

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inlyta 1 mg compresse rivestite con film
Inlyta 3 mg compresse rivestite con film
Inlyta 5 mg compresse rivestite con film
Inlyta 7 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Inlyta 1 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di axitinib.

Inlyta 3 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di axitinib.

Inlyta 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di axitinib.

Inlyta 7 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 7 mg di axitinib.

Eccipienti con effetti noti:

Inlyta 1 mg compressa rivestita con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 33,6 mg di lattosio monoidrato.

Inlyta 3 mg compressa rivestita con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 35,3 mg di lattosio monoidrato.

Inlyta 5 mg compressa rivestita con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 58,8 mg di lattosio monoidrato.

Inlyta 7 mg compressa rivestita con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 82,3 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Inlyta 1 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, di colore rosso, ovale, con impresso "Pfizer" su un lato e "1 XNB" sull'altro lato.

Inlyta 3 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, di colore rosso, rotonda, con impresso "Pfizer" su un lato e "3 XNB" sull'altro lato.

Inlyta 5 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, di colore rosso, triangolare, con impresso "Pfizer" su un lato e "5 XNB" sull'altro lato.

Inlyta 7 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film, di colore rosso, romboidale, con impresso "Pfizer" su un lato e "7 XNB" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Inlyta è indicato per il trattamento del carcinoma renale (RCC) avanzato nei pazienti adulti, dopo fallimento di un precedente trattamento con sunitinib o con una citochina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Inlyta deve essere iniziata e seguita da un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata di axitinib è di 5 mg due volte al giorno.

Il trattamento deve proseguire finché si osserva beneficio clinico o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile che non è possibile gestire con la somministrazione di farmaci concomitanti o con aggiustamenti della dose.

Se il paziente vomita o salta una dose, non si deve somministrare una dose aggiuntiva. La successiva dose prescritta deve essere assunta all'orario abituale.

Aggiustamenti della dose

Si raccomanda di aumentare o ridurre la dose in base alla sicurezza e tollerabilità del singolo paziente.

Nei pazienti che tollerano la dose iniziale di axitinib di 5 mg due volte al giorno senza la comparsa di reazioni avverse di Grado superiore a 2 (vale a dire, senza reazioni avverse gravi in base ai Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi [CTCAE] versione 3.0) per due settimane consecutive, è possibile aumentare la dose a 7 mg due volte al giorno a meno che la pressione arteriosa del paziente sia > 150/90 mmHg o il paziente sia in trattamento con antipertensivi. Successivamente, in base agli stessi criteri, nei pazienti che tollerano una dose di axitinib di 7 mg due volte al giorno è possibile aumentare la dose fino ad un massimo di 10 mg due volte al giorno.

In caso di insorgenza di alcune reazioni avverse potrebbe essere necessario sospendere temporaneamente o definitivamente il trattamento e/o ridurre la dose di axitinib (vedere paragrafo 4.4). In caso di riduzione, la dose di axitinib può essere ridotta a 3 mg due volte al giorno e successivamente a 2 mg due volte al giorno.

Non sono necessari aggiustamenti di dose in base ad età, appartenenza etnica, genere, o peso corporeo del paziente.

Uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A4/5

La co-somministrazione di axitinib con inibitori potenti del CYP3A4/5 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di axitinib (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di prendere in considerazione la scelta di un medicinale concomitante alternativo con nessun potenziale o con un potenziale minimo di inibizione del CYP3A4/5.

Benché non siano stati studiati aggiustamenti di dose di axitinib in pazienti che assumono inibitori potenti del CYP3A4/5, se è necessario co-somministrare un inibitore potente del CYP3A4/5, si raccomanda di ridurre la dose di axitinib di circa la metà (ad es. è possibile ridurre la dose iniziale di

5 mg due volte al giorno a 2 mg due volte al giorno). La gestione di alcune reazioni avverse potrebbe richiedere la sospensione temporanea o definitiva del trattamento con axitinib (vedere paragrafo 4.4). Se si sospende la co-somministrazione dell'inibitore potente, deve essere considerata la somministrazione della stessa dose di axitinib assunta prima di iniziare la terapia con l'inibitore potente del CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante di potenti induttori del CYP3A4/5

La co-somministrazione di sunitinib con induttori potenti del CYP3A4/5 può ridurre le concentrazioni plasmatiche di axitinib (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di prendere in considerazione la scelta di un medicinale concomitante alternativo con nessun potenziale o con un potenziale minimo di induzione del CYP3A4/5.

Benché non siano stati studiati aggiustamenti di dose di axitinib in pazienti che assumono potenti induttori di CYP3A4/5, se è necessaria la co-somministrazione di un potente induttore del CYP3A4/5, si raccomanda di aumentare gradualmente la dose di axitinib. È stato osservato che l'induzione massima con dosi elevate di induttori potenti del CYP3A4/5 si verificano entro una settimana dall'inizio del trattamento con l'induttore. Se si aumenta la dose di axitinib, il paziente deve essere attentamente monitorato in caso di tossicità. La gestione di alcune reazioni avverse potrebbe richiedere la sospensione temporanea o definitiva del trattamento con axitinib e/o la riduzione della dose di axitinib (vedere paragrafo 4.4). Se si sospende la co-somministrazione dell'induttore potente, la dose di axitinib deve essere immediatamente ripristinata alla dose assunta prima di iniziare la terapia con il medicinale induttore potente del CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). I dati sul trattamento con axitinib in pazienti con clearance della creatinina < 15 ml/min non sono disponibili.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando axitinib è somministrato a pazienti con compromissione epatica lieve (stadio Child-Pugh A). Si raccomanda di ridurre la dose in caso di somministrazione di axitinib in pazienti con compromissione epatica moderata (Stadio Child-Pugh B) (es. riduzione della dose iniziale di 5 mg due volte al giorno a 2 mg due volte al giorno). L'impiego di axitinib non è stato studiato in pazienti con grave compromissione epatica (stadio Child-Pugh C), pertanto axitinib non deve essere utilizzato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Inlyta nei bambini e negli adolescenti di età < 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Axitinib è per uso orale. Le compresse devono essere assunte per via orale due volte al giorno a distanza di circa 12 ore con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Devono essere deglutite intere con un bicchiere di acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad axitinib o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Alcuni eventi specifici relativi alla sicurezza devono essere monitorati prima dell'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento con axitinib, come indicato di seguito.

Eventi di insufficienza cardiaca

In studi clinici in cui è stato somministrato axitinib per il trattamento di pazienti affetti da RCC, sono stati riportati eventi di insufficienza cardiaca (inclusi insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiopolmonare, disfunzione ventricolare sinistra, frazione di eiezione ridotta e insufficienza ventricolare destra) (vedere paragrafo 4.8).

I segni o i sintomi dell'insufficienza cardiaca devono essere monitorati periodicamente durante tutto il trattamento con axitinib. La gestione degli eventi di insufficienza cardiaca può richiedere l'interruzione temporanea o la sospensione permanente e/o la riduzione del dosaggio della terapia con axitinib.

Iperensione

In studi clinici in cui è stato somministrato axitinib per il trattamento di pazienti affetti da RCC, l'ipertensione è stata segnalata molto comunemente (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico controllato, il tempo mediano di insorgenza dell'ipertensione (pressione arteriosa sistolica > 150 mmHg o diastolica > 100 mmHg) è stato entro il primo mese di trattamento con axitinib e sono stati osservati aumenti pressori già dopo 4 giorni dall'inizio del trattamento.

