

1. IME ZDRAVILA

Inlyta 1 mg filmsko obložene tablete
Inlyta 3 mg filmsko obložene tablete
Inlyta 5 mg filmsko obložene tablete
Inlyta 7 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Inlyta 1 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg aksitiniba.

Inlyta 3 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg aksitiniba.

Inlyta 5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg aksitiniba.

Inlyta 7 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7 mg aksitiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Inlyta 1 mg filmsko obložena tableta

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 33,6 mg laktoze monohidrata.

Inlyta 3 mg filmsko obložena tableta

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 35,3 mg laktoze monohidrata.

Inlyta 5 mg filmsko obložena tableta

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 58,8 mg laktoze monohidrata.

Inlyta 7 mg filmsko obložena tableta

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 82,3 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Inlyta 1 mg filmsko obložene tablete

rdeče, ovalne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "1 XNB" na drugi strani

Inlyta 3 mg filmsko obložene tablete

rdeče, okrogle, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "3 XNB" na drugi strani

Inlyta 5 mg filmsko obložene tablete

rdeče, trikotne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "5 XNB" na drugi strani

Inlyta 7 mg filmsko obložene tablete

rdeče, rombaste, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "7 XNB" na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Inlyta je indicirano za zdravljenje napredovalega karcinoma ledvičnih celic (RCC - *Renal Cell Carcinoma*) pri odraslih bolnikih, pri katerih predhodno zdravljenje s sunitinibom ali citokinom ni bilo uspešno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Inlyta mora izvajati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek aksitiniba je 5 mg dvakrat na dan.

Zdravljenje naj traja tako dolgo, dokler je mogoče opaziti klinično korist oziroma do pojava nesprejemljive toksičnosti, ki je ni mogoče obvladovati s sočasno uporabljanimi zdravili ali prilagajanjem odmerka.

Če bolnik bruha ali izpusti odmerek, ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisan odmerek je treba vzeti ob običajnem času.

Prilagajanja odmerka

Odmerek je priporočljivo zvečati ali zmanjšati, odvisno od tega, kako varna je uporaba zdravila pri posameznem bolniku in kako bolnik zdravljenje prenaša.

Pri bolnikih, ki aksitinib v začetnem odmerku 5 mg dvakrat na dan prenašajo brez neželenih učinkov > 2. stopnje (tj. brez hudih neželenih učinkov po merilih za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] različica 3.0)) dva tedna zapored, je odmerek mogoče zvečati na 7 mg dvakrat na dan, razen če je krvni tlak pri bolniku višji od 150/90 mmHg ali če bolnik jemlje antihipertenzive. Kasneje je z uporabo enakih meril pri bolnikih, ki prenašajo aksitinib v odmerku 7 mg dvakrat na dan, odmerek mogoče zvečati na največ 10 mg dvakrat na dan.

Za obvladovanje nekaterih neželenih učinkov bo morda treba začasno ali trajno prekiniti zdravljenje z aksitinibom in/ali zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.4). Kadar je potrebno zmanjšanje odmerka, se lahko odmerek aksitiniba zmanjša na 3 mg dvakrat na dan in nato na 2 mg dvakrat na dan.

Prilagajanje odmerka glede na bolnikovo starost, raso, spol ali telesno maso ni potrebno.

Sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4/5

Sočasna uporaba aksitiniba z močnimi zaviralci CYP3A4/5 lahko zveča plazemske koncentracije aksitiniba (glejte poglavje 4.5). Priporočljivo je izbrati drugo sočasno uporabljano zdravilo, ki ne zavira ali minimalno zavira CYP3A4/5.

Čeprav prilagajanja odmerkov aksitiniba pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4/5, niso preučevali, pa je v primeru sočasne uporabe močnega zaviralca CYP3A4/5 odmerek aksitiniba priporočljivo zmanjšati na približno polovico odmerka (npr. začetni odmerek 5 mg dvakrat na dan je treba zmanjšati na 2 mg dvakrat na dan). Za obvladovanje nekaterih neželenih učinkov bo morda treba

začasno ali trajno prekiniti zdravljenje z aksitinibom (glejte poglavje 4.4). Če prekinemo sočasno uporabo močnega zaviralca, je treba razmisliti o vrnitvi na odmerek aksitiniba, ki je bil uporabljen pred uvedbo močnega zaviralca CYP3A4/5 (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje z močnimi induktorji CYP3A4/5

Sočasna uporaba aksitiniba z močnimi induktorji CYP3A4/5 lahko zmanjša plazemske koncentracije aksitiniba (glejte poglavje 4.5). Priporočljivo je izbrati drugo sočasno uporabljano zdravilo, ki ne inducira ali minimalno inducira CYP3A4/5.

Čeprav prilagajanja odmerkov aksitiniba pri bolnikih, ki prejemajo močne induktorje CYP3A4/5, niso preučevali, pa je v primeru sočasne uporabe močnega induktorja CYP3A4/5 odmerek aksitiniba priporočljivo postopoma zvečati. Poročali so, da pri uporabi velikih odmerkov močnih induktorjev CYP3A4/5 do največje indukcije pride v enem tednu po začetku zdravljenja z induktorjem. Če se odmerek aksitiniba zveča, je treba bolnika skrbno nadzorovati glede pojava toksičnosti. Za obvladovanje nekaterih neželenih učinkov bo morda treba začasno ali trajno prekiniti zdravljenje z aksitinibom in/ali zmanjšati njegov odmerek (glejte poglavje 4.4). Če prekinemo sočasno uporabo močnega induktorja, je treba takoj začeti uporabljati odmerek aksitiniba, ki je bil uporabljen pred uvedbo močnega induktorja CYP3A4/5 (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejši (≥ 65 let)

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). O uporabi aksitiniba pri bolnikih z očiščkom kreatinina < 15 ml/min praktično ni podatkov.

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno, kadar se aksitinib daje bolnikom z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu). Zmanjšanje odmerka je priporočljivo, kadar se aksitinib daje bolnikom z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) (npr. začetni odmerek 5 mg dvakrat na dan je treba zmanjšati na 2 mg dvakrat na dan). Uporabe aksitiniba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso preučevali, zato se ga pri tej populaciji ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Inlyta pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Aksitinib je za peroralno uporabo. Tablete je treba jemati peroralno, dvakrat na dan, v približno 12-urnih časovnih presledkih, skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba pogoltniti cele, s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na aksitinib ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z aksitinibom in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem je treba spremljati posebne, z varnostjo povezane dogodke, kot je opisano v nadaljevanju.

Dogodki srčnega popuščanja

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so poročali o dogodkih srčnega popuščanja (vključno s srčnim popuščanjem, kongestivnim srčnim popuščanjem, kardiopulmonalno

odpovedjo, disfunkcijo levega prekata, zmanjšanim iztisnim deležem in popuščanjem desnega prekata) (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z aksitinibom je treba redno spremljati znake ali simptome srčnega popuščanja. Obravnava dogodkov srčnega popuščanja lahko zahteva začasno ali stalno prekinitvev zdravljenja z aksitinibom in/ali zmanjšanje odmerka.

Hipertenzija

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so o hipertenziji poročali zelo pogosto (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanem kliničnem preskušanju se je mediani čas do pojava hipertenzije (sistolčni krvni tlak > 150 mmHg ali diastolični krvni tlak > 100 mmHg), nahajal znotraj prvega meseca po začetku zdravljenja z aksitinibom, zvišanja krvnega tlaka pa so opazili že samo 4 dni po začetku zdravljenja z aksitinibom.

