

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA



### 1. IME LEKA

Inlyta® 1 mg, film tablete

Inlyta® 5 mg, film tablete

INN: aksitinib

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta od 1 mg sadrži 1 mg aksitiniba.

Jedna film tableta od 5 mg sadrži 5 mg aksitiniba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta od 1 mg sadrži 33,6 mg laktoze, monohidrat.

Jedna film tableta od 5 mg sadrži 58,8 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

*Inlyta, 1 mg, film tablete:* Ovalne film tablete crvene boje sa utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani i „1 XNB“ na drugoj strani.

*Inlyta, 5 mg, film tablete:* Trouglaste film tablete crvene boje sa utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani i „5 XNB“ na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Inlyta je indikovano za terapiju uznapredovalog karcinoma bubrežnih ćelija (engl. *Renal Cell Carcinoma, RCC*) kod odraslih pacijenata nakon neuspeha prethodne terapije sunitinibom ili citokinom.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Samo lekar sa iskustvom u primeni lekova protiv karcinoma treba da sprovodi terapiju lekom Inlyta.

##### Doziranje

Preporučena doza aksitiniba je 5 mg dva puta dnevno.

Terapiju bi trebalo nastaviti sve dok postoji klinička korist ili dok ne nastupi neprihvatljiva toksičnost koja se ne može kontrolisati istovremenom primenom drugih lekova ili podešavanjem doze.

Ako pacijent povraća ili propusti dozu, ne treba uzimati dodatnu dozu. Sledeću propisanu dozu bi trebalo uzeti u predviđeno vreme.



## Prilagođavanje doze

Povećanje ili smanjenje doze se preporučuje na osnovu individualne bezbednosti i podnošljivosti.

Pacijentima koji dobro podnose početnu dozu aksitiniba od 5 mg dva puta dnevno, bez pojave neželjenih reakcija iznad Gradusa 2 (tj. bez ozbiljnih neželjenih reakcija prema verziji 3.0 Kriterijumima standardne terminologije za neželjene događaje [engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*]) tokom dve uzastopne nedelje, doza može da se poveća na 7 mg dva puta dnevno, osim ako je krvni pritisak pacijenta > 150/90 mmHg ili pacijent prima antihipertenzivnu terapiju. Nakon toga, pacijentima koji prema istim kriterijumima dobro podnose dozu aksitiniba od 7 mg dva puta dnevno, doza može da se poveća do najviše 10 mg dva puta dnevno.

Kontrola nekih neželjenih reakcija može da zahteva privremeni ili trajni prekid terapije aksitinibom i/ili smanjenje doze (videti odeljak 4.4). Kada je potrebno smanjenje doze ona može da se smanji na 3 mg aksitiniba dva puta dnevno, i dalje, do 2 mg dva puta dnevno.

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu starosti pacijenta, rase, pola ili telesne mase.

### *Istovremena primena sa jakim inhibitorima CYP3A4/5*

Istovremena primena aksitiniba sa jakim inhibitorima CYP3A4/5 može da poveća koncentraciju aksitiniba u plazmi (videti odeljak 4.5). Preporučuje se izbor alternativnog leka čija istovremena primena nema ili ima minimalni potencijal inhibicije CYP3A4/5.

Iako prilagođavanje doze aksitiniba nije ispitivano kod pacijenata koji su na terapiji jakim inhibitorima CYP3A4/5, ukoliko je istovremena primena jakog CYP3A4/5 inhibitora neophodna, preporučuje se smanjenje doze aksitiniba na približno polovinu doze (npr. početnu dozu treba smanjiti sa 5 mg dva puta dnevno na 2 mg dva puta dnevno). Kontrola nekih neželjenih reakcija može da zahteva privremeni ili trajni prekid terapije aksitinibom (videti odeljak 4.4). U slučaju prekida terapije jakim inhibitorom, može se razmotriti ponovno uvođenje aksitiniba u dozi koja je korišćena pre nego što je započeta istovremena terapija jakim inhibitorom CYP3A4/5 (videti odeljak 4.5).

### *Istovremena primena sa jakim induktorima CYP3A4/5*

Istovremena primena aksitiniba sa jakim induktorima CYP3A4/5 može da smanji koncentraciju aksitiniba u plazmi (videti odeljak 4.5). Preporučuje se izbor alternativnog leka čija istovremena primena nema ili ima minimalni potencijal indukcije CYP3A4/5.

Iako prilagođavanje doze aksitiniba nije ispitivano kod pacijenata koji primaju jake induktore CYP3A4/5, ukoliko je istovremena primena jakog CYP3A4/5 induktora neophodna, preporučuje se postepeno povećavanje doze aksitiniba. Prijavljeno je da maksimalna indukcija nastupa u roku od jedne nedelje nakon terapije visokim dozama jakih induktora CYP3A4/5. Ako se doza aksitiniba poveća, pacijenta bi trebalo pažljivo pratiti da bi se uočila eventualna pojava toksičnosti. Kontrola nekih neželjenih reakcija može da zahteva privremeni ili trajni prekid terapije aksitinibom i/ili smanjenje doze (videti odeljak 4.4). U slučaju prekida terapije jakim induktorom, dozu aksitiniba treba odmah vratiti na onu koja je korišćena pre uvođenja jakog induktora CYP3A4/5 (videti odeljak 4.5).

### Posebne populacije

#### *Stariji pacijenti (≥ 65 godina)*

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2). Nisu dostupni podaci o primeni aksitiniba kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 mL/min.

### Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se aksitinib primenjuje kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa A). Preporučuje se smanjenje doze kada se aksitinib primenjuje kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa B) (npr. početnu dozu treba smanjiti sa 5 mg dva puta dnevno na 2 mg dva puta dnevno). Primena aksitiniba nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa C) i ne treba ga koristiti kod ove populacije (videti odeljke 4.4 i 5.2).

### Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost leka Inlyta kod dece i adolescenata < 18 godina. Nema dostupnih podataka.

### Način primene

Aksitinib je namenjen za oralnu primenu. Tablete treba uzimati oralno dva puta dnevno otprilike u 12-časovnim razmacima sa hranom ili bez nje (videti odeljak 5.2). Aksitinib tablete treba progutati cele sa čašom vode.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aksitinib ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Pojedine bezbednosne događaje treba pratiti pre početka i periodično tokom terapije aksitinibom, kao što je opisano dalje u tekstu.

#### Događaji povezani sa srčanom insuficijencijom

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljeni su događaji povezani sa srčanom insuficijencijom (uključujući srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiopulmonarnu insuficijenciju, disfunkciju leve komore, smanjenu ejakcionu frakciju i insuficijenciju desne komore) (videti odeljak 4.8).

Tokom terapije aksitinibom treba periodično pratiti znake i simptome srčane insuficijencije. Kontrola događaja povezanih sa srčanom insuficijencijom može da zahteva privremeni ili trajni prekid terapije i/ili smanjenje doze aksitiniba.

#### Hipertenzija

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, hipertenzija je prijavljivana veoma često (videti odeljak 4.8).

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju, medijana vremena nastupa hipertenzije (sistolni krvni pritisak > 150 mmHg ili dijastolni krvni pritisak > 100 mmHg) bila je u prvih mesec dana od početka terapije aksitinibom, a povećanja krvnog pritiska su uočena već 4 dana nakon uvođenja aksitiniba.

Pre uvođenja aksitiniba u terapiju potrebno je uspostaviti kontrolu krvnog pritiska. Pacijente treba pratiti u odnosu na znake hipertenzije i ako je neophodno lečiti standardnom antihipertenzivnom terapijom. U slučaju perzistentne hipertenzije uprkos korišćenju antihipertenzivnih lekova, dozu aksitiniba treba smanjiti. Kod pacijenata kod kojih se javi teška hipertenzija, primenu aksitiniba treba privremeno prekinuti i ponovo početi sa manjom dozom kada se postigne normotenzija. U slučaju prekida primene aksitiniba kod pacijenata koji primaju antihipertenzivnu terapiju treba pratiti znake hipertenzije (videti odeljak 4.2).

U slučaju teške ili perzistentne arterijske hipertenzije i simptoma koji ukazuju na pojavu sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (videti dalje u tekstu), treba razmotriti dijagnostičku primenu magnetne rezonance mozga (engl. *magnetic resonance image*, MRI).

### Tireoidna disfunkcija

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljena je pojava hipotireoidizma i, u manjoj meri, hipertireoidizma (videti odeljak 4.8).

Tireoidnu funkciju bi trebalo pratiti pre započinjanja i povremeno tokom terapije aksitinibom. Hipotireoidizam ili hipertireoidizam treba lečiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom da bi se održalo eutireoidno stanje.

### Arterijski embolijski i trombotični događaji

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, prijavljeni su arterijski embolijski i trombotični događaji (uključujući tranzitorni ishemijski napad, infarkt miokarda, cerebrovaskularni insult i okluziju retinalne arterije) (videti odeljak 4.8).

Aksitinib treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa rizikom ili kod pacijenata sa ovim događajima u anamnezi. Aksitinib nije ispitivan kod pacijenata koji su imali arterijski embolijski ili trombotični događaj u prethodnih 12 meseci.

### Venski embolijski i trombotični događaji

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, prijavljeni su venski embolijski i trombotični događaji (uključujući plućnu emboliju, trombozu dubokih vena i okluziju/trombozu retinalne vene) (videti odeljak 4.8).

Aksitinib treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa rizikom ili kod pacijenata sa ovim događajima u anamnezi. Aksitinib nije ispitivan kod pacijenata koji su imali venski embolijski ili trombotični događaj u prethodnih 6 meseci.

### Povećane vrednosti hemoglobina ili hematokrita

Tokom lečenja aksitinibom može se javiti povećanje vrednosti hemoglobina ili hematokrita koje je posledica povećanja mase eritrocita (videti odeljak 4.8, policitemija). Povećanje mase eritrocita može da poveća rizik od embolijskih i trombotičnih događaja.

Vrednosti hemoglobina ili hematokrita treba pratiti pre započinjanja i povremeno tokom terapije aksitinibom. Ako se vrednosti hemoglobina ili hematokrita povećaju iznad normalnih vrednosti, pacijente bi trebalo lečiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom da bi se vrednosti hemoglobina ili hematokrita smanjile na prihvatljive.

### Krvarenje

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, prijavljeni su hemoragični događaji (videti odeljak 4.8).

Aksitinib nije ispitivan kod pacijenata koji imaju nelečene metastaze na mozgu ili nedavno aktivno gastrointestinalno krvarenje i kod tih pacijenata ga ne bi trebalo primenjivati. Ako neko krvarenje zahteva lekarsku intervenciju, trebalo bi privremeno prekinuti primenu aksitiniba.

### Gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistula

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, prijavljene su gastrointestinalne perforacije i fistule (videti odeljak 4.8).

Simptome gastrointestinalne perforacije ili fistule trebalo bi periodično kontrolisati tokom terapije aksitinibom.

### Komplikacije pri zarastanju rana

Nisu sprovedena zvanična ispitivanja o dejstvu aksitiniba na zarastanje rana.

Lečenje aksitinibom treba prekinuti najmanje 24 sata pre zakazane operacije. Odluka da se nastavi sa terapijom aksitinibom posle operacije treba da se zasniva na kliničkoj proceni adekvatnog zarastanja rane.

### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, prijavljeni su događaji sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*) (videti odeljak 4.8).

PRES je neurološki poremećaj koji se može manifestovati glavoboljom, konvulzijama, letargijom, konfuzijom, slepilom i drugim vizuelnim i neurološkim poremećajima. Može biti prisutna blaga do teška hipertenzija. Magnetna rezonanca je potrebna da bi se potvrdila dijagnoza PRES. Kod pacijenata sa znacima ili simptomima PRES, potrebno je privremeno prekinuti ili trajno obustaviti terapiju aksitinibom. Nije poznata bezbednost ponovnog započinjanja terapije aksitinibom kod pacijenata koji su prethodno imali PRES.

### Proteinurija

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, prijavljena je proteinurija, uključujući i proteinuriju Gradusa 3 i 4 (videti odeljak 4.8).

Kontrola proteinurije se preporučuje pre započinjanja i povremeno tokom terapije aksitinibom. Za pacijente kod kojih se razvije umerena do teška proteinurija, treba smanjiti dozu ili privremeno prekinuti terapiju aksitinibom (videti odeljak 4.2). Terapiju aksitinibom treba obustaviti ukoliko se kod pacijenta razvije nefrotski sindrom.

### Neželjene reakcije vezane za jetru

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljene su neželjene reakcije vezane za jetru. Najčešće prijavljene neželjene reakcije vezane za jetru su povećanje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i bilirubina u krvi (videti odeljak 4.8). Nisu primećena istovremena povećanja ALT (> 3 puta od gornje granice referentne vrednosti) i bilirubina (> 2 puta od gornje granice referentnih vrednosti).

U kliničkom ispitivanju za određivanje doze, primećena su istovremena povećanja ALT (12 puta od gornje granice referentnih vrednosti) i bilirubina (2,3 puta od gornje granice referentnih vrednosti), za koje se smatra da su povezana sa hepatotoksičnošću izazvanom lekom, kod jednog pacijenta koji je primio aksitinib u početnoj dozi od 20 mg dva puta dnevno (doza četvorostruko veća od početne).

Treba pratiti testove funkcije jetre pre započinjanja i povremeno tokom terapije aksitinibom.

### Oštećenje funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, sistemska izloženost aksitinibu je približno dva puta veća kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa B) u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre. Preporučuje se smanjenje doze kada se aksitinib primenjuje kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa B) (videti odeljak 4.2).

Aksitinib nije ispitan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa C) i ne bi ga trebalo koristiti kod ove populacije.

### Stariji pacijenti (≥ 65 godina) i rasa

U kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, 34% pacijenata lečenih aksitinibom bilo je starosti ≥ 65 godina. Većina pacijenata su bili belci (77%) ili azijskog porekla (21%). Iako se veća osetljivost starijih pacijenata i pacijenata azijskog porekla za pojavu neželjenih reakcija ne može isključiti, sveukupno nisu uočene velike razlike u bezbednosti i efikasnosti aksitiniba između pacijenata starosti ≥ 65 godina i mlađih, kao i između belaca i pacijenata drugih rasa.

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu starosti ili rase pacijenta (videti odeljke 4.2 i 5.2).

### Laktoza

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da koriste ovaj lek.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

*In vitro* podaci ukazuju da se aksitinib prvenstveno metaboliše putem CYP3A4/5 i u manjoj meri putem CYP1A2, CYP2C9 i uridin difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1.

##### Inhibitori CYP3A4/5

Ketokonazol, jak inhibitor CYP3A4/5, primenjen u dozi od 400 mg jednom dnevno tokom sedam dana kod zdravih dobrovoljaca, povećao je prosečnu vrednost površine ispod krive (PIK) dva puta i  $C_{max}$  1,5 puta nakon primene jedne oralne doze od 5 mg aksitiniba. Istovremena primena aksitiniba sa jakim inhibitorima CYP3A4/5 (npr. ketokonazolom, itraconazolom, klaritromicinom, eritromicinom, atazanavirom, indinavirom, nefazodonom, nefinavirom, ritonavirovom, sakvinavirom i telitromicinom) može da poveća koncentraciju aksitiniba u plazmi. Grejpfrut, takođe, može da poveća koncentracije aksitiniba u plazmi. Preporučuje se izbor alternativnog leka čija istovremena primena nema ili ima minimalni potencijal inhibicije CYP3A4/5. Ako je primena jakog inhibitora CYP3A4/5 neophodna, preporučuje se prilagođavanje doze aksitiniba (videti odeljak 4.2).

##### Inhibitori CYP1A2 i CYP2C19

CYP1A2 i CYP2C19 čine manje značajne (< 10%) puteve metabolisanja aksitiniba. Nije ispitano dejstvo jakih inhibitora ovih izoenzima na farmakokinetiku aksitiniba. Potreban je oprez zbog rizika od povećanja koncentracije aksitiniba u plazmi kod pacijenata koji uzimaju jake inhibitore ovih izoenzima.

##### Induktori CYP3A4/5

Rifampicin, jak induktor CYP3A4/5, primenjen u dozi od 600 mg jednom dnevno tokom devet dana kod zdravih dobrovoljaca, smanjio je prosečnu vrednost PIK za 79% i  $C_{max}$  za 71% nakon primene jedne oralne doze od 5 mg aksitiniba.

Istovremena primena aksitiniba sa jakim induktorima CYP3A4/5 (npr. rifampicin, deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital i *Hypericum perforatum* [kantaron]) može da smanji koncentraciju aksitiniba u plazmi. Preporučuje se izbor alternativnog leka čija istovremena primena nema ili ima minimalni potencijal indukcije CYP3A4/5. Ako je primena jakog induktora CYP3A4/5 neophodna, preporučuje se prilagođavanje doze aksitiniba (videti odeljak 4.2).

##### In vitro ispitivanja CYP i UGT inhibicije i indukcije

*In vitro* ispitivanja su pokazala da aksitinib ne inhibira CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ili UGT1A1 pri terapijskim koncentracijama u plazmi.

*In vitro* ispitivanja su pokazala da aksitinib ima potencijal inhibiranja CYP1A2. Samim tim, istovremena primena aksitiniba sa supstratima CYP1A2 može dovesti do povećanja koncentracija supstrata CYP1A2 u plazmi (npr. teofilina).

*In vitro* ispitivanja su, takođe, pokazala da aksitinib ima potencijal inhibiranja CYP2A8. Međutim, istovremena primena aksitiniba sa paklitakselom, poznatim supstratom CYP2A8, nije dovela do povećanja koncentracije paklitaksela u plazmi kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom, ukazujući na odsustvo inhibicije CYP2A8 u kliničkim uslovima.

*In vitro* ispitivanja humanih hepatocita su, takođe, pokazala da aksitinib ne indukuje CYP1A1, CYP1A2 ili CYP3A4/5. Samim tim, ne očekuje se da će istovremena primena aksitiniba smanjiti *in vivo* koncentracije istovremeno primenjenih supstrata CYP1A1, CYP1A2 ili CYP3A4/5 u plazmi.

##### In vitro ispitivanja sa P-glikoproteinom

*In vitro* ispitivanja su pokazala da aksitinib inhibira P-glikoprotein. Međutim, ne očekuje se da aksitinib inhibira P-glikoprotein pri terapijskim koncentracijama u plazmi. Samim tim, ne očekuje se da će istovremena primena aksitiniba povećati *in vivo* koncentracije digoksina ili drugih primenjenih supstrata P-glikoproteina u plazmi.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema podataka o primeni aksitiniba kod trudnica. Na osnovu farmakoloških karakteristika, aksitinib može izazvati oštećenja fetusa kada se primenjuje kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost uključujući malformacije (videti odeljak 5.3). Aksitinib ne treba koristiti tokom trudnoće osim kada kliničko stanje majke zahteva terapiju ovim lekom.

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije i u periodu do 1 nedelje posle prekida terapije.

##### Dojenje

Nije poznato da li se aksitinib izlučuje u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po odojče. Aksitinib ne bi trebalo koristiti tokom perioda dojenja.

##### Plodnost

Na osnovu nekliničkih podataka, aksitinib ima potencijal da ošteti reproduktivnu funkciju i plodnost kod ljudi (videti odeljak 5.3).

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Aksitinib ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti na mogućnost pojave nesvestice i/ili zamora tokom terapije aksitinibom.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Rizici koji su navedeni u daljem tekstu, uključujući i odgovarajuće mere koje treba preduzeti, detaljnije su razmatrani u odeljku 4.4: događaji povezani sa srčanom insuficijencijom, hipertenzija, disfunkcija tireoidne žlezde, arterijski tromboembolijski događaji, venski tromboembolijski događaji, povećanje vrednosti hemoglobina ili hematokrita, krvarenje, gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistule, komplikacije pri zarastanju rana, PRES, proteinurija i povećanje enzima jetre.

Najčešće ( $\geq 20\%$ ) neželjene reakcije primećene prilikom terapije aksitinibom su dijareja, hipertenzija, zamor, smanjen apetit, mučnina, smanjena telesna masa, disfonija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (šaka-stopalo), krvarenje, hipotireoidizam, povraćanje, proteinurija, kašalj i konstipacija.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 1 predstavlja objedinjeni skup podataka neželjenih reakcija kod 672 pacijenta koji su primali aksitinib u kliničkim ispitivanjima za lečenje pacijenata sa RCC (videti odeljak 5.1).

Neželjena dejstva su navedena po klasama sistema organa, kategoriji učestalosti i stepenu ozbiljnosti. Kategorije učestalosti definisane su kao: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Postojeća bezbednosna baza podataka za aksitinib je suviše mala da bi registrovala retke i veoma retke neželjene reakcije.

Kategorije su dodeljene na osnovu apsolutnih učestalosti objedinjenih podataka dobijenih u kliničkim ispitivanjima. U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije sa istom učestalošću predstavljene su po opadajućoj ozbiljnosti.

**Tabela 1. Neželjene reakcije prijavljene u ispitivanjima RCC kod pacijenata koji su primili aksitnib (N=672)**

Klasa sistema organa	Kategorija učestalosti	Neželjena reakcija <sup>a</sup>	Svi gradusi <sup>b</sup> %	Gradus 3 <sup>b</sup> %	Gradus 4 <sup>b</sup> %
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Česta	Anemija	6,3	1,2	0,4
		Trombocitopenija	1,6	0,1	0
		Policitemija <sup>a</sup>	1,5	0,1	0
	Povremena	Neutropenija	0,3	0,1	0
		Leukopenija	0,4	0	0
Endokrini poremećaji	Veoma česta	Hipotireoidizam <sup>o</sup>	24,6	0,3	0
	Česta	Hipertireoidizam <sup>o</sup>	1,6	0,1	0,1
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma česta	Smanjen apetit	39,0	3,6	0,3
	Česta	Dehidracija	6,7	3,1	0,3
		Hiperkalemija	2,7	1,2	0,1
		Hiperkalcemija	2,2	0,1	0,3
Poremećaji nervnog sistema	Veoma česta	Glavobolja	16,2	0,7	0
		Disgeuzija	11,5	0	0
	Česta	Vrtoglavica	9,1	0,6	0
	Povremena	Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije <sup>c</sup>	0,3	0,1	0
Poremećaji uha i labirinta	Česta	Tinitus	3,1	0	0
Kardiološki poremećaji	Česta	Događaji povezani sa srčanom insuficijencijom <sup>c,d,f</sup>	1,8	0,3	0,7
Vaskularni poremećaji	Veoma česta	Hipertenzija <sup>g</sup>	51,2	22,0	1,0
		Krvarenje <sup>c,d,h</sup>	25,7	3,0	1,0
	Česta	Venski embolijski i trombotični događaji <sup>a,d,i</sup>	2,8	0,9	1,2
		Arterijski embolijski i trombotični događaji <sup>a,d,j</sup>	2,8	1,2	1,3
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma česta	Dispneja <sup>d</sup>	17,1	3,6	0,6
		Kašalj	20,4	0,6	0
		Disfonija	32,7	0	0,1
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma česta	Orofaringalni bol	7,4	0	0
		Dijareja	55,4	10,1	0,1
		Povraćanje	23,7	2,7	0,1
		Mučnina	33,0	2,2	0,1
		Abdominalni bol	14,7	2,5	0,3
		Konstipacija	20,2	1,0	0
		Stomatitis	15,5	1,8	0
	Dispepsija	11,2	0,1	0	
	Česta	Bol u gornjem abdomenu	9,4	0,9	0
		Nadimanje	4,5	0	0
		Hemoroidi	3,3	0	0
Glosodinija		2,8	0	0	
Gastrointestinalna perforacija i fistula <sup>o,k</sup>	1,9	0,9	0,3		
Hepatobilijarni poremećaji	Česta	Hiperbilirubinemija	1,3	0,1	0,1



Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma česta	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (sindrom šaka-stopalo)	32,1	7,6	0
		Osip	14,3	0,1	0
		Suva koža	10,1	0,1	0
	Česta	Pruritus	6,0	0	0
		Eritem	3,7	0	0
Alopecija		5,7	0	0	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma česta	Artralgija	17,7	1,9	0,3
		Bol u ekstremitetima	14,1	1,0	0,3
	Česta	Mijalgija	8,2	0,6	0,1
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma česta	Proteinurija	21,1	4,8	0,1
	Česta	Bubrežna insuficijencija <sup>m</sup>	1,6	0,9	0,1
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma česta	Zamor	45,1	10,6	0,3
		Astenija <sup>d</sup>	13,8	2,8	0,3
		Zapaljenje sluznice	13,7	1,0	0
Ispitivanja	Veoma česta	Smanjenje telesne mase	32,7	4,9	0
	Česta	Povećanje lipaze	3,7	0,7	0,7
		Povećanje alanin aminotransferaze	6,5	1,2	0
		Povećanje amilaze	3,4	0,6	0,4
		Povećanje aspartat aminotransferaze	6,1	1,0	0
		Povećanje alkalne fosfataze	4,8	0,3	0
		Povećanje kreatinina	5,7	0,4	0
		Povećanje tireostimulirajućeg hormona	7,9	0	0

<sup>a</sup> Učestalost terapijom izazvanih neželjenih reakcija prema svim uzrocima

<sup>b</sup> Kriterijumi standardne terminologije za neželjene reakcije Nacionalnog instituta za rak, verzija 3.0

<sup>c</sup> Videti odeljak Opis odabranih neželjenih reakcija

<sup>d</sup> Prijavljeni su fatalni (Gradus 5) slučajevi

<sup>e</sup> Uključujući leukoencefalopatiju

<sup>f</sup> Uključujući srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiopulmonarnu insuficijenciju, smanjenu ejectionu frakciju, disfunkciju leve komore i insuficijenciju desne komore.

<sup>g</sup> Uključujući malignu hipertenziju, povećan krvni pritisak, hipertenziju i hipertenzivnu krizu.

<sup>h</sup> Uključujući produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, analno krvarenje, arterijsko krvarenje, prisutvo krvi u urinu, krvarenje u centralnom nervnom sistemu, cerebralno krvarenje, produženo vreme koagulacije, krvarenje konjunktive, kontuziju, hemoragijsku dijareju, disfunkcionalno krvarenje materice, epistaksu, gastrično krvarenje, gastrointestinalno krvarenje, krvarenje desni, povraćanje krvi, hematokeziju, smanjenu vrednost hematokrita, hematoma, hematuriju, smanjenu vrednost hemoglobina, hemoptizu, krvarenje, krvarenje koronarne arterije, krvarenje urinarnog trakta, krvarenje hemoroida, hemostazu, povećanu tendenciju za stvaranje modrica, povećan internacionalni normalizovan odnos, krvarenje donjeg gastrointestinalnog trakta, melenu, petehije, krvarenje ždrela, produženo protrombinsko vreme, krvarenje pluća, purpuru, rektalno krvarenje, smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca, krvarenje u bubrezima, krvarenje beonjače, skupljanje krvi u skrotumu, hematoma slezine, splinter krvarenje, subarahnoidalno krvarenje, krvarenje jezika, krvarenje gornjeg gastrointestinalnog trakta i vaginalno krvarenje.

<sup>i</sup> Uključujući *Budd-Chiari* sindrom, trombozu dubokih vena, trombozu vratnih vena, trombozu karličnih vena, plućnu emboliju, okluziju retinalne vene, trombozu retinalne vene, trombozu subklavijalne vene, vensku trombozu i vensku trombozu nogu i ruku.

<sup>j</sup> Uključujući akutni infarkt miokarda, emboliju, infarkt miokarda, okluziju retinalne arterije i prolazni ishemijski napad.

<sup>k</sup> Gastrointestinalna perforacija i fistula prvenstveno uključuju sledeće termine: abdominalni apsces, analni apsces, analna fistula, fistula, curenje gastrointestinalnih anastomoza, gastrointestinalna perforacija, perforacija debelog creva, ezofagobronhijalna fistula i peritonitis.

<sup>l</sup> Proteinurija prvenstveno uključuje sledeće termine: proteine u urinu, prisustvo proteina u urinu i proteinurija.

<sup>m</sup> Uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju

### Opis odabranih neželjenih reakcija

#### Događaji povezani sa srčanom insuficijencijom (videti odeljak 4.4)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom (N = 359) za lečenje pacijenata sa RCC, događaji povezani sa srčanom insuficijencijom prijavljeni su kod 1,7% pacijenata koji su primali aksitinib, uključujući srčanu insuficijenciju (0,6%), kardiopulmonarnu insuficijenciju, (0,6%), disfunkciju leve komore (0,3%) i insuficijenciju desne komore (0,3%). Neželjene reakcije Gradusa 4 povezane sa srčanom insuficijencijom zabeležene su kod 0,6% pacijenata koji su primali aksitinib, dok su događaji povezani sa fatalnom srčanom insuficijencijom zabeleženi kod 0,3% pacijenata koji su primali aksitinib.

U ispitivanjima monoterapije aksitinibom (N=672) za lečenje pacijenata sa RCC, događaji povezani sa srčanom insuficijencijom (uključujući srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiopulmonarnu insuficijenciju, disfunkciju leve komore, smanjenu ejectionu frakciju i insuficijenciju desne komore) prijavljeni su kod 1,8% pacijenata. Događaji Gradusa 3/4 povezani sa srčanom insuficijencijom zabeleženi su kod 1,0% , a događaji povezani sa fatalnom srčanom insuficijencijom kod 0,3% pacijenata koji su primali aksitinib.

#### Tireoidna disfunkcija (videti odeljak 4.4)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljena je pojava hipotireoidizma kod 20,9% pacijenata i hipertireoidizma kod 1,1% pacijenata. Prijavljen je porast tireostimulirajućeg hormona (TSH) kao neželjena reakcija kod 5,3% pacijenata koji su primali aksitinib. Tokom rutinske laboratorijske procene, povećanja vrednosti TSH do  $\geq 10$  mikrojedinica/mL javila su se kod 32,2% pacijenata koji su primali aksitinib, a koji su pre početka terapije imali TSH  $< 5$  mikrojedinica/mL.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom (N=672) za lečenje pacijenata sa RCC, hipotireoidizam je prijavljen kod 24,6% pacijenata koji su primali aksitinib. Hipertireoidizam je prijavljen kod 1,6% pacijenata koji su primali aksitinib.

#### Venski embolijski i trombotični događaji (videti odeljak 4.4)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljene su venske embolijske i trombotične neželjene reakcije kod 3,9% pacijenata koji su primali aksitinib, uključujući plućnu emboliju (2,2%), okluziju/trombozu retinalne vene (0,6%) i trombozu dubokih vena (0,6%). Venske embolijske i trombotične neželjene reakcije Gradusa 3/4 prijavljene su kod 3,1 % pacijenata koji su primali aksitinib. Fatalna plućna embolija prijavljena je kod jednog pacijenta (0,3%) koji je primao aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom (N=672) za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljeni su venski embolijski i trombotični događaji kod 2,8% pacijenata koji su primali aksitinib. Venski embolijski i trombotični događaji Gradusa 3 su prijavljeni kod 0,9% pacijenata. Venski embolijski i trombotični događaji Gradusa 4 su prijavljeni kod 1,2% pacijenata. Fatalni venski embolijski i trombotični događaji su prijavljeni kod 0,1% pacijenata koji su primali aksitinib.

#### Arterijski embolijski i trombotični događaji (videti odeljak 4.4)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljene su arterijske embolijske i trombotične neželjene reakcije kod 4,7% pacijenata koji su primali aksitinib, uključujući infarkt miokarda (1,4%), tranzitorni ishemijski napad (0,8%) i cerebrovaskularni insult (0,6%). Arterijske embolijske i trombotične neželjene reakcije Gradusa 3/4 zabeležene su kod 3,3% pacijenata koji su primali aksitinib. Fatalni akutni infarkt miokarda i cerebrovaskularni insult prijavljeni su kod po jednog pacijenta (0,3%). U ispitivanjima monoterapije aksitinibom (N=850), arterijske embolijske i trombotične neželjene reakcije (uključujući tranzitorni ishemijski napad, infarkt miokarda i cerebrovaskularni insult) prijavljene su kod 5,3% pacijenata koji su primali aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom (N=672) za lečenje pacijenata sa RCC, arterijski embolijski i trombotični događaji su prijavljeni kod 2,8% pacijenata koji su primali aksitinib. Arterijski embolijski i trombotični događaji Gradusa 3 su prijavljeni kod 1,2% pacijenata. Arterijski embolijski i trombotični događaji Gradusa 4 su prijavljeni kod 1,3% pacijenata. Fatalni arterijski embolijski i trombotični događaji su prijavljeni kod 0,3% pacijenata koji su primali aksitinib.

Policitemija (videti Povećane vrednosti hemoglobina ili hematokrita u odeljku 4.4)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, policitemija je prijavljena kod 1,4% pacijenata koji su primali aksitinib. Rutinskim laboratorijskim procenama detektovana je povećana vrednost hemoglobina iznad gornje granice referentnih vrednosti kod 9,7% pacijenata koji su primali aksitinib. U četiri klinička ispitivanja sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC (N=537), povećane vrednosti hemoglobina iznad gornje granice referentnih vrednosti su primećene kod 13,6% pacijenata koji su primali aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom (N=672) za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljena je policitemija kod 1,5% pacijenata koji su primali aksitinib.

Krvarenje (videti odeljak 4.4)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC koje je isključilo pacijente sa nelečenom metastazom na mozgu, hemoragične neželjene reakcije prijavljene su kod 21,4% pacijenata koji su primali aksitinib. Hemoragične neželjene reakcije kod pacijenata lečenih aksitinibom uključuju epistaksu (7,8%), hematuriju (3,6%), hemoptizu (2,5%), rektalno krvarenje (2,2%), krvarenje desni (1,1%), gastrično krvarenje (0,6%), cerebralno krvarenje (0,3%) i krvarenje u donjem delu gastrointestinalnog trakta (0,3%). Hemoragične neželjene reakcije Gradusa  $\geq 3$  prijavljene su kod 3,1% pacijenata koji su primali aksitinib (uključujući cerebralno krvarenje, gastrično krvarenje, krvarenje u donjem delu gastrointestinalnog trakta i hemoptizu). Fatalno krvarenje prijavljeno je kod jednog pacijenta (0,3%) koji je primao aksitinib (gastrično krvarenje). U ispitivanjima monoterapije aksitinibom (N=850), hemoptiza je prijavljena kod 3,9% pacijenata; hemoptiza Gradusa  $\geq 3$  prijavljena kod 0,5% pacijenata.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom (N=672) za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljeni su hemoragični događaji kod 25,7% pacijenata koji su primali aksitinib. Hemoragične neželjene reakcije Gradusa 3 su prijavljene kod 3% pacijenata. Hemoragične neželjene reakcije Gradusa 4 su prijavljene kod 1% pacijenata i fatalna krvarenja su prijavljena kod 0,4% pacijenata koji su primali aksitinib.

Gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistula (videti odeljak 4.4)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, događaji tipa gastrointestinalne perforacije prijavljeni su kod 1,7% pacijenata koji su primali aksitinib, uključujući analnu fistulu (0,6%), fistulu (0,3%) i gastrointestinalnu perforaciju (0,3%). U ispitivanjima monoterapije aksitinibom (N=850), događaji tipa gastrointestinalne perforacije su prijavljeni kod 1,9% pacijenata, a fatalna gastrointestinalna perforacija je prijavljena kod jednog pacijenta (0,1%).

U objedinjenim kliničkim studijama sa aksitinibom (N=672) za lečenje pacijenata sa RCC, gastrointestinalna perforacija i fistula su prijavljene kod 1,9% pacijenata koji su primali aksitinib.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija

#### 4.9. Predoziranje

Ne postoji specifična terapija za predoziranje aksitinibom.

U kontrolisanoj kliničkoj studiji sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, kod jednog pacijenta koji je nenamerno primio dozu od 20 mg dva puta dnevno tokom 4 dana javila se vrtoglavica (Gradusa 1).

U kliničkom ispitivanju za određivanje doze aksitiniba, kod ispitanika koji su primali početne doze od 10 mg dva puta dnevno ili 20 mg dva puta dnevno javile su se neželjene reakcije koje uključuju hipertenziju, napade povezane sa hipertenzijom i fatalnu hemoptizu.

U slučajevima sumnje na predoziranje, primenu aksitiniba treba prekinuti i preduzeti potporne mere.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze

ATC šifra: L01XE17

#### Mehanizam dejstva

Aksitinib je snažan i selektivan inhibitor tirozin kinaze receptora faktora rasta vaskularnih endotelnih ćelija (engl. *Vascular endothelial growth factor*, VEGFR) VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. Ovi receptori učestvuju u patološkoj angiogenezi, rastu tumora i metastatskoj progresiji karcinoma. Aksitinib je pokazao da snažno inhibira proliferaciju i preživljavanje endotelnih ćelija koji su posredovani VEGF receptorima. Aksitinib inhibira fosforilaciju VEGFR-2 u ksenograftu vaskulature tumora što je pokazano *in vivo* i dovodi do odlaganja rasta tumora, regresije i inhibicije metastaza u mnogim eksperimentalnim modelima karcinoma.

#### Dejstvo na QTc interval

U randomizovanom, dvostruko ukrštenom ispitivanju, 35 zdravih ispitanika je primilo jednu oralnu dozu aksitiniba (5 mg) u odsustvu i prisustvu 400 mg ketokonazola tokom 7 dana. Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da izloženosti aksitinibu u plazmi do dva puta veće od terapijskih nivoa očekivanih posle primene doze od 5 mg, ne proizvode klinički značajano produženje QT intervala.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

Bezbednost i efikasnost aksitiniba su procenjene u randomizovanoj, otvorenoj, multicentričnoj studiji faze 3. Pacijenti (N=723) sa uznapredovalim RCC, čija je bolest napredovala tokom ili posle lečenja sa jednom prethodnom sistemskom terapijom uključujući režime koji sadrže sunitinib, bevacizumab, temsirolimus ili citokin, su randomizovani (1:1) da primaju aksitinib (N=361) ili sorafenib (N=362). Primarni parametar efikasnosti, preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *Progression free survival*, PFS), ocenjen je pomoću slepog nezavisnog centralnog pregleda. Sekundarni parametri efikasnosti obuhvatali su stopu objektivnog odgovora (engl. *Objective response rate*, ORR) i ukupno preživljavanje (engl. *Overall survival*, OS).

Od pacijenata uključenih u ovo ispitivanje, 389 pacijenata (53,8%) je primilo jednu prethodnu terapiju sunitinibom, 251 pacijenata (34,7%) je primilo jednu prethodnu terapiju citokinom (interleukin-2 ili interferon-alfa), 59 pacijenata (8,2%) je primilo jednu prethodnu terapiju bevacizumabom, a 24 pacijenata (3,3%) je primilo jednu prethodnu terapiju temsirolimusom. Osnovne demografske karakteristike i karakteristike bolesti su bile slične između aksitinib i sorafenib grupe u pogledu starosti, pola, rase, ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG - Istočna kooperativna onkološka grupa) performans statusa, geografskog regiona i prethodne terapije.

U ukupnoj populaciji pacijenata i dve glavne podgrupe (prethodna terapija sunitinibom i prethodna terapija citokinom), postojala je statistički značajna prednost aksitiniba nad sorafenibom za primarni parametar efikasnosti, preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) (videti Tabelu 2 i Slike 1, 2 i 3). Veličina medijane PFS efekta razlikovala se među podgrupama prema prethodnoj terapiji. Dve podgrupe bile su suviše male da daju pouzdane rezultate (prethodna terapija temsirolimusom ili prethodna terapija bevacizumabom). Nije bilo statistički značajnih razlika između grupa u OS u ukupnoj populaciji ili u podgrupama prema prethodnoj terapiji.

**Tabela 2. Rezultati efikasnosti**

Parametar praćenja efikasnosti/Populacija ispitivanja	Aksitinib	Sorafenib	HR (95% CI)	p-vrednost
<b>Ukupna ITT populacija</b>	<b>N=361</b>	<b>N=362</b>		
Medijana PFS <sup>a, b</sup> u mesecima (95% CI)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 <sup>c</sup>
Medijana OS <sup>d</sup> u mesecima (95% CI)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR <sup>b, e</sup> % (95% CI)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 <sup>f</sup> (1,41; 3,00)	0,0001 <sup>g</sup>
<b>Prethodna terapija sunitinibom</b>	<b>N=194</b>	<b>N=195</b>		
Medijana PFS <sup>a, b</sup> u mesecima (95% CI)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 <sup>h</sup>
Medijana OS <sup>d</sup> u mesecima (95% CI)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR <sup>b, e</sup> % (95% CI)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 <sup>f</sup> (0,79; 2,75)	NS
<b>Prethodna terapija citokinom</b>	<b>N=126</b>	<b>N=125</b>		
Medijana PFS <sup>a, b</sup> u mesecima (95% CI)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 <sup>h</sup>
Medijana OS <sup>d</sup> u mesecima (95% CI)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR <sup>b, e</sup> % (95% CI)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 <sup>f</sup> (1,43-3,99)	0,0002 <sup>i</sup>

CI = interval pouzdanosti; HR = *hazard ratio* (aksitinib/sorafenib); ITT (engl. *intention to treat*, ITT): populacija koja je predviđena da se leči; NE: nije procenjivo; NS: nije statistički značajno; ORR: stopa objektivnog odgovora, OS: ukupno preživljavanje; PFS: preživljavanje bez progresije bolesti.

<sup>a</sup> Vreme od randomizacije do progresije ili smrti usled bilo kog uzroka, šta god se prvo dogodi. Datum prekida: 03. jun 2011. godine

<sup>b</sup> Procenjeno nezavisnim radiološkim pregledom prema kriterijumima za procenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST).

<sup>c</sup> Jednostrana p-vrednost iz *log-rank* testa stratifikovana po ECOG performans statusu i prethodnoj terapiji.

<sup>d</sup> Datum prekida: 01. novembar 2011. godine

<sup>e</sup> Datum prekida: 31. avgust 2010. godine

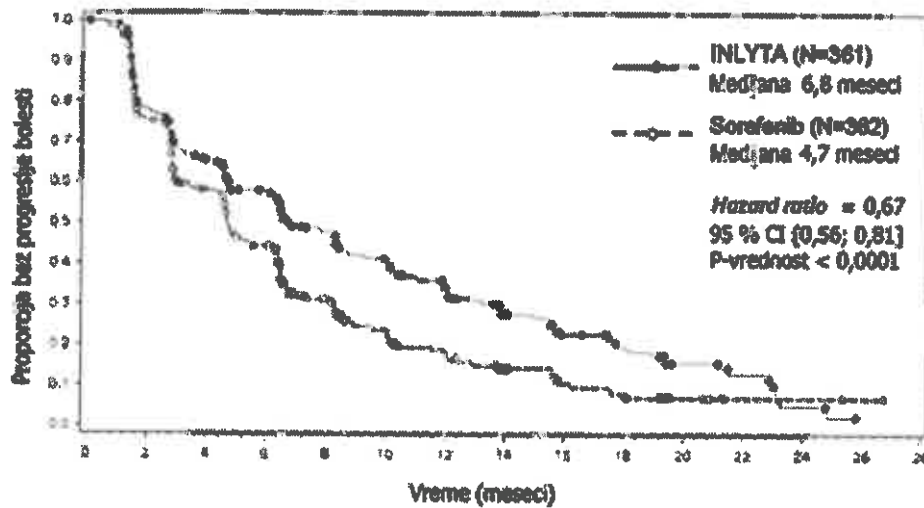
<sup>f</sup> Stopa rizika se koristi za ORR. Stopa rizika > 1 ukazuje na veću verovatnoću odgovora u aksitinib grupi; stopa rizika < 1 ukazuje na veću verovatnoću odgovora u sorafenib grupi.

<sup>g</sup> Jednostrana p-vrednost iz *Cochran-Mantel-Haenszel* testa stratifikovana po ECOG performans statusu i prethodnoj terapiji.

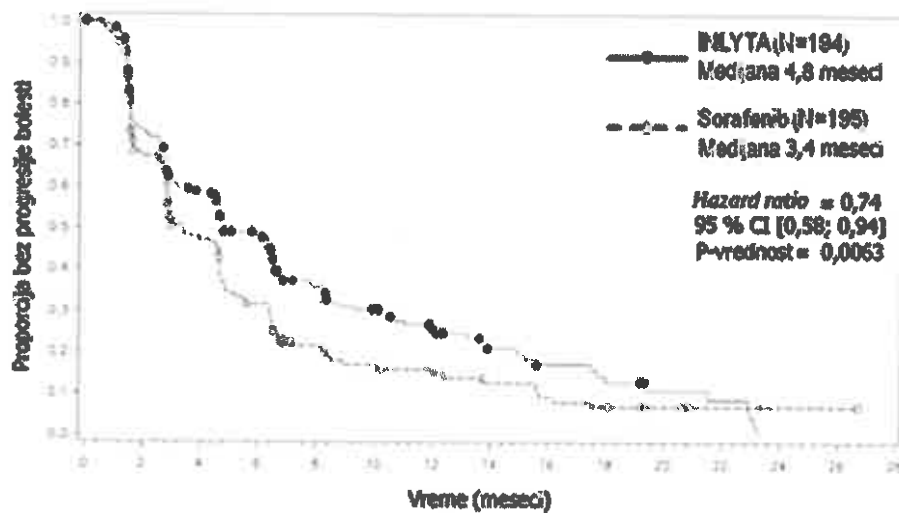
<sup>h</sup> Jednostrana p-vrednost iz *log-rank* testa stratifikovana po ECOG performans statusu.

<sup>i</sup> Jednostrana p-vrednost iz *Cochran-Mantel-Haenszel* testa stratifikovana po ECOG performans statusu.

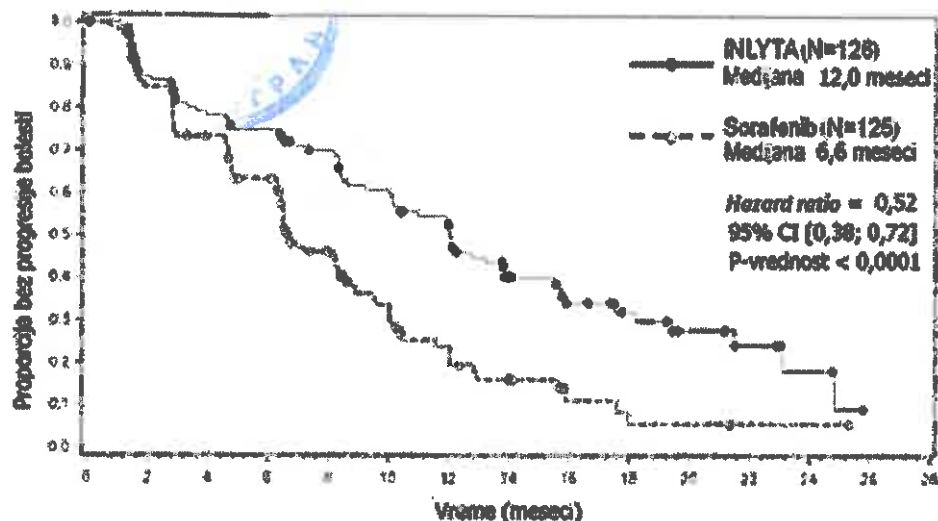
Slika 1. *Kaplan-Meier* kriva preživljavanja bez progresije bolesti prema nezavisnoj proceni za sveukupnu populaciju



Slika 2. *Kaplan-Meier* kriva preživljavanja bez progresije bolesti prema nezavisnoj proceni za podgrupu koja je prethodno primala sunitinib



Slika 3. *Kaplan-Meier* kriva preživljavanja bez progresije bolesti prema nezavisnoj proceni za podgrupu koja je prethodno primala citokin



### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja sa aksitinibom u svim podgrupama pedijatrijske populacije za lečenje karcinoma bubrega i bubrežne karlice (isključujući nefroblastom, nefroblastomatozu, „clear cell“ sarkom, mezoblastični nefrom, renalni medularni karcinom i rabdoidni tumor bubrega) (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

### 5.2. Farmakokinetički podaci

Posle oralne primene aksitinib tableta, srednja apsolutna bioraspodivnost iznosi 58% u odnosu na intravensku primenu. Poluvreme eliminacije aksitiniba u plazmi kreće se od 2,5 do 6,1 sati. Primena doze od 5 mg aksitiniba dva puta dnevno dovodi do akumulacije koja je niža od dvostruke vrednosti koja se postiže primenom jedne doze. Na osnovu kratkog poluvremena eliminacije aksitiniba, postizanje stanja ravnoteže se očekuje u roku od 2 do 3 dana nakon primene prve doze.

### Resorpcija i distribucija

Najveće koncentracije aksitiniba u plazmi se generalno postižu u roku od 4 sata nakon oralne primene aksitiniba sa medijanom  $T_{max}$  u rasponu od 2,5 do 4,1 sati. Primena aksitiniba sa umereno masnim obrokom je rezultirala u 10% nižoj izloženosti u odnosu na primenu nakon noćnog gladovanja. Obrok sa dosta masnoće i kalorija je rezultirao u 19% višoj izloženosti u odnosu na primenu nakon noćnog gladovanja. Aksitinib se može primeniti sa ili bez hrane (videti odeljak 4.2).

Prosečne vrednosti  $C_{max}$  i PIK proporcionalno su se povećale u doznom opsegu aksitiniba od 5 do 10 mg. *In vitro* vezivanje aksitiniba za humane proteine plazme je > 99% sa prvenstvenim vezivanjem za albumin i umerenim vezivanjem za  $\alpha$ 1-kiseli glikoprotein. Pri dozi od 5 mg dva puta dnevno nakon uzimanja hrane, geometrijska sredina najveće koncentracije u plazmi bila je 27,8 nanograma/mL, a 24-časovni PIK bio je 265 nanograma.h/mL kod pacijenata sa uznapredovalim RCC. Geometrijska sredina oralnog klirensa bila je 38 L/h, a prividni volumen distribucije bio je 160 L.

### Biotransformacija i eliminacija

Aksitinib se primarno metaboliše u jetri putem CYP3A4/5 i u manjoj meri putem CYP1A2, CYP2C19 i UGT1A1.

Nakon oralne primene radioaktivnog aksitiniba u dozi od 5 mg, 30-60% radioaktivnosti je pronađeno u fecesu, a 23% radioaktivnosti u urinu. Nepromenjen aksitinib, koji čini 12% doze, bio je glavna komponenta identifikovana u fecesu. Nepromenjen aksitinib nije pronađen u urinu; karboksilne kiseline i sulfoksidni metaboliti činili su većinu radioaktivnosti u urinu. U plazmi, metabolit N-glukuronid bio je dominantna

radioaktivna komponenta (50% cirkulišuće radioaktivnosti), a neizmenjeni aksitinib i sulfoksidni metabolit činili su po oko 20% cirkulišuće radioaktivnosti.

Sulfoksidni metaboliti i metabolit N-glukuronid pokazuju oko 400 puta, odnosno 8000 puta manju jačinu *in vitro* protiv VEGFR-2 u odnosu na aksitinib.

### Posebne populacije

#### Stariji pacijenti, pol i rasa

Populacione farmakokinetičke analize kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom (uključujući uznapredovali RCC) i zdravih dobrovoljaca ukazuju da ne postoje klinički relevantni efekti starosne dobi, pola, telesne mase, rase, bubrežne funkcije, UGT1A1 genotipa i CYP2C19 genotipa.

#### Pedijatrijska populacija

Aksitinib nije ispitivan kod pacijenata starosti < 18 godina.

#### Oštećenje funkcije jetre

*In vitro* i *in vivo* podaci pokazuju da se aksitinib primarno metaboliše u jetri.

U odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre, sistemska izloženost nakon pojedinačne doze aksitiniba je bila slična kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa A) i viša (otprilike 2 puta) kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa B). Aksitinib nije procenjivan kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa C) i ne bi ga trebalo koristiti kod ove populacije (videti odeljak 4.2 za preporučeno prilagođavanje doze).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Nepromenjen aksitinib se ne detektuje u urinu.

Kinetika aksitiniba nije procenjivana kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega. U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, izuzeti su pacijenti sa kreatininom u serumu > 1,5 puta od gornje granice referentne vrednosti ili izračunatim klirensom kreatinina < 60 mL/min. Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da klirens aksitiniba nije promenjen kod ispitanika sa oštećenom funkcijom bubrega pa nije potrebno prilagođavati dozu aksitiniba.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

#### Toksičnost ponovljene doze

Glavni nalazi o toksičnosti kod miševa i pasa nakon ponovljenog doziranja do 9 meseci bili su u gastrointestinalnom, hematopoetskom, reproduktivnom, skeletnom sistemu i zubima, sa NOAEL (engl. *No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) vrednostima približno ekvivalentnim ili ispod očekivanih u poređenju sa izloženošću kod ljudi pri preporučenoj kliničkoj početnoj dozi (na osnovu vrednosti PIK).

#### Karcinogenost

Ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena sa aksitinibom.

#### Genotoksičnost

Aksitinib nije pokazao mutagena ili klastogena dejstva u konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti *in vitro*. Značajan porast poliploidije je primećen *in vitro* pri koncentracijama > 0,22 mikrograma/mL, a primećeno je povišenje broja mikronukleusa u polihromatskim eritrocitima *in vivo* sa NOEL (engl. *No Observed Effect Level*, NOEL) vrednostima 69 puta većim od očekivane izloženosti kod ljudi. Nalazi genotoksičnosti se ne smatraju klinički relevantnim pri izloženosti koja se postiže kod ljudi.

#### Reproduktivna toksičnost

Nalazi na testisima i epididimusu, vezani za aksitinib, obuhvatali su smanjenu težinu organa, atrofiju ili degeneraciju, smanjen broj germinalnih ćelija, hipospermiju ili nepravilan oblik spermatozoida, smanjenu gustinu sperme kao i broj spermatozoida. Ovi nalazi su uočeni kod miševa pri nivoima izloženosti oko 12



puta većim od očekivane izloženosti kod ljudi i kod pasa pri nivoima izloženosti nižim od očekivane izloženosti kod ljudi. Nije bilo dejstva na parenje ili plodnost kod mužjaka miševa pri nivoima izloženosti oko 57 puta većim od očekivane izloženosti kod ljudi. Nalazi kod ženki obuhvatali su znake odložene seksualne zrelosti, smanjeno ili odsutno žuto telo (*corpora lutea*), smanjenu težinu materice i atrofiju materice pri izloženosti približno ekvivalentnoj očekivanoj izloženosti kod ljudi. Smanjena plodnost i održivost embriona su primećeni kod ženki miševa pri svim ispitivanim dozama, sa nivoima izloženosti pri najnižoj dozi oko 10 puta većim od očekivane izloženosti kod ljudi.

Povećana pojava malformacija tipa rasepa nepca i skeletnih varijacija, uključujući odloženo okoštavanje, uočena je kod skotnih ženki miševa izloženih aksitinibu pri nivoima izloženosti ispod očekivane izloženosti kod ljudi. Ispitivanja toksičnosti za perinatalni i postnatalni razvoj nisu sprovedena.

#### Nalazi toksičnosti kod nezrelih životinja

Reverzibilna fizična displazija primećena je kod miševa i pasa koji su dobijali aksitinib najmanje jedan mesec pri nivoima izloženosti oko šest puta većim od očekivane izloženosti kod ljudi. Delimično reverzibilni zubni karijes primećen je kod miševa tretiranih duže od jednog meseca pri nivoima izloženosti sličnim očekivanoj izloženosti kod ljudi. Ostali tipovi toksičnosti od značaja za pedijatrijske pacijente nisu procenjavani kod nezrelih životinja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete

celuloza, mikrokristalna;  
laktoza, monohidrat;  
kroskarmeloza-natrijum;  
magnezijum-stearat.

#### Film omotač - Opadry® II Red

hipromeloza;  
titan-dioksid (E171);  
laktoza, monohidrat;  
triacetin (E1518);  
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)).

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

Tri (3) godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži ukupno 56 film tableta (4 blistera sa po 14 film tableta) i Uputstvo za lek.

**6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

PFIZER SRB D.O.O.  
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

**8. BROJEVI DOZVOLEA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Inlyta, 1 mg, film tablete; blister, 4x14 film tableta: 515-01-02136-18-001*

*Inlyta, 5 mg, film tablete; blister, 4x14 film tableta: 515-01-02137-18-001*

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 11.10.2013.  
Datum poslednje obnove dozvole: 25.03.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2019.