

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Aksitinib Alpha-Medical 1 mg filmom obložene tablete  
Aksitinib Alpha-Medical 5 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Aksitinib Alpha-Medical 1 mg filmom obložene tablete*  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg aksitiniba.

*Aksitinib Alpha-Medical 5 mg filmom obložene tablete*  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg aksitiniba.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

*Aksitinib Alpha-Medical 1 mg filmom obložene tablete*  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 33 mg laktoze hidrata.

*Aksitinib Alpha-Medical 5 mg filmom obložene tablete*  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 166 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

*Aksitinib Alpha-Medical 1 mg filmom obložene tablete*  
Crvena, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, promjera približno 6 mm s utisnutom oznakom "A7TI" na jednoj i "1" na drugoj strani.

*Aksitinib Alpha-Medical 5 mg filmom obložene tablete*  
Crvena, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta, približne duljine 15 mm i širine 8 mm s utisnutom oznakom "A7TI" na jednoj i "5" na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Aksitinib Alpha-Medical je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica (engl. *renal cell carcinoma*, RCC) nakon prethodnog neuspješnog liječenja sunitinibom ili citokinom.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom Aksitinib Alpha-Medical mora provoditi liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

#### Doziranje

Preporučena doza aksitiniba je 5 mg dvaput na dan.

Terapiju treba nastaviti sve dok se ne primijeti klinička korist ili dok ne nastupi neprihvatljiva

toksičnost koja se ne može umanjiti popratnim lijekovima ili prilagođavanjem doze.

Ako bolesnik povrati ili propusti dozu lijeka, ne smije uzeti dodatnu dozu. Treba uzeti sljedeću propisanu dozu u uobičajeno vrijeme.

#### *Prilagodbe doze*

Preporučuje se povećanje ili smanjenje doze na temelju individualne sigurnosti i podnošljivosti.

Bolesnicima koji podnose početnu dozu aksitiniba od 5 mg dvaput na dan bez nuspojava stupnja > 2 (tj. bez teških nuspojava prema zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave [engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE], verzija 3.0) tijekom dva uzastopna tjedna, doza se može povećati na 7 mg dvaput na dan ako im krvni tlak nije > 150/90 mmHg ili se ne liječe antihipertenzivima. Nakon toga se, prema istim kriterijima, bolesnicima koji podnose dozu aksitiniba od 7 mg dvaput na dan doza može povećati do najviše 10 mg dvaput na dan.

Zbrinjavanje nekih nuspojava može zahtijevati privremen ili trajan prekid primjene i/ili smanjenje doze aksitiniba (vidjeti dio 4.4). Kada je potrebno smanjenje doze, doza aksitiniba se može smanjiti na 3 mg dvaput na dan te zatim na 2 mg dvaput na dan.

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob, rasu, spol ili tjelesnu težinu bolesnika.

#### *Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4/5*

Istodobna primjena aksitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4/5 može povećati koncentracije aksitiniba u plazmi (vidjeti dio 4.5). Preporučuje se odabrati drugi popratni lijek koji nema ili ima neznatan potencijal za inhibiciju CYP3A4/5.

Iako nije ispitivana prilagodba doze aksitiniba u bolesnika koji primaju snažne inhibitore CYP3A4/5, ako se mora istodobno primijeniti snažan inhibitor CYP3A4/5, preporučuje se smanjiti dozu aksitiniba na približno polovicu (npr. početnu dozu treba smanjiti s 5 mg dvaput na dan na 2 mg dvaput na dan). Zbrinjavanje nekih nuspojava može zahtijevati privremen ili trajan prekid primjene aksitiniba (vidjeti dio 4.4). Prekine li se istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A4/5, treba razmotriti povratak na dozu aksitiniba koja se primjenjivala prije uvođenja tog snažnog inhibitora (vidjeti dio 4.5).

#### *Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A4/5*

Istodobna primjena aksitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4/5 može smanjiti koncentracije aksitiniba u plazmi (vidjeti dio 4.5). Preporučuje se odabrati drugi popratni lijek koji nema ili ima neznatan potencijal za indukciju CYP3A4/5.

Iako nije ispitivana prilagodba doze aksitiniba u bolesnika koji primaju snažne induktore CYP3A4/5, ako se mora istodobno primijeniti snažan induktor CYP3A4/5, preporučuje se postupno povećavati dozu aksitiniba. Zabilježeno je da maksimalna indukcija nastupa u roku od tjedan dana terapije visokom dozom jakih induktora CYP3A4/5. Ako se doza aksitiniba poveća, bolesnika treba pomno nadzirati zbog moguće toksičnosti. Zbrinjavanje nekih nuspojava može zahtijevati privremen ili trajan prekid primjene i/ili smanjenje doze aksitiniba (vidjeti dio 4.4). Prekine li se istodobna primjena snažnog induktora CYP3A4/5, dozu aksitiniba treba odmah vratiti na onu koja se primjenjivala prije uvođenja tog snažnog induktora (vidjeti dio 4.5).

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe (≥ 65 godina)*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2). Nema nikakvih podataka o terapiji aksitinibom u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min.

##### *Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu kada se aksitinib primjenjuje u bolesnika s blagim oštećenjem jetre

(Child-Pugh stadij A). Preporučuje se sniženje doze aksitiniba kada se primjenjuje u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) (npr. početnu dozu treba smanjiti s 5 mg dvaput na dan na 2 mg dvaput na dan). Aksitinib nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) i ne smije se primjenjivati u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Aksitinib Alpha-Medical u djece i adolescenata < 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Aksitinib je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete treba uzimati peroralno dvaput na dan u razmaku od približno 12 sati, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tablete treba progutati cijele uz čašu vode.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aksitinib ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Prije početka te povremeno tijekom terapije aksitinibom treba nadzirati određene sigurnosne rizike koji su opisani u nastavku.

#### *Događaji zatajenja srca*

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om prijavljeni su događaji zatajenja srca (uključujući zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kardiopulmonalno zatajenje, poremećaj funkcije lijeve klijetke, smanjenje ejekcijske frakcije i zatajenje desne klijetke) (vidjeti dio 4.8).

Znakove ili simptome zatajenja srca mora se povremeno pratiti tijekom terapije aksitinibom. Zbrinjavanje događaja zatajenja srca može zahtijevati privremen ili trajan prekid primjene i/ili smanjenje doze aksitiniba.

#### *Hipertenzija*

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om hipertenzija je prijavljena vrlo često (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom kliničkom ispitivanju medijan vremena nastupa hipertenzije (sistolčki krvni tlak > 150 mmHg ili dijastolički krvni tlak > 100 mmHg) bio je u prvih mjesec dana od početka terapije aksitinibom, a povišenje krvnog tlaka uočeno je već 4 dana nakon početka terapije.