Pred začetkom zdravljenja z aksitinibom mora biti krvni tlak ustrezno urejen. Bolnike je treba spremljati glede pojava hipertenzije in po potrebi uporabiti standardno antihipertenzivno zdravljenje. V primeru trdovratne hipertenzije, kljub uporabi antihipertenzivnih zdravil, je treba odmerek aksitiniba zmanjšati. Pri bolnikih, pri katerih pride do hude hipertenzije, je treba zdravljenje z aksitinibom začasno prekiniti in ga ponovno uvesti z manjšim odmerkom potem, ko se krvni tlak pri bolniku normalizira. V primeru prekinitve zdravljenja z aksitinibom je treba bolnike, ki jemljejo antihipertenzive, spremljati glede pojava hipotenzije (glejte poglavje 4.2).

V primeru hude ali trdovratne arterijske hipertenzije in simptomov, ki kažejo na prisotnost sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) (glejte spodaj), je treba razmisliti o diagnostičnem slikanju možganov z uporabo magnetne resonance (MRI).

Motnje delovanja ščitnice

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so poročali o primerih hipotiroidizma in, v manjšem obsegu, hipertiroidizma (glejte poglavje 4.8).

Delovanje ščitnice je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z aksitinibom in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem. Hipotiroidizem oziroma hipertiroidizem je treba zdraviti v skladu z običajno medicinsko prakso za vzdrževanje evtiroidnega stanja.

Arterijski embolični in trombotični dogodki

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom so poročali o arterijskih emboličnih in trombotičnih dogodkih (vključno s prehodno možgansko ishemijo, miokardnim infarktom, cerebrovaskularnim insultom in zaporo mrežnične arterije) (glejte poglavje 4.8).

Aksitinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za pojav teh dogodkov ali anamnezo teh dogodkov. Aksitiniba niso preučevali pri bolnikih, pri katerih je do arterijskega emboličnega ali trombotičnega dogodka prišlo v predhodnih 12 mesecih.

Venski embolični in trombotični dogodki

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom so poročali o venskih emboličnih in trombotičnih dogodkih (vključno s pljučno embolijo, globoko vensko trombozo in zaporo/trombozo mrežnične vene) (glejte poglavje 4.8).

Aksitinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za pojav teh dogodkov ali anamnezo teh dogodkov. Aksitiniba niso preučevali pri bolnikih, pri katerih je do venskega emboličnega ali trombotičnega dogodka prišlo v predhodnih 6 mesecih.

Zvišanje ravni hemoglobina ali hematokrita

Med zdravljenjem z aksitinibom lahko pride do zvišanj ravni hemoglobina ali hematokrita, kar je posledica zvečanja mase rdečih krvničk (glejte poglavje 4.8, policitemija). Zvečanje mase rdečih krvničk lahko zveča tveganje za pojav emboličnih in trombotičnih dogodkov.

Raven hemoglobina ali hematokrita je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z aksitinibom in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem. V primeru zvišanja ravni hemoglobina ali hematokrita nad normalno vrednost je treba bolnike zdraviti v skladu z običajno medicinsko prakso za znižanje ravni hemoglobina ali hematokrita na sprejemljivo raven.

Krvavitve

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom so poročali o pojavu krvavitv (glejte poglavje 4.8).

Aksitiniba niso preučevali pri bolnikih, pri katerih obstajajo znaki nezdravljenih možganskih metastaz ali nedavne aktivne krvavitve v prebavilih, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati. Če je pri kakršnikoli krvavitvi potreben zdravniški poseg, je treba z odmerjanjem aksitiniba začasno prekiniti.

Anevrizme in arterijske disekcije

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo zdravila Inlyta je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Perforacija prebavil in nastanek fistule

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom so poročali o pojavu perforacij prebavil in fistul (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z aksitinibom je potrebno redno spremljanje glede morebitnega pojava simptomov perforacije prebavil ali nastanka fistule.

Zapleti pri celjenju ran

Formalnih študij o vplivu aksitiniba na celjenje ran niso izvedli.

Zdravljenje z aksitinibom je treba prekiniti najmanj 24 ur pred načrtovanim kirurškim posegom. Odločitev glede ponovne uvedbe zdravljenja z aksitinibom po kirurškem posegu mora temeljiti na klinični presoji ustreznosti celjenja rane.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom so poročali o primerih PRES (glejte poglavje 4.8).

PRES je nevrološka motnja, ki se lahko kaže z glavobolom, epileptičnim napadom, letargijo, zmedenostjo, slepoto in drugimi z vidom povezanimi ter nevrološkimi motnjami. Lahko je prisotna blaga do huda hipertenzija. Za potrditev diagnoze PRES je potrebno slikanje z magnetno resonanco. Pri bolnikih z znaki ali simptomi PRES je treba zdravljenje z aksitinibom začasno ali trajno prekiniti. Varnost ponovne uvedbe zdravljenja z aksitinibom pri bolnikih, pri katerih je v preteklosti prišlo do PRES, ni znana.

Proteinurija

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom so poročali o proteinuriji, vključno s proteinurijo 3. in 4. stopnje izraženosti (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja z aksitinibom in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem je priporočljivo spremljanje glede pojava proteinurije. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi zmerna do huda proteinurija, je treba zmanjšati odmerek ali začasno prekiniti zdravljenje z aksitinibom (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje z aksitinibom je treba trajno prekiniti, če se pri bolniku pojavi nefrotski sindrom.

Neželeni učinki na jetra

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so poročali o neželenih učinkih na jetra. Neželeni učinki na jetra, o katerih so poročali najpogosteje, so bili zvišanja ravni alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) in bilirubina v krvi (glejte poglavje 4.8). Sočasno prisotnih zvišanj ravni ALT (> 3-kratnik zgornje meje normale [ZMN]) in bilirubina (> 2-kratnik ZMN) niso opažali.

V kliničnem preskušanju, namenjenem določitvi odmerka, so pri enem bolniku, ki je prejemal aksitinib v začetnem odmerku 20 mg dvakrat na dan (4-kratnik priporočenega začetnega odmerka), ugotovili sočasno zvišanje ravni ALT (12-kratnik ZMN) in bilirubina (2,3-kratnik ZMN), kar so pripisali z zdravilom povezani hepatotoksičnosti.

Pred začetkom zdravljenja z aksitinibom in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem je treba spremljati rezultate preiskav delovanja jeter.

Okvara jeter

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom je bila sistemska izpostavljenost aksitinibu pri osebah z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) približno dvakrat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Kadar se aksitinib daje bolnikom z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu), je odmerek priporočljivo zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Uporabe aksitiniba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso preučevali, zato se ga pri tej populaciji ne sme uporabljati.

Starejši (> 65 let) in vpliv rase

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC je bilo 34 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib, starih 65 let ali več. Večina bolnikov je bila bele rase (77 %) ali azijskega porekla (21 %). Čeprav večje občutljivosti za pojav neželenih učinkov pri nekaterih starejših bolnikih in bolnikih azijskega porekla ni mogoče izključiti, pa na splošno niso opažali nobenih večjih razlik glede varnosti in učinkovitosti aksitiniba med bolniki, stari 65 let ali več, in mlajšimi bolniki ter med bolniki bele rase in bolniki drugih ras.

