

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

Δ Axitinib STADA 1 mg, film tableta
Δ Axitinib STADA 3 mg, film tableta
Δ Axitinib STADA 5 mg, film tableta
Δ Axitinib STADA 7 mg, film tableta
aksitinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 1 mg aksitiniba.
Jedna film tableta sadrži 3 mg aksitiniba.
Jedna film tableta sadrži 5 mg aksitiniba.
Jedna film tableta sadrži 7 mg aksitiniba.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Jedna film tableta od 1 mg sadrži 33,12 mg laktoze, monohidrat.
Jedna film tableta od 3 mg sadrži 99,36 mg laktoze, monohidrat.
Jedna film tableta od 5 mg sadrži 165,60 mg laktoze, monohidrat.
Jedna film tableta od 7 mg sadrži 231,84 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Axitinib STADA, 1 mg, film tableta

Okrugla, bikonveksna, film tableta, crvene boje, u prečniku 6 mm, sa utisnutim "A7TI" sa jedne i "1" sa druge strane.

Axitinib STADA, 3 mg, film tableta

Okrugla, bikonveksna, film tableta, crvene boje, u prečniku 12 mm, sa utisnutim "A7TI" sa jedne i "3" sa druge strane.

Axitinib STADA, 5 mg, film tableta

Okrugla, bikonveksna, film tableta, crvene boje, u prečniku 15 mm, sa utisnutim "A7TI" sa jedne i "5" sa druge strane.

Axitinib STADA, 7 mg, film tableta

Okrugla, bikonveksna, film tableta, crvene boje, u prečniku 17 mm, sa utisnutim "A7TI" sa jedne i "7" sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primjene

Samo ljekar sa iskustvom u primjeni lijekova protiv karcinoma, treba da sprovodi terapiju lijekom aksitinib.

Doziranje

Preporučena doza aksitiniba je 5 mg dva puta dnevno.

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

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

Prilagođavanje doze

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

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

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

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu životne dobi pacijenta, rase, pola ili tjelesne mase.

Istovremena primjena sa jakim inhibitorima CYP3A4/5

Istovremena primjena aksitiniba sa jakim inhibitorima CYP3A4/5 može da poveća koncentraciju aksitiniba u plazmi (vidjeti odjeljak 4.5). Preporučuje se izbor alternativnog lijeka čija istovremena primjena nema ili ima minimalni potencijal inhibicije CYP3A4/5.

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

Istovremena primjena sa jakim induktorima CYP3A4/5

Istovremena primjena aksitiniba sa jakim induktorima CYP3A4/5 može da smanji koncentraciju aksitiniba u plazmi (vidjeti odjeljak 4.5). Preporučuje se izbor alternativnog lijeka čija istovremena primjena nema ili ima minimalni potencijal indukcije CYP3A4/5.

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

Posebne populacije

Pacijenti starije životne dobi (≥65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 5.2). Nisu dostupni podaci o primjeni aksitiniba kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se aksitinib primjenjuje kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (klasa A prema Child Pugh klasifikaciji). Preporučuje se smanjenje doze kada se aksitinib primjenjuje kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (klasa B prema Child Pugh klasifikaciji) (npr. početnu dozu treba smanjiti sa 5 mg dva puta dnevno na 2 mg dva puta

dnevno). Primjena aksitiniba nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (klasa C prema Child Pugh klasifikaciji) i ne treba ga koristiti kod ove populacije (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena bezbjednost i efikasnost lijeka aksitinib kod djece i adolescenata < 18 godina. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Aksitinib je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete treba uzimati peroralno dva puta dnevno otprilike u razmacima od 12 sati, sa hranom ili bez nje (vidjeti odjeljak 5.2). Aksitinib tablete treba progutati cijele sa čašom vode.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aksitinib ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

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

Događaji povezani sa srčanom insuficijencijom

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom za liječenje pacijenata sa RCC, prijavljeni su događaji povezani sa srčanom insuficijencijom (uključujući srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiopulmonalnu insuficijenciju, disfunkciju lijeve komore, smanjenu ejakcionu frakciju i insuficijenciju desne komore) (vidjeti odjeljak 4.8).

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

Hipertenzija

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom za liječenje pacijenata sa RCC, hipertenzija je prijavljivana veoma često (vidjeti odjeljak 4.8).