Krvni tlak treba biti dobro reguliran prije uvođenja terapije aksitinibom. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće hipertenzije i prema potrebi liječiti standardnom antihipertenzivnom terapijom. U slučaju održanja hipertenzije unatoč primjeni antihipertenziva treba smanjiti dozu aksitiniba. U bolesnika u kojih se razvije teška hipertenzija treba privremeno prekinuti primjenu aksitiniba i ponovno ga uvesti u nižoj dozi kad bolesnik postane normotenzivan. Kod privremenog prekida terapije aksitinibom bolesnike koji uzimaju antihipertenzive treba nadzirati zbog moguće hipotenzije (vidjeti dio 4.2).

U slučaju teške ili perzistentne arterijske hipertenzije i simptoma koji upućuju na sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (vidjeti u daljnjem tekstu) treba razmotriti dijagnostičko snimanje mozga magnetskom rezonancijom.

#### *Poremećaj funkcije štitnjače*

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om prijavljeni su hipotireoza i, u manjoj mjeri, hipertireoza (vidjeti dio 4.8).

Treba kontrolirati funkciju štitnjače prije početka i povremeno tijekom terapije aksitinibom. Hipotireozu odnosno hipertireozu treba liječiti sukladno standardnoj medicinskoj praksi kako bi se održala eutireoza.

#### *Arterijski embolijski i trombotski događaji*

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljeni su arterijski embolijski i trombotski događaji (uključujući prolaznu ishemijsku ataku, infarkt miokarda, cerebrovaskularni incident i okluziju mrežnične arterije) (vidjeti dio 4.8).

Aksitinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su pod rizikom za te događaje ili ih imaju u anamnezi. Aksitinib nije ispitivan u bolesnika koji su u prethodnih 12 mjeseci imali neki arterijski embolijski ili trombotski događaj.

#### *Venski embolijski i trombotski događaji*

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljeni su venski embolijski i trombotski događaji (uključujući plućnu emboliju, duboku vensku trombozu i okluziju/trombozu mrežnične vene) (vidjeti dio 4.8).

Aksitinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su pod rizikom za te događaje ili ih imaju u anamnezi. Aksitinib nije ispitivan u bolesnika koji su u prethodnih 6 mjeseci imali neki venski embolijski ili trombotski događaj.

#### *Povišene razine hemoglobina i hematokrita*

Tijekom terapije aksitinibom može doći do povišenja razine hemoglobina ili hematokrita, što upućuje na povećanu masu crvenih krvnih stanica (vidjeti dio 4.8, policitemija). Povećanje mase crvenih krvnih stanica može povećati rizik od embolijskih i trombotskih događaja.

Treba kontrolirati razinu hemoglobina i hematokrita prije početka i povremeno tijekom terapije aksitinibom. Ako se hemoglobin ili hematokrit povise iznad normalne razine, bolesnika treba liječiti sukladno standardnoj medicinskoj praksi kako bi se vrijednosti hemoglobina odnosno hematokrita snizile na prihvatljivu razinu.

#### *Krvarenje*

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljena su krvarenja (vidjeti dio 4.8).

Aksitinib nije ispitivan u bolesnika sa znakovima neliječenih metastaza u mozgu ili nedavnog aktivnog gastrointestinalnog krvarenja te se ne smije primjenjivati u tih bolesnika. Ako bilo kakvo krvarenje zahtijeva liječničku intervenciju, treba privremeno prekinuti primjenu aksitiniba.

#### *Aneurizme i disekcije arterije*

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije primjene lijeka Aksitinib Alpha-Medical potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s faktorima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

#### *Gastrointestinalne perforacije i stvaranje fistula*

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljene su gastrointestinalne perforacije i fistule (vidjeti dio 4.8).

Tijekom terapije aksitinibom treba povremeno kontrolirati prisutnost eventualnih simptoma gastrointestinalne perforacije ili fistule.

#### *Otežano cijeljenje rana*

Nisu provedena formalna ispitivanja utjecaja aksitiniba na cijeljenje rana.

Terapiju aksitinibom treba prekinuti najmanje 24 sata prije predviđenog operativnog zahvata. Odluku o nastavku terapije aksitinibom nakon operacije treba temeljiti na kliničkoj prosudbi odgovarajućeg cijeljenja rane.

### *Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)*

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljeni su slučajevi PRES-a (vidjeti dio 4.8).

PRES je neurološki poremećaj koji se može očitovati glavoboljom, napadajima, letargijom, konfuzijom, sljepoćom i drugim vidnim i neurološkim smetnjama. Može biti prisutna blaga do teška hipertenzija. Za potvrdu dijagnoze PRES-a potrebno je snimanje magnetskom rezonancijom. U bolesnika sa znakovima ili simptomima PRES-a treba privremeno prekinuti ili trajno obustaviti terapiju aksitinibom. Nije poznata sigurnost ponovnog uvođenja aksitiniba u bolesnika koji su prethodno imali PRES.

### *Proteinurija*

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljena je proteinurija, uključujući i onu stupnja 3 i 4 (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se kontrola zbog moguće proteinurije prije početka i povremeno tijekom terapije aksitinibom. U bolesnika u kojih se razvije umjerena do teška proteinurija treba smanjiti dozu ili privremeno prekinuti terapiju aksitinibom (vidjeti dio 4.2). Liječenje aksitinibom potrebno je prekinuti ako u bolesnika dođe do nastanka nefrotskog sindroma.

### *Nuspojave povezane s funkcijom jetre*

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om prijavljene su jetrene nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave povezane s funkcijom jetre uključuju povišene razine alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i bilirubina u krvi (vidjeti dio 4.8). Nisu opažena istodobna povišenja ALT-a ( $> 3$  puta iznad gornje granice normale [GGN]) i bilirubina ( $> 2$  puta iznad GGN).

U kliničkom ispitivanju za utvrđivanje doze, istodobno povišenje ALT-a (12 puta iznad GGN) i bilirubina (2,3 puta iznad GGN), što se smatra hepatotoksičnošću izazvanom lijekovima, opaženo je u jednog bolesnika koji je primao aksitinib u početnoj dozi od 20 mg dvaput na dan (4 puta više od preporučene početne doze).

Treba kontrolirati rezultate testova funkcije jetre prije početka i povremeno tijekom terapije aksitinibom.

### *Oštećenje jetre*

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba sistemska izloženost aksitinibu u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) bila je približno dvaput veća nego u ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Preporučuje se smanjiti dozu kad se aksitinib primjenjuje u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) (vidjeti dio 4.2).

Aksitinib nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) i ne smije se primjenjivati u toj populaciji.

### *Starije osobe ( $\geq 65$ godina) i rasa*

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om, 34% bolesnika liječenih aksitinibom bilo je u dobi od  $\geq 65$  godina. Većina bolesnika bili su bijelci (77%) ili azijati (21%). Iako se ne može isključiti veća osjetljivost za razvoj neželjenih reakcija u nekih starijih bolesnika i bolesnika azijskog podrijetla, ukupno gledajući, nema velikih razlika u sigurnosti i djelotvornosti aksitiniba između bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina i mlađih, kao ni između bijelaca i bolesnika drugih rasa.

