

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Axitinib Accord 1 mg comprimidos revestidos por película
Axitinib Accord 3 mg comprimidos revestidos por película
Axitinib Accord 5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Axitinib Accord 1 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de axitinib.

Axitinib Accord 3 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de axitinib.

Axitinib Accord 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de axitinib.

Excipientes com efeito conhecido

Axitinib Accord 1 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 54,2 mg de lactose.

Axitinib Accord 3 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 32,5 mg de lactose.

Axitinib Accord 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 54,2 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Axitinib Accord 1 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, biconvexos, na forma de cápsula modificada, de cor vermelha, com a marcação “S14” num dos lados e lisos no outro. O tamanho dos comprimidos é de aproximadamente $9,1 \pm 0,2$ mm X $4,6 \pm 0,2$ mm.

Axitinib Accord 3 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, biconvexos, redondos, de cor vermelha, com a marcação “S95” num dos lados e lisos no outro. O tamanho dos comprimidos é de aproximadamente $5,3 \pm 0,3$ mm X $2,6 \pm 0,3$ mm.

Axitinib Accord 5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, biconvexos, triangulares, de cor vermelha, com a marcação “S15” num dos lados e lisos no outro. O tamanho dos comprimidos é de aproximadamente $6,4 \pm 0,3$ mm X $6,3 \pm 0,3$ mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Axitinib Accord 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 Axitinib Accord 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. Estão disponíveis outros medicamentos para a dose aumentada de 7 mg.

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 Axitinib Accord 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 Axitinib Accord.

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).

Excipientes

Lactose

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

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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 fistula, 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, hipotireoidismo, 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 ($\geq 1/100$, $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), 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 ^c	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
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

	Frequentes	Pele seca	10,1	0,1	0
		Prurido	6,0	0	0
		Eritema	3,7	0	0
		Alopecia	5,7	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
		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 ativado 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, epistaxe, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, sangramento gengival, hematemese, 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 subaracnoide, 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 fístula incluem os seguintes termos preferenciais: abscesso abdominal, abscesso anal, fístula anal, fístula, fuga de anastomose gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, perfuração do intestino grosso, fístula 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 hipotiroidismo em 24,6 % dos doentes a receber axitinib. O hipertiroidismo 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 = 37) 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 sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

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: L01EK01

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.

Efeitos farmacodinâmicos

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%)	Valor-p
ITT Global	N = 361	N = 362		
PFS Mediana ^{a,b} em meses (IC95%)	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 (IC95%)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (IC95%)	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 (IC95%)	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 (IC95%)	15,2 (12,8, 18,3)	16,5 (13,7, 19,2)	1,0 (0,78, 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (IC95%)	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 (IC95%)	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 (IC95%)	29,4 (24,5, NE)	27,8 (23,1, 34,5)	0,81 (0,56, 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (IC95%)	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: Sobrevivência global; PFS: Sobrevivência 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

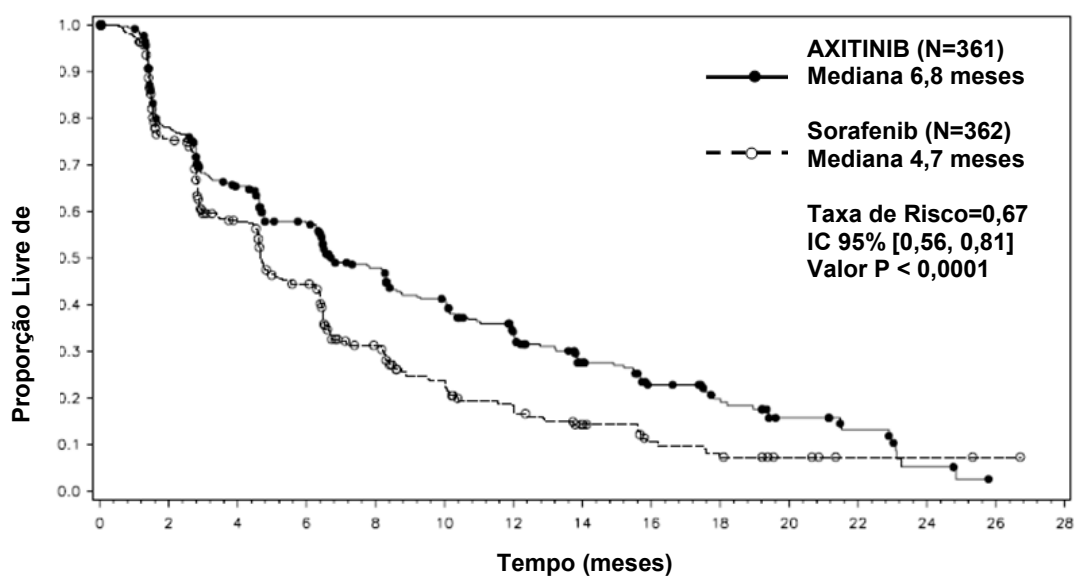


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por avaliação independente para o subgrupo de sunitinib anterior

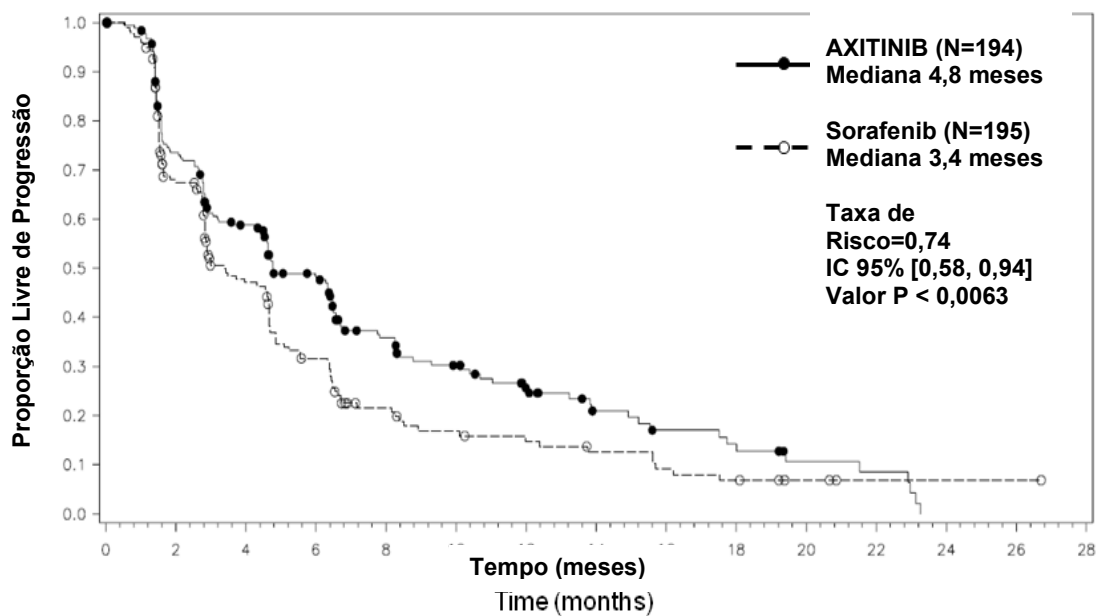
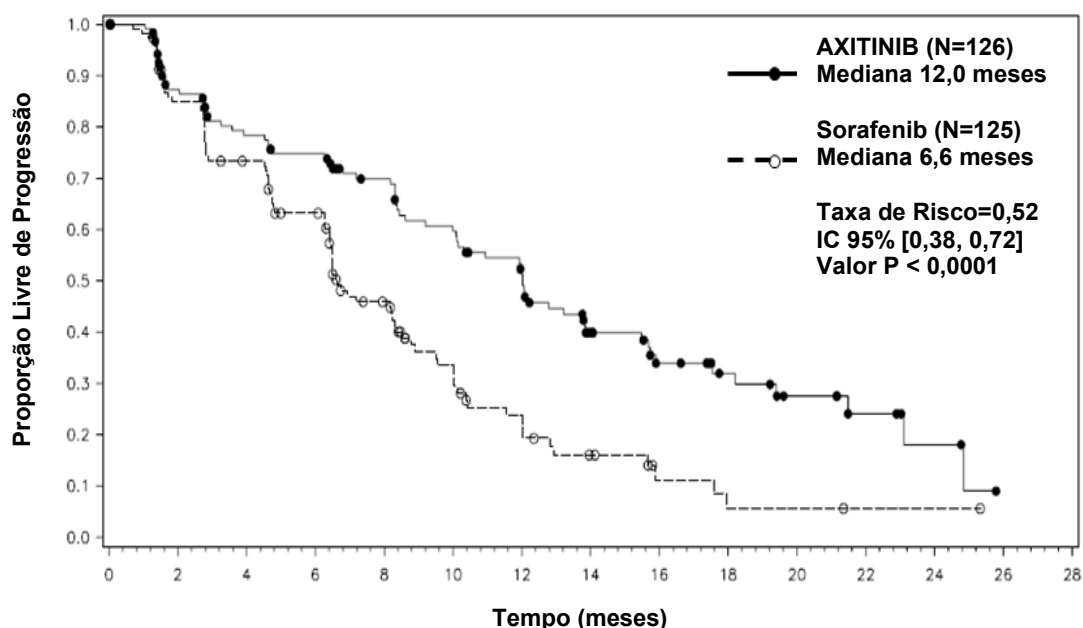


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por avaliação independente para o subgrupo de citocina anterior



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 rabdoide 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

Lactose

Celulose microcristalina (E460)

Sílica coloidal anidra

Hidroxipropilcelulose (300–600 mPa*s)

Croscarmellose sódica (E468)

Talco

Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento do comprimido:

Hipromelose 2910 (15 mPa*s) (E464)

Lactose mono-hidratada

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina (E1518)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Embalagem blister: 3 anos.

Embalagem frasco: 2 anos

Prazo de validade após a primeira abertura do frasco: 1 mg – 45 dias e 3, 5 mg – 30 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Blister de OPA/alumínio/PVC/alumínio:

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Frasco de HDPE:

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Axitinib Accord 1 mg comprimidos revestidos por película

Blister de OPA/alumínio/PVC/alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 28 ou 56 comprimidos revestidos por película ou blisters perfurados para dose unitária de 28 x 1 ou 56 x 1 comprimidos revestidos por película.

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

Axitinib Accord 3 mg comprimidos revestidos por película

Blister de OPA/alumínio/PVC/alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 28 ou 56 comprimidos revestidos por película ou blisters perfurados para dose unitária de 28 x 1 ou 56 x 1 comprimidos revestidos por película.

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

Axitinib Accord 5 mg comprimidos revestidos por película

Blister de OPA/alumínio/PVC/alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 28 ou 56 comprimidos revestidos por película ou blisters perfurados para dose unitária de 28 x 1 ou 56 x 1 comprimidos revestidos por película.

Frasco de HDPE com sílica gel exsicante e tampa de polipropileno resistente à abertura por crianças 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Espanha

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

1 mg comprimido revestido por película

EU/1/24/1847/001 28 comprimidos
EU/1/24/1847/002 28 x 1 comprimidos (dose unitária)
EU/1/24/1847/003 56 comprimidos
EU/1/24/1847/004 56 x 1 comprimidos (dose unitária)
EU/1/24/1847/005 180 comprimidos (frasco)

3 mg comprimido revestido por película

EU/1/24/1847/006 28 comprimidos
EU/1/24/1847/007 28 x 1 comprimidos (dose unitária)
EU/1/24/1847/008 56 comprimidos
EU/1/24/1847/009 56 x 1 comprimidos (dose unitária)
EU/1/24/1847/010 60 comprimidos (frasco)

5 mg comprimido revestido por película

EU/1/24/1847/011 28 comprimidos
EU/1/24/1847/012 28 x 1 comprimidos (dose unitária)
EU/1/24/1847/013 56 comprimidos
EU/1/24/1847/014 56 x 1 comprimidos (dose unitária)
EU/1/24/1847/015 60 comprimidos (frasco)

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

Data da primeira autorização: 19 setembro 2024.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9, 9065 Ebenthal in Kärnten,
Áustria

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o
ul Lutomierska 50,95-200
Pabianice, Polónia

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009, Grécia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA 1 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axitinib Accord 1 mg comprimidos revestidos por película
axitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de axitinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ler o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
28 comprimidos revestidos por película
28 x 1 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Espanha

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

EU/1/24/1847/001
EU/1/24/1847/002
EU/1/24/1847/003
EU/1/24/1847/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Axitinib Accord 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA 1 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Axitinib Accord 1 mg comprimidos
axitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**EMBALAGEM BLISTER PARA DOSE UNITÁRIA (28 x 1 COMPRIMIDOS, 56 x1
COMPRIMIDOS) PARA 1 mg**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Axitinib Accord 1 mg comprimidos
axitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO PARA FRASCO DE HDPE PARA 1 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axitinib Accord 1 mg comprimidos revestidos por película
axitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de axitinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ler o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após a primeira abertura do frasco: utilizar no período de 45 dias

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Espanha

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

EU/1/24/1847/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Axitinib Accord 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA 3 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axitinib Accord 3 mg comprimidos revestidos por película
axitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de axitinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ler o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
28 comprimidos revestidos por película
28 x 1 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Espanha

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

EU/1/24/1847/006
EU/1/24/1847/007
EU/1/24/1847/008
EU/1/24/1847/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Axitinib Accord 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA 3 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Axitinib Accord 3 mg comprimidos
axitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**EMBALAGEM BLISTER PARA DOSE UNITÁRIA (28 x 1 COMPRIMIDOS, 56 x1
COMPRIMIDOS) PARA 3 mg**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Axitinib Accord 3 mg comprimidos
axitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO PARA FRASCO DE HDPE PARA 3 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axitinib Accord 3 mg comprimidos revestidos por película
axitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de axitinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ler o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após a primeira abertura do frasco: utilizar no período de 30 dias

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Espanha

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

EU/1/24/1847/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Axitinib Accord 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA 5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axitinib Accord 5 mg comprimidos revestidos por película
axitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de axitinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ler o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
28 comprimidos revestidos por película
28 x 1 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Espanha

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

EU/1/24/1847/011
EU/1/24/1847/012
EU/1/24/1847/013
EU/1/24/1847/014

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Axitinib Accord 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA 5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Axitinib Accord 5 mg comprimidos
axitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**EMBALAGEM BLISTER PARA DOSE UNITÁRIA (28 x 1 COMPRIMIDOS, 56 x1
COMPRIMIDOS) PARA 5 mg**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Axitinib Accord 5 mg comprimidos
axitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO PARA FRASCO DE HDPE PARA 5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Axitinib Accord 5 mg comprimidos revestidos por película
axitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de axitinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ler o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após a primeira abertura do frasco: utilizar no período de 30 dias

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Espanha

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

EU/1/24/1847/015

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Axitinib Accord 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Axitinib Accord 1 mg comprimidos revestidos por película
Axitinib Accord 3 mg comprimidos revestidos por película
Axitinib Accord 5 mg comprimidos revestidos por película
axitinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Axitinib Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Axitinib Accord
3. Como tomar Axitinib Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Axitinib Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Axitinib Accord e para que é utilizado

Axitinib Accord é um medicamento que contém a substância ativa axitinib. O axitinib reduz o fornecimento de sangue ao tumor e atrasa o crescimento do cancro.

Axitinib Accord está indicado no tratamento do cancro do rim avançado (carcinoma de células renais avançado) em adultos, quando outro medicamento (denominado sunitinib ou uma citocina) já não está a impedir a progressão da doença.

Se tem questões sobre como funciona este medicamento ou porque é que este medicamento lhe foi receitado, pergunte ao seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Axitinib Accord

Não tome Axitinib Accord

- se tem alergia ao axitinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Axitinib Accord

• Se tem tensão arterial elevada.

Axitinib Accord pode aumentar a sua tensão arterial. É importante verificar a sua tensão arterial antes de tomar este medicamento e regularmente enquanto o está a tomar. Se tem tensão arterial elevada (hipertensão) pode ser tratado com medicamentos para reduzir a tensão arterial. O seu médico tem que ter a certeza que a sua tensão arterial está controlada antes de começar o tratamento com Axitinib Accord e enquanto decorre o tratamento com este medicamento.

- **Se tem problemas da glândula tiroide.**
Axitinib Accord pode causar problemas da glândula tiroide. Informe o seu médico se ficar cansado mais facilmente, se geralmente sente mais frio do que as outras pessoas, ou se a sua voz se tornar mais fraca enquanto estiver a tomar este medicamento. A função da sua tiroide deve ser verificada antes de tomar Axitinib Accord e regularmente durante a sua toma. Se a sua glândula tiroide não produzir hormonas da tiroide suficientes, antes ou durante o tratamento com este medicamento, deverá ser tratado com um substituto da hormona da tiroide.
- **Se teve um problema recente com coágulos sanguíneos nas suas veias e artérias (tipos de vasos sanguíneos), incluindo acidente vascular cerebral, ataque cardíaco, embolia ou trombose.**
Procure assistência médica imediatamente e fale com o seu médico se tiver sintomas tais como pressão ou dor no peito, dor nos braços, costas, pescoço ou maxilar, falta de ar, dormência ou fraqueza num dos lados do corpo, dificuldade em falar, dores de cabeça, alterações da visão ou tonturas durante o tratamento com este medicamento.
- **Se sofrer de problemas hemorrágicos.**
Axitinib Accord pode aumentar a probabilidade de ter uma hemorragia. Informe o seu médico se tiver alguma hemorragia, se tossir sangue ou se tiver expetoração com sangue durante o tratamento com este medicamento.
- **Se tiver ou tiver tido um aneurisma** (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo.
- **Se durante o tratamento com este medicamento tiver dor de estômago (abdominal) intensa ou se tiver uma dor de estômago que não desaparece.**
Axitinib Accord pode aumentar o risco de desenvolver um buraco no estômago ou intestino ou a formação de fistula (passagem anormal tipo tubo de uma cavidade normal do corpo para outra cavidade ou pele).
Informe o seu médico se tiver alguma dor abdominal intensa durante o tratamento com este medicamento.
- **Se vai ser submetido a uma operação ou se tem uma ferida não cicatrizada.**
O seu médico deve interromper Axitinib Accord pelo menos 24 horas antes da sua operação uma vez que pode afetar a cicatrização da ferida. O seu tratamento com este medicamento deve ser retomado quando a ferida já tiver cicatrizado adequadamente.
- **Se durante o tratamento com este medicamento tiver sintomas como dores de cabeça, confusão, convulsões (ataques), ou alterações da visão com ou sem tensão arterial elevada.** Procure ajuda médica de imediato e contacte o seu médico. Esta situação pode ser um efeito adverso neurológico raro denominado síndrome de encefalopatia reversível posterior.
- **Se tem problemas de fígado.**
O seu médico deve fazer análises sanguíneas para verificar a função do seu fígado antes e durante o tratamento com Axitinib Accord.
- **Se durante o tratamento com este medicamento tiver sintomas como cansaço excessivo, inchaço do abdómen, pernas ou tornozelos, falta de ar ou veias do pescoço salientes.** Axitinib Accord pode aumentar o risco de desenvolver acontecimentos de insuficiência cardíaca. O seu médico deve monitorizar os sinais ou sintomas associados a acontecimentos de insuficiência cardíaca periodicamente ao longo do tratamento com axitinib.

Crianças e adolescentes

Axitinib Accord não está recomendado para pessoas com menos de 18 anos de idade. Este medicamento não foi estudado em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Axitinib Accord

Alguns medicamentos podem afetar Axitinib Accord ou ser afetados por ele. Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro acerca de todos os medicamentos que tenha tomado recentemente, está a tomar atualmente, ou está a planear tomar, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, vitaminas e medicamentos à base de plantas. Os medicamentos referidos neste folheto informativo podem não ser os únicos a poder interagir com Axitinib Accord.

Os seguintes medicamentos podem aumentar o risco de efeitos secundários com Axitinib Accord:

- cetoconazol ou itraconazol, usados para tratar infeções fúngicas;
- claritromicina, eritromicina ou telitromicina, antibióticos usados para tratar infeções bacterianas;
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir, utilizados para tratar infeções por VIH/SIDA;
- nefazodona, utilizada para tratar a depressão.

Os seguintes medicamentos podem reduzir a eficácia de Axitinib Accord:

- rifampicina, rifabutina ou rifapentina, utilizados para tratar a tuberculose (TB);
- dexametasona, um medicamento esteroide, receitado para diferentes doenças, incluindo doenças graves;
- fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital, antiepiléticos utilizados para parar as convulsões ou os ataques;
- hipericão, também conhecido como erva de S. João (*Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas utilizado para tratar a depressão.

Não deve tomar estes medicamentos durante o seu tratamento com Axitinib Accord. Se está a tomar qualquer um deles, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. O seu médico pode alterar a dose destes medicamentos, alterar a dose de Axitinib Accord, ou trocá-lo para um medicamento diferente.

Axitinib Accord pode aumentar os efeitos secundários associados à teofilina usada para tratar a asma ou outras doenças dos pulmões.

Axitinib Accord com alimentos e bebidas

Não tome este medicamento com toranja ou com sumo de toranja, uma vez que pode aumentar a possibilidade de efeitos secundários.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.
- Axitinib Accord pode prejudicar o bebé em gestação (antes de nascer) ou o lactente.
- Não tome este medicamento durante a gravidez. Fale com o seu médico antes de tomar este medicamento se está grávida ou pode ficar grávida.
- Use um método contraceutivo fiável enquanto estiver a tomar Axitinib Accord e até 1 semana após a última dose deste medicamento, para evitar uma gravidez.

- Não amamente durante o tratamento com Axitinib Accord. Se está a amamentar, o seu médico deve discutir consigo se deve parar a amamentação ou se deve parar o tratamento com Axitinib Accord.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir tonturas e/ou se se sentir cansado durante o tratamento com Axitinib Accord, tome especial cuidado quando conduzir veículos ou utilizar máquinas.

Axitinib Accord contém lactose

Se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Axitinib Accord contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Axitinib Accord

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 5 mg duas vezes por dia. O seu médico pode posteriormente aumentar ou diminuir a sua dose dependendo da forma como tolera o tratamento com Axitinib Accord. Estão disponíveis outros medicamentos para a dose aumentada de 7 mg.

Engula os comprimidos inteiros com água, com ou sem comida. Tome as doses de Axitinib Accord com, aproximadamente, 12 horas de intervalo.

Se tomar mais Axitinib Accord do que deveria

Se acidentalmente tomar demasiados comprimidos ou uma dose mais elevada do que a que necessita, contacte imediatamente um médico para aconselhamento. Se possível, mostre ao médico a embalagem ou este folheto. Pode necessitar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar Axitinib Accord

Deverá tomar a sua dose seguinte à sua hora normal. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se vomitar após a toma de Axitinib Accord

Se vomitar, não tome uma dose adicional. Tome a dose seguinte à hora habitual.

Se parar de tomar Axitinib Accord

Se não consegue tomar este medicamento como o seu médico lhe receitou ou se sente que já não necessita dele, contacte o seu médico imediatamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves. Deve contactar o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes efeitos secundários graves (ver também secção 2 “O que precisa de saber antes de tomar Axitinib Accord”):

- **Acontecimentos de insuficiência cardíaca.** Informe o seu médico se sentir cansaço excessivo, inchaço do abdómen, pernas ou tornozelos, falta de ar ou veias do pescoço salientes.
- **Coágulos sanguíneos nas suas veias e artérias (tipos de vasos sanguíneos), incluindo acidente vascular cerebral, ataque cardíaco, embolia ou trombose.** Procure assistência médica imediatamente e fale com o seu médico se tiver sintomas tais como pressão ou dor no peito; dor nos seus braços, costas, pescoço ou maxilar; falta de ar; dormência ou fraqueza num dos lados do corpo; dificuldade em falar; dores de cabeça; alterações da visão; ou tonturas.
- **Hemorragia.** Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um destes sintomas ou um problema hemorrágico grave durante o tratamento com Axitinib Accord: fezes negras (cor de alcatrão), tosse com sangue ou expetoração com sangue ou alteração do seu estado mental.
- **Buraco no estômago ou no intestino ou formação de fístula (passagem anormal tipo tubo de uma cavidade normal do corpo para outra cavidade ou pele).** Informe o seu médico se tiver dores abdominais intensas.
- **Aumento grave na tensão arterial (crise hipertensiva).** Informe o seu médico se tem tensão arterial muito alta, dores de cabeça fortes ou dor intensa no peito.
- **Inchaço reversível do cérebro (síndrome de encefalopatia reversível posterior).** Procure assistência médica imediatamente e fale com o seu médico se tiver sintomas como dores de cabeça, confusão, convulsões (ataques), ou alterações na visão com ou sem tensão arterial elevada.

Outros efeitos secundários com Axitinib Accord podem incluir:

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- Tensão arterial elevada ou aumentos na tensão arterial
- Diarreia, sentir-se (enjoos) ou ficar doente (vómitos), dor de estômago, indigestão, dor na boca, língua ou garganta, prisão de ventre
- Falta de ar, tosse, rouquidão
- Falta de energia, sentir-se fraco ou cansado
- Glândula tiroide pouco ativa (pode observar-se nas suas análises sanguíneas)
- Vermelhidão e inchaço das palmas das mãos e das solas dos pés (síndrome mão-pé), erupção na pele, secura da pele
- Dores nas articulações, dores nas mãos ou pés
- Perda de apetite
- Proteínas na urina (pode observar-se nas suas análises de urina)
- Perda de peso
- Dor de cabeça, alterações do paladar ou perda do paladar

Frequentemente: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Desidratação (perda de fluidos corporais)

- Insuficiência renal
- Flatulência (gases), hemorroidas, sangramento das gengivas, sangramento a partir do reto, sensação de ardor ou picadas na boca
- Glândula tireoideia hiperativa (pode observar-se nas suas análises sanguíneas)
- Dor de garganta ou nariz e garganta irritados
- Dores musculares
- Sangramento do nariz
- Comichão na pele, vermelhidão da pele, perda de cabelo
- Zumbido/som nos ouvidos (acufeno)
- Redução do número de glóbulos vermelhos (pode observar-se nas suas análises sanguíneas)
- Redução do número de plaquetas sanguíneas (células que ajudam o sangue a coagular) (pode observar-se nas suas análises sanguíneas)
- Presença de glóbulos vermelhos na urina (pode observar-se nas suas análises de urina)
- Alterações nos níveis de diferentes químicos/enzimas no sangue (pode observar-se nas suas análises sanguíneas)
- Aumento no número de glóbulos vermelhos (pode observar-se nas suas análises sanguíneas)
- Inchaço do abdómen, pernas ou tornozelos, veias do pescoço salientes, cansaço excessivo, falta de ar (sinais associados a acontecimentos de insuficiência cardíaca)
- Fístula (passagem anormal tipo tubo de uma cavidade normal do corpo para outra cavidade ou pele)
- Tonturas
- Inflamação da vesícula biliar

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Redução do número de glóbulos brancos (pode observar-se nas suas análises sanguíneas)

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Axitinib Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister ou no frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Blister de OPA/alumínio/PVC/alumínio:

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Frasco de HDPE:

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Não utilize nenhuma embalagem caso esteja danificada ou apresente sinais de adulteração.

Embalagem do frasco:

Após a primeira abertura do frasco:

1 mg: utilizar no período de 45 dias.

3 mg e 5 mg: utilizar no período de 30 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Axitinib Accord

- A substância ativa é o axitinib. Os comprimidos revestidos por película de Axitinib Accord têm diferentes dosagens.
Axitinib Accord 1 mg: cada comprimido contém 1 mg de axitinib.
Axitinib Accord 3 mg: cada comprimido contém 3 mg de axitinib.
Axitinib Accord 5 mg: cada comprimido contém 5 mg de axitinib.
- Os outros componentes são lactose, celulose microcristalina (E460), sílica coloidal anidra, hidroxipropilcelulose (300–600 mPa*s), croscarmellose sódica (E468), talco, estearato de magnésio (E470b), hipromelose 2910 (15 mPas), lactose mono-hidratada, dióxido de titânio (E171), triacetina e óxido de ferro vermelho (E172) (ver secção2 Axitinib Accord contém lactose).

Qual o aspeto de Axitinib Accord e conteúdo da embalagem

Axitinib Accord 1 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película biconvexos, na forma de cápsula modificada, de cor vermelha, com a marcação “S14” num dos lados e lisos no outro. O tamanho dos comprimidos é de aproximadamente $9,1 \pm 0,2$ mm X $4,6 \pm 0,2$ mm. Axitinib Accord 1 mg está disponível em frascos de 180 comprimidos revestidos por película e blisters de 14 comprimidos. Cada embalagem blister contém 28 comprimidos ou 56 comprimidos ou blisters perfurados para dose unitária de 28 x 1 ou 56 x 1 comprimidos.

Axitinib Accord 3 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película biconvexos, redondos, de cor vermelha, com a marcação “S95” num dos lados e lisos no outro. O tamanho dos comprimidos é de aproximadamente $5,3 \pm 0,3$ mm X $2,6 \pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 3 mg está disponível em frascos de 60 comprimidos e blisters de 14 comprimidos. Cada embalagem blister contém 28 comprimidos ou 56 comprimidos ou blisters perfurados para dose unitária de 28 x 1 ou 56 x 1 comprimidos.

Axitinib Accord 5 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película biconvexos, triangulares, de cor vermelha, com a marcação “S15” num dos lados e lisos no outro. O tamanho dos comprimidos é de aproximadamente $6,4 \pm 0,3$ mm X $6,3 \pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 5 mg está disponível em frascos de 60 comprimidos e blisters de 14 comprimidos. Cada embalagem blister contém 28 comprimidos ou 56 comprimidos ou blisters perfurados para dose unitária de 28 x 1 ou 56 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Espanha

Fabricante

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten,
Áustria

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o

ul Lutomierska 50,95-200
Pabianice, Polónia

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009, Grécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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