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

Prije uvođenja aksitiniba u terapiju potrebno je uspostaviti kontrolu krvnog pritiska. Pacijente treba pratiti u odnosu na znake hipertenzije i ako je neophodno liječiti standardnom antihipertenzivnom terapijom. U slučaju perzistentne hipertenzije uprkos korišćenju antihipertenzivnih lijekova, dozu aksitiniba treba smanjiti. Kod pacijenata kod kojih se javi teška hipertenzija, primjenu aksitiniba treba privremeno prekinuti i ponovo početi sa manjom dozom kada se postigne normotenzija. U slučaju prekida primjene aksitiniba kod pacijenata koji primaju antihipertenzivnu terapiju treba pratiti znake hipotenzije (vidjeti odjeljak 4.2).

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

Tireoidna disfunkcija

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba za liječenje pacijenata sa RCC, prijavljena je pojava hipotireoidizma i, u manjoj mjeri, hipertireoidizma (vidjeti odjeljak 4.8).

Tireoidnu funkciju bi trebalo pratiti prije započinjanja i povremeno tokom terapije aksitinibom.

Hipotireoidizam ili hipertireoidizam treba liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom da bi se održalo eutireoidno stanje.

Arterijski embolijski i trombotični događaji

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

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

Venski embolijski i trombotični događaji

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

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

Povećane vrijednosti hemoglobina ili hematokrita

Tokom liječenja aksitinibom može se javiti povećanje vrijednosti hemoglobina ili hematokrita koje je posljedica povećanja mase eritrocita (vidjeti odjeljak 4.8, policitemija). Povećanje mase eritrocita može da poveća rizik od embolijskih i trombotičnih događaja.

Vrijednosti hemoglobina ili hematokrita treba pratiti prije započinjanja i povremeno tokom terapije aksitinibom.

Ako se vrijednosti hemoglobina ili hematokrita povećaju iznad normalnih vrijednosti, pacijente bi trebalo liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom da bi se vrijednosti hemoglobina ili hematokrita smanjile na prihvatljive.

Krvarenje

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, prijavljeni su hemoragični događaji (vidjeti odjeljak 4.8).

Aksitinib nije ispitivan kod pacijenata koji imaju neliječene metastaze na mozgu ili nedavno aktivno gastrointestinalno krvarenje i kod tih pacijenata ga ne bi trebalo primjenjivati. Ako neko krvarenje zahtijeva ljekarsku intervenciju, trebalo bi privremeno prekinuti primjenu aksitiniba.

Aneurizme i disekcije arterija

Primjena inhibitora VEGF kod pacijenata sa ili bez hipertenzije može inicirati stvaranje aneurizmi i/ili disekcija arterija. Prije početka terapije lijekom aksitinib, treba pažljivo razmotriti rizik od ove pojave kod pacijenata sa prisutnim faktorima rizika kao što su hipertenzija ili pojava aneurizmi u anamnezi.

Gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistula

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

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

Komplikacije pri zarastanju rana

Nisu sprovedena zvanična ispitivanja o dejstvu aksitiniba na zarastanje rana. Liječenje aksitinibom treba prekinuti najmanje 24 sata prije zakazane operacije. Odluka da se nastavi sa terapijom aksitinibom poslije operacije treba da se zasniva na kliničkoj procjeni adekvatnog zarastanja rane.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

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

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

Proteinurija

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, prijavljena je proteinurija, uključujući i proteinuriju 3. i 4. stepena (vidjeti odjeljak 4.8).

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

Neželjene reakcije vezane za jetru

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za liječenje pacijenata sa RCC, prijavljene su neželjene reakcije vezane za jetru. Najčešće prijavljene neželjene reakcije vezane za jetru su povećanje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i bilirubina u krvi (vidjeti odjeljak 4.8). Nisu primijećena istovremena povećanja ALT (> 3 puta od gornje granice normale) i bilirubina (> 2 puta od gornje granice normale).

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

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

Oštećenje funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, sistemska izloženost aksitinibu je približno dva puta veća kod ispitanika sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (klasa B prema Child Pugh klasifikaciji) u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre. Preporučuje se smanjenje doze kada se aksitinib primjenjuje kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (klasa B prema Child Pugh klasifikaciji) (vidjeti odjeljak 4.2).

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

Pacijenti starije životne dobi (≥ 65 godina) i rasa

U kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za liječenje pacijenata sa RCC, 34% pacijenata liječenih aksitinibom bilo je starosti ≥ 65 godina. Većina pacijenata su bili bijele rase (77%) ili azijskog porijekla (21%). Iako se veća osjetljivost pacijenata starije životne dobi i pacijenata azijskog porijekla za pojavu neželjenih reakcija ne može isključiti, sveukupno nisu uočene velike razlike u bezbjednosti i efikasnosti aksitiniba između pacijenata starosti ≥ 65 godina i mladih, kao i između pripadnika bijele i pacijenata drugih rasa.