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob ili rasu bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### Pomoćne tvari

*Laktoza*

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, ukupnim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti tj zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Podaci dobiveni *in vitro* pokazuju da se aksitinib metabolizira prvenstveno putem CYP3A4/5 te u manjoj mjeri putem CYP1A2, CYP2C19 i uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1.

#### *Inhibitori CYP3A4/5*

Ketokonazol, snažan inhibitor CYP3A4/5, primijenjen zdravim dobrovoljcima u dozi od 400 mg jedanput na dan tijekom 7 dana, povećao je prosječno područje ispod krivulje (AUC) 2 puta, a  $C_{max}$  1,5 puta nakon jedne doze aksitiniba od 5 mg. Istodobna primjena aksitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4/5 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, klaritromicinom, eritromicinom, atazanavirom, indinavirom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonavirom, sakvinavirom i telitromicinom) može povećati koncentracije aksitiniba u plazmi. I grejp može povećati koncentracije aksitiniba u plazmi. Preporučuje se odabrati popratni lijek koji nema ili ima neznatan potencijal za inhibiciju CYP3A4/5. Mora li se istodobno primijeniti snažan inhibitor CYP3A4/5, preporučuje se prilagoditi dozu aksitiniba (vidjeti dio 4.2).

#### *Inhibitori CYP1A2 i CYP2C19*

CYP1A2 i CYP2C19 predstavljaju manje (< 10%) putove metabolizma aksitiniba. Nije ispitivan utjecaj snažnih inhibitora tih izoenzima na farmakokinetiku aksitiniba. U bolesnika koji uzimaju snažne inhibitore tih izoenzima potreban je oprez zbog opasnosti od povećanja koncentracija aksitiniba u plazmi.

#### *Induktori CYP3A4/5*

Rifampicin, snažan induktor CYP3A4/5, primijenjen zdravim dobrovoljcima u dozi od 600 mg jedanput na dan tijekom 9 dana, smanjio je prosječan AUC aksitiniba nakon jedne doze od 5 mg za 79%, a  $C_{max}$  za 71%.

Istodobna primjena aksitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4/5 (npr. rifampicinom, deksametazonom, fenitoinom, karbamazepinom, rifabutinom, rifapentinom, fenobarbitalom i *Hypericum perforatum* [gospinom travom]) može smanjiti koncentracije aksitiniba u plazmi. Preporučuje se odabrati popratni lijek koji nema ili ima neznatan potencijal za indukciju CYP3A4/5. Mora li se istodobno primijeniti snažan induktor CYP3A4/5, preporučuje se prilagoditi dozu aksitiniba (vidjeti dio 4.2).

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

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da u terapijskim koncentracijama u plazmi aksitinib ne inhibira CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ni UGT1A1.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da aksitinib može inhibirati CYP1A2. Stoga istodobna primjena aksitiniba sa supstratima CYP1A2 može rezultirati povećanjem plazmatskih koncentracija supstrata CYP1A2 (npr. teofilina).

Ispitivanja *in vitro* pokazala su i da aksitinib može inhibirati CYP2C8. Ipak, istodobna primjena aksitiniba s paklitakselom, poznatim supstratom CYP2C8, nije izazvala povećanje plazmatskih koncentracija paklitaksela u bolesnika s uznapredovalim rakom, što upućuje na izostanak inhibicije CYP2C8 u kliničkim uvjetima.

Ispitivanja *in vitro* na ljudskim hepatocitima također su pokazala da aksitinib ne inducira CYP1A1,

CYP1A2 i CYP3A4/5. Stoga se ne očekuje da će istodobna primjena aksitiniba smanjiti plazmatske koncentracije supstrata CYP1A1, CYP1A2 i CYP3A4/5 *in vivo*.

#### In vitro ispitivanja s P-glikoproteinom

Ispitivanja *in vitro* ukazala su na to da aksitinib inhibira P-glikoprotein. Ipak, ne očekuje se da će aksitinib inhibirati P-glikoprotein pri terapijskim koncentracijama u plazmi. Stoga se ne očekuje da će istodobna primjena aksitiniba povećati plazmatske koncentracije digoksina ili drugih supstrata P-glikoproteina *in vivo*.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni aksitiniba u trudnica. S obzirom na svoja farmakološka svojstva, aksitinib može štetno djelovati na plod kad se primjenjuje u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i malformacije (vidjeti dio 5.3). Aksitinib se ne smije koristiti u trudnoći osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva terapiju ovim lijekom.

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije te do tjedan dana nakon terapije.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se aksitinib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Aksitinib se ne smije uzimati za vrijeme dojenja.

### Plodnost

Na temelju nekliničkih nalaza aksitinib može štetno djelovati na reproduktivnu funkciju i plodnost u ljudi (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Aksitinib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da tijekom terapije aksitinibom mogu osjetiti omaglicu i/ili umor.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

O sljedećim se rizicima, uključujući i odgovarajuće mjere koje treba poduzeti, detaljnije raspravlja u dijelu 4.4: događaji zatajenja srca, hipertenzija, poremećaj funkcije štitnjače, arterijski tromboembolijski događaji, venski tromboembolijski događaji, povišene razine hemoglobina i hematokrita, krvarenje, gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistule, otežano cijeljenje rana, PRES, proteinurija i povišene razine jetrenih enzima.

Najčešće ( $\geq 20\%$ ) nuspojave opažene nakon terapije aksitinibom bile su proljev, hipertenzija, umor, smanjenje teka, mučnina, smanjenje tjelesne težine, disfonija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (sindrom šaka i stopala), krvarenje, hipotireoza, povraćanje, proteinurija, kašalj i konstipacija.

### Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 prikazane su nuspojave prijavljene u objedinjenom skupu podataka od 672 bolesnika koji su primali aksitinib u kliničkim ispitivanjima u terapiji bolesnika s RCC-om (vidjeti dio 5.1). Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet također su uključene u Tablicu 1.

Nuspojave su popisane prema organskim sustavima, kategoriji učestalosti i stupnju ozbiljnosti. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Dosadašnja baza podataka o sigurnosti aksitiniba je premala da bi

se mogle prepoznati rijetke i vrlo rijetke nuspojave.