La pressione arteriosa deve essere ben controllata prima di iniziare il trattamento con axitinib. I pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di ipertensione e trattati se necessario con una terapia antipertensiva standard. In caso di ipertensione persistente, nonostante l'impiego di medicinali antipertensivi, la dose di axitinib deve essere ridotta. Nei pazienti che sviluppano grave ipertensione, è necessario sospendere temporaneamente axitinib e ricominciare il trattamento ad una dose inferiore una volta che i valori pressori si sono normalizzati. Se si interrompe il trattamento con axitinib, i pazienti che assumono medicinali antipertensivi devono essere monitorati per il verificarsi di ipotensione (vedere paragrafo 4.2).

In caso di ipertensione arteriosa grave o persistente e di sintomi riconducibili alla sindrome di encefalopatia posteriore reversibile (*posterior reversible encephalopathy syndrome* - PRES) (vedere di seguito), si deve considerare di sottoporre il paziente ad una procedura diagnostica di risonanza magnetica (MRI) cerebrale.

Disfunzione tiroidea

In studi clinici in cui è stato somministrato axitinib per il trattamento di pazienti affetti da RCC, sono stati segnalati eventi di ipotiroidismo e, in misura minore, di ipertiroidismo (vedere paragrafo 4.8).

La funzionalità tiroidea deve essere monitorata prima dell'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento con axitinib. L'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo devono essere trattati secondo la pratica medica corrente per mantenere uno stato eutiroideo.

Eventi arteriosi embolici e trombotici

Negli studi clinici con axitinib, sono stati segnalati eventi arteriosi embolici e trombotici (tra i quali attacco ischemico transitorio, infarto del miocardio, accidente cerebrovascolare e occlusione dell'arteria retinica) (vedere paragrafo 4.8).

Axitinib deve essere usato con cautela in pazienti a rischio di tali eventi, o con una storia anamnesica di questo tipo di eventi. Axitinib non è stato studiato in pazienti che hanno avuto un evento arterioso embolico e trombotico nei 12 mesi precedenti l'inizio dello studio.

Eventi venosi embolici e trombotici

Negli studi clinici con axitinib, sono stati segnalati eventi venosi embolici e trombotici (tra cui embolia polmonare, trombosi venosa profonda e occlusione/trombosi della vena retinica) (vedere paragrafo 4.8).

Axitinib deve essere usato con cautela in pazienti a rischio di tali eventi, o con una storia anamnesica di questo tipo di eventi. Axitinib non è stato studiato in pazienti che hanno avuto un evento venoso embolico e trombotico nei 6 mesi precedenti l'inizio dello studio.

Aumento dei livelli di emoglobina o ematocrito

Durante il trattamento con axitinib, si possono verificare aumenti nei livelli di emoglobina o dell'ematocrito, che riflettono l'aumento della massa dei globuli rossi (vedere paragrafo 4.8, policitemia). L'aumento della massa dei globuli rossi può determinare un aumento del rischio di eventi embolici e trombotici.

I livelli di emoglobina o l'ematocrito devono essere monitorati prima dell'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento con axitinib. Se i livelli di emoglobina o l'ematocrito aumentano al di sopra dei valori normali, i pazienti devono essere trattati secondo la pratica medica corrente per riportare i livelli di emoglobina o ematocrito a valori accettabili.

Emorragia

Negli studi clinici con axitinib, sono stati segnalati eventi emorragici (vedere paragrafo 4.8).

Axitinib non è stato studiato in pazienti con evidenza di metastasi cerebrali non trattate o recente sanguinamento gastrointestinale attivo, pertanto non deve essere utilizzato in questi pazienti. Qualora si verifichi un'emorragia che richieda intervento medico, sospendere temporaneamente la somministrazione di axitinib.

Perforazione gastrointestinale e formazione di fistole

Negli studi clinici con axitinib, sono stati segnalati eventi di perforazione gastrointestinale e formazione di fistole (vedere paragrafo 4.8).

È necessario sottoporre i pazienti al monitoraggio periodico dei sintomi di perforazione gastrointestinale e di fistole durante il trattamento con axitinib.

Complicanze nella guarigione delle ferite

Non sono stati condotti formali studi clinici sull'effetto di axitinib nella guarigione delle ferite.

Il trattamento con axitinib deve essere interrotto almeno 24 ore prima dell'intervento chirurgico programmato. La decisione di riprendere il trattamento con axitinib dopo l'intervento chirurgico si deve basare sul giudizio clinico di adeguata guarigione della ferita.

Sindrome di encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Negli studi clinici con axitinib, sono stati segnalati eventi di PRES (vedere paragrafo 4.8).

La PRES è un disturbo neurologico che si può manifestare con cefalea, convulsioni, letargia, confusione, cecità e altri disturbi visivi e neurologici. Può essere presente anche ipertensione da lieve a grave. La diagnosi di PRES deve essere confermata da risonanza magnetica. Nei pazienti che presentano segni e sintomi di PRES, si deve sospendere temporaneamente o interrompere definitivamente il trattamento con axitinib. Non è noto se la ripresa della terapia con axitinib in pazienti che hanno manifestato PRES sia sicura.

Proteinuria

Negli studi clinici con axitinib, è stata segnalata proteinuria, anche con gravità di Grado 3 e 4 (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda il monitoraggio della proteinuria prima dell'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento con axitinib. Nei pazienti che sviluppano proteinuria da moderata a grave, si deve ridurre la dose o sospendere temporaneamente il trattamento con axitinib (vedere paragrafo 4.2). La terapia con axitinib deve essere sospesa se il paziente sviluppa la sindrome nefrosica.

Reazioni avverse a livello epatico

In uno studio clinico controllato in cui è stato somministrato axitinib per il trattamento di pazienti affetti da RCC, sono state segnalate reazioni avverse a livello epatico. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza a livello epatico sono state aumenti dell'alanina amino-transferasi (ALT), aumenti dell'aspartato amino-transferasi (AST) e bilirubinemia (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati osservati aumenti concomitanti di ALT (> 3 volte il limite superiore della norma [ULN]) e di bilirubina (> 2 volte ULN).

In uno studio clinico dose-finding, sono stati osservati aumenti concomitanti di ALT (12 volte ULN) e bilirubina (2,3 volte ULN), considerati come epatotossicità correlata al farmaco, in 1 paziente che assumeva axitinib ad una dose iniziale di 20 mg due volte al giorno (4 volte la dose iniziale raccomandata).

I test di funzionalità epatica devono essere monitorati prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento con axitinib.

Compromissione epatica

Negli studi clinici con axitinib, l'esposizione sistemica ad axitinib è stata di circa due volte superiore nei soggetti con compromissione epatica moderata (stadio Child-Pugh B) rispetto ai soggetti con funzionalità epatica nella norma. Si raccomanda la riduzione della dose in caso di somministrazione di axitinib in pazienti con compromissione epatica moderata (stadio Child-Pugh B) (vedere paragrafo 4.2).

L'impiego di axitinib non è stato studiato in soggetti con grave compromissione epatica (stadio Child-Pugh C), pertanto il suo uso in questa popolazione di pazienti non è raccomandato.

Anziani (≥ 65 anni) ed appartenenza etnica

In uno studio clinico controllato in cui è stato somministrato axitinib per il trattamento di pazienti affetti da RCC, il 34% dei pazienti trattati con axitinib aveva ≥ 65 anni di età. La maggior parte dei pazienti era bianca (77%) o asiatica (21%). Benché non si possa escludere una maggiore sensibilità a sviluppare reazioni avverse da parte di alcuni pazienti anziani e asiatici, complessivamente non sono state osservate differenze rilevanti nella sicurezza ed efficacia di axitinib tra i pazienti di età ≥ 65 anni e i pazienti non anziani né tra i pazienti di etnia caucasica e i pazienti di diversa appartenenza etnica.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base ad età o appartenenza etnica dei pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I dati *in vitro* indicano che axitinib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4/5 e in quantità inferiori da CYP1A2, CYP2C19 e uridin-difosfo-glicuronosil-transferasi (UGT) 1A1.