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu životne dobi ili rase pacijenta (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smiju da koriste ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

In vitro podaci ukazuju da se aksitinib prvenstveno metaboliše putem CYP3A4/5 i u manjoj mjeri putem CYP1A2, CYP2C19 i uridin difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1.

Inhibitori CYP3A4/5

Ketokonazol, jak inhibitor CYP3A4/5, primijenjen u dozi od 400 mg jednom dnevno tokom sedam dana kod zdravih dobrovoljaca, povećao je prosječnu vrijednost površine ispod krive (PIK) dva puta i C_{max} 1,5 puta nakon primjene jedne peroralne doze od 5 mg aksitiniba. Istovremena primjena aksitiniba sa jakim inhibitorima CYP3A4/5 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, klaritromicinom, eritromicinom, atazanavirom, indinavirom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonavirom, sakvinavirom i telitromicinom) može da poveća koncentraciju aksitiniba u plazmi. Grejpfrut, takođe, može da poveća koncentracije aksitiniba u plazmi.

Preporučuje se izbor alternativnog lijeka čija istovremena primjena nema ili ima minimalni potencijal inhibicije CYP3A4/5. Ako je primjena jakog inhibitora CYP3A4/5 neophodna, preporučuje se prilagođavanje doze aksitiniba (vidjeti odjeljak 4.2).

Inhibitori CYP1A2 i CYP2C19

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

Induktori CYP3A4/5

Rifampicin, jak induktor CYP3A4/5, primijenjen u dozi od 600 mg jednom dnevno tokom devet dana kod zdravih dobrovoljaca, smanjio je prosječnu vrijednost PIK za 79% i C_{max} za 71% nakon primjene jedne peroralne doze od 5 mg aksitiniba.

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

In vitro ispitivanja CYP i UGT inhibicije i indukcije

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

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

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

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

In vitro ispitivanja sa P-glikoproteinom

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni aksitiniba kod trudnica. Na osnovu farmakoloških karakteristika, aksitinib može izazvati oštećenja fetusa kada se primjenjuje kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost uključujući malformacije (vidjeti odjeljak 5.3). Aksitinib ne treba koristiti tokom trudnoće osim kada kliničko stanje majke zahtijeva terapiju ovim lijekom.

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

Dojenje

Nije poznato da li aksitinib prelazi u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik po dojenče. Aksitinib ne bi trebalo koristiti tokom perioda dojenja.

Plodnost

Na osnovu pretkliničkih podataka, aksitinib ima potencijal da ošteti reproduktivnu funkciju i plodnost kod ljudi (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Δ - Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti te se prilikom korištenja takvog lijeka zahtijeva oprez kod upravljanja motornim vozilima i mašinama.

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

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

Najčešće (≥ 20%) neželjene reakcije primijećene prilikom terapije aksitinibom su dijareja, hipertenzija, zamor, smanjen apetit, mučnina, smanjena tjelesna masa, disfonija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (šaka-stopalo), krvarenje, hipotireoidizam, povraćanje, proteinurija, kašalj i konstipacija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 1 predstavlja objedinjeni skup podataka neželjenih reakcija kod 672 pacijenta koji su primali aksitinib u kliničkim ispitivanjima za liječenje pacijenata sa RCC (vidjeti odjeljak 5.1). Neželjene reakcije identifikovane tokom kliničkih studija u post-marketingnom periodu su takođe uključene.

Neželjena dejstva su navedena po klasama sistema organa, kategoriji učestalosti i stepenu ozbiljnosti.

Kategorije učestalosti definisane su kao: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1.000 do < 1/100), rijetko (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), veoma rijetko (< 1/10.000) i nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). Postojeća bezbjednosna baza podataka za aksitinib je suviše mala da bi registrovala rijetke i veoma rijetke neželjene reakcije.

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

Tabela 1. Neželjene reakcije prijavljene u ispitivanjima RCC kod pacijenata koji su primili aksitinib (n=672)

Klasa sistema organa	Kategorija učestalosti	Neželjena reakcija ^a	Svi stepeni ^b %	3. stepen ^b %	4. stepen ^b %
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Česta	Anemija	6,3	1,2	0,4
		Trombocitopenija	1,6	0,1	0
		Policitemija ^c	1,5	0,1	0
	Povremena	Neutropenija	0,3	0,1	0
		Leukopenija	0,4	0	0
<i>Endokrini poremećaji</i>	Veoma česta	Hipotireoidizam ^c	24,6	0,3	0
	Česta	Hipertireoidizam ^c	1,6	0,1	0,1
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Veoma česta	Smanjen apetit	39,0	3,6	0,3
	Česta	Dehidracija	6,7	3,1	0,3
		Hiperkalemija	2,7	1,2	0,1
		Hiperkalcemija	2,2	0,1	0,3
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Veoma česta	Glavobolja	16,2	0,7	0
		Disgeuzija	11,5	0	0
	Česta	Vrtoglavica	9,1	0,6	0
		Sindrom posterioarne	0,3	0,1	0

		reverzibilne encefalopatije ^e			
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Česta	Tinitus	3,1	0	0
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Česta	Događaji povezani sa srčanom insuficijencijom ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Veoma česta	Hipertenzija ^g	51,2	22,0	1,0
		Krvarenje ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Česta	Venski embolijski i trombotični događaji ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2
		Arterijski embolijski i trombotični događaji ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
	Nepoznata	Aneurizme i disekcije aorte ^d	-	-	-
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Veoma česta	Dispneja ^d	17,1	3,6	0,6
		Kašalj	20,4	0,6	0
		Disfonija	32,7	0	0,1
	Česta	Orofaringealni bol	7,4	0	0
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Veoma česta	Dijareja	55,4	10,1	0,1
		Povraćanje	23,7	2,7	0,1
		Mučnina	33,0	2,2	0,1
		Abdominalni bol	14,7	2,5	0,3
		Konstipacija	20,2	1,0	0
		Stomatitis	15,5	1,8	0
		Dispepsija	11,2	0,1	0
	Česta	Bol u gornjem abdomenu	9,4	0,9	0
		Nadimanje	4,5	0	0
		Hemoroidi	3,3	0	0
		Glosodinija	2,8	0	0
		Gastrointestinalna perforacija i fistula ^{c,k}	1,9	0,9	0,3
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Česta	Hiperbilirubinemija	1,3	0,1	0,1
		Holecistitis ⁿ	1,0	0,6	0,1
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Veoma česta	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (sindrom šaka-stopalo)	32,1	7,6	0
		Osip	14,3	0,1	0
		Suva koža	10,1	0,1	0
	Česta	Pruritus	6,0	0	0
		Eritem	3,7	0	0
		Alopecija	5,7	0	0
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Veoma česta	Artralgija	17,7	1,9	0,3
		Bol u ekstremitetima	14,1	1,0	0,3
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Česta	Mijalgija	8,2	0,6	0,1
	Veoma česta	Proteinurija ^l	21,1	4,8	0,1
	Česta	Bubrežna insuficijencija ^m	1,6	0,9	0,1
<i>Opšti poremećaji i reakcije na</i>	Veoma česta	Zamor	45,1	10,6	0,3
		Astenija ^d	13,8	2,8	0,3
		Zapaljenje sluznice	13,7	1,0	0

<i>mjestu primjene</i>					
<i>Ispitivanja</i>	Veoma česta	Smanjenje tjelesne mase	32,7	4,9	0
	Česta	Povećanje lipaze	3,7	0,7	0,7
		Povećanje alanin aminotransferaze	6,5	1,2	0
		Povećanje amilaze	3,4	0,6	0,4
		Povećanje aspartat aminotransferaze	6,1	1,0	0
		Povećanje alkalne fosfataze	4,8	0,3	0
		Povećanje kreatinina	5,7	0,4	0
		Povećanje tireostimulirajućeg hormona	7,9	0	0

^a Učestalost terapijom izazvanih neželjenih reakcija prema svim uzrocima

^b Kriterijumi standardne terminologije za neželjene reakcije Nacionalnog instituta za rak, verzija 3.0

^c Vidjeti odjeljak Opis odabranih neželjenih reakcija

^d Prijavljeni su fatalni (5. stepen) slučajevi

^e Uključujući leukoencefalopatiju

^f Uključujući srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiopulmonarnu insuficijenciju, smanjenu ejakcionu frakciju, disfunkciju lijeve komore i insuficijenciju desne komore.

^g Uključujući malignu hipertenziju, povećan krvni pritisak, hipertenziju i hipertenzivnu krizu.

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

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

^j Uključujući akutni infarkt miokarda, emboliju, infarkt miokarda, okluziju retinalne arterije i prolazni ishemijski napad.

^k Gastrointestinalna perforacija i fistula prvenstveno uključuju sljedeće termine: abdominalni apsces, analni apsces, analna fistula, fistula, curenje gastrointestinalnih anastomoza, gastrointestinalna perforacija, perforacija debelog crijeva, ezofagobronhijalna fistula i peritonitis.

^l Proteinurija prvenstveno uključuje sljedeće termine: proteine u urinu, prisustvo proteina u urinu i proteinurija.

^m Uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju

ⁿ Holecistitis uključuje akutni holecistitis, holecistitis, infektivni holecistitis.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Događaji povezani sa srčanom insuficijencijom (vidjeti odjeljak 4.4)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom (n= 359) za liječenje pacijenata sa RCC, događaji povezani sa srčanom insuficijencijom prijavljeni su kod 1,7% pacijenata koji su primali aksitinib, uključujući srčanu insuficijenciju (0,6%), kardiopulmonalnu insuficijenciju, (0,6%), disfunkciju lijeve komore (0,3%) i insuficijenciju desne komore (0,3%). Neželjene reakcije 4. stepena povezane sa srčanom insuficijencijom zabilježene su kod 0,6% pacijenata koji su primali aksitinib, dok su događaji

povezani sa fatalnom srčanom insuficijencijom zabilježeni kod 0,6% pacijenata koji su primali aksitinib.

U ispitivanjima monoterapije aksitinibom (n=672) za liječenje pacijenata sa RCC, događaji povezani sa srčanom insuficijencijom (uključujući srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiopulmonalnu insuficijenciju, disfunkciju lijeve komore, smanjenu ejakcionu frakciju i insuficijenciju desne komore) prijavljeni su kod 1,8% pacijenata. Događaji 3./4. stepena povezani sa srčanom insuficijencijom zabilježeni su kod 1,0% , a događaji povezani sa fatalnom srčanom insuficijencijom kod 0,3% pacijenata koji su primali aksitinib.

Tireoidna disfunkcija (vidjeti odjeljak 4.4)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za liječenje pacijenata sa RCC, prijavljena je pojava hipotireoidizma kod 20,9% pacijenata i hipertireoidizma kod 1,1% pacijenata. Prijavljen je porast tireostimulirajućeg hormona (TSH) kao neželjena reakcija kod 5,3% pacijenata koji su primali aksitinib.

Tokom rutinske laboratorijske procjene, povećanja vrijednosti TSH do ≥ 10 mikrojediniica/ml javila su se kod 32,2% pacijenata koji su primali aksitinib, a koji su prije početka terapije imali TSH < 5 mikrojediniica/ml.

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

Venski embolijski i trombotični događaji (vidjeti odjeljak 4.4)

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

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

Arterijski embolijski i trombotični događaji (vidjeti odjeljak 4.4)

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

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

Policitemija (vidjeti Povećane vrijednosti hemoglobina ili hematokrita u odjeljku 4.4)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za liječenje pacijenata sa RCC, policitemija je prijavljena kod 1,4% pacijenata koji su primali aksitinib. Rutinskim laboratorijskim procjenama detektovana je povećana vrijednost hemoglobina iznad gornje granice normale kod 9,7% pacijenata koji su primali aksitinib. U četiri klinička ispitivanja sa aksitinibom za liječenje pacijenata sa RCC (n=537), povećane vrijednosti hemoglobina iznad gornje granice normale su primijećene kod 13,6% pacijenata koji su primali aksitinib.

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

Krvarenje (vidjeti odjeljak 4.4)

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

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

Gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistula (vidjeti odjeljak 4.4)

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

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

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno, za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Ne postoji specifična terapija za predoziranje aksitinibom.

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

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

U slučajevima sumnje na predoziranje, primjenu aksitiniba treba prekinuti i preduzeti potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze

ATC šifra: L01EK01

Mehanizam dejstva

Aksitinib je snažan i selektivan inhibitor tirozin kinaze receptora faktora rasta vaskularnih endotelnih ćelija (engl. *Vascular endothelial growth factor*, VEGFR) VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. Ovi receptori učestvuju u patološkoj angiogenezi, rastu tumora i metastatskoj progresiji karcinoma. Aksitinib je pokazao da snažno inhibira proliferaciju i preživljenje endotelnih ćelija koji su posredovani VEGF receptorima.

Aksitinib inhibira fosforilaciju VEGFR-2 u ksenograftu vaskulature tumora što je pokazano *in vivo* i dovodi do odlaganja rasta tumora, regresije i inhibicije metastaza u mnogim eksperimentalnim modelima karcinoma.

Dejstvo na QTc interval

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

Klinička efikasnost i bezbjednost

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

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

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

Tabela 2. Rezultati efikasnosti

Parametar praćenja efikasnosti/Populacija ispitivanja	Aksitinib	Sorafenib	HR (95% CI)	p-vrijednost
Ukupna ITT populacija	n=361	n=362		
Medijana PFS ^{a,b} u mjesecima (95% CI)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c

Medijana OS ^d u mjesecima (95% CI)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (95% CI)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Prethodna terapija sunitinibom	n=194	n=195		
Medijana PFS ^{a,b} u mjesecima (95% CI)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
Medijana OS ^d u mjesecima (95% CI)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (95% CI)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	NS
Prethodna terapija citokinom	n=126	n=125		
Medijana PFS ^{a,b} u mjesecima (95% CI)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 ^h
Medijana OS ^d u mjesecima (95% CI)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (95% CI)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43- 3,99)	0,0002 ⁱ

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

^a Vrijeme od randomizacije do progresije ili smrti usljed bilo kog uzroka, šta god se prvo dogodi. Datum prekida: 03. 06. 2011. godine

^b Procijenjeno nezavisnim radiološkim pregledom prema kriterijumima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST).

^c Jednostrana p-vrijednost iz *log-rank* testa stratifikovana po ECOG performans statusu i prethodnoj terapiji.

^d Datum prekida: 01.11. 2011. godine

^e Datum prekida: 31.08.2010. godine

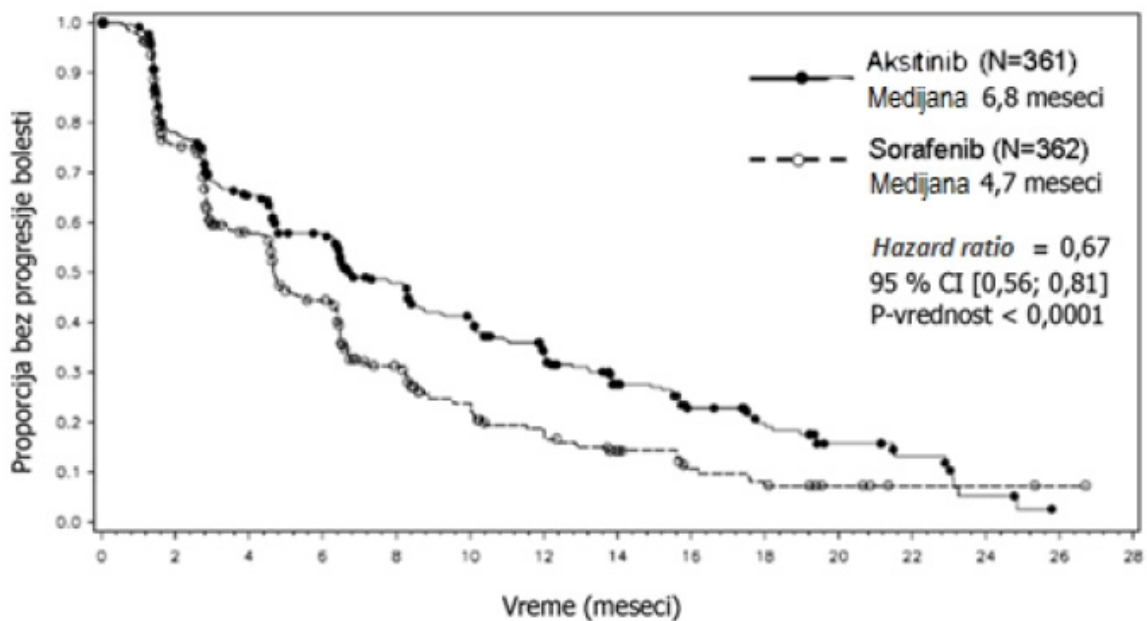
^f Stopa rizika se koristi za ORR. Stopa rizika > 1 ukazuje na veću vjerovatnoću odgovora u aksitinib grupi; stopa rizika < 1 ukazuje na veću vjerovatnoću odgovora u sorafenib grupi.

^g Jednostrana p-vrijednost iz *Cochran-Mantel-Haenszel* testa stratifikovana po ECOG performans statusu i prethodnoj terapiji.