Kategorije učestalosti određene su na temelju apsolutne učestalosti u objedinjenim kliničkim ispitivanjima. Unutar svakog organskog sustava nuspojave jednake učestalosti navedene su u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1. Nuspojave prijavljene u ispitivanjima RCC-a u bolesnika koji su primali aksitinib (N = 672)**

Organski sustav	Kategorija učestalosti	Nuspojave <sup>a</sup>	Svi stupnjevi <sup>b</sup> %	Stupanj 3 <sup>b</sup> %	Stupanj 4 <sup>b</sup> %
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	anemija	6,3	1,2	0,4
		trombocitopenija	1,6	0,1	0
		policitemija <sup>c</sup>	1,5	0,1	0
	manje često	neutropenija	0,3	0,1	0
		leukopenija	0,4	0	0
Endokrini poremećaji	vrlo često	hipotireoza <sup>c</sup>	24,6	0,3	0
	često	hipertireoza <sup>c</sup>	1,6	0,1	0,1
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen tek	39,0	3,6	0,3
	često	dehidracija	6,7	3,1	0,3
		hiperkalijemija	2,7	1,2	0,1
		hiperkalcijemija	2,2	0,1	0,3
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja	16,2	0,7	0
		disgeuzija	11,5	0	0
	često	omaglica	9,1	0,6	0
	manje često	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije <sup>e</sup>	0,3	0,1	0
Poremećaji uha i labirinta	često	tinitus	3,1	0	0
Srčani poremećaji	često	dogadjaji zatajenja srca <sup>c,d,f</sup>	1,8	0,3	0,7
Krvožilni poremećaji	vrlo često	hipertenzija <sup>g</sup>	51,2	22,0	1,0
		krvarenje <sup>c,d,h</sup>	25,7	3,0	1,0
	često	venski embolijski i trombotički dogadjaji <sup>c,d,i</sup>	2,8	0,9	1,2
		arterijski embolijski i trombotički dogadjaji <sup>c,d,j</sup>	2,8	1,2	1,3
	nepoznato	aneurizme i disekcije arterije <sup>d</sup>	-	-	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	dispneja <sup>d</sup>	17,1	3,6	0,6
		kašalj	20,4	0,6	0
		disfonija	32,7	0	0,1
	često	orofaringealna bol	7,4	0	0
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev	55,4	10,1	0,1
		povraćanje	23,7	2,7	0,1
		mučnina	33,0	2,2	0,1
		bol u abdomen	14,7	2,5	0,1
		konstipacija	20,2	1,0	0
		stomatitis	15,5	1,8	0
		dispepsija	11,2	0,1	0
	često	bol u gornjem dijelu abdomena	9,4	0,9	0
		flatulencija	4,5	0	0
		hemoroidi	3,3	0	0
		glosodinija	2,8	0	0
	gastrointestinalna perforacija i	1,9	0,9	0,3	



		fistula <sup>c,k</sup>			
Poremećaji jetre i žuči	često	hiperbilirubinemija	1,3	0,1	0,1
		kolecistitis <sup>n</sup>	1,0	0,6	0,1
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	sindrom palmarno-plantarne eritodizestezije (sindrom šaka istopala)	32,1	7,6	0
		osip	14,3	0,1	0
		suha koža	10,1	0,1	0
	često	svrbež	6,0	0	0
		eritem	3,7	0	0
		alopecija	5,7	0	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	altralgija	17,7	1,9	0,3
		bol u ekstremitetima	14,1	1,0	0,3
	često	mialgija	8,2	0,6	0,1
Poremećaji bubrega imokraćnog sustava	vrlo često	Proteinurija <sup>l</sup>	21,1	4,8	0,1
	često	zatajenje bubrega <sup>m</sup>	1,6	0,9	0,1
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	45,1	10,6	0,3
		astenija <sup>d</sup>	13,8	2,8	0,3
		upala sluznice	13,7	1,0	0
Pretrage	vrlo često	Smanjenje tjelesne težine	32,7	4,9	0
	često	Povišene lipaze	3,7	0,7	0,7
		Povišenje alanin aminotransferaze	6,5	1,2	0
		Povišenje amilaze	3,4	0,6	0,4
		Povišenje aspartat aminotransferaze	6,1	1,0	0
		Povišenje alkalne fosfataze	4,8	0,3	0
		Povišenje kreatinina	5,7	0,4	0
		Povišenje hormona koji stimulira štitnjaču	7,9	0	0

<sup>a</sup> Nuspojave su izazvane liječenjem, učestalosti zbog bilo kojeg uzroka

<sup>b</sup> Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave Nacionalnog instituta za rak, verzija 3.0

<sup>c</sup> vidjeti dio Opis odabranih nuspojava

<sup>d</sup> prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom (stupanj 5)

<sup>e</sup> uključujući leukoencefalopatiju

<sup>f</sup> uključujući zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kardiopulmonalno zatajenje, smanjenje ejekcijske frakcije, poremećaj funkcije lijeve klijetke i zatajenje desne klijetke.

<sup>g</sup> uključujući ubrzanu hipertenziju, povećani krvni tlak, hipertenziju i hipertenzivnu krizu.

<sup>h</sup> uključujući produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, analno krvarenje, arterijsko krvarenje, prisutnost krvi u mokraći, krvarenje središnjeg živčanog sustava, cerebralno krvarenje, produženo vrijeme koagulacije, konjuktivno krvarenje, kontuziju, krvavi proljev, disfunkcionalno krvarenje iz maternice, epistaksu, želučano krvarenje, krvarenje u probavnom traktu, krvarenje gingive, hematomezu, hematoheziyu, smanjenu razinu hematokrita, hematom, hematuriju, smanjenu razinu hemoglobina, hemoptizu, krvarenje, krvarenje koronarne arterije, krvarenje mokraćnog trakta, hemoroidno krvarenje, hemostazu, povećanu sklonost stjecanja modrica, povećani međunarodni normalizirani omjer, krvarenje u donjem dijelu probavnog trakta, melenu, petehije, faringealno krvarenje, produženo protrombinsko vrijeme, plućno krvarenje, purpuru, rektalno krvarenje, smanjen broj crvenih krvnih stanica, bubrežno krvarenje, skleralno krvarenje, skrotalnu hematokelu, hematom slezene, krvarenje ispod noktiju, subarahnoidno krvarenje, krvarenje jezika, krvarenje u gornjem dijelu probavnog trakta i vaginalno krvarenje.

<sup>i</sup> uključujući Budd–Chiarijev sindrom, duboku vensku trombozu, trombozu vratne vene, vensku trombozu zdjelice, plućnu emboliju, okluziju mrežnične vene, trombozu mrežnične vene, trombozu vene subklavije, vensku trombozu i vensku trombozu uda.

<sup>j</sup> uključujući akutni infarkt miokarda, emboliju, infarkt miokarda, okluziju mrežnične vene i prolazni ishemijski

napad.

<sup>k</sup> gastrointestinalna perforacija i fistula obuhvaćaju sljedeće željene pojmove: apsces trbuha, analni apsces, analna fistula, fistula, gastrointestinalno curenje anastomoze, gastrointestinalna perforacija, perforacija debelog crijeva, ezofagobronhalna fistula i peritonitis.

<sup>l</sup> proteinurija obuhvaća sljedeće željene pojmove: protein u mokraći, prisutnost proteina u mokraći i proteinurija.

<sup>m</sup> uključujući akutno zatajenje bubrega.