Inibitori del CYP3A4/5

Ketoconazolo, un inibitore potente del CYP3A4/5, somministrato ad una dose di 400 mg una volta al giorno per 7 giorni, ha determinato un incremento dell'area sotto la curva (AUC) media di 2 volte e della C_{max} di 1,5 volte di una singola dose orale da 5 mg di axitinib nei volontari sani. La co-somministrazione di axitinib con inibitori potenti del CYP3A4/5 (per es. ketoconazolo, itraconazolo,

claritromicina, eritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di axitinib. Anche il pompelmo può aumentare le concentrazioni plasmatiche di axitinib. Si raccomanda di prendere in considerazione la scelta di un medicinale concomitante alternativo con nessun potenziale o con un potenziale minimo di inibizione del CYP3A4/5. Se non è possibile evitare la co-somministrazione di un inibitore potente di CYP3A4/5, si raccomanda un aggiustamento della dose di axitinib (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori del CYP1A2 e del CYP2C19

Il CYP1A2 e il CYP2C19 sono due vie minori (< 10%) di metabolizzazione di axitinib. L'effetto di potenti inibitori di questi isoenzimi sulla farmacocinetica di axitinib non è stato studiato. Deve essere prestata cautela a causa del rischio di incrementi delle concentrazioni plasmatiche di axitinib nei pazienti che assumono medicinali che sono potenti inibitori di questi isoenzimi.

Induttori del CYP3A4/5

La rifampicina, un potente induttore di CYP3A4/5, somministrato ad una dose di 600 mg una volta al giorno per 9 giorni, ha ridotto del 79% l'AUC media e del 71% la C_{max} di una dose singola di 5 mg di axitinib nei volontari sani.

La co-somministrazione di axitinib con induttori potenti del CYP3A4/5 (per es. rifampicina, desametasone, fenitoina, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital ed iperico (*Hypericum perforatum*) [erba di San Giovanni]) può determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di axitinib. Si raccomanda di prendere in considerazione la scelta di un medicinale concomitante alternativo con nessun potenziale o con un potenziale minimo di indurre il CYP3A4/5. Se non è possibile evitare la co-somministrazione di un induttore potente di CYP3A4/5, si raccomanda un aggiustamento della dose di axitinib (vedere paragrafo 4.2).

Studi in vitro sull'inibizione e l'induzione del CYP e UGT

Studi *in vitro* hanno evidenziato che axitinib non inibisce il CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o l'UGT1A1 a concentrazioni plasmatiche terapeutiche.

Studi *in vitro* hanno evidenziato che axitinib potenzialmente inibisce il CYP1A2. Pertanto, la co-somministrazione di axitinib e substrati del CYP1A2 può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP1A2 (per es. teofillina).

Studi *in vitro* hanno anche evidenziato che axitinib potenzialmente inibisce il CYP2C8. Tuttavia, la co-somministrazione di axitinib con paclitaxel, un noto substrato del CYP2C8, non ha determinato aumenti delle concentrazioni plasmatiche di paclitaxel in pazienti affetti da cancro avanzato, il che suggerisce l'assenza di inibizione del CYP2C8 da un punto di vista clinico.

Inoltre, studi *in vitro* sugli epatociti umani hanno anche evidenziato che axitinib non è un induttore del CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5. Pertanto, in caso di co-somministrazione di axitinib con substrati del CYP1A1, CYP1A2 e CYP3A4/5 *in vivo*, non sono attese riduzioni della concentrazione plasmatica.

Studi in vitro con glicoproteina P

Studi *in vitro* hanno evidenziato che axitinib inibisce la glicoproteina P. Tuttavia, non si prevede che axitinib inibisca la glicoproteina P a concentrazioni plasmatiche terapeutiche. Pertanto, in caso di co-somministrazione di axitinib non sono attesi aumenti della concentrazione plasmatica di digossina o di altri substrati della glicoproteina P *in vivo*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di axitinib in donne in gravidanza. In base alle proprietà farmacologiche di axitinib, se somministrato a donne in gravidanza potrebbe causare danni al feto. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, incluse malformazioni fetali (vedere paragrafo 5.3). Axitinib non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con questo medicinale.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 1 settimana dopo il trattamento.

Allattamento

Non è noto se axitinib sia escreto nel latte materno. Il rischio per il lattante non può essere escluso. Axitinib non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

I dati preclinici suggeriscono che axitinib può compromettere potenzialmente la funzionalità riproduttiva e la fertilità negli esseri umani (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Axitinib altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti della possibile comparsa di capogiri e/o affaticamento durante il trattamento con axitinib.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I seguenti rischi, nonché le azioni da intraprendere, sono descritti più dettagliatamente nel paragrafo 4.4: eventi di insufficienza cardiaca, ipertensione, disfunzione tiroidea, eventi tromboembolici arteriosi, eventi tromboembolici venosi, aumento dei livelli di emoglobina o dell'ematocrito, emorragia, perforazione gastrointestinale e formazione di fistola, complicanze nella guarigione delle ferite, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES), proteinuria e aumento dei livelli degli enzimi epatici.

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) osservate durante il trattamento con axitinib sono state diarrea, ipertensione, affaticamento, riduzione dell'appetito, nausea, riduzione di peso, disfonia, eritrodismestesia palmo-plantare (sindrome mano-piede), emorragia, ipotiroidismo, vomito, proteinuria, tosse e stipsi.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 sono illustrate le reazioni avverse segnalate in una serie di dati aggregati di 672 pazienti che hanno assunto axitinib in studi clinici per il trattamento di pazienti affetti da RCC (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi, frequenza e gravità. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Il database di sicurezza attualmente disponibile per axitinib è troppo limitato per individuare le reazioni avverse rare e molto rare.

Le categorie sono state assegnate in base alle frequenze assolute dai dati aggregati degli studi clinici. All'interno di ciascuna classe (sistemi ed organi), le reazioni avverse con la stessa frequenza sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse segnalate in studi clinici in pazienti affetti da RCC che assumevano axitinib (N = 672)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse ^a	Tutti i gradi ^b %	Grado 3 ^b %	Grado 4 ^b %
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia	6,3	1,2	0,4
		Trombocitopenia	1,6	0,1	0
		Policitemia ^c	1,5	0,1	0
	Non comune	Neutropenia	0,3	0,1	0
		Leucopenia	0,4	0	0
Patologie endocrine	Molto comune	Ipotiroidismo ^c	24,6	0,3	0
	Comune	Iperitiroidismo ^c	1,6	0,1	0,1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Riduzione dell'appetito	39,0	3,6	0,3
	Comune	Disidratazione	6,7	3,1	0,3
		Iperkaliemia	2,7	1,2	0,1
		Ipercalcemia	2,2	0,1	0,3
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea	16,2	0,7	0
		Disgeusia	11,5	0	0
	Comune	Capogiri	9,1	0,6	0
	Non comune	Sindrome di encefalopatia posteriore reversibile ^e	0,3	0,1	0
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Acufeni	3,1	0	0
Patologie cardiache	Comune	Eventi di insufficienza cardiaca ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Patologie vascolari	Molto comune	Iperensione ^g	51,2	22,0	1,0
		Emorragia ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Comune	Eventi embolici e trombotici venosi ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2
		Eventi embolici e trombotici arteriosi ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Dispnea ^d	17,1	3,6	0,6
		Tosse	20,4	0,6	0
		Disfonia	32,7	0	0,1
	Comune	Dolore orofaringeo	7,4	0	0

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse^a	Tutti i gradi^b %	Grado 3^b %	Grado 4^b %
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea	55,4	10,1	0,1
		Vomito	23,7	2,7	0,1
		Nausea	33,0	2,2	0,1
		Dolore addominale	14,7	2,5	0,3
		Stipsi	20,2	1,0	0
		Stomatite	15,5	1,8	0
	Comune	Dispepsia	11,2	0,1	0
		Dolore addominale superiore	9,4	0,9	0
		Flatulenza	4,5	0	0
		Emorroidi	3,3	0	0
Glossodinia		2,8	0	0	
Perforazione gastrointestinale e fistola ^{c,k}	1,9	0,9	0,3		
Patologie epatobiliari	Comune	Iperbilirubinemia	1,3	0,1	0,1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eritrodisestesia palmo-plantare (sindrome mano-piede)	32,1	7,6	0
		Rash	14,3	0,1	0
		Secchezza della cute	10,1	0,1	0
	Comune	Prurito	6,0	0	0
		Eritema	3,7	0	0
		Alopecia	5,7	0	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia	17,7	1,9	0,3
		Dolore alle estremità	14,1	1,0	0,3
	Comune	Mialgia	8,2	0,6	0,1
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Proteinuria ^l	21,1	4,8	0,1
	Comune	Insufficienza renale ^m	1,6	0,9	0,1
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento	45,1	10,6	0,3
		Astenia ^d	13,8	2,8	0,3
		Infiammazione della mucosa	13,7	1,0	0

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse ^a	Tutti i gradi ^b %	Grado 3 ^b %	Grado 4 ^b %
Esami diagnostici	Molto comune	Riduzione di peso	32,7	4,9	0
	Comune	Aumento della lipasi	3,7	0,7	0,7
		Aumento dell'alanino amino-transferasi	6,5	1,2	0
		Aumento dell'amilasi	3,4	0,6	0,4
		Aumento dell'aspartato amino-transferasi	6,1	1,0	0
		Aumento della fosfatasi alcalina	4,8	0,3	0
		Aumento della creatinina	5,7	0,4	0
		Aumento dell'ormone stimolante la tiroide	7,9	0	0

^a Le reazioni avverse sono riportate secondo la frequenza delle reazioni emergenti dal trattamento, comprensive di tutte le cause.

^b *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* per gli eventi avversi, Versione 3.0

^c Vedere paragrafo Descrizione di alcune reazioni avverse.

^d Sono stati segnalati casi fatali (Grado 5).

^e Inclusa leucoencefalopatia.

^f Inclusive insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiopolmonare, frazione di eiezione ridotta, disfunzione ventricolare sinistra e insufficienza ventricolare destra.

^g Inclusive ipertensione accelerata, pressione arteriosa aumentata, ipertensione e crisi ipertensiva.

^h Inclusi tempo di tromboplastina parziale allungato, emorragia anale, emorragia arteriosa, sangue presente nell'urina, emorragia del sistema nervoso centrale, emorragia cerebrale, tempo di coagulazione allungato, emorragia congiuntivale, contusione, diarrea emorragica, sanguinamento uterino disfunzionale, epistassi, emorragia gastrica, emorragia gastrointestinale, sanguinamento gengivale, ematemesi, ematochezia, ematocrito ridotto, ematoma, ematuria, riduzione dell'emoglobina, emottisi, emorragia, emorragia dell'arteria coronarica, emorragia delle vie urinarie, emorragia delle emorroidi, emostasi, tendenza all'ecchimosi aumentata, aumento del rapporto internazionale normalizzato, emorragia del tratto gastrointestinale inferiore, melena, petecchie, emorragia del faringe, tempo di protrombina allungato, emorragia polmonare, porpora, emorragia rettale, conta eritrocitaria diminuita, emorragia renale, emorragia della sclera, ematocele dello scroto, ematoma della milza, emorragia a scheggia, emorragia subaracnoidea, emorragia della lingua, emorragia del tratto gastrointestinale superiore ed emorragia della vagina.

ⁱ Inclusive sindrome di Budd Chiari, trombosi venosa profonda, trombosi della vena giugulare, trombosi venosa pelvica, embolia polmonare, occlusione della vena retinica, trombosi della vena retinica, trombosi della vena succlavia, trombosi venosa e trombosi venosa di un arto.

^j Inclusi infarto miocardico acuto, embolia, infarto miocardico, occlusione dell'arteria retinica e attacco ischemico transitorio.

^k Perforazione gastrointestinale e fistola comprende i seguenti termini preferenziali: ascesso addominale, ascesso anale, fistola anale, fistola, perdita anastomotica gastrointestinale, perforazione gastrointestinale, perforazione di intestino crasso, fistola esofagobronchiale e peritonite.

^l Proteinuria include i seguenti termini preferenziali: proteine nelle urine, proteine urinarie presenti e proteinuria.

^m Inclusa insufficienza renale acuta.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Eventi di insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4)

In uno studio clinico controllato in cui è stato somministrato axitinib (N = 359) per il trattamento di pazienti affetti da RCC, sono stati segnalati eventi di insufficienza cardiaca nell'1,7% dei pazienti in trattamento con axitinib, inclusi insufficienza cardiaca (0,6%), insufficienza cardiopolmonare (0,6%), disfunzione ventricolare sinistra (0,3%) e insufficienza ventricolare destra (0,3%). Reazioni avverse di insufficienza cardiaca di grado 4 sono state segnalate nello 0,6% dei pazienti in trattamento con axitinib. Insufficienza cardiaca fatale è stata segnalata nello 0,6% dei pazienti in trattamento con axitinib.

Negli studi in cui è stato somministrato axitinib in monoterapia (N = 672) per il trattamento di pazienti affetti da RCC, sono stati segnalati eventi di insufficienza cardiaca (inclusi insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiopolmonare, disfunzione ventricolare sinistra, frazione di eiezione ridotta e insufficienza ventricolare destra) nell'1,8% dei pazienti in trattamento con axitinib. Eventi di insufficienza cardiaca di grado 3/4 sono stati segnalati nell'1,0% dei pazienti ed eventi di insufficienza cardiaca fatali sono stati segnalati nello 0,3% dei pazienti in trattamento con axitinib.

Disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.4)

In uno studio clinico controllato in cui è stato somministrato axitinib per il trattamento di pazienti affetti da RCC, è stato segnalato ipotiroidismo nel 20,9% dei pazienti e ipertiroidismo nell'1,1% dei pazienti. Aumenti dei livelli dell'ormone stimolante la tiroide (TSH) sono stati segnalati come eventi avversi nel 5,3% dei pazienti che assumevano axitinib. Negli esami di laboratorio di routine, in pazienti che presentavano TSH < 5 µU/ml prima del trattamento, sono stati rilevati aumenti del TSH fino a ≥ 10 µU/ml nel 32,2% dei pazienti che assumevano axitinib.

Negli studi clinici aggregati in cui è stato somministrato axitinib (N = 672) per il trattamento di pazienti affetti da RCC, è stato segnalato ipotiroidismo nel 24,6% dei pazienti che assumevano axitinib. L'ipertiroidismo è stato segnalato nell'1,6% dei pazienti che assumevano axitinib.

Eventi embolici e trombotici venosi (vedere paragrafo 4.4)

In uno studio clinico controllato in cui è stato somministrato axitinib per il trattamento di pazienti affetti da RCC, sono stati segnalati eventi embolici e trombotici venosi come reazioni avverse nel 3,9% dei pazienti che assumevano axitinib, inclusi embolia polmonare (2,2%), occlusione/trombosi della vena retinica (0,6%) e trombosi venosa profonda (0,6%). Sono state segnalate reazioni avverse di eventi embolici e trombotici venosi di grado 3/4 nel 3,1% dei pazienti che assumevano axitinib. È stata segnalata embolia polmonare fatale in un paziente (0,3%) che assumeva axitinib.

Negli studi clinici aggregati in cui è stato somministrato axitinib (N = 672) per il trattamento di pazienti affetti da RCC, sono stati segnalati eventi embolici e trombotici venosi nel 2,8% dei pazienti che assumevano axitinib. Sono stati segnalati eventi embolici e trombotici venosi di grado 3 nello 0,9% dei pazienti. Sono stati segnalati eventi embolici e trombotici venosi di grado 4 nell'1,2% dei pazienti. Sono stati segnalati eventi embolici e trombotici venosi fatali nello 0,1% dei pazienti che assumevano axitinib.

Eventi embolici e trombotici arteriosi (vedere paragrafo 4.4)

In uno studio clinico controllato in cui è stato somministrato axitinib per il trattamento di pazienti affetti da RCC, sono state segnalate reazioni avverse di eventi embolici e trombotici arteriosi nel 4,7% dei pazienti che assumevano axitinib, tra i quali infarto miocardico (1,4%), attacco ischemico transitorio (0,8%) e accidente cerebrovascolare (0,6%). Sono stati segnalati eventi embolici e trombotici arteriosi di grado 3/4 come reazioni avverse nel 3,3% dei pazienti che assumevano axitinib. Sono stati segnalati un infarto miocardico acuto fatale e un accidente cerebrovascolare fatale in un paziente ciascuno (0,3%). Negli studi che prevedevano la monoterapia con axitinib (N = 850), sono state segnalate reazioni avverse di eventi embolici e trombotici arteriosi (tra i quali attacco ischemico transitorio, infarto del miocardio e accidente cerebrovascolare) nel 5,3% dei pazienti che assumevano axitinib.

Negli studi clinici aggregati in cui è stato somministrato axitinib (N = 672) per il trattamento di pazienti affetti da RCC, sono stati segnalati eventi embolici e trombotici arteriosi nel 2,8% dei pazienti che assumevano axitinib. Sono stati segnalati eventi embolici e trombotici arteriosi di grado 3 nell'1,2% dei pazienti. Sono stati segnalati eventi embolici e trombotici arteriosi di grado 4 nell'1,3% dei pazienti. Sono stati segnalati eventi embolici e trombotici arteriosi fatali nello 0,3% dei pazienti che assumevano axitinib.

Policitemia (vedere Aumento dei livelli di emoglobina o ematocrito al paragrafo 4.4)

In uno studio clinico controllato in cui è stato somministrato axitinib per il trattamento di pazienti affetti da RCC, è stata segnalata policitemia nell'1,4% dei pazienti che assumevano axitinib. Negli esami di laboratorio di routine sono stati rilevati aumenti dei livelli di emoglobina al di sopra dell'ULN nel 9,7% dei pazienti che assumevano axitinib. In quattro studi clinici con axitinib nel trattamento di pazienti affetti da RCC (N = 537), sono stati rilevati aumenti dei livelli di emoglobina al di sopra dell'ULN nel 13,6% dei pazienti che assumevano axitinib.

Negli studi clinici aggregati in cui è stato somministrato axitinib (N = 672) per il trattamento di pazienti affetti da RCC, è stata segnalata policitemia nell'1,5% dei pazienti che assumevano axitinib.

Emorragia (vedere paragrafo 4.4)

In uno studio clinico controllato in cui è stato somministrato axitinib per il trattamento di pazienti affetti da RCC da cui erano esclusi pazienti con metastasi cerebrali non trattate, sono state segnalate emorragie come reazioni avverse nel 21,4% dei pazienti che assumevano axitinib. Le reazioni avverse di tipo emorragico nei pazienti trattati con axitinib hanno compreso epistassi (7,8%), ematuria (3,6%), emottisi (2,5%), emorragia rettale (2,2%), sanguinamento gengivale (1,1%), emorragia gastrica (0,6%), emorragia cerebrale (0,3%) ed emorragia del tratto gastrointestinale inferiore (0,3%). Sono state segnalate reazioni avverse di tipo emorragico di grado ≥ 3 nel 3,1% dei pazienti che assumevano axitinib (incluse emorragia cerebrale, emorragia gastrica, emorragia del tratto gastrointestinale inferiore ed emottisi). È stato segnalato un caso di emorragia fatale in un paziente (0,3%) che assumeva axitinib (emorragia gastrica). Negli studi clinici che prevedevano la monoterapia con axitinib (N = 850), è stata segnalata emottisi nel 3,9% dei pazienti; è stata segnalata emottisi di grado ≥ 3 nello 0,5% dei pazienti.

Negli studi clinici aggregati in cui è stato somministrato axitinib (N = 672) per il trattamento di pazienti affetti da RCC, sono stati segnalati eventi emorragici nel 25,7% dei pazienti che assumevano axitinib. Sono state segnalate reazioni avverse di tipo emorragico di grado 3 nel 3% dei pazienti. Sono state segnalate reazioni avverse di tipo emorragico di grado 4 nell'1% dei pazienti ed emorragia fatale nello 0,4% dei pazienti che assumevano axitinib.

Perforazione gastrointestinale e formazione di fistole (vedere paragrafo 4.4)

In uno studio clinico controllato in cui è stato somministrato axitinib per il trattamento di pazienti affetti da RCC, sono stati segnalati eventi tipo perforazione gastrointestinale nell'1,7% dei pazienti che assumevano axitinib, inclusa fistola anale (0,6%), fistola (0,3%) e perforazione gastrointestinale (0,3%). Negli studi clinici che prevedevano la monoterapia con axitinib (N = 850), sono stati segnalati eventi tipo perforazione gastrointestinale nell'1,9% dei pazienti ed è stata segnalata perforazione gastrointestinale fatale in un paziente (0,1%).

Negli studi clinici aggregati in cui è stato somministrato axitinib (N = 672) per il trattamento di pazienti affetti da RCC, sono state segnalate perforazione gastrointestinale e fistola nell'1,9% dei pazienti che assumevano axitinib.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non c'è un antidoto specifico per il sovradosaggio con axitinib.

In uno studio clinico controllato in cui è stato somministrato axitinib per il trattamento di pazienti affetti da RCC, un paziente ha inavvertitamente assunto una dose da 20 mg due volte al giorno, per 4 giorni, manifestando capogiri (Grado 1).

In uno studio clinico di dose-finding con axitinib, nei soggetti che assumevano la dose iniziale da 10 mg due volte al giorno o da 20 mg due volte al giorno sono state segnalate reazioni avverse tra le quali ipertensione, convulsioni associate all'ipertensione ed emottisi fatale.

In caso di sospetto sovradosaggio, sospendere il trattamento con axitinib ed istituire una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01XE17

Meccanismo d'azione

Axitinib è un inibitore potente e selettivo della tirosin chinasi che agisce sui recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR)-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Tali recettori sono implicati nell'angiogenesi patologica, nella crescita tumorale e nella progressione metastatica del cancro. Axitinib ha dimostrato di inibire potentemente la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali VEGF-mediate. Axitinib ha inibito la fosforilazione del VEGFR-2 nella vascolarizzazione di tumori xenograft che esprimevano il target *in vivo* e ha determinato ritardo nella crescita tumorale, regressione, nonché inibizione delle metastasi in numerosi modelli sperimentali di cancro.