Prilagajanje odmerka glede na bolnikovo starost ali raso ni potrebno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pomožne snovi

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki *in vitro* kažejo, da se aksitinib presnavlja predvsem preko CYP3A4/5, v manjšem obsegu pa preko CYP1A2, CYP2C19 in uridin difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1.

Zaviralci CYP3A4/5

Pri zdravih prostovoljcih je ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4/5 (v odmerku 400 mg enkrat na dan v obdobju 7 dni) pri enkratnem 5 mg peroralnem odmerku aksitiniba povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC) zvečal za 2-krat, C_{max} pa za 1,5-krat. Sočasna uporaba aksitiniba z močnimi zaviralci CYP3A4/5 (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, eritomicin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir in telitromicin) lahko zveča plazemske koncentracije aksitiniba. Uživanje grenivk lahko prav tako zveča plazemske koncentracije aksitiniba. Priporočljiva je izbira sočasno uporabljenih zdravil, ki ne zavirajo ali minimalno zavirajo CYP3A4/5. Če je treba

sočasno uporabljati močan zaviralec CYP3A4/5, je odmerek aksitiniba priporočljivo prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Zaviralci CYP1A2 in CYP2C19

Preko CYP1A2 in CYP2C19 se presnavlja le majhen delež aksitiniba (< 10 %). Vpliva močnih zaviralcev teh izoencimov na farmakokinetiko aksitiniba niso preučevali. Pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce teh izoencimov, je zaradi tveganja za zvečanje plazemskih koncentracij aksitiniba potrebna previdnost.

Induktorji CYP3A4/5

Pri zdravih prostovoljcih je rifampicin, močan induktor CYP3A4/5 (v odmerku 600 mg enkrat na dan v obdobju 9 dni), pri enkratnem 5 mg odmerku aksitiniba povprečno AUC zmanjšal za 79 %, C_{max} pa za 71 %.

Sočasna uporaba aksitiniba z močnimi induktorji CYP3A4/5 (npr. rifampicin, deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital in *Hypericum perforatum* [šentjanževka]) lahko zmanjša plazemske koncentracije aksitiniba. Priporočljiva je izbira sočasno uporabljenih zdravil, ki ne inducirajo ali minimalno inducirajo CYP3A4/5. Če je treba sočasno uporabljati močan induktor CYP3A4/5, je odmerek aksitiniba priporočljivo prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

In vitro študije zaviranja in induciranja CYP in UGT

Študije *in vitro* so pokazale, da aksitinib v terapevtskih plazemskih koncentracijah ne zavira CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ali UGT1A1.

Študije *in vitro* so pokazale, da aksitinib lahko zavira CYP1A2. Zato lahko sočasno dajanje aksitiniba skupaj s substrati CYP1A2 povzroči zvečanje plazemskih koncentracij substratov CYP1A2 (npr. teofilina).

Študije *in vitro* so pokazale tudi, da aksitinib lahko zavira CYP2C8. Vendar pa pri sočasni uporabi aksitiniba s paklitakselom, znanim substratom CYP2C8, pri bolnikih z napredovalim rakavim obolenjem ni prišlo do zvečanja plazemskih koncentracij paklitaksela, kar kaže na odsotnost kliničnega zaviranja CYP2C8.

Študije *in vitro* na človeških hepatocitih so prav tako pokazale, da aksitinib ne inducira CYP1A1, CYP1A2 ali CYP3A4/5. Zato ni pričakovati, da bi sočasna uporaba aksitiniba zmanjšala plazemske koncentracije sočasno uporabljenih substratov CYP1A1, CYP1A2 ali CYP3A4/5 *in vivo*.

In vitro študije s P-glikoproteinom

Študije *in vitro* so pokazale, da aksitinib zavira P-glikoprotein. Vendar pa ni pričakovati, da bi aksitinib v terapevtskih plazemskih koncentracijah zaviral P-glikoprotein. Zato ni pričakovati, da bi sočasna uporaba aksitiniba zvečala plazemsko koncentracijo digoksina ali drugih substratov P-glikoproteina *in vivo*.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi aksitiniba pri nosečnicah ni. Glede na njegove farmakološke lastnosti bi aksitinib lahko škodoval plodu, če bi ga jemala nosečnica. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno z malformacijami (glejte poglavje 5.3). Aksitiniba se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje s tem zdravilom.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še en teden po njem.

Dojenje

Ni znano, ali se aksitinib izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Aksitiniba se v obdobju dojenja ne sme uporabljati.

Plodnost

Predklinični izsledki kažejo, da aksitinib lahko neugodno vpliva na sposobnost razmnoževanja in plodnost pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Aksitinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba povedati, da se med zdravljenjem z aksitinibom lahko pojavijo učinki, kot je npr. omotica in/ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Naslednja tveganja, vključno z ustreznimi ukrepi, so podrobneje opisana v *poglavju 4.4*: dogodki srčnega popuščenja, hipertenzija, motnje delovanja ščitnice, arterijski tromboembolični dogodki, venski tromboembolični dogodki, zvišanje ravni hemoglobina ali hematokrita, krvavitve, perforacija prebavil in nastanek fistule, zapleti pri celjenju ran, PRES, proteinurija in zvišanje ravni jetrnih encimov.

Najpogostejši ($\geq 20\%$) neželeni učinki, ki so jih opažali po zdravljenju z aksitinibom, so bili driska, hipertenzija, utrujenost, zmanjšan apetit, navzea, zmanjšana telesna masa, hripavost, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (sindrom dlani-podplati), krvavitev, hipotiroidizem, bruhanje, proteinurija, kašelj in zaprtost.

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 1 so predstavljeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri združenih podatkih 672 bolnikov, ki so prejeli aksitinib v kliničnih preskušanjih pri zdravljenju bolnikov z RCC (glejte poglavje 5.1). Vključeni so tudi neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih študijah v obdobju trženja zdravila.

Neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem, kategorijo pogostnosti in stopnjo izraženosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Trenutna zbirka podatkov o varnosti za aksitinib je premajhna, da bi zaznala redke in zelo redke neželene učinke.

Kategorije pogostnosti so določene na osnovi absolutnih pogostnosti pojavljanja iz združenih podatkov iz kliničnih preskušanj. V posameznem organskem sistemu so neželeni učinki, ki se pojavljajo z enako pogostnostjo, navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki, o katerih so poročali v študijah RCC pri bolnikih, ki so prejeli aksitinib (n = 672)

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki^a	Vse stopnje^b (%)	3. stopnja^b (%)	4. stopnja^b (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija	6,3	1,2	0,4
		trombocitopenija	1,6	0,1	0
		policitemija ^c	1,5	0,1	0
	občasni	nevtropenija	0,3	0,1	0
		levkopenija	0,4	0	0
Bolezni endokrinega sistema	zelo pogosti	hipotiroidizem ^c	24,6	0,3	0
	pogosti	hipertiroidizem ^c	1,6	0,1	0,1

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki ^a	Vse stopnje ^b (%)	3. stopnja ^b (%)	4. stopnja ^b (%)
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit	39,0	3,6	0,3
		pogosti	dehidracija	6,7	3,1
		hiperkaliemija	2,7	1,2	0,1
		hiperkalcemija	2,2	0,1	0,3
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol	16,2	0,7	0
		disgevizija	11,5	0	0
	pogosti	omotica	9,1	0,6	0
	občasni	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ^e	0,3	0,1	0
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	tinitus	3,1	0	0
Srčne bolezni	pogosti	dogodki srčnega popuščanja ^{c, d, f}	1,8	0,3	0,7
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipertenzija ^g	51,2	22,0	1,0
		krvavitve ^{c, d, h}	25,7	3,0	1,0
	pogosti	venski embolični in trombotični dogodki ^{c, d, i}	2,8	0,9	1,2
		arterijski embolični in trombotični dogodki ^{c, d, j}	2,8	1,2	1,3
	neznana pogostnost	anevrizme in disekcije arterij ^d	-	-	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	dispneja ^d	17,1	3,6	0,6
		kašelj	20,4	0,6	0
		hripavost	32,7	0	0,1
	pogosti	bolečina v ustih in požiralniku	7,4	0	0
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska	55,4	10,1	0,1
		bruhanje	23,7	2,7	0,1
		navzea	33,0	2,2	0,1
		bolečine v trebuhu	14,7	2,5	0,3
		zaprtje	20,2	1,0	0
		stomatitis	15,5	1,8	0
		dispepsija	11,2	0,1	0
	pogosti	bolečine v zgornjem delu trebuha	9,4	0,9	0
		flatulenca	4,5	0	0
		hemoroidi	3,3	0	0
		glosodinija	2,8	0	0
	perforacija prebavil in fistula ^{c, k}	1,9	0,9	0,3	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hiperbilirubinemija	1,3	0,1	0,1
		holecistitis ⁿ	1,0	0,6	0,1
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	palmarno-plantarna eritrodisezija (sindrom dlani-podplatov)	32,1	7,6	0
		izpuščaj	14,3	0,1	0
		suha koža	10,1	0,1	0
	pogosti	srbenje	6,0	0	0
		eritem	3,7	0	0
		alopecija	5,7	0	0

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki ^a	Vse stopnje ^b (%)	3. stopnja ^b (%)	4. stopnja ^b (%)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgija	17,7	1,9	0,3
		bolečine v okončinah	14,1	1,0	0,3
	pogosti	mialgija	8,2	0,6	0,1
Bolezni sečil	zelo pogosti	proteinurija ^l	21,1	4,8	0,1
	pogosti	odpoved ledvic ^m	1,6	0,9	0,1
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost	45,1	10,6	0,3
		astenija ^d	13,8	2,8	0,3
		vnetje sluznice	13,7	1,0	0
Preiskave	zelo pogosti	zmanjšanje telesne mase	32,7	4,9	0
	pogosti	zvišanje ravni lipaze	3,7	0,7	0,7
		zvišanje ravni alanin aminotransferaze	6,5	1,2	0
		zvišanje ravni amilaze	3,4	0,6	0,4
		zvišanje ravni aspartat aminotransferaze	6,1	1,0	0
		zvišanje ravni alkalne fosfataze	4,8	0,3	0
		zvišanje ravni kreatinina	5,7	0,4	0
		zvišanje ravni tirotropina	7,9	0	0

^a Neželeni učinki so glede na pojavnost pri zdravljenju razvrščeni po pogostosti iz vseh vzrokov.

^b merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov [National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events], različica 3.0

^c Glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov.

^d Poročali so o smrtnih primerih (5. stopnja).

^e vključno z levkoencefalopatijo

^f vključno s srčnim popuščanjem, kongestivnim srčnim popuščanjem, kardiopulmonalno odpovedjo, zmanjšanim iztisnim deležem, disfunkcijo levega prekata in popuščanjem desnega prekata

^g vključno s pospešeno hipertenzijo, zvišanim krvnim tlakom, hipertenzijo in hipertenzivno krizo

^h vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom, krvavitvijo iz anusa, arterijsko krvavitvijo, prisotnostjo krvi v urinu, krvavitvijo v centralni živčni sistem, krvavitvijo v možganih, podaljšanim časom koagulacije, krvavitvijo iz očesne veznice, kontuzijo, krvavo drisko, disfunkcionalno krvavitvijo iz maternice, epistakso, krvavitvijo iz želodca, krvavitvijo iz prebavil, krvavitvijo iz dlesni, hematomezo, hematohezijo, zmanjšanjem hematokrita, hematoma, hematurijo, znižano ravnjo hemoglobina, hemoptizo, krvavitvijo, krvavitvijo iz koronarne arterije, krvavitvijo v sečilih, krvavitvijo iz hemoroidov, hemostazo, zvečano nagnjenostjo k podplutbam, zvečanim internacionalnim normaliziranim razmerjem, krvavitvijo iz spodnjih prebavil, meleno, petehijami, krvavitvijo iz žrela, podaljšanim protrombinskim časom, krvavitvijo v pljučih, purpuro, krvavitvijo iz rektuma, zmanjšanim številom rdečih krvnih celic, ledvično krvavitvijo, krvavitvijo iz beločnice, hematokelo skrotuma, vraničnim hematoma, podnohtno krvavitvijo, subarahnoidno krvavitvijo, krvavitvijo jezika, krvavitvijo iz zgornjih prebavil in krvavitvijo iz nožnice

ⁱ vključno z Budd-Chiarijevim sindromom, globoko vensko trombozo, trombozo jugularne vene, trombozo medenične vene, pljučno embolijo, zaporo mrežnične vene, trombozo mrežnične vene, trombozo subklavijske vene, vensko trombozo in vensko trombozo v okončini

^j vključno z akutnim miokardnim infarktom, embolijo, miokardnim infarktom, zaporo mrežnične arterije in prehodno možgansko ishemijo

^k perforacija prebavil in fistula vključujeta naslednje priporočene izraze: abdominalni absces, analni absces, analna fistula, fistula, puščanje anastomoze v prebavilih, perforacija prebavil, perforacija debelega črevesa, ezofagobronhialna fistula in peritonitis

^l proteinurija vključuje naslednje priporočene izraze: beljakovine v urinu, prisotnost beljakovin v urinu in proteinurija

^m vključno z akutno ledvično odpovedjo

ⁿ holecistitis vključuje akutni holecistitis, holecistitis in infektivni holecistitis

Opis izbranih neželenih učinkov

Dogodki srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4)

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom (n = 359) pri zdravljenju bolnikov z RCC so o dogodkih srčnega popuščanja poročali pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib, vključno s srčnim popuščanjem (0,6 %), kardiopulmonalno odpovedjo (0,6 %), disfunkcijo levega prekata (0,3 %) in popuščanjem desnega prekata (0,3 %). O neželenih učinkih srčnega popuščanja 4. stopnje so poročali pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O srčnem popuščanju s smrtnim izidom so poročali pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

V preskušanjih, v katerih so aksitinib uporabljali kot samostojno zdravilo (n = 672) pri zdravljenju bolnikov z RCC, so o dogodkih srčnega popuščanja (vključno s srčnim popuščanjem, kongestivnim srčnim popuščanjem, kardiopulmonalno odpovedjo, disfunkcijo levega prekata, zmanjšanim iztisnim deležem in popuščanjem desnega prekata) poročali pri 1,8 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O dogodkih srčnega popuščanja 3. oziroma 4. stopnje so poročali pri 1,0 % bolnikov, o dogodkih srčnega popuščanja s smrtnim izidom pa pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

Motnje delovanja ščitnice (glejte poglavje 4.4)

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so o hipotiroidizmu poročali pri 20,9 % bolnikov, o hipertiroidizmu pa pri 1,1 % bolnikov. O zvišanju ravni tireotropina (TSH) so kot o neželenem učinku poročali pri 5,3 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. Med rutinskimi laboratorijskimi preiskavami je pri 32,2 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib in imeli pred zdravljenjem koncentracijo TSH < 5 µU/ml, prišlo do zvečanj koncentracij TSH na ≥ 10 µU/ml.

V združenih kliničnih preskušanjih z aksitinibom (n = 672) pri zdravljenju bolnikov z RCC so o hipotiroidizmu poročali pri 24,6 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O hipertiroidizmu so poročali pri 1,6 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

Venski embolični in trombotični dogodki (glejte poglavje 4.4)

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so o venskih emboličnih in trombotičnih neželenih učinkih poročali pri 3,9 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib; ti so vključevali pljučno embolijo (2,2 %), zaporo/trombozo mrežnične vene (0,6 %) in globoko vensko trombozo (0,6 %). O venskih emboličnih in trombotičnih neželenih učinkih 3. oziroma 4. stopnje so poročali pri 3,1 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O pljučni emboliji s smrtnim izidom so poročali pri enem bolniku (0,3 %), ki je prejel aksitinib.

V združenih kliničnih preskušanjih z aksitinibom (n = 672) pri zdravljenju bolnikov z RCC so o venskih emboličnih in trombotičnih dogodkih poročali pri 2,8 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O venskih emboličnih in trombotičnih dogodkih 3. stopnje so poročali pri 0,9 % bolnikov. O venskih emboličnih in trombotičnih dogodkih 4. stopnje so poročali pri 1,2 % bolnikov. O venskih emboličnih in trombotičnih dogodkih s smrtnim izidom so poročali pri 0,1 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

Arterijski embolični in trombotični dogodki (glejte poglavje 4.4)

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so o arterijskih emboličnih in trombotičnih neželenih učinkih poročali pri 4,7 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib; ti so vključevali miokardni infarkt (1,4 %), prehodno možgansko ishemijo (0,8 %) in cerebrovaskularni insult (0,6 %). O arterijskih emboličnih in trombotičnih neželenih učinkih 3. oziroma 4. stopnje so poročali pri 3,3 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O akutnem miokardnem infarktu ter cerebrovaskularnem insultu s smrtnim izidom so poročali pri enem bolniku za vsak dogodek (0,3 %). V preskušanjih, v katerih so aksitinib uporabljali kot samostojno zdravilo (n = 850), so o arterijskih emboličnih in trombotičnih neželenih učinkih (vključno s prehodno možgansko ishemijo, miokardnim infarktom in cerebrovaskularnim insultom) poročali pri 5,3 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

V združenih kliničnih preskušanjih z aksitinibom (n = 672) pri zdravljenju bolnikov z RCC so o arterijskih emboličnih in trombotičnih dogodkih poročali pri 2,8 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O arterijskih emboličnih in trombotičnih dogodkih 3. stopnje so poročali pri 1,2 % bolnikov. O

arterijskih emboličnih in trombotičnih dogodkih 4. stopnje so poročali pri 1,3 % bolnikov. O arterijskih emboličnih in trombotičnih dogodkih s smrtnim izidom so poročali pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

Policitemija (glejte Zvišanje ravni hemoglobina ali hematokrita v poglavju 4.4)

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so o policitemiji poročali pri 1,4 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. V rutinskih laboratorijskih preiskavah so zvišane ravni hemoglobina nad ZMN ugotovili pri 9,7 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. V štirih kliničnih preskušanjih z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC (n = 537) so zvišane ravni hemoglobina nad ZMN ugotovili pri 13,6 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

V združenih kliničnih preskušanjih z aksitinibom (n = 672) pri zdravljenju bolnikov z RCC so o policitemiji poročali pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

Krvavitve (glejte poglavje 4.4)

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC, iz katerega so bili izključeni bolniki z nezdravljenimi metastazami v možganih, so o hemoragičnih neželenih učinkih poročali pri 21,4 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. Hemoragični neželeni učinki pri bolnikih, ki so se zdravili z aksitinibom, so bili epistaksa (7,8 %), hematurija (3,6 %), hemoptiza (2,5 %), rektalna krvavitev (2,2 %), krvavitev iz dlesni (1,1 %), želodčna krvavitev (0,6 %), možganska krvavitev (0,3 %) in krvavitev v spodnjem delu prebavil (0,3 %). O hemoragičnih neželenih učinkih 3. ali višje stopnje so poročali pri 3,1 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib (vključujoč možganske krvavitve, želodčne krvavitve, krvavitve v spodnjem delu prebavil in hemoptizo). O krvavitvi s smrtnim izidom so poročali pri enem bolniku (0,3 %), ki je prejel aksitinib (želodčna krvavitev). V preskušanjih, v katerih so aksitinib uporabljali kot samostojno zdravilo (n = 850), so o hemoptizi poročali pri 3,9 % bolnikov; o hemoptizi 3. ali višje stopnje so poročali pri 0,5 % bolnikov.

V združenih kliničnih preskušanjih z aksitinibom (n = 672) pri zdravljenju bolnikov z RCC so o hemoragičnih dogodkih poročali pri 25,7 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O hemoragičnih neželenih učinkih 3. stopnje so poročali pri 3 % bolnikov. O hemoragičnih neželenih učinkih 4. stopnje so poročali pri 1 % bolnikov, o krvavitvi s smrtnim izidom pa pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

Perforacija prebavil in nastanek fistule (glejte poglavje 4.4)

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so o dogodkih tipa perforacije prebavil poročali pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib; ti so vključevali analno fistulo (0,6 %), fistulo (0,3 %) in perforacijo prebavil (0,3%). V preskušanjih, v katerih so aksitinib uporabljali kot samostojno zdravilo (n = 850), so o dogodkih tipa perforacije prebavil poročali pri 1,9 % bolnikov, o perforaciji prebavil s smrtnim izidom pa so poročali pri enem bolniku (0,1 %).

V združenih kliničnih preskušanjih z aksitinibom (n = 672) pri zdravljenju bolnikov z RCC so o perforaciji prebavil in fistuli poročali pri 1,9 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju aksitiniba ni.

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC je en bolnik nenamerno prejemal odmerek 20 mg dvakrat na dan v obdobju štirih dni, pri tem pa je pri njem prišlo do pojava omotice (1. stopnje).

V kliničnem preskušanju za določitev odmerka aksitiniba je pri osebah, ki so prejemale začetne odmerke 10 mg dvakrat na dan oziroma 20 mg dvakrat na dan, prišlo do pojava neželenih učinkov, ki so vključevali hipertenzijo, epileptične napade, povezane s hipertenzijo, in hemoptizo s smrtnim izidom.

Pri sumu na preveliko odmerjanje je treba zdravljenje z aksitinibom prekiniti in uvesti podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinskih kinaz; oznaka ATC: L01XE17

Mehanizem delovanja

Aksitinib je močan in selektiven zaviralec tirozin kinaze pri receptorjih žilnih endotelijskih rastnih faktorjev VEGFR-1, VEGFR-2 in VEGFR-3 (VEGFR – *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*). Ti receptorji so vključeni v patološko angiogenezo, rast tumorjev in metastatsko razrast raka. Za aksitinib so dokazali, da močno zavira od VEGF odvisno proliferacijo in preživetje endotelijskih celic. Aksitinib je zavrl fosforilacijo VEGFR-2 pri vaskulaturi heterolognega tumorskega presadka, ki je *in vivo* izpostavila tarčo, to zavrtje pa je pri številnih eksperimentalnih modelih rakavih obolenj povzročilo upočasnitev rasti tumorja, regresijo in zavrtje metastaz.

Vpliv na interval QTc

V randomiziranem, dvosmernem navzkrižnem preskušanju so 35 zdravim preskušancem dali enkratni peroralni odmerek aksitiniba (5 mg) v odsotnosti in prisotnosti 400 mg ketokonazola v obdobju 7 dni. Rezultati tega preskušanja so pokazali, da izpostavljenosti plazemskim koncentracijam aksitiniba, ki so za do dvakrat presegale pričakovane terapevtske koncentracije po 5 mg odmerku, niso povzročile klinično pomembnega podaljšanja intervala QT.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost aksitiniba so ocenjevali v randomiziranem, odprtem, multicentričnem preskušanju 3. faze. Bolniki (n = 723) z napredujočim RCC, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju z eno predhodno sistemsko terapijo (ki je vključevala režime, v katerih so bili uporabljeni sunitinib, bevacizumab, temsirolimus ali citokin), so bili randomizirani (1:1) v skupino, ki je prejela aksitinib (n = 361) oziroma sorafenib (n = 362). Primarni opazovani dogodek, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – *Progression-Free Survival*), so ocenjevali s slepim, neodvisnim, centralnim ocenjevanjem. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki so bili objektivni odziv na zdravljenje (ORR – *Objective Response Rate*) in celokupno preživetje (OS – *Overall Survival*).

Od bolnikov, vključenih v to preskuhanje, je 389 bolnikov (53,8 %) prejelo eno predhodno zdravljenje, temelječe na sunitinibu, 251 bolnikov (34,7 %) je prejelo eno predhodno zdravljenje, temelječe na citokinu (interlevkin-2 ali interferon-alfa), 59 bolnikov (8,2 %) je prejelo eno predhodno zdravljenje, temelječe na bevacizumabu, 24 bolnikov (3,3 %) pa je prejelo eno predhodno zdravljenje, temelječe na temsirolimusu. Izhodiščne demografske in na bolezen nanašajoče

se značilnosti obeh skupin (z aksitinibom in sorafenibom) so bile podobne kar se tiče starosti, spola, rase, stanja zmogljivosti, ocenjenega po Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), zemljepisnega področja in predhodnega zdravljenja.

V celokupni populaciji bolnikov in v dveh glavnih podskupinah (predhodno zdravljenje s sunitinibom in predhodno zdravljenje s citokinom) je bil pri primarnem opazovanem dogodku PFS aksitinib statistično pomembno boljši od sorafeniba (glejte Preglednico 2 in Slike 1, 2 in 3). Mediana vpliva na PFS se je med podskupinami razlikovala glede na predhodno zdravljenje. Dve od podskupin sta bili premajhni, da bi bilo mogoče dobiti zanesljive rezultate (predhodno zdravljenje s temsirolimusom oziroma predhodno zdravljenje z bevacizumabom). Kar se tiče OS, ni bilo nobenih statistično pomembnih razlik med skupinama, bodisi pri celokupni populaciji bodisi pri podskupinah po predhodnem zdravljenju.

Preglednica 2. Rezultati glede učinkovitosti

Opazovani dogodek / v preskušanjih sodelujoča populacija	Aksitinib	Sorafenib	Razmerje ogroženosti [HR] (95 % IZ)	Vrednost p
Celokupna ITT	n = 361	n = 362		
Mediana PFS ^{a,b} v mesecih (95 % IZ)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c
Mediana OS ^d v mesecih (95 % IZ)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % IZ)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Predhodno zdravljenje s sunitinibom	n = 194	n = 195		
Mediana PFS ^{a,b} v mesecih (95 % IZ)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
Mediana OS ^d v mesecih (95 % IZ)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % IZ)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	NS
Predhodno zdravljenje s citokinom	n = 126	n = 125		
Mediana PFS ^{a,b} v mesecih (95 % IZ)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 ^h
Mediana OS ^d v mesecih (95 % IZ)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % IZ)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43-3,99)	0,0002 ⁱ

IZ = interval zaupanja; HR = razmerje ogroženosti (aksitinib/sorafenib); ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti; NE = ni mogoče ovrednotiti; NS = ni statistično pomembno; ORR = objektivni odziv na zdravljenje; OS = celokupno preživetje; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni

^a Čas od randomizacije do napredovanja bolezni ali smrti iz kateregakoli vzroka, kar se zgodi prej. Presečni datum: 3. junij 2011.

^b Ocenjeno z neodvisnim radiološkim preverjanjem skladno z merili za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

^c Enostranska vrednost p, dobljena iz log-rank testa zdravljenja, stratificirana po stanju zmogljivosti po ECOG in predhodnem zdravljenju.

^d Presečni datum: 1. november 2011.

^e Presečni datum: 31. avgust 2010.

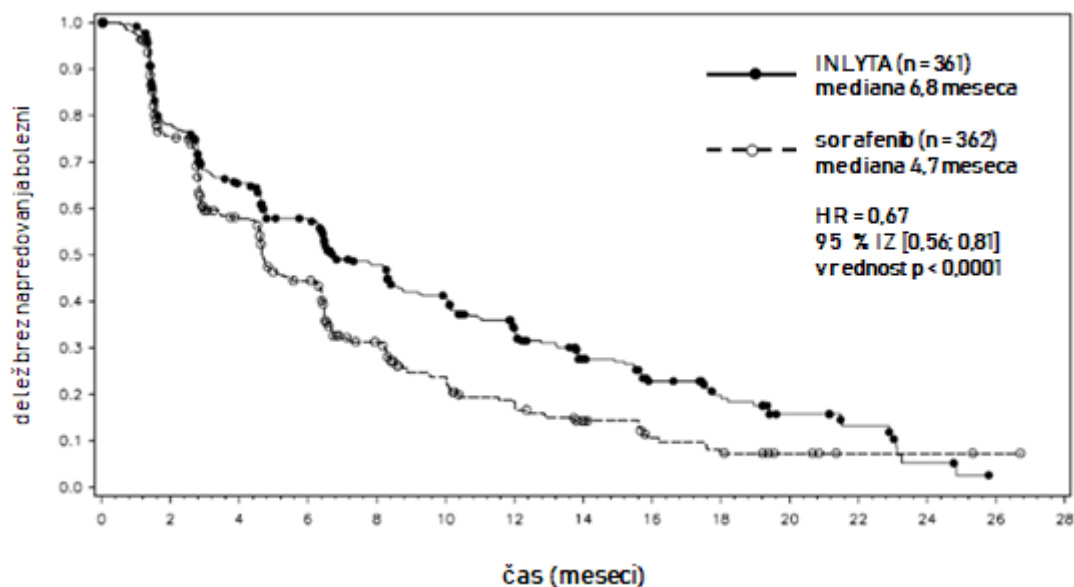
^f Za ORR so uporabili razmerje tveganja. Razmerje tveganja > 1 je nakazovalo večjo verjetnost odzivanja v skupini, ki je prejela aksitinib; razmerje tveganja < 1 je nakazovalo večjo verjetnost odzivanja v skupini, ki je prejela sorafenib.

^g Enostranska vrednost p, dobljena iz Cochran-Mantel-Haenszel testa zdravljenja, stratificirana po stanju zmogljivosti po ECOG in predhodnem zdravljenju.

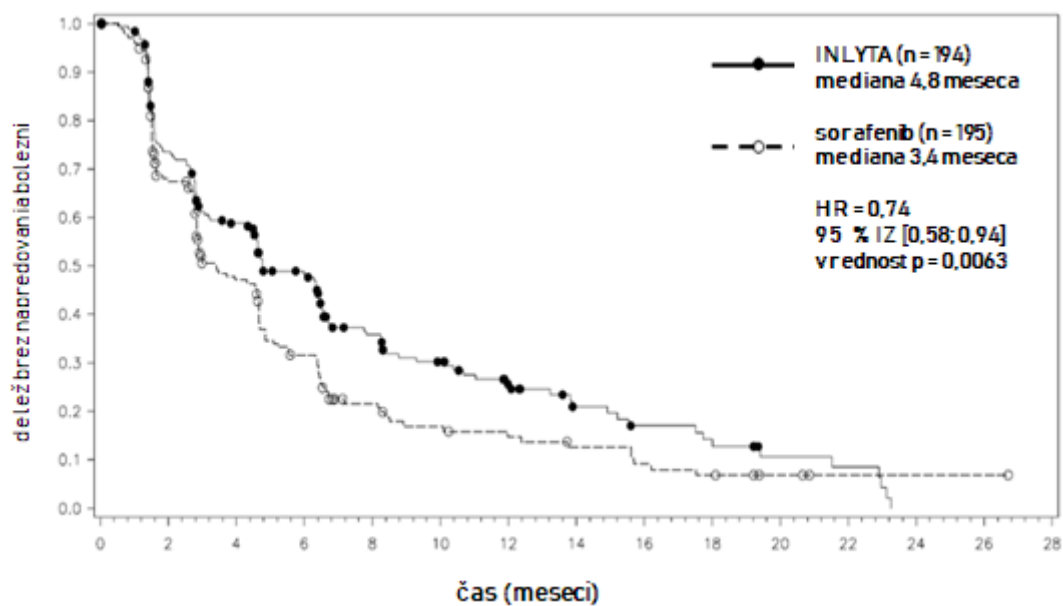
^h Enostranska vrednost p, dobljena iz log-rank testa zdravljenja, stratificirana po stanju zmogljivosti po ECOG.

ⁱ Enostranska vrednost p, dobljena iz Cochran-Mantel-Haenszel testa zdravljenja, stratificirana po stanju zmogljivosti po ECOG.

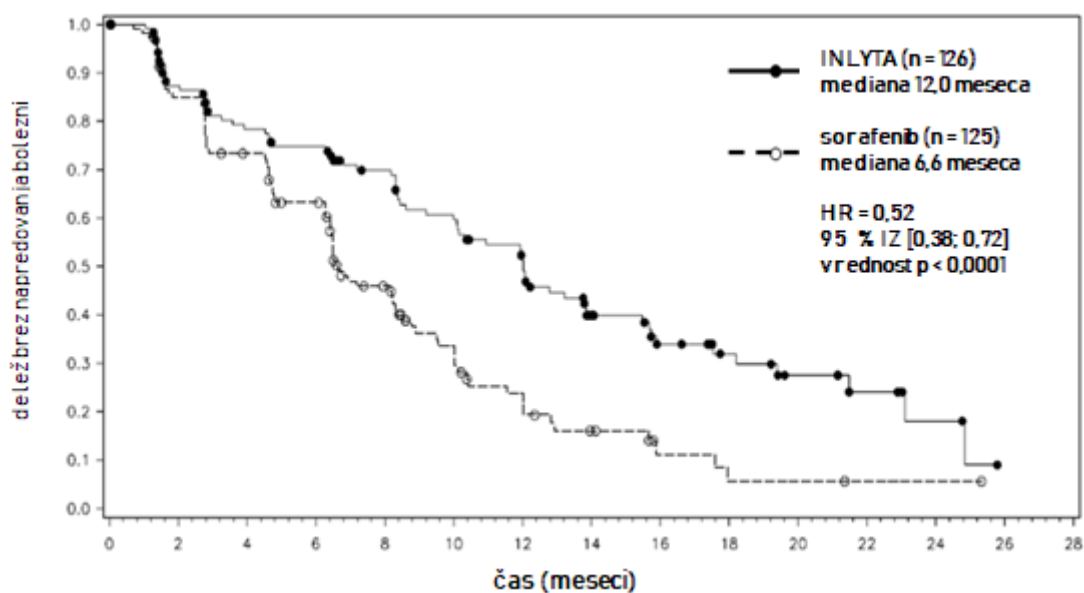
Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (neodvisna ocena) za celokupno populacijo



Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (neodvisna ocena) za podskupino, ki je predhodno prejela sunitinib



Slika 3. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (neodvisna ocena) za podskupino, ki je predhodno prejela citokin



Paediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov preskušanj z aksitinibom za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju raka ledvic in ledvičnega meha (z izjemo nefroblastoma, nefroblastomatoze, svetloceličnega sarkoma, mezoblastnega nefroma, raka ledvične sredice in rabdoidnega tumorja ledvic) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralnem zaužitju tablet aksitiniba je povprečna absolutna biološka uporabnost v primerjavi z intravenskim dajanjem 58 %. Plazemski razpolovni čas aksitiniba je v razponu od 2,5 do 6,1 ure. Dajanje aksitiniba v odmerku 5 mg dvakrat na dan je povzročilo manj kot dvakratno kopičenje v primerjavi z dajanjem enkratnega odmerka. Glede na kratek razpolovni čas aksitiniba je vzpostavitev stanja dinamičnega ravnovesja mogoče pričakovati v 2 do 3 dneh po začetnem odmerku.

Absorpcija in porazdelitev

Največje plazemske koncentracije aksitiniba običajno dosežemo v 4 urah po peroralnem dajanju aksitiniba z mediano T_{max} od 2,5 do 4,1 ure. Jemanje aksitiniba skupaj z obrokom zmerno mastne hrane je povzročilo 10 % manjšo izpostavljenost v primerjavi z jemanjem zdravila zjutraj, na tešče. Obrok zelo mastne, visoko kalorične hrane je povzročil 19 % večjo izpostavljenost v primerjavi z jemanjem zdravila zjutraj, na tešče. Aksitinib se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

Povprečni vrednosti C_{max} in AUC sta se povečevali sorazmerno v območju odmerkov aksitiniba od 5 do 10 mg. *In vitro* delež vezave aksitiniba na plazemske beljakovine pri ljudeh znaša > 99 %, pri čemer gre v glavnem za vezavo na albumin in zmerno vezavo na α_1 -kislil glikoprotein. Pri odmerku 5 mg dvakrat na dan na poln želodec sta pri bolnikih z napredovalim RCC geometrični srednji vrednosti največje plazemske koncentracije in 24-urna vrednost AUC znašali 27,8 ng/ml oziroma 265 ng.h/ml. Geometrična srednja vrednost očistka po peroralni uporabi in navidezni volumen porazdelitve sta znašala 38 l/h oziroma 160 l.

Biotransformacija in izločanje

Aksitinib se presnavlja predvsem v jetrih preko CYP3A4/5, v manjši meri pa preko CYP1A2, CYP2C19 in UGT1A1.

Po peroralnem jemanju 5 mg radioaktivnega odmerka aksitiniba so 30 do 60 % radioaktivnosti ugotovili v blatu, 23 % radioaktivnosti pa v urinu. Nespremenjeni aksitinib, ki je predstavljal 12 % odmerka, je bil prevladujoča sestavina, ki so jo ugotovili v blatu. Nespremenjenega aksitiniba v urinu niso zaznali; presnovki v obliki karboksilne kisline in sulfoksida so predstavljali največji del radioaktivnosti v urinu. V plazmi je N-glukuronidni presnovek predstavljal prevladujočo radioaktivno sestavino (50 % radioaktivnosti v obtoku), nespremenjeni aksitinib in sulfoksidni presnovek pa sta vsak predstavljala približno 20 % radioaktivnosti v obtoku.

V primerjavi z aksitinibom je jakost delovanja sulfoksidnih oziroma N-glukuronidnih presnovkov *in vitro* proti VEGFR-2 približno 400-krat oziroma 8.000-krat manjša.

Posebne skupine bolnikov

Starejši, spol in rasa

Analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z napredovalim rakavim obolenjem (vključno z napredovalim RCC) in pri zdravih prostovoljcih kažejo, da ni nobenih klinično pomembnih vplivov starosti, spola, telesne mase, delovanja ledvic, genotipa UGT1A1 oziroma genotipa CYP2C19.

Paediatrična populacija

Uporabe aksitiniba pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso preučevali.

Okvara jeter

In vitro in *in vivo* podatki kažejo, da se aksitinib presnavlja predvsem v jetrih.

V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter je bila sistemska izpostavljenost po enkratnem odmerku aksitiniba pri osebah z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu) podobna, pri osebah z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) pa večja (za približno dvakrat). Uporabe aksitiniba pri osebah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso preučevali, zato se ga pri tej populaciji ne sme uporabljati (za priporočila glede prilagajanja odmerka glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Nespremenjenega aksitiniba v urinu ni mogoče zaznati.

Uporabe aksitiniba pri osebah z okvaro ledvic niso preučevali. V klinična preskušanja z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC niso bili vključeni bolniki, pri katerih je raven serumskega kreatinina presejala 1,5-kratnik ZMN oziroma je izračunani očistek kreatinina znašal < 60 ml/min. Analize populacijske farmakokinetike so pokazale, da se očistek aksitiniba pri bolnikih z okvaro ledvic ni spremenil ter da prilagajanje odmerka aksitiniba ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Najpomembnejše ugotovitve glede toksičnosti pri miših in psih po ponavljajočem se dajanju v obdobju do 9 mesecev so se nanašale na prebavne, krvotvorne, reproduktivne, skeletne in dentalne sisteme, pri čemer je bila raven "brez opaznega neželenega učinka" (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Levels*) približno enaka ali nižja od pričakovane ravni izpostavljenosti pri ljudeh ob priporočenem kliničnem začetnem odmerku (glede na vrednosti AUC).

Kancerogenost

Študije kancerogenosti z aksitinibom niso bile opravljene.

Genotoksičnost

V običajnih preskušanjih genotoksičnosti *in vitro* aksitinib ni deloval mutageno ali klastogeno. Pomembno zvečanje poliploidnosti so opazili *in vitro* pri koncentracijah > 0,22 µg/ml, opazili pa so tudi zvečanje števila mikrojedrnih polikromatskih eritrocitov *in vivo*, pri čemer je bila raven NOAEL 69-krat večja od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh. Menijo, da ugotovitve glede genotoksičnosti niso klinično pomembne pri stopnjah izpostavljenosti, do katerih prihaja pri ljudeh.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Z aksitinibom povezana opažanja na testisih in epididimisu so vključevala zmanjšano maso organa, atrofijo ali degeneracijo, zmanjšano število germinalnih celic, hipospermijo ali nenormalne oblike semenčic in zmanjšanje gostote ter števila semenčic. Te ugotovitve so opažali pri miših, pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile približno 12-krat večje od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh, in pri psih, kjer so bile ravni nižje od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh. Pri mišjih samcih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile približno 57-krat večje od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh, niso ugotovili vpliva na parjenje ali plodnost. Opažanja pri samicah so vključevala znake zapoznele spolne zrelosti, zmanjšanje števila ali odsotnost rumenih telesc, zmanjšanje mase maternice in atrofijo maternice pri izpostavljenosti, ki je bila približno enaka pričakovani izpostavljenosti pri ljudeh. Zmanjšanje plodnosti in sposobnosti zarodkov za življenje so pri mišjih samicah opažali pri vseh preskušanih odmerkih, pri čemer so bile stopnje izpostavljenosti pri najmanjšem odmerku približno 10-krat večje od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh.

Pri brejih miših, izpostavljenih aksitinibu, so ugotavljali zvečano pogostnost pojavljanja razcepljenega neba in sprememb na skeletu, vključno z zapoznelo zakostenitvijo, pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile manjše od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh. Študije škodljivih vplivov na perinatalni in postnatalni razvoj niso bile opravljene.

Ugotovitve glede toksičnosti pri mladih živalih

Pri miših in psih, ki so prejemale/i aksitinib najmanj 1 mesec, so opažali reverzibilno fizikalno displazijo pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile približno šestkrat večje od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh. Pri miših, ki so prejemale aksitinib več kot 1 mesec, so opažali delno reverzibilno zobno gnilobo pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne pričakovani izpostavljenosti pri ljudeh. Drugih škodljivih vplivov, ki bi lahko zadevali pediatrične bolnike, pri mladih živalih niso ovrednotili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga tablete

hipromeloza 2910 (15 mPa·s)
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
triacetin (E1518)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Inlyta 1 mg filmsko obložena tableta

Pretisni omot aluminij/aluminij, ki vsebuje 14 filmsko obloženih tablet. Eno pakiranje vsebuje 28 ali 56 filmsko obloženih tablet.

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), s silikagelom kot sušilnim sredstvom in zamaškom iz polipropilena, ki vsebuje 180 filmsko obloženih tablet.

Inlyta 3 mg filmsko obložena tableta

Pretisni omot aluminij/aluminij, ki vsebuje 14 filmsko obloženih tablet. Eno pakiranje vsebuje 28 ali 56 filmsko obloženih tablet.

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), s silikagelom kot sušilnim sredstvom in zamaškom iz polipropilena, ki vsebuje 60 filmsko obloženih tablet.

Inlyta 5 mg filmsko obložena tableta

Pretisni omot aluminij/aluminij, ki vsebuje 14 filmsko obloženih tablet. Eno pakiranje vsebuje 28 ali 56 filmsko obloženih tablet.

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), s silikagelom kot sušilnim sredstvom in zamaškom iz polipropilena, ki vsebuje 60 filmsko obloženih tablet.

Inlyta 7 mg filmsko obložena tableta

Pretisni omot aluminij/aluminij, ki vsebuje 14 filmsko obloženih tablet. Eno pakiranje vsebuje 28 ali 56 filmsko obloženih tablet.

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), s silikagelom kot sušilnim sredstvom in zamaškom iz polipropilena, ki vsebuje 60 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Inlyta 1 mg filmsko obložene tablete

EU/1/12/777/001

EU/1/12/777/002

EU/1/12/777/003

Inlyta 3 mg filmsko obložene tablete

EU/1/12/777/007

EU/1/12/777/008

EU/1/12/777/009

Inlyta 5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/12/777/004

EU/1/12/777/005

EU/1/12/777/006

Inlyta 7 mg filmsko obložene tablete

EU/1/12/777/010

EU/1/12/777/011

EU/1/12/777/012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. september 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 22. maj 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. oktober 2020

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.