<sup>n</sup> kolecistitis uključuje akutni kolecistitis, kolecistitis, infektivni kolecistitis

## Opis odabranih nuspojava

### *Događaji zatajenja srca* (vidjeti dio 4.4)

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba (N = 359) u terapiji bolesnika s RCC-om prijavljeni su događaji zatajenja srca u 1,7% bolesnika koji su primali aksitinib, uključujući zatajenje srca (0,6%), kardiopulmonalno zatajenje (0,6%), poremećaj funkcije lijeve klijetke (0,3%) i zatajenje desne klijetke (0,3%). Nuspojave zatajenja srca stupnja 4 prijavljene su u 0,6% bolesnika koji su primali aksitinib. Smrtonosno zatajenje srca prijavljeno je u 0,6% bolesnika koji su primali aksitinib.

U ispitivanjima aksitiniba u monoterapiji (N = 672) u terapiji bolesnika s RCC-om, događaji zatajenja srca (uključujući zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kardiopulmonalno zatajenje, poremećaj funkcije lijeve klijetke, smanjenje ežekcijske frakcije i zatajenje desne klijetke) prijavljeni su u 1,8% bolesnika koji su primali aksitinib. Događaji zatajenja srca stupnja 3/4 prijavljeni su u 1,0% bolesnika, a smrtonosni događaji zatajenja srca prijavljeni su u 0,3% bolesnika koji su primali aksitinib.

### *Poremećaj funkcije štitnjače* (vidjeti dio 4.4)

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om hipotireoza je prijavljena u 20,9%, a hipertireoza u 1,1% bolesnika. Povišene razine hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) prijavljene su kao nuspojava u 5,3% bolesnika koji su primali aksitinib. Tijekom rutinskih laboratorijskih kontrola primijećeno je da je među bolesnicima koji su prije terapije imali TSH < 5 µU/ml došlo do povišenja razine TSH-a na ≥ 10 µU/ml u 32,2% bolesnika koji su primali aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u terapiji bolesnika s RCC-om, hipotireoza je prijavljena u 24,6% bolesnika koji su primali aksitinib. Hipertireoza je prijavljena u 1,6% bolesnika koji su primali aksitinib.

### *Venski embolijski i trombotski događaji* (vidjeti dio 4.4)

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om venski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 3,9% bolesnika koji su primali aksitinib, uključujući plućnu emboliju (2,2%), okluziju/trombozu mrežnične vene (0,6%) i duboku vensku trombozu (0,6%). Venski embolijski i trombotski događaji stupnja 3/4 prijavljeni su u 3,1% bolesnika koji su primali aksitinib. Smrtonosna plućna embolija prijavljena je u jednog bolesnika (0,3%) liječenog aksitinibom.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u terapiji bolesnika s RCC-om, venski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 2,8% bolesnika koji su primali aksitinib. Venski embolijski i trombotski događaji stupnja 3 prijavljeni su u 0,9% bolesnika. Venski embolijski i trombotski događaji stupnja 4 prijavljeni su u 1,2% bolesnika. Smrtonosni venski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 0,1% bolesnika koji su primali aksitinib.

### *Arterijski embolijski i trombotski događaji* (vidjeti dio 4.4)

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om, arterijske embolijske i trombotske nuspojave prijavljene su u 4,7% bolesnika koji su primali aksitinib, uključujući infarkt miokarda (1,4%), prolaznu ishemijsku ataku (0,8%) i cerebrovaskularni incident (0,6%). Arterijski embolijski i trombotski događaji stupnja 3/4 prijavljeni su u 3,3% bolesnika koji su primali aksitinib. Akutni infarkt miokarda i cerebrovaskularni incident sa smrtnim ishodom prijavljen je u jednog bolesnika svaki (0,3%). U ispitivanjima aksitiniba u monoterapiji (N = 850) arterijski embolijski i trombotski događaji (uključujući prolaznu ishemijsku ataku, infarkt miokarda i cerebrovaskularni incident) prijavljeni su u 5,3% bolesnika koji su primali aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u terapiji bolesnika s RCC-om, arterijski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 2,8% bolesnika koji su primali aksitinib. Arterijski embolijski i trombotski događaji stupnja 3 prijavljeni su u 1,2% bolesnika. Arterijski embolijski i trombotski događaji stupnja 4 prijavljeni su u 1,3% bolesnika. Smrtonosni arterijski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 0,3% bolesnika koji su primali aksitinib.

*Policitemija (vidjeti Povišene razine hemoglobina i hematokrita u dijelu 4.4)*

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om policitemija je prijavljena u 1,4% bolesnika koji su primali aksitinib. Rutinskim laboratorijskim pretragama povišenje razine hemoglobina iznad GGN otkriveno je u 9,7% bolesnika liječenih aksitinibom. U četiri klinička ispitivanja aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om (N = 537) povišenje razine hemoglobina iznad GGN opaženo je u 13,6% bolesnika koji su primali aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u terapiji bolesnika s RCC-om, policitemija je prijavljena u 1,5% bolesnika koji su primali aksitinib.

*Krvarenje (vidjeti dio 4.4)*

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om u koje nisu bili uključeni bolesnici s neliječenim metastazama u mozgu krvarenje kao nuspojava prijavljeno je u 21,4% bolesnika koji su primali aksitinib. Krvarenja u bolesnika liječenih aksitinibom uključivala su epistaksu (7,8%), hematuriju (3,6%), hemoptizu (2,5%), rektalno krvarenje (2,2%), krvarenje gingive (1,1%), krvarenje u želucu (0,6%), krvarenje u mozgu (0,3%) i krvarenje u donjem dijelu probavnog trakta (0,3%). Epizode krvarenja stupnja  $\geq 3$  prijavljene su u 3,1% bolesnika koji su primali aksitinib (uključujući krvarenja u mozgu, želucu, donjem dijelu probavnog sustava i hemoptizu). Smrtonosno krvarenje prijavljeno je u jednog bolesnika (0,3%) liječenog aksitinibom (radilo se o želučanom krvarenju). U ispitivanjima aksitiniba u monoterapiji (N = 850) hemoptiza je prijavljena u 3,9% bolesnika; hemoptiza stupnja  $\geq 3$  prijavljena je u 0,5% bolesnika.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u terapiji bolesnika s RCC-om, krvarenja su prijavljena u 25,7% bolesnika koji su primali aksitinib. Nuspojave krvarenja stupnja 3 prijavljene su u 3% bolesnika. Nuspojave krvarenja stupnja 4 prijavljene su u 1% bolesnika, a smrtonosno krvarenje prijavljeno je u 0,4% bolesnika koji su primali aksitinib.

*Gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistule (vidjeti dio 4.4)*

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om događaji tipa gastrointestinalne perforacije prijavljeni su u 1,7% bolesnika koji su primali aksitinib, uključujući analnu fistulu (0,6%), fistulu (0,3%) i gastrointestinalnu perforaciju (0,3%). U kliničkim ispitivanjima aksitiniba u monoterapiji (N = 850), događaji tipa gastrointestinalne perforacije prijavljeni su u 1,9% bolesnika, a smrtonosna perforacija u probavnom sustavu u jednog bolesnika (0,1%).

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u terapiji bolesnika s RCC-om, gastrointestinalna perforacija i fistula prijavljeni su u 1,9% bolesnika koji su primali aksitinib.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Nema specifične terapije predoziranja aksitinibom.

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om jedan je bolesnik nehotice primao dozu od 20 mg dvaput na dan tijekom 4 dana te je osjetio omaglicu (stupnja 1). U kliničkom ispitivanju za utvrđivanje doze aksitiniba ispitanici koji su primali početne doze od

10 mg dvaput na dan ili 20 mg dvaput na dan iskusili su nuspojave koje uključuju hipertenziju, konvulzije povezane s hipertenzijom i smrtonosnu hemoptizu.

U slučaju sumnje na predoziranje treba prekinuti uzimanje aksitiniba i uvesti suportivne mjere terapije.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EK01

#### Mehanizam djelovanja

Aksitinib je snažan i selektivan inhibitor tirozin kinaze receptora krvožilnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGFR) VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. Ti su receptori uključeni u patološku angiogenezu, tumorski rast kao i metastatsko napredovanje raka. Pokazalo se da aksitinib snažno inhibira VEGF-om posredovanu proliferaciju i preživljenje endotelnih stanica. Aksitinib je inhibirao fosforilaciju VEGFR-2 u ksenotransplantacijskim modelima tumorskog krvožilja koje predstavlja cilj djelovanja *in vivo*, a u mnogim je eksperimentalnim modelima raka uzrokovao odgodu rasta, regresiju te inhibiciju metastaziranja tumora.

#### Utjecaj na QTc-interval

U randomiziranom, dvosmjerno ukriženom kliničkom ispitivanju 35 zdravih ispitanika primilo je jednu peroralnu dozu aksitiniba (5 mg), a da pritom tijekom 7 dana jesu ili nisu istodobno primali ketokonazol u dozi od 400 mg. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da gotovo dvostruko veća izloženost aksitiniba u plazmi od terapijske, koja se očekuje nakon doze od 5 mg, nije proizvela klinički značajno produljenje QT-intervalu.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost aksitiniba ispitane su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III. Bolesnici (N = 723) s uznapredovalim RCC-om, u kojih je bolest napredovala tijekom ili nakon terapije jednom prethodnom sustavnom terapijom, uključujući protokole koji su sadržavali sunitinib, bevacizumab, temsirolimus ili citokin, nasumce su raspoređeni (1:1) da primaju aksitinib (N = 361) ili sorafenib (N = 362). Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), koje se utvrđivalo maskiranom neovisnom centraliziranom procjenom. Sekundarne mjere ishoda obuhvaćale su udio objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS).

Od bolesnika uključenih u ovo ispitivanje 389 (53,8%) ih je primilo jednu prethodnu terapiju utemeljenu na sunitinibu, 251 bolesnik (34,7%) primio je jednu prethodnu terapiju utemeljenu na citokinu (interleukin-2 ili interferon-alfa), 59 bolesnika (8,2%) je dobilo jednu prethodnu terapiju utemeljenu na bevacizumabu, a 24 su bolesnika (3,3%) dobila jednu prethodnu terapiju utemeljenu na temsirolimusu. Osnovna demografska obilježja kao i obilježja bolesti u skupinama liječenima aksitinibom i sorafenibom bila su slična s obzirom na dob, spol, rasu, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) status, geografsko područje i prethodnu terapiju.

U ukupnoj populaciji bolesnika i u dvije glavne podskupine (prethodno liječeni sunitinibom i prethodno liječeni citokinom) utvrđena je statistički značajna prednost terapije aksitinibom u odnosu na sorafenib za primarnu mjeru ishoda, PFS (vidjeti Tablicu 2. i Slike 1., 2. i 3.). Veličina medijana učinka na PFS razlikovala se po podskupinama s obzirom na prethodnu terapiju. Dvije su podskupine bile premale da bi mogle dati pouzdane rezultate (prethodno liječeni temsirolimusom i prethodno liječeni bevacizumabom). Nisu utvrđene statistički značajne razlike između ispitivanih skupina u ukupnom preživljenju, ni u ukupnoj populaciji ni u podskupinama s obzirom na prethodnu terapiju.

**Tablica 2. Rezultati djelotvornosti**

Mjera ishoda/ispitivana populacija	aksitinib	sorafenib	HR (95% CI)	p-vrijednosti
<b>Ukupna ITT populacija</b>	<b>N=361</b>	<b>N=362</b>		
Medijan PFS-a <sup>a b</sup> u mjesecima (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>
Medijan OS-a <sup>d</sup> u mjesecima (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>Prethodno liječeni sunitinibom</b>	<b>N=194</b>	<b>N=195</b>		
Medijan PFS-a <sup>a b</sup> u mjesecima (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>
Medijan OS-a <sup>d</sup> u mjesecima (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>Prethodno liječeni citokinom</b>	<b>N=126</b>	<b>N=125</b>		
Medijan PFS-a <sup>a b</sup> u mjesecima (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>
Medijan OS-a <sup>d</sup> u mjesecima (95% CI)	29,4 (24,57; 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 = omjer hazarda (aksitinib/sorafenib); ITT: populacija svih uključenih bolesnika;

NE: ne može se procijeniti, NS: nije statistički značajno; ORR: udio objektivnog odgovora, OS: ukupno preživljenje; PFS: preživljenje bez progresije bolesti

<sup>a</sup> Vrijeme od randomizacije do progresije bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god se dogodi prije. Podaci prikupljeni do: 3. lipnja 2011.

<sup>b</sup> Utvrđeno neovisnom radiološkom procjenom prema kriterijima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST).

<sup>c</sup> Jednostrana p-vrijednost iz log-rang testa terapije stratificiranog prema ECOG statusu i prethodnoj terapiji.

<sup>d</sup> Podaci prikupljeni do: 1. studenog 2011.

<sup>e</sup> Podaci prikupljeni do: 31. kolovoza 2010.

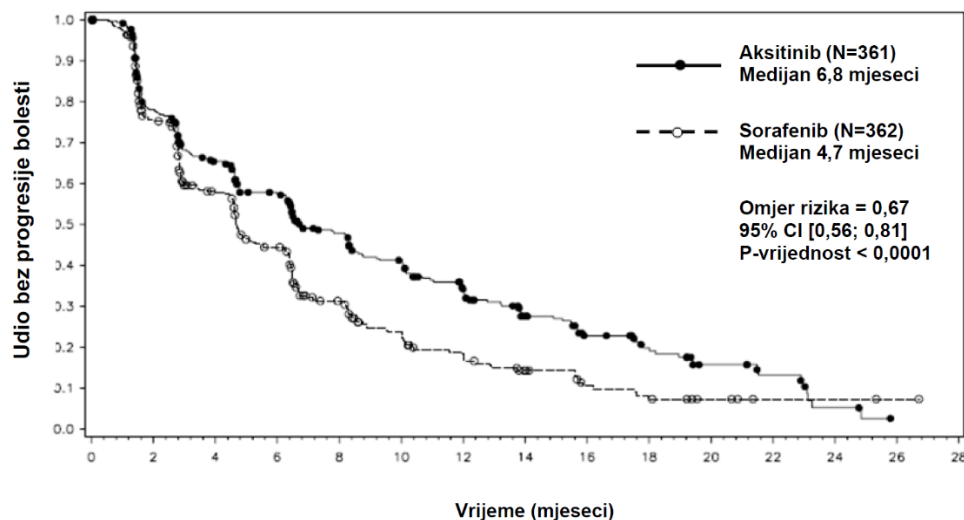
<sup>f</sup> Za ORR je korišten omjer rizika. Omjer rizika > 1 ukazuje na veću vjerojatnost odgovora u skupini liječenoj aksitinibom; omjer rizika < 1 ukazuje na veću vjerojatnost odgovora u skupini liječenoj sorafenibom.

<sup>g</sup> Jednostrana p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovog testa terapije stratificiranog prema ECOG statusu i prethodnoj terapiji.

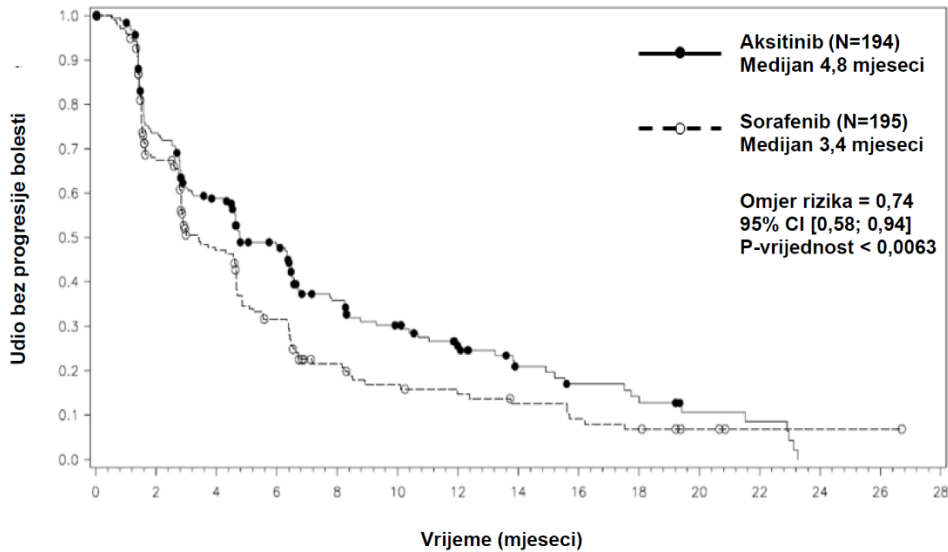
<sup>h</sup> Jednostrana p-vrijednost iz log-rang testa terapije stratificiranog prema ECOG statusu.

<sup>i</sup> Jednostrana p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovog testa terapije stratificiranog prema ECOG statusu.

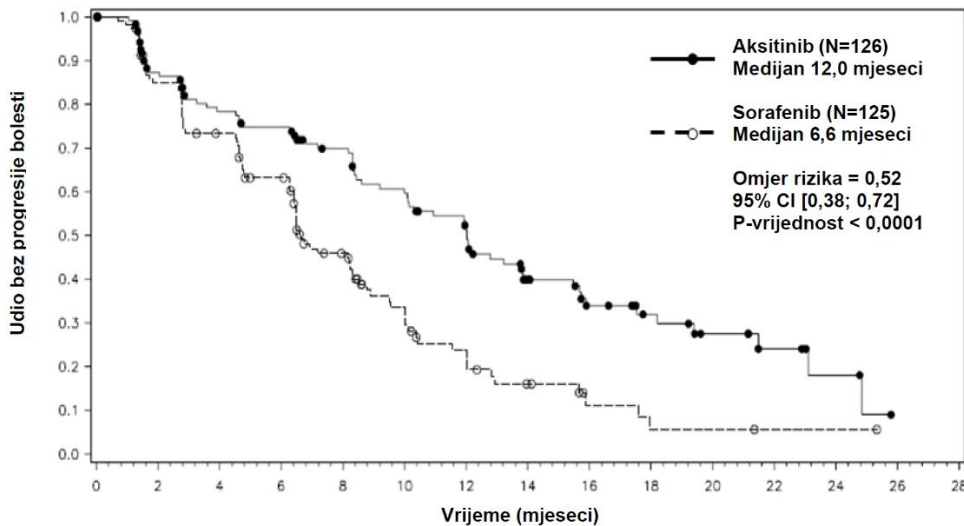
**Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema neovisnoj procjeni za ukupnu populaciju**



**Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema neovisnoj procjeni za podskupinu prethodno liječenu sunitinibom**



**Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema neovisnoj procjeni za podskupinu prethodno liječenu citokinom**



### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja aksitiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u terapiji karcinoma bubrega i bubrežnog pelvisa (osim nefroblastoma, nefroblastomatoze, sarkoma svijetlih stanica, mezoblastičnog nefroma, medularnog karcinoma bubrega i rabdoidnog tumora bubrega) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nakon peroralne primjene tableta aksitiniba prosječna apsolutna bioraspodjelivost je 58% u odnosu na intravensku primjenu. Poluvijek aksitiniba u plazmi kreće se od 2,5 do 6,1 sat. Primjena doze aksitiniba od 5 mg dvaput na dan rezultirala je manje nego dvostrukom kumulacijom u odnosu na primjenu jedne doze. S obzirom na kratak poluvijek aksitiniba očekuje se da će se stanje dinamičke ravnoteže postići nakon 2 do 3 dana od početne doze.

### Apsorpcija i distribucija

Vršne koncentracije aksitiniba u plazmi u pravilu se postižu unutar 4 sata nakon peroralne primjene, a prosječan  $T_{max}$  kreće se u rasponu od 2,5 do 4,1 sat. Primjena aksitiniba uz umjereno mastan obrok rezultirala je 10% manjom izloženosti u usporedbi s primjenom natašte. Visokokaloričan punomastan obrok doveo je do 19% veće izloženosti u odnosu na primjenu natašte. Aksitinib se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 4.2).