Effetto sull'intervallo QTc

In uno studio clinico randomizzato, con disegno crossover a due vie, a 35 volontari sani è stata somministrata una singola dose orale di axitinib (5 mg), in associazione o meno a 400 mg di ketoconazolo per 7 giorni. Dai risultati di questo studio emerge che una concentrazione plasmatica di axitinib fino a due volte superiore ai livelli terapeutici previsti con una dose di 5 mg, non ha prodotto un prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QT.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di axitinib sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, in aperto, multicentrico di Fase III. Sono stati randomizzati (1:1) pazienti (N = 723) affetti da carcinoma renale avanzato la cui patologia era progredita durante o in seguito ad un precedente trattamento sistemico, inclusi regimi terapeutici contenenti sunitinib, bevacizumab, temsirolimus o citochine; tali pazienti sono stati assegnati a trattamento con axitinib (N = 361) o sorafenib (N = 362). L'*endpoint* primario, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), è stato valutato facendo ricorso ad un comitato di revisione centralizzato indipendente in cieco. Gli *endpoints* secondari includevano il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la sopravvivenza globale (OS).

Dei pazienti arruolati nello studio, 389 pazienti (53,8%) avevano precedentemente assunto un trattamento a base di sunitinib, 251 pazienti (34,7%) un trattamento a base di citochine (interleukina-2 o interferone-alfa), 59 pazienti (8,2%) un trattamento a base di bevacizumab e 24 pazienti (3,3%) un trattamento a base di temsirolimus. Le caratteristiche demografiche e di malattia al basale erano sovrapponibili tra il gruppo axitinib e il gruppo sorafenib in termini di età, genere, appartenenza etnica, performance status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), regione geografica e precedenti trattamenti.

Su tutta la popolazione complessiva di pazienti e nei due principali sottogruppi (precedente trattamento con sunitinib e precedente trattamento con citochine), si è riscontrato un vantaggio statisticamente significativo di axitinib rispetto a sorafenib relativamente all'*endpoint* primario di PFS (vedere Tabella 2 e Figure 1, 2 e 3). L'entità dell'effetto della PFS mediana era differente nei due sottogruppi in base al trattamento precedentemente effettuato. Due dei sottogruppi erano troppo piccoli per dare risultati attendibili (precedente trattamento con temsirolimus o precedente trattamento con bevacizumab). Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i bracci dello studio

relativamente all'OS nella popolazione complessiva o nei due sottogruppi sulla base del precedente trattamento.

Tabella 2. Risultati di efficacia

Endpoint / popolazione in studio	axitinib	sorafenib	HR (IC 95%)	p
ITT complessiva	N = 361	N = 362		
PFS mediana ^{a,b} in mesi (IC 95%)	6,8 (6,4 – 8,3)	4,7 (4,6 - 6,3)	0,67 (0,56 – 0,81)	< 0,0001 ^c
OS mediana ^d in mesi (IC 95%)	20,1 (16,7 – 23,4)	19,2 (17,5 – 22,3)	0,97 (0,80 – 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (IC 95%)	19,4 (15,4 – 23,9)	9,4 (6,6 – 12,9)	2,06 ^f (1,41 – 3,00)	0,0001 ^g
Precedente trattamento con sunitinib	N = 194	N = 195		
PFS mediana ^{a,b} in mesi (IC 95%)	4,8 (4,5 – 6,5)	3,4 (2,8 – 4,7)	0,74 (0,58 – 0,94)	0,0063 ^h
OS mediana ^d in mesi (IC 95%)	15,2 (12,8 - 18,3)	16,5 (13,7 - 19,2)	1,00 (0,78 - 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (IC 95%)	11,3 (7,2 - 16,7)	7,7 (4,4 – 12,4)	1,48 ^f (0,79 – 2,75)	NS
Precedente trattamento con citochine	N = 126	N = 125		
PFS mediana ^{a,b} in mesi (IC 95%)	12,0 (10,1 - 13,9)	6,6 (6,4 - 8,3)	0,52 (0,38 - 0,72)	< 0,0001 ^h
OS mediana ^d in mesi (IC 95%)	29,4 (24,5 - NE)	27,8 (23,1 - 34,5)	0,81 (0,56 - 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (IC 95%)	32,5 (24,5 - 41,5)	13,6 (8,1 - 20,9)	2,39 ^f (1,43 - 3,99)	0,0002 ⁱ

IC = Intervallo di confidenza, HR = Hazard ratio (axitinib/sorafenib); ITT: Intent-to-treat; ORR: Tasso di risposta obiettiva; PFS: Sopravvivenza libera da progressione

^a Tempo intercorso tra la randomizzazione e la progressione o il decesso per qualsiasi causa, a seconda dell'evento che si verifica per primo. Data Cutoff: 03 giugno 2011.

^b Valutato da una revisione radiologica indipendente secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* RECIST).

^c Valore p ad una coda calcolato con test del log-rank del trattamento stratificato in base al performance status ECOG e alla terapia precedente.

^d Data Cutoff: 01 novembre 2011.

^e Data Cutoff: 31 agosto 2010.

^f Per calcolare l'ORR è stato usato il risk ratio. Un risk ratio > 1 indicava una probabilità di risposta superiore nel braccio axitinib; un risk ratio < 1 indicava una probabilità di risposta superiore nel braccio sorafenib.

^g Valore p ad 1 coda calcolato con test Cochran-Mantel-Haenszel del trattamento stratificato in base al performance status ECOG e alla terapia precedente.

^h Valore p ad una coda calcolato con test del log-rank del trattamento stratificato in base a valutazione del performance status ECOG.

ⁱ Valore p ad 1 coda calcolato con test Cochran-Mantel-Haenszel del trattamento stratificato in base al performance status ECOG.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione della popolazione complessiva alla valutazione indipendente

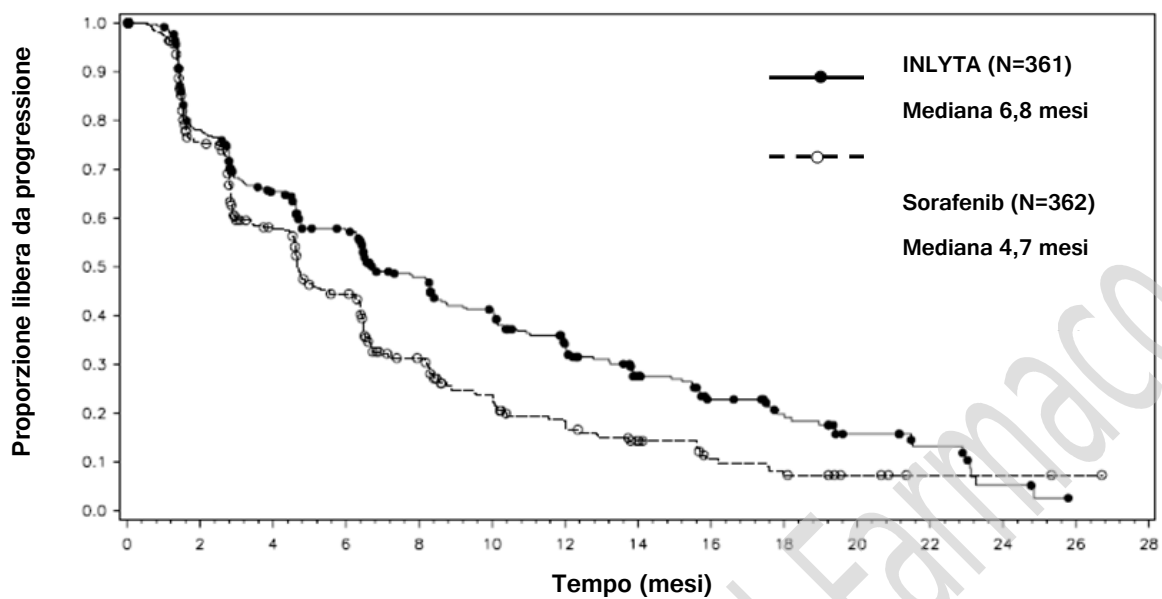


Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione per il sottogruppo trattato precedentemente con sunitinib alla valutazione indipendente

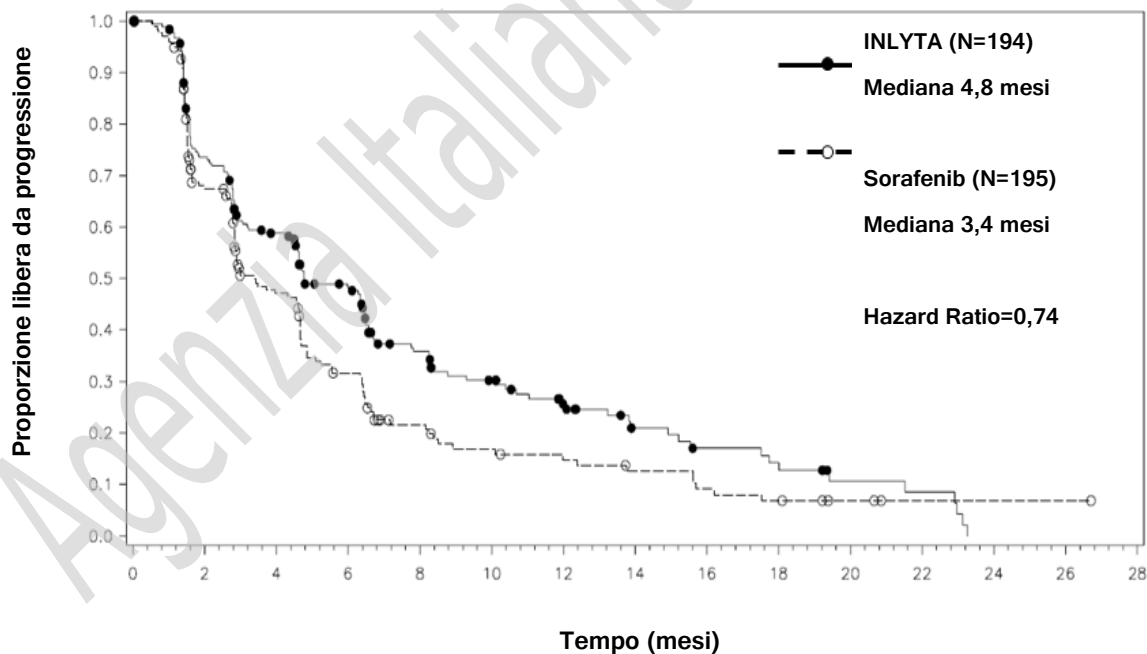
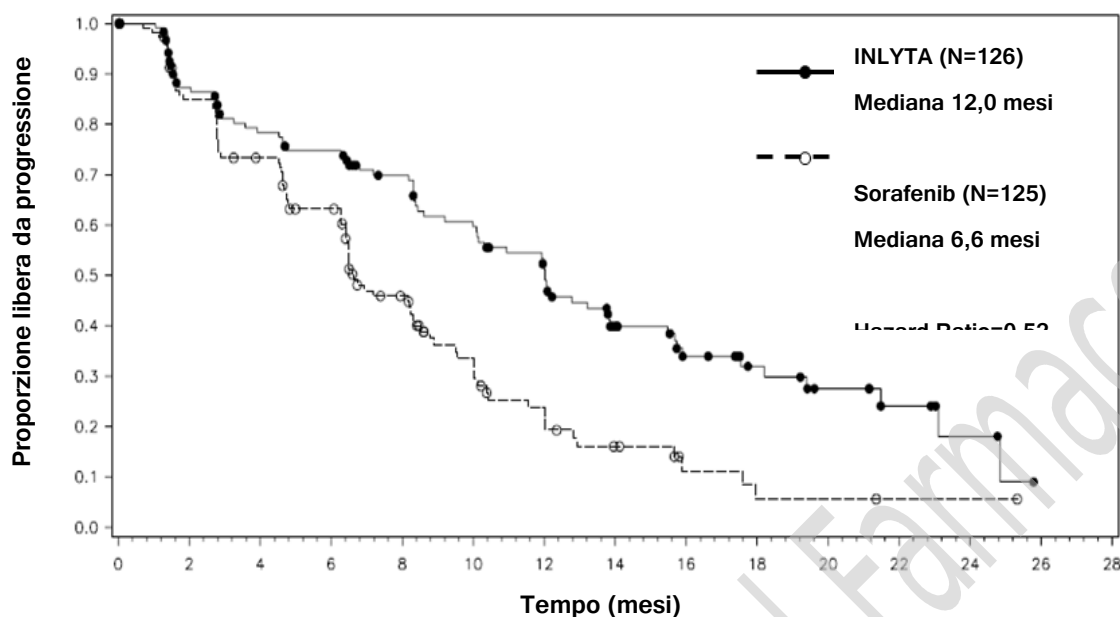


Figura 3. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione per il sottogruppo trattato precedentemente con citochine alla valutazione indipendente



Popolazione pediatrica

L'Agencia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con axitinib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dei carcinomi del rene e della pelvi renale (con l'esclusione di nefroblastoma, nefroblastomatosi, sarcoma a cellule chiare, nefroma mesoblastico, carcinoma midollare renale e tumore rabdoide del rene) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale di axitinib in compresse, la biodisponibilità assoluta media è del 58% rispetto alla somministrazione per via endovenosa. L'emivita plasmatica di axitinib è compresa tra 2,5 e 6,1 ore. La somministrazione di axitinib 5 mg due volte al giorno ha determinato un accumulo di due volte inferiore rispetto alla somministrazione di una singola dose. Tenendo conto della ridotta emivita di axitinib, si attende che lo steady state sia raggiunto entro 2-3 giorni dalla somministrazione iniziale.

Assorbimento e distribuzione

Le concentrazioni di picco di axitinib nel plasma si raggiungono generalmente entro 4 ore dall'assunzione orale di axitinib e il T_{max} mediano varia da 2,5 a 4,1 ore. La somministrazione di axitinib con un pasto a moderato contenuto di grassi ha determinato un'esposizione inferiore del 10% rispetto a quanto osservato dopo una notte di digiuno. Un pasto ad elevato contenuto di grassi e calorie ha determinato un'esposizione superiore del 19% rispetto a quanto osservato dopo una notte di digiuno. Axitinib può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 4.2).

La C_{max} e l'AUC medie aumentavano in modo proporzionale ad una dose di axitinib compresa tra 5 e 10 mg. Nei test *in vitro*, il legame di axitinib alle proteine plasmatiche umane è stato superiore al 99% con un legame preferenziale all'albumina ed un legame moderato all' α_1 -glicoproteina acida. Nei pazienti affetti da carcinoma renale avanzato, alla dose di 5 mg due volte al giorno a stomaco pieno, la media geometrica della concentrazione di picco plasmatico e l'AUC nelle 24 ore sono state rispettivamente di 27,8 ng/ml e 265 ng.h/ml. La media geometrica della clearance orale e il volume apparente di distribuzione sono stati rispettivamente di 38 L/h e 160 L.

Biotrasformazione ed eliminazione

Axitinib è metabolizzato principalmente nel fegato dal CYP3A4/5 e in quantità inferiori da CYP1A2, CYP2C19 e UGT1A1.

Dopo somministrazione orale di una dose radioattiva da 5 mg di axitinib, il 30-60% della radioattività è stata rilevata nelle feci e il 23% della radioattività è stata rilevata nelle urine. Axitinib è stato il principale composto ad essere identificato nelle feci in forma immodificata, in una percentuale pari al 12% della dose. Non è stato rilevato axitinib immodificato nelle urine; l'acido carbossilico e il metabolita sulfossido sono state le componenti radioattive maggiori nelle urine. Nel plasma, il metabolita N-glucuronide è stato la componente radioattiva predominante (50% della radioattività circolante) mentre il 20% della radioattività circolante è stato attribuito ad axitinib immodificato e al metabolita sulfossido.

Il metabolita sulfossido e il metabolita N-glucuronide hanno mostrato una potenza *in vitro* contro il VEGFR-2 rispettivamente circa 400 e 8000 volte inferiore in confronto ad axitinib.

Popolazioni particolari

Anziani, genere ed appartenenza etnica

Le analisi di farmacocinetica della popolazione in pazienti con carcinoma avanzato (incluso RCC avanzato) e in volontari sani indicano che l'età, il genere, il peso corporeo, l'appartenenza etnica, la funzionalità renale, il genotipo UGT1A1 o il genotipo CYP2C19 non producono effetti clinicamente rilevanti.

Popolazione pediatrica

Axitinib non è stato studiato in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Compromissione epatica

I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che axitinib è metabolizzato principalmente nel fegato.

In confronto ai soggetti che presentano funzionalità epatica nella norma, l'esposizione sistemica in seguito alla somministrazione di una singola dose di axitinib è stata sovrapponibile nei soggetti con lieve compromissione epatica (stadio Child-Pugh A) e più elevata (di circa il doppio) nei soggetti con moderata compromissione epatica (stadio Child-Pugh B). L'impiego di axitinib non è stato studiato in soggetti con grave compromissione epatica (stadio Child-Pugh C), pertanto il suo uso in questa popolazione di pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni relative all'aggiustamento della dose).

Compromissione renale

Non è stato rilevato axitinib immodificato nelle urine.

L'impiego di axitinib in soggetti con compromissione renale non è stato studiato. Negli studi clinici in cui è stato somministrato axitinib per il trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato, sono stati esclusi i pazienti con creatinina sierica 1,5 volte superiore al limite superiore della norma (ULN) o con clearance della creatinina calcolata inferiore a 60 ml/min. Dalle analisi farmacocinetiche di popolazione è emerso che la clearance di axitinib non risulta alterata in soggetti con compromissione renale e non è pertanto necessario alcun aggiustamento della dose di axitinib.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità con dosi ripetute

Gli studi preclinici su topi e cani a dosi ripetute per periodi fino a 9 mesi hanno rilevato tossicità maggiore nei sistemi gastrointestinale, emopoietico, riproduttivo, scheletrico e dentale, con NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) approssimativamente equivalente o inferiore a quello atteso nell'uomo dopo esposizione alla dose clinica iniziale raccomandata (in base ai livelli di AUC).

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con axitinib.

Genotossicità

Gli studi convenzionali di genotossicità *in vitro* non hanno evidenziato alcun potenziale mutagenico o clastogenico di axitinib. È stato osservato un aumento significativo di poliploidia *in vitro* a concentrazioni > 0,22 µg/ml, e sono stati osservati aumenti di eritrociti policromatici micronucleati *in vivo* con NOEL (*No Observed Effect Level*) 69 volte superiore a quello atteso nell'uomo. I risultati relativi alla genotossicità non sono considerati clinicamente rilevanti ai livelli di esposizione nell'uomo.

Tossicità riproduttiva

Sono stati osservati degli effetti correlati ad axitinib nei testicoli e negli epididimi tra i quali riduzione del peso degli organi, atrofia o degenerazione, riduzione del numero di cellule germinali, ipospermia o anomalia nelle forme dello sperma e ridotta densità e conta spermatica. Tali risultati sono stati osservati in studi sui topi a livelli di esposizione di circa 12 volte l'esposizione attesa nell'uomo e in studi sui cani a livelli di esposizione inferiori a quelli attesi nell'uomo. Non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento né sulla fertilità nei topi maschi a livelli di esposizione di circa 57 volte quelli attesi nell'uomo. Per quanto riguarda le femmine, sono stati osservati segni di ritardo nella maturità sessuale, riduzione o assenza dei corpi lutei, ridotto peso dell'utero e atrofia dell'utero a livelli di esposizione equivalenti circa a quelli attesi nell'uomo. Sono stati osservati una ridotta fertilità e una ridotta vitalità embrionale nelle femmine di topo a tutte le dosi testate, con livelli di esposizione alla dose più bassa di circa 10 volte quelli attesi nell'uomo.

I topi in gravidanza esposti ad axitinib hanno mostrato un aumento nella comparsa di malformazioni di palatoschisi e alterazioni scheletriche, incluso ritardo nell'ossificazione, a livelli di esposizione inferiori a quelli attesi nell'uomo. Non sono stati condotti studi sugli effetti di tossicità sullo sviluppo perinatale e postnatale.

Tossicità negli animali immaturi

È stata osservata displasia della fisi reversibile nei topi e nei cani che hanno ricevuto axitinib per almeno 1 mese a livelli di esposizione di circa 6 volte superiori all'esposizione attesa nell'uomo. Sono state osservate carie dentali parzialmente reversibili in topi trattati per più di 1 mese a livelli di esposizione analoghi a quelli attesi nell'uomo. Non sono stati valutati altri potenziali effetti di tossicità per i pazienti pediatrici in animali giovani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Film di rivestimento della compressa

Ipromellosa 2910 (15 mPa·s)
Biossido di titanio (E171)
Lattosio monoidrato
Triacetina (E1518)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Inlyta 1 mg compressa rivestita con film

Blister in alluminio/alluminio contenente 14 compresse rivestite con film. Ciascuna confezione contiene 28 o 56 compresse rivestite con film.

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura di polipropilene e dissecante a base di gel di silice, contenenti 180 compresse rivestite con film.

Inlyta 3 mg compressa rivestita con film

Blister in alluminio/alluminio contenente 14 compresse rivestite con film. Ciascuna confezione contiene 28 o 56 compresse rivestite con film.

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura di polipropilene e dissecante a base di gel di silice, contenenti 60 compresse rivestite con film.

Inlyta 5 mg compressa rivestita con film

Blister in alluminio/alluminio contenente 14 compresse rivestite con film. Ciascuna confezione contiene 28 o 56 compresse rivestite con film.

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura di polipropilene e dissecante a base di gel di silice, contenenti 60 compresse rivestite con film.

Inlyta 7 mg compressa rivestita con film

Blister in alluminio/alluminio contenente 14 compresse rivestite con film. Ciascuna confezione contiene 28 o 56 compresse rivestite con film.

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura di polipropilene e dissecante a base di gel di silice, contenenti 60 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Inlyta 1 mg compresse rivestite con film

EU/1/12/777/001

EU/1/12/777/002

EU/1/12/777/003

Inlyta 3 mg compresse rivestite con film

EU/1/12/777/007

EU/1/12/777/008

EU/1/12/777/009

Inlyta 5 mg compresse rivestite con film

EU/1/12/777/004

EU/1/12/777/005

EU/1/12/777/006

Inlyta 7 mg compresse rivestite con film

EU/1/12/777/010

EU/1/12/777/011

EU/1/12/777/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 3 settembre 2012

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
D-79090 Friburgo
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco