < 0,023).

- ^d Valor-p unilateral pelo teste log-rank do tratamento estratificado por *performance status* pela escala do ECOG.
- ^e Valor-p unilateral pelo teste log-rank de tratamento estratificado pela capacidade funcional do ECOG e terapia anterior.
- ^f A proporção de risco é usada para a TRO. Uma proporção de risco > 1 indicava uma probabilidade maior de resposta no braço do axitinibe; uma proporção de risco < 1 indicava uma probabilidade maior de resposta no braço do sorafenibe.
- ^g Valor-p unilateral pelo teste de Cochran-Mantel-Haenszel do tratamento estratificado por *performance status* pela escala do ECOG e terapia anterior.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para a Sobrevida Livre de Progressão pela Avaliação Independente para a População Geral



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O axitinibe é um inibidor potente e seletivo da tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Esses receptores estão implicados na angiogênese patológica, crescimento do tumor e progressão metastática do câncer. O axitinibe tem mostrado inibir potentemente a proliferação e sobrevivência das células endoteliais mediadas pelo VEGF. O axitinibe inibiu a fosforilação do VEGFR-2 na vasculatura de tumores em xenoinxerto que expressavam o alvo *in vivo* e produziu adiamento do crescimento do tumor, regressão e inibição de metástases em vários modelos experimentais de câncer.

Efeitos farmacodinâmicos

Em um estudo, randomizado, cruzado bilateral, 35 pacientes saudáveis receberam uma dose oral única de axitinibe (5 mg) na ausência e na presença de 400 mg de cetoconazol por 7 dias. Os resultados deste estudo indicaram que as exposições plasmáticas ao axitinibe até 2 vezes maiores do que os níveis terapêuticos esperados após uma dose de 5 mg não produziram prolongamento clinicamente significativo do intervalo QT.

Propriedades Farmacocinéticas

Após a administração oral dos comprimidos de axitinibe, a biodisponibilidade absoluta média é de 58% comparada à administração intravenosa. A meia-vida plasmática do axitinibe varia de 2,5 a 6,1 horas. A administração de axitinibe na dose de 5 mg duas vezes ao dia resultou em acúmulo < 2 vezes em comparação com a administração de uma dose única. Com base na meia-vida curta do axitinibe, o estado de equilíbrio é esperado dentro de 2 a 3



dias da dose inicial.

Absorção e distribuição

O pico das concentrações de axitinibe no plasma é geralmente alcançado dentro de 4 horas após a administração oral de axitinibe com o T_{max} mediano variando de 2,5 a 4,1 horas. A administração de axitinibe com refeição moderadamente gordurosa resultou em exposição 10% menor comparada ao jejum noturno. Uma refeição altamente gordurosa e calórica resultou em exposição 19% maior comparada ao jejum noturno. O axitinibe pode ser administrado com ou sem alimento.

A C_{max} e a AUC médias, aumentaram proporcionalmente ao longo de uma faixa posológica do axitinibe de 5 a 10 mg. A ligação *in vitro* do axitinibe às proteínas plasmáticas humanas é > 99% com ligação preferencial à albumina e ligação moderada à α_1 -glicoproteína ácida. Na dose de 5 mg duas vezes ao dia no estado alimentado, a média geométrica do pico da concentração plasmática e a AUC de 24 horas foram 27,8 ng/mL e 265 ng.h/mL, respectivamente, nos pacientes com RCC avançado. A média geométrica do clearance oral e o volume de distribuição aparente foram 38 L/h e 160 L, respectivamente.

Metabolismo e Eliminação

O axitinibe é metabolizado principalmente no fígado pela CYP3A4/5 e em menor extensão pela CYP1A2, CYP2C19 e UGT1A1. Após a administração oral de uma dose radioativa de 5 mg de axitinibe, 30-60% da radioatividade foi recuperada nas fezes e 23% da radioatividade foi recuperada na urina. O axitinibe inalterado, representando 12% da dose, foi o principal componente identificado nas fezes. O axitinibe inalterado não foi detectado na urina; os metabólitos ácido carboxílico e sulfóxido representaram a maior parte da radioatividade na urina. No plasma, o metabólito N-glicuronida representou o componente radioativo predominante (50% da radioatividade circulante) e o axitinibe inalterado e o metabólito sulfóxido representaram, cada um, aproximadamente 20% da radioatividade circulante.

Os metabólitos sulfóxido e N-glicuronida mostram aproximadamente 400 vezes e 8000 vezes menos potência *in vitro*, respectivamente, contra VEGFR-2 comparado ao axitinibe.

Populações especiais

Sexo, raça e idade

A análise farmacocinética da população nos pacientes com câncer avançado (incluindo RCC avançado) e voluntários saudáveis indica que não houve efeitos clinicamente relevantes de idade, sexo, peso corporal, raça, função renal, genótipo da UGT1A1 ou genótipo da CYP2C19.

População pediátrica

O axitinibe não foi estudado em pacientes <18 anos de idade.

Disfunção hepática

Dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o axitinibe é principalmente metabolizado pelo fígado. Comparada aos pacientes com função hepática normal, a exposição sistêmica após uma dose única de axitinibe foi similar nos pacientes com disfunção hepática leve (classe A de Child-Pugh) e mais alta (aproximadamente 2 vezes) nos pacientes com disfunção hepática moderada (classe B de Child-Pugh). O axitinibe não foi estudado em pacientes com disfunção hepática grave (classe C de Child-Pugh).

Disfunção renal

Não foi detectado axitinibe inalterado na urina.

O axitinibe não foi estudado em pacientes com disfunção renal. Nos estudos clínicos com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, os pacientes com creatinina sérica > 1,5 vezes o LSN, ou clearance de creatinina calculado < 60 mL/min, foram excluídos.

As análises farmacocinéticas da população mostraram que o clearance de axitinibe não foi alterado nos pacientes



com disfunção renal, não sendo necessário nenhum ajuste da dose de axitinibe.

Dados de Segurança Pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o axitinibe.

Genotoxicidade

O axitinibe foi testado usando uma série de ensaios toxicológicos genéticos consistindo em mutação reversa bacteriana *in vitro* (Ames), aberração cromossômica dos linfócitos humanos e ensaios de micronúcleo em medula óssea de camundongo *in vivo*. O axitinibe não foi mutagênico ou clastogênico nesses ensaios.

Apesar do axitinibe não ter apresentado potencial genotóxico nos ensaios *in vitro* ou *in vivo*, foi observado um aumento na frequência de células poliplóides no ensaio citogenético *in vitro* sob todas as condições de exposição, e um aumento de eritrócitos policromáticos micronucleados (MNPCE) também foi identificado após a administração de ≥ 500 mg/kg por 3 dias no ensaio de micronúcleos *in vivo*. Estes resultados sugerem que axitinibe não é um genotóxico direto, mas pode interferir com a separação mitótica de cromossomos, resultando em um potencial de efeitos aneuploidogênicos.

Prejuízo da fertilidade

O axitinibe tem potencial para prejudicar a função reprodutiva e a fertilidade em humanos. Achados no trato reprodutivo dos machos foram observados nos testículos/epidídimo (diminuição do peso, atrofia ou degeneração do órgão, diminuição do número de células germinativas, hipospermia ou formas de espermatozoide anormais) na dose de ≥ 100 mg/kg/dia em camundongos (aproximadamente 306 vezes a AUC na dose inicial recomendada em humanos) e ≥ 3 mg/kg/dia em cães (aproximadamente 0,5 vezes a AUC na dose inicial recomendada em humanos). Os achados no trato reprodutivo das fêmeas de camundongos e cães incluíram sinais de atraso na maturidade sexual, redução ou ausência de corpos lúteos, diminuição dos pesos uterinos e atrofia uterina na dose de ≥ 10 mg/kg/dia (aproximadamente equivalente à AUC na dose inicial recomendada em humanos).

O axitinibe não afetou o acasalamento ou a fertilidade em camundongos machos em qualquer dose testada até 100 mg/kg/dia. Entretanto, foram observadas reduções nos pesos testiculares, na densidade e contagem de espermatozoides na dose de ≥ 30 mg/kg/dia (aproximadamente 72 vezes a AUC na dose inicial recomendada em humanos) após pelo menos 70 dias de tratamento com axitinibe. Não foram observados efeitos adversos reprodutivos nos camundongos machos na dose de 10 mg/kg/dia (aproximadamente 21 vezes a AUC na dose inicial recomendada em humanos). Nas fêmeas de camundongos, foi observada redução da fertilidade e da viabilidade embrionária em todas as doses testadas (≥ 30 mg/kg/dia) após pelo menos 15 dias de tratamento com axitinibe (aproximadamente 64 vezes a AUC na dose inicial recomendada em humanos).

Toxicidade no desenvolvimento

Fêmeas de camundongos prenhes expostas ao axitinibe em um nível posológico oral de 3 mg/kg/dia (aproximadamente 3 vezes a AUC na dose inicial recomendada em humanos) mostraram uma ocorrência elevada de fissura de palato e variações comuns na ossificação esquelética. Não foram observadas alterações fetais em camundongos em um nível posológico de 1 mg/kg/dia (aproximadamente equivalente à AUC na dose inicial recomendada em humanos).

Estudos da toxicidade em animais jovens

Displasia fisária foi observada em camundongos e cães imaturos aos quais foi administrado axitinibe em doses ≥ 30 mg/kg/dia por pelo menos 1 mês (aproximadamente 37 vezes a AUC na dose inicial recomendada em humanos); a incidência e a gravidade foram relacionadas à dose e os efeitos foram reversíveis quando o tratamento foi cessado. Cáries dentárias foram observadas em camundongos tratados por mais de 1 mês nas doses de axitinibe ≥ 10 mg/kg/dia (aproximadamente 9 vezes a AUC na dose inicial recomendada em humanos); achados residuais, indicativos de reversibilidade parcial, foram observados quando o tratamento cessou. Quanto à displasia fisária, nenhum nível de efeito na dose de 10 mg/kg/dia em camundongos (aproximadamente 8 vezes a AUC na dose inicial recomendada em humanos) e 10 mg/kg/dia em cães (aproximadamente equivalente à AUC na dose inicial



recomendada em humanos) foi determinado nos animais aos quais foi administrado axitinibe por 1 mês. Não foi definida uma ausência de nível de efeito para cáries dos incisivos em camundongos. Outras toxicidades de interesse potencial para pacientes pediátricos não foram avaliadas em animais jovens.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Inlyta® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao axitinibe ou a qualquer outro componente da fórmula.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Eventos de insuficiência cardíaca

Em um estudo clínico pivotal controlado com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foram relatados eventos de insuficiência cardíaca (incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência cardiopulmonar, disfunção ventricular esquerda e disfunção ventricular direita) em 6/359 pacientes (1,7%) que recebiam axitinibe. Foram observados eventos de insuficiência cardíaca de Grau 3/4 em 2/359 pacientes (0,6%) que recebiam axitinibe. Foram relatados eventos de insuficiência cardíaca fatal em 2/359 pacientes (0,6%) que recebiam axitinibe.

Em dados analisados de monoterapia de cinco estudos clínicos, incluindo estudo pivotal, com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foram relatados eventos de insuficiência cardíaca (incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardiopulmonar, disfunção ventricular esquerda, redução da fração de ejeção e disfunção ventricular direita) em 12/672 pacientes (1,8%) que recebiam axitinibe. Foram relatados eventos de insuficiência cardíaca de Grau 3/4 em 7/672 pacientes (1,0%) e eventos de insuficiência cardíaca fatal em 2/672 pacientes (0,3%) que recebiam axitinibe.

Monitore periodicamente para sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca durante o tratamento com axitinibe. A administração de eventos de insuficiência cardíaca requer interrupção temporária ou descontinuação permanente e/ou redução da dose da terapia com axitinibe.

Hipertensão

Em um estudo clínico pivotal controlado com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foi relatada hipertensão em 145/359 pacientes (40%) que recebiam axitinibe. Hipertensão Grau 3 foi observada em 55/359 pacientes (15%) que recebiam axitinibe e hipertensão Grau 4 foi observada em 1/359 pacientes (<1%) que recebiam axitinibe. Crise hipertensiva foi relatada em 2/359 pacientes (<1%) que recebiam axitinibe. O tempo mediano de início da hipertensão (pressão arterial sistólica > 150 mmHg ou pressão arterial diastólica > 100 mmHg) foi dentro do primeiro mês do início do tratamento com axitinibe e foi observado aumento da pressão arterial em 4 dias, logo após o início do axitinibe. A hipertensão foi controlada com terapia anti-hipertensiva padrão. A descontinuação do tratamento com axitinibe devido à hipertensão ocorreu em 1/359 pacientes (<1%) que recebiam axitinibe.

Em dados analisados de monoterapia de cinco estudos clínicos, incluindo estudo pivotal, com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foram relatados eventos de hipertensão em 344/672 pacientes (51%) que recebiam axitinibe. Foi relatado hipertensão de Grau 3 em 148/672 pacientes (22%) que recebiam axitinibe. Foi relatado hipertensão de Grau 4 em 7/672 pacientes (1%) que recebiam axitinibe.

A pressão arterial deve ser bem controlada antes de iniciar o tratamento com axitinibe. Os pacientes devem ser monitorados para hipertensão e tratados conforme necessário com terapia anti-hipertensiva padrão. Se a hipertensão persistir apesar do uso de medicações anti-hipertensivas, a dose de axitinibe deve ser reduzida. Para



pacientes que desenvolverem hipertensão grave, interrompa temporariamente o tratamento com axitinibe e reinicie a uma dose mais baixa assim que o paciente estiver normotenso (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Se o tratamento com axitinibe for interrompido, os pacientes que estiverem recebendo medicações anti-hipertensivas devem ser monitorados para hipotensão.

Aneurismas e dissecções arteriais

O uso de inibidores da via do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) em pacientes com ou sem hipertensão pode promover a formação de aneurismas e/ou dissecções arteriais. Antes de iniciar o tratamento com axitinib, esse risco deve ser cuidadosamente considerado em pacientes com fatores de risco como hipertensão ou histórico de aneurisma.

Em estudos clínicos conjuntos com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, aneurismas e dissecções arteriais não foram reportados em pacientes recebendo axitinibe.

Disfunção da Tireoide

Em um estudo clínico pivotal controlado com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foi relatado hipotireoidismo em 69/359 pacientes (19%) que recebiam axitinibe. Hipertireoidismo foi relatado em 4/359 pacientes (1%) que recebiam axitinibe. Nos pacientes com hormônio estimulante da tireoide (TSH) $< 5 \mu\text{U/mL}$ antes do tratamento, elevações do TSH para $\geq 10 \mu\text{U/mL}$ ocorreram em 79/245 pacientes (32%) que recebiam axitinibe.

Em dados analisados de monoterapia de cinco estudos clínicos, incluindo estudo pivotal, com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foi relatado hipotireoidismo em 165/672 pacientes (25%) que recebiam axitinibe. Foi relatado hipertireoidismo em 11/672 pacientes (2%) que recebiam axitinibe.

Monitore a função tireoidiana antes do início e periodicamente durante todo o tratamento com axitinibe. O hipotireoidismo e o hipertireoidismo devem ser tratados de acordo com a prática médica padrão para manter o estado eutiroide.

Eventos Tromboembólicos Arteriais

Em um estudo clínico pivotal controlado com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foram relatados eventos tromboembólicos arteriais Grau 3/4 em 4/359 pacientes (1%) que recebiam axitinibe. O evento tromboembólico arterial mais frequente foi o ataque isquêmico transitório (1%). Foi relatado acidente vascular cerebral (AVC) fatal em 1/359 pacientes ($< 1\%$) que recebiam axitinibe.

Em dados analisados de monoterapia de cinco estudos clínicos, incluindo estudo pivotal, com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foram relatados eventos tromboembólicos arteriais em 19/672 pacientes (3%) que recebiam axitinibe. Foram relatados eventos tromboembólicos arteriais de Grau 3 em 8/672 pacientes (1%). Foram relatados eventos tromboembólicos arteriais de Grau 4 em 9/672 pacientes (1%). Foram relatados eventos tromboembólicos arteriais fatais em 2 pacientes ($< 1\%$) que recebiam axitinibe.

Em estudos monoterápicos com axitinibe, foram relatados eventos tromboembólicos arteriais (incluindo ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e oclusão de artéria retiniana) em 16/699 pacientes (2%).

O axitinibe deve ser usado com cautela em pacientes que estejam em risco ou tenham história desses eventos. O axitinibe não foi estudado em pacientes que tiveram um evento tromboembólico arterial nos 12 meses anteriores.

Eventos Tromboembólicos Venosos

Em um estudo clínico pivotal controlado com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foram relatados eventos tromboembólicos venosos em 11/359 pacientes (3%) que recebiam axitinibe. Eventos tromboembólicos venosos Grau 3/4 foram relatados em 9/359 pacientes (3%) que recebiam axitinibe (incluindo embolia pulmonar, trombose venosa profunda e oclusão/trombose de veia retiniana). Embolia pulmonar fatal foi relatada em 1/359 pacientes ($< 1\%$) que recebiam axitinibe.



Em dados analisados de monoterapia de cinco estudos clínicos, incluindo, estudo pivotal, com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foram relatados eventos tromboembólicos venosos em 19/672 pacientes (3%) que recebiam axitinibe. Foram relatados eventos tromboembólicos venosos de Grau 3 em 6/672 pacientes (1%). Foram relatados eventos tromboembólicos venosos de Grau 4 em 8/672 pacientes (1%). Foram relatados eventos tromboembólicos venosos fatais em 1/672 pacientes (<1%) que recebiam axitinibe.

O axitinibe deve ser usado com cautela em pacientes que estejam em risco ou que tenham história desses eventos. O axitinibe não foi estudado em pacientes que tiveram evento tromboembólico venoso nos 6 meses anteriores.

Elevação da Hemoglobina ou Hematócrito

Elevações na hemoglobina ou hematócrito, que refletem aumento da quantidade de glóbulos vermelhos, podem ocorrer durante o tratamento com axitinibe. O aumento da quantidade de glóbulos vermelhos pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos.

Hemoglobina elevada acima do limite superior ao normal (LSN) foi observada em 31/320 pacientes (10%) que recebiam axitinibe.

Monitore a hemoglobina ou o hematócrito antes do início e periodicamente durante todo o tratamento com axitinibe. Se a hemoglobina ou o hematócrito ficar elevado acima do nível normal, os pacientes devem ser tratados de acordo com a prática médica padrão para diminuir a hemoglobina ou o hematócrito para um nível aceitável.

Hemorragia

Em um estudo clínico pivotal controlado com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, no qual pacientes com metástase cerebral não tratada foram excluídos, foram relatados eventos hemorrágicos em 58/359 pacientes (16%) que recebiam axitinibe. Os eventos hemorrágicos mais comuns nos pacientes tratados com axitinibe foram epistaxe (6%), hematúria (3%), hemoptise (2%) e hemorragia retal (2%). Eventos hemorrágicos Grau 3/4 foram relatados em 5/359 (1%) pacientes que recebiam axitinibe (incluindo hemorragia cerebral, hematúria, hemoptise, hemorragia gastrointestinal inferior e melena). Hemorragia fatal foi relatada em 1/359 pacientes (<1%) que recebiam axitinibe (hemorragia gástrica).

Em dados analisados de monoterapia de cinco estudos clínicos, incluindo estudo pivotal, com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foram relatados eventos hemorrágicos em 173/672 pacientes (26%) que recebiam axitinibe. Foram relatados eventos hemorrágicos de Grau 3 em 20/672 pacientes (3%). Foram relatados eventos hemorrágicos de Grau 4 em 7/672 pacientes (1%) e foram relatados eventos hemorrágicos fatais em 3/672 pacientes (<1%) que recebiam axitinibe.

O axitinibe não foi estudado em pacientes com evidência de metástase cerebral não tratada ou sangramento gastrointestinal ativo recente e não deve ser usado nesses pacientes. Se algum sangramento exigir intervenção médica, interrompa temporariamente a dose de axitinibe.

Perfuração Gastrointestinal e Formação de Fístula

Em um estudo clínico pivotal controlado com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foi relatada perfuração gastrointestinal em 1/359 pacientes (< 1%) que recebiam axitinibe. Além dos casos de perfuração gastrointestinal, foram relatados casos de fístula em 2/359 pacientes (1%) que recebiam axitinibe. Em dados analisados de monoterapia de cinco estudos clínicos, incluindo estudo pivotal, com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foram relatados perfuração gastrointestinal e fístula em 13/672 pacientes (2%) que recebiam axitinibe. Em estudos monoterápicos com axitinibe (N=699), perfuração gastrointestinal fatal foi relatada em 1/699 pacientes (<1%).

Monitore periodicamente para sintomas de perfuração gastrointestinal durante todo o tratamento com axitinibe.

Complicações na Cicatrização de Feridas



Nenhum estudo formal do efeito do axitinibe na cicatrização de feridas foi conduzido.

O tratamento com axitinibe deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da cirurgia programada. A decisão de retomar a terapia com axitinibe após a cirurgia deve ser baseada no julgamento clínico de cicatrização adequada da ferida.

Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível

Em um estudo clínico pivotal controlado com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foi relatada síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR) em 1/359 pacientes (<1%) que recebiam axitinibe. Em dados analisados de monoterapia de cinco estudos clínicos, incluindo estudo pivotal, com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foram relatados eventos de SLPR em 2/672 pacientes (<1%) que recebiam axitinibe.

A SLPR é um distúrbio neurológico que pode apresentar cefaleia, convulsão, letargia, confusão, cegueira e outros distúrbios visuais e neurológicos. Hipertensão leve a grave pode estar presente. É necessária uma ressonância magnética para confirmar o diagnóstico de SLPR. Nos pacientes com sinais ou sintomas de SLPR, interrompa temporariamente ou descontinue permanentemente o tratamento com axitinibe. A segurança de reiniciar a terapia com axitinibe em pacientes que apresentaram previamente a SLPR é desconhecida.

Proteinúria

Em um estudo clínico pivotal controlado com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foi relatada proteinúria em 39/359 pacientes (11%) que recebiam axitinibe. Proteinúria Grau 3 foi relatada em 11/359 pacientes (3%) que recebiam axitinibe.

Em dados analisados de monoterapia de cinco estudos clínicos, incluindo estudo pivotal, com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, foi relatado proteinúria em 142/672 pacientes (21%) que recebiam axitinibe. Foi relatado proteinúria de Grau 3 em 32/672 pacientes (5%) que recebiam axitinibe. Foi relatado proteinúria de Grau 4 em 1/672 pacientes (<1%) que recebiam axitinibe.

É recomendado o monitoramento para proteinúria antes de iniciar e periodicamente durante todo o tratamento com axitinibe. Para os pacientes que desenvolverem proteinúria moderada a grave, reduza a dose ou interrompa temporariamente o tratamento com axitinibe.

Elevação das Enzimas Hepáticas

Em um estudo clínico de determinação da dose, foram observadas elevações concomitantes da alanina aminotransferase [ALT] (12 vezes o LSN) e bilirrubina (2,3 vezes o LSN), considerados como sendo hepatotoxicidade relacionada ao medicamento, em um paciente que recebeu axitinibe a uma dose inicial de 20 mg duas vezes ao dia (4 vezes a dose inicial recomendada). Em um estudo clínico controlado com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, não foram observadas elevações concomitantes da ALT (> 3 vezes o LSN) e bilirrubina (> 2 vezes o LSN) para o axitinibe (N=359).

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes de iniciar e periodicamente durante todo o tratamento.

Disfunção Hepática

Nos estudos clínicos com axitinibe, a exposição sistêmica ao axitinibe foi aproximadamente 2 vezes mais alta nos pacientes com disfunção hepática moderada (classe B de Child-Pugh) comparados aos pacientes com função hepática normal. A redução da dose é recomendada ao administrar axitinibe a pacientes com disfunção hepática moderada (classe B de Child-Pugh). O axitinibe não foi estudado em pacientes com disfunção hepática grave (classe C de Child-Pugh).



Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

Com base em achados não clínicos, o axitinibe tem o potencial de comprometer a função reprodutiva e a fertilidade em humanos (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-clínica).

Mulheres em Idade Fértil

Deve-se recomendar às mulheres em idade fértil que evitem a gravidez enquanto estiverem recebendo Inlyta®, através da utilização de métodos contraceptivos altamente efetivos durante o período de tratamento, por exemplo:

- Métodos contraceptivos hormonais orais, injetáveis ou implantados; ou
- Dispositivo Intrauterino (DIU) contendo cobre; ou
- Camisinha masculina ou camisinha feminina COM espermicida.

Gravidez

O axitinibe pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Estudos em fêmeas de camundongos prenhes mostraram que o axitinibe causou efeitos tóxicos ao feto (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-clínica).

Não existem estudos adequados e bem controlados do uso de axitinibe em mulheres grávidas. Deve-se recomendar às mulheres em idade fértil que evitem a gravidez enquanto estiverem recebendo axitinibe. Se este medicamento for usado durante a gravidez ou se uma paciente engravidar enquanto estiver recebendo este medicamento, a paciente deve ser avisada do risco potencial para o feto.

Inlyta® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não foram conduzidos estudos em humanos para avaliar o efeito do axitinibe na produção de leite, sua presença no leite materno ou seus efeitos na criança amamentada com leite materno. Não se sabe se axitinibe é excretado no leite humano.

Como muitas drogas são comumente excretadas no leite humano e devido ao potencial para reações adversas graves ao amamentar bebês em razão da exposição ao axitinibe, deve ser decidido se a amamentação deve ser descontinuada ou o axitinibe, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Não foram realizados estudos sobre o efeito de axitinibe sobre a habilidade de dirigir e usar máquinas. Os pacientes devem ser avisados que podem experimentar eventos tais como tontura e/ou fadiga durante o tratamento com axitinibe.

Excipientes

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/cápsula dura. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Dados *in vitro* indicam que o axitinibe é metabolizado principalmente pela CYP3A4/5 e, em menor extensão, pela CYP1A2, CYP2C19 e uridina difosfato glicuronosil transferase (UGT) 1A1.

Inibidores da CYP3A4/5

O cetoconazol, um inibidor potente da CYP3A4/5, administrado a uma dose de 400 mg uma vez ao dia por 7 dias, aumentou a área sob a curva (AUC) média em 2 vezes e a C_{máx} em 1,5 vez de uma dose oral única de 5 mg de



axitinibe em voluntários saudáveis. A coadministração de axitinibe com inibidores potentes da CYP3A4/5 (p. ex., cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina) pode aumentar as concentrações plasmáticas de axitinibe. Toranja (grapefruit) também pode aumentar as concentrações plasmáticas de axitinibe. Recomenda-se a seleção de medicação concomitante com mínimo ou nenhum potencial de inibição da CYP3A4/5. Se um inibidor potente da CYP3A4/5 tiver de ser coadministrado, recomenda-se um ajuste da dose do axitinibe (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Uma vez que o verapamil, a nifedipina e o diltiazem são inibidores moderados da CYP3A4/5 e possuem o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de axitinibe, os mesmos não devem ser usados como primeira escolha de medicamento anti-hipertensivo para tratar o aumento da pressão arterial durante o uso de Inlyta®.

Indutores da CYP3A4/5

A rifampicina, um indutor potente da CYP3A4/5, administrada a uma dose de 600 mg uma vez ao dia por 9 dias, reduziu a AUC média em 79% e a C_{máx} em 71% de uma dose única de 5 mg de axitinibe em voluntários saudáveis. A coadministração de axitinibe com indutores potentes da CYP3A4/5 [p. ex., rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e *Hypericum perforatum* (também conhecido como erva de São João)] pode diminuir as concentrações plasmáticas do axitinibe. Recomenda-se a seleção de uma medicação concomitante com nenhum ou mínimo potencial de indução da CYP3A4/5. Se um indutor potente da CYP3A4/5 tiver de ser coadministrado, recomenda-se um ajuste da dose de axitinibe (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Estudos *in vitro* da Inibição e Indução da CYP e UGT

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

Estudos *in vitro* indicaram que o axitinibe tem potencial para inibir a CYP1A2. Portanto, a coadministração do axitinibe com substratos da CYP1A2 pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas dos substratos da CYP1A2 (p. ex., teofilina).

Estudos *in vitro* indicaram também que o axitinibe tem o potencial de inibir a CYP2C8. No entanto, a coadministração do axitinibe com paclitaxel, um conhecido substrato da CYP2C8, não resultou em aumento das concentrações plasmáticas de paclitaxel nos pacientes com câncer avançado, indicando ausência de inibição clínica da CYP2C8.

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

Estudos *in vitro* com Glicoproteína P

Estudos *in vitro* indicaram que o axitinibe inibe a glicoproteína P. No entanto, não se espera que o axitinibe iniba a glicoproteína P em concentrações plasmáticas terapêuticas. Portanto, não se espera que a coadministração do axitinibe aumente a concentração plasmática da digoxina ou outros substratos da glicoproteína P, *in vivo*.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Inlyta® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.



Características físicas e organolépticas:

Inlyta® 1 mg: comprimido revestido oval vermelho, com “Pfizer” em baixo relevo em um dos lados, e “1” e “XNB” no outro.

Inlyta® 5 mg: comprimido revestido triangular vermelho, com “Pfizer” em baixo relevo em um dos lados, e “5” e “XNB” no outro.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose oral inicial recomendada de Inlyta® é de 5 mg duas vezes ao dia. Inlyta® pode ser tomado com ou sem alimento.

Se o paciente vomitar ou esquecer uma dose, não deve ser tomada uma dose adicional. A próxima dose prescrita deve ser tomada no horário usual.

Ajustes de Dose

O aumento ou redução da dose é recomendado com base na segurança e tolerabilidade individuais.

Os pacientes que toleram a dose inicial de Inlyta® de 5 mg duas vezes ao dia sem reações adversas > Grau 2 (de acordo com os Critérios Comuns de Toxicidade para Eventos Adversos [CTCAE]) por duas semanas consecutivas, são normotensos e que não estão recebendo medicação anti-hipertensiva, podem ter sua dose aumentada para 7 mg duas vezes ao dia. Subsequentemente, usando os mesmos critérios, os pacientes que toleram a dose de axitinibe de 7 mg duas vezes ao dia podem ter sua dose aumentada para um máximo de 10 mg duas vezes ao dia.

O gerenciamento de algumas reações adversas ao medicamento pode exigir descontinuação temporária ou permanente e/ou redução da dose da terapia com Inlyta®. Quando for necessária redução da dose, esta pode ser reduzida para 3 mg duas vezes ao dia e ainda para 2 mg duas vezes ao dia.

O ajuste da dose baseado na idade, raça, sexo ou peso corporal do paciente não é necessário.

Uso concomitante de inibidores potentes da CYP3A4/5

A coadministração de axitinibe com inibidores potentes da CYP3A4/5 (p. ex., cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina) pode aumentar as concentrações plasmáticas de axitinibe. Toranja (grapefruit) também pode aumentar as concentrações plasmáticas do axitinibe. Recomenda-se a seleção de uma medicação concomitante alternativa com nenhum ou mínimo potencial de inibição da CYP3A4/5. Embora o ajuste da dose de axitinibe não tenha sido estudado em pacientes recebendo inibidores potentes da CYP3A4/5, se tiver de ser coadministrado um inibidor potente da CYP3A4/5, recomenda-se diminuir a dose de axitinibe para aproximadamente a metade (p. ex., de uma dose inicial de 5 mg duas vezes ao dia para uma dose reduzida de 2 mg duas vezes ao dia). Se a coadministração do inibidor potente for descontinuada, deve ser considerado o retorno para a dose de axitinibe usada antes do início do inibidor potente da CYP3A4/5.

Uso concomitante de indutores potentes da CYP3A4/5

A coadministração de axitinibe com indutores potentes da CYP3A4/5 [p. ex., rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e *Hypericum perforatum* (também conhecido como erva de São João)] pode diminuir as concentrações plasmáticas de axitinibe. Recomenda-se a seleção de uma medicação concomitante alternativa com nenhum ou mínimo potencial de indução da CYP3A4/5. Embora o ajuste da dose do axitinibe não tenha sido estudado em pacientes recebendo indutores potentes da CYP3A4/5, se tiver de ser coadministrado um indutor potente da CYP3A4/5, recomenda-se um aumento gradual da dose de axitinibe. Se a dose do axitinibe for aumentada, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado para toxicidade. Se a coadministração do indutor potente for descontinuada, a dose de axitinibe deve ser imediatamente retornada para a dose usada antes do início do indutor potente da CYP3A4/5.



Uso em pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de axitinibe em crianças (< 18 anos) ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Uso em idosos

Não é necessário ajuste da dose (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Disfunção hepática

Não é necessário ajuste da dose ao administrar axitinibe a pacientes com disfunção hepática leve (classe A de Child-Pugh). A redução da dose é recomendada ao administrar axitinibe a pacientes com disfunção hepática moderada (classe B de Child-Pugh) (p. ex., a dose inicial deve ser reduzida de 5 mg duas vezes ao dia para 2 mg duas vezes ao dia). O axitinibe não foi estudado em pacientes com disfunção hepática grave (classe C de Child-Pugh).

Disfunção renal

Não é necessário ajuste da dose (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao axitinibe em 672 pacientes com RCC avançado que participaram de um estudo clínico pivotal randomizado ou 4 estudos adicionais com axitinibe em pacientes com RCC avançado e da experiência pós-comercialização.

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) observadas após o tratamento com axitinibe foram diarreia, hipertensão, fadiga, diminuição do apetite, náusea, perda de peso, disfonia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (mão-pé), hemorragia, hipotireoidismo, vômito, proteinúria, tosse e constipação.

Os seguintes riscos, incluindo a ação apropriada a ser tomada, são discutidos mais detalhadamente no item 5. Advertências e Precauções: eventos de insuficiência cardíaca, hipertensão, aneurismas e dissecções arteriais, disfunção da tireoide, eventos tromboembólicos arteriais, eventos tromboembólicos venosos, elevação da hemoglobina ou hematócrito, hemorragia, perfuração gastrointestinal e formação de fistula, complicações na cicatrização de feridas, SLPR, proteinúria e elevação das enzimas hepáticas.

A Tabela 2 apresenta as reações adversas relatadas nos pacientes que receberam axitinibe.

As reações adversas estão relacionadas por Classe de Sistema de Órgãos e categoria da frequência. As categorias da frequência são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Tabela do Resumo de Categoria e Frequência de Reações Adversas

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ^{a,b,c} $\geq 1/10$	Comum ^{a,b,c} $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum ^{a,b,c} $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático		Anemia Policitemia	Neutropenia Leucopenia	

Classe de sistema de órgãos	Muito comum^{a,b,c} ≥1/10	Comum^{a,b,c} ≥1/100 a <1/10	Incomum^{a,b,c} ≥1/1000 a <1/100	Não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
		Trombocitopenia		
Distúrbios endócrinos:	Hipotireoidismo	Hipertireoidismo		
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução do apetite	Desidratação Hipercalemia Hipercalcemia		
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia Disgeusia	Tontura	Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível ^d	
Distúrbios auditivos e do labirinto		Zumbido		
Distúrbios cardíacos		Eventos de insuficiência cardíaca ^{c*}		
Distúrbios vasculares	Hipertensão ^f Hemorragia ^{g*}	Eventos tromboembólicos venosos ^{h*} Eventos de trombose arterial ^{i*}		Aneurismas e dissecções arteriais ^{m*}
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispneia [*] Tosse Disfonia	Dor orofaríngea		
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia Vômitos Náusea Dor abdominal Estomatite Constipação Dispepsia	Dor abdominal superior Flatulência Hemorroidas Glossodínia Perfuração gastrointestinal e fistula ^j		Pancreatite ^{l,m,*}
Distúrbios hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mão-pé) Rash Pele ressecada	Eritema Prurido Alopecia		
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseos	Artralgia Dor nas extremidades	Mialgia		
Distúrbios renais e urinários	Proteinúria ^k	Insuficiência renal ⁿ		
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga Astenia [*] Inflamação da mucosa			
Alterações laboratoriais	Redução de peso	Aumento da lipase Aumento da creatinina sanguínea		

Classe de sistema de órgãos	Muito comum^{a,b,c} ≥1/10	Comum^{a,b,c} ≥1/100 a <1/10	Incomum^{a,b,c} ≥1/1000 a <1/100	Não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
		Aumento da alanina aminotransferase Aumento da fosfatase alcalina sanguínea Aumento de aspartato aminotransferase Aumento da amilase Aumento do hormônio estimulador da tireoide		

*Incluindo eventos fatais

a. As reações adversas estão relacionadas de acordo com a frequência emergente do tratamento e de todas as causas.

b. Critério de terminologia comum do Instituto Nacional do Câncer para eventos adversos, Versão 3.0.

c. As categorias de frequência têm base nos valores de “todos os graus”.

d. A síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível inclui o seguinte termo preferencial: Leucoencefalopatia.

e. Os eventos de insuficiência cardíaca incluem os seguintes termos preferenciais: insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cardiopulmonar, redução da fração de ejeção, disfunção ventricular esquerda e insuficiência ventricular direita.

f. A hipertensão inclui os seguintes termos preferenciais: hipertensão acelerada, aumento da pressão sanguínea, hipertensão e crise de hipertensão.

g. A hemorragia inclui os seguintes termos preferenciais: aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada, hemorragia anal, hemorragia arterial, presença de sangue na urina, hemorragia no sistema nervoso central, hemorragia cerebral, aumento do tempo de coagulação, hemorragia conjuntival, contusão, diarreia hemorrágica, sangramento uterino disfuncional, epistaxe, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, sangramento gengival, hematêmese, hematoquezia, redução dos hematócritos, hematoma, hematúria, redução de hemoglobina, hemoptise, hemorragia, hemorragia na artéria coronária, hemorragia no trato urinário, hemorragia hemorroidal, hemostase, aumento na tendência para contusões, aumento da razão normalizada internacional, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, petéquias, hemorragia faríngea, prolongamento do tempo de protrombina, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia retal, redução da contagem de glóbulos vermelhos, hemorragia renal, hemorragia escleral, hematocele escrotal, hematoma esplênico, hemorragia em estilhaço, hemorragia subaracnoide, hemorragia na língua, hemorragia gastrointestinal superior e hemorragia vaginal.

h. Os eventos tromboembólicos venosos incluem os seguintes termos preferenciais: Síndrome de Budd-Chiari, trombose venosa profunda, trombose venosa jugular, trombose venosa pélvica, embolia pulmonar, oclusão de veia retiniana, trombose venosa da retina, trombose venosa subclavia, trombose venosa e trombose venosa dos membros.

i. Os eventos trombóticos arteriais incluem os seguintes termos preferenciais: infarto agudo do miocárdio, embolia, infarto do miocárdio, oclusão da artéria da retina e ataque isquêmico transitório.

j. A perfuração gastrointestinal e fistula incluem os seguintes termos preferenciais: abscesso abdominal, abscesso anal, fistula anal, fistula, vazamento anastomótico gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, perfuração do intestino grosso, fistula esofagobronquial e peritonite.

k. A proteinúria inclui os seguintes termos preferenciais: proteína na urina, presença de proteína na urina e proteinúria.

l. Pancreatite inclui os seguintes termos preferenciais: pancreatite e pancreatite aguda.

m. Identificado durante o uso pós-comercialização de axitinibe; nenhum caso foi identificado no conjunto de estudos clínicos apresentados na tabela.

n. Inclui-se insuficiência renal aguda.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.



10. SUPERDOSE

Não existe nenhum tratamento específico para superdose de axitinibe.

Em um estudo clínico controlado com axitinibe para o tratamento de pacientes com RCC, 1 paciente recebeu inadvertidamente uma dose de 20 mg duas vezes ao dia por 4 dias e apresentou tontura (Grau 1).

Em um estudo clínico de determinação da dose com axitinibe, os pacientes que receberam doses iniciais de 10 mg duas vezes ao dia ou 20 mg duas vezes ao dia apresentaram reações adversas que incluíram hipertensão, convulsões associadas à hipertensão e hemoptise fatal.

Nos casos de suspeita de superdose, o axitinibe deve ser descontinuado e cuidados de suporte devem ser instituídos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0452

Produzido por:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Freiburg Im Breisgau – Alemanha

Importado por:

Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:

Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

INLCOR_18

Fale
Pfizer | **0800-7701575**
www.pfizer.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/11/2025	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	14/11/2025	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	1 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
16/06/2025	0804997250	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	16/06/2025	0804997250	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
16/09/2024	1271936241	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	16/09/2024	1271936241	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60

19/01/2023	0060359234	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/01/2023	0060359234	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
18/06/2021	2421040213	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	18/06/2021	2421040213	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
17/12/2020	4466225204	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	17/12/2020	4466225204	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
10/01/2020	0091128203	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2020	0091128203	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	1 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60

02/09/2019	2095070195	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0290393/19-8	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	03/06/2019	• DIZERES LEGAIS	VP/VPs	1 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
19/10/2018	1012947182	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2018	1012947182	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• DIZERES LEGAIS	VP/VPs	1 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
27/04/2018	0338418187	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2016	2453410162	10218 - MEDICAMENTO NOVO - Ampliação do prazo de validade	02/04/2018	• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPs	1 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
01/03/2018	0160076181	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/03/2018	0160076181	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• DIZERES LEGAIS	VP/VPs	1 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
06/06/2016	1878701161	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/16	1249762162	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivamente em virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da Receita Federal do Brasil	02/05/16	• DIZERES LEGAIS	VP/VPs	1 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60



01/06/2016	1854989166	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2015	0314679/15-1	MEDICAMENTO NOVO – Aditamento à Solicitação de Registro	14/12/2015	• INCLUSÃO INICIAL	VP/VPS	1 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180 5 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
------------	------------	--	------------	--------------	---	------------	--------------------	--------	---