Prosječan  $C_{max}$  i AUC proporcionalno su se povećavali u rasponu doza aksitiniba od 5 mg do 10 mg. Aksitinib se *in vitro* veže za proteine u ljudskoj plazmi u opsegu od > 99%, prvenstveno za albumin te umjereno za  $\alpha_1$ -kiselu glikoprotein. Pri dozi od 5 mg dvaput na dan primijenjenoj uz obrok u bolesnika s uznapredovalim RCC-om geometrijska sredina vršne koncentracije u plazmi iznosila je 27,8 ng/ml, a 24-satnog AUC-a 265 ng.h/ml. Geometrijska sredina klirensa nakon peroralne primjene bila je 38 l/h, a prividnog volumena raspodjele 160 l.

### Biotransformacija i eliminacija

Aksitinib se primarno metabolizira u jetri pomoću CYP3A4/5 te u manjoj mjeri pomoću CYP1A2, CYP2C19 i UGT1A1.

Nakon peroralne primjene radioaktivno označene doze aksitiniba od 5 mg 30-60% radioaktivnosti pronađeno je u fecesu, a 23% radioaktivnosti u mokraći. Glavna komponenta utvrđena u fecesu bio je nepromijenjen aksitinib, koji je činio 12% doze. U mokraći nije utvrđen nepromijenjen aksitinib; većinu radioaktivnosti u mokraći predstavljali su karboksilna kiselina i sulfoksidni metaboliti. U plazmi je pretežita komponenta radioaktivnosti bio N-glukuronid metabolit (predstavljao je 50% radioaktivnosti u cirkulaciji), dok su nepromijenjeni aksitinib i sulfoksidni metabolit svaki činili 20% radioaktivnosti u cirkulaciji.

Sulfoksidni metabolit ima približno 400 puta, a N-glukuronid metabolit približno 8.000 puta slabije djelovanje od aksitiniba na VEGFR-2 *in vitro*.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe, spol i rasa*

Analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s uznapredovalim rakom (uključujući uznapredovali RCC) i zdravih dobrovoljaca pokazuju da dob, spol, tjelesna težina, rasa, bubrežna funkcija, UGT1A1 genotip i CYP2C19 genotip nemaju klinički značajnog utjecaja.

#### *Pedijatrijska populacija*

Aksitinib nije ispitivan u bolesnika mlađih od 18 godina.

#### *Oštećenje jetre*

Podaci prikupljeni *in vitro* i *in vivo* pokazuju da se aksitinib prvenstveno metabolizira u jetri.

U odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre, sistemska izloženost nakon jedne doze aksitiniba bila je podjednaka u ispitanika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A), a veća (približno dvostruko) u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B). Aksitinib nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) i ne smije se primjenjivati u toj populaciji (vidjeti dio 4.2 za preporuke za prilagođavanje doze).

#### *Oštećenje bubrega*

U mokraći nije detektiran nepromijenjen aksitinib.

Aksitinib nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. U klinička ispitivanja aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om nisu uključivani bolesnici s vrijednostima serumskog kreatinina > 1,5 puta iznad GGN ili izračunatim klirensom kreatinina < 60 ml/min. Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da se klirens aksitiniba nije promijenio u ispitanika s oštećenjem bubrega te nije potrebno prilagođavati dozu aksitiniba.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Toksičnost ponovljenih doza

Najveća je toksičnost u miševa i pasa nakon višekratnog doziranja tijekom najdulje 9 mjeseci zabilježena u probavnom, hematopoetskom, reproduktivnom, koštanom i dentalnom sustavu. Pritom je razina izloženosti pri kojoj nisu uočeni štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) bila približno jednaka ili manja od očekivane izloženosti u ljudi kod primjene preporučene kliničke početne doze (na temelju vrijednosti AUC-a).

#### Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti aksitiniba.

#### Genotoksičnost

Aksitinib se nije pokazao mutagenim ni klastogenim u konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti *in vitro*. Opažen je značajan porast poliploidije *in vitro*, pri koncentracijama od > 0,22 µg/ml, dok je *in vivo* opažen porast broja mikronukleusnih polikromatskih eritrocita. Pritom je razina izloženosti pri kojoj nisu uočeni učinci (engl. *No Observed Effect Levels*, NOEL) bila 69 puta veća od očekivane izloženosti u ljudi. Nalazi genotoksičnosti ne smatraju se značajnima za kliničku primjenu pri razinama izloženosti zabilježenima u ljudi.

#### Reproduktivna toksičnost

Nalazi povezani s aksitinibom na testisima i epididimisu uključuju smanjenu masu, atrofiju ili degeneraciju organa, smanjen broj germinativnih stanica, hipospermiju ili patološke oblike spermija kao i smanjenu gustoću i broj spermija. Ovi su nalazi utvrđeni u miševa pri razini izloženosti približno 12 puta većoj od očekivane izloženosti u ljudi, a u pasa pri razini izloženosti manjoj od očekivane izloženosti u ljudi. Nije bilo utjecaja na parenje ni plodnost kod mužjaka miševa pri razini izloženosti približno 57 puta većoj od očekivane izloženosti u ljudi. Nalazi u ženki uključuju znakove kasnijeg spolnog sazrijevanja, smanjenje ili nedostatak žutog tijela, smanjenu težinu maternice i atrofiju maternice pri razinama izloženosti približno jednakima očekivanoj izloženosti u ljudi. Smanjena plodnost i održivost embrija opažene su u ženki miševa pri svim ispitivanim dozama, pri čemu je razina izloženosti kod primjene najniže doze bila približno 10 puta veća od očekivane izloženosti u ljudi.

Nakon izlaganja skotnih ženki miševa aksitinibu zabilježena je povećana učestalost rascjepa nepca i koštanah varijacija, uključujući kasnije okoštavanje, pri razinama izloženosti manjima od očekivane izloženosti u ljudi. Nisu provedena ispitivanja perinatalne i postnatalne razvojne toksičnosti.

#### Nalazi toksičnosti u nezrelim životinja

Reverzibilna fizalna displazija zabilježena je u miševa i pasa koji su primali aksitinib najmanje mjesec dana, pri razinama izloženosti oko 6 puta većima od očekivane izloženosti u ljudi. Djelomično reverzibilan zubni karijes opažen je u miševa koji su primali aksitinib više od mjesec dana, pri razinama izloženosti sličnima očekivanoj izloženosti ljudi. U mladim životinja nisu ispitivani drugi nalazi toksičnosti koji bi se mogli ticati pedijatrijskih bolesnika.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat



Film ovojnica tablete

hipromeloza  
laktoza hidrat  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crveni (E172)  
triacetin

**6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

**6.3 Rok valjanosti**

3 godine

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

14, 28, 56 ili 60 filmom obloženih tableta u oPA/Al/PVC/Alj blisterima, u kutiji.

14x1, 28x1, 56x1 ili 60x1 filmom obložena tableta u oPA/Al/PVC/Alj perforiranim blisterima s jediničnim dozama, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alpha-Medical d.o.o.  
Dragutina Golika 36  
10000 Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Aksitinib Alpha-Medical 1 mg filmom obložene tablete: HR-H-140487622

Aksitinib Alpha-Medical 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-636549762

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31. siječnja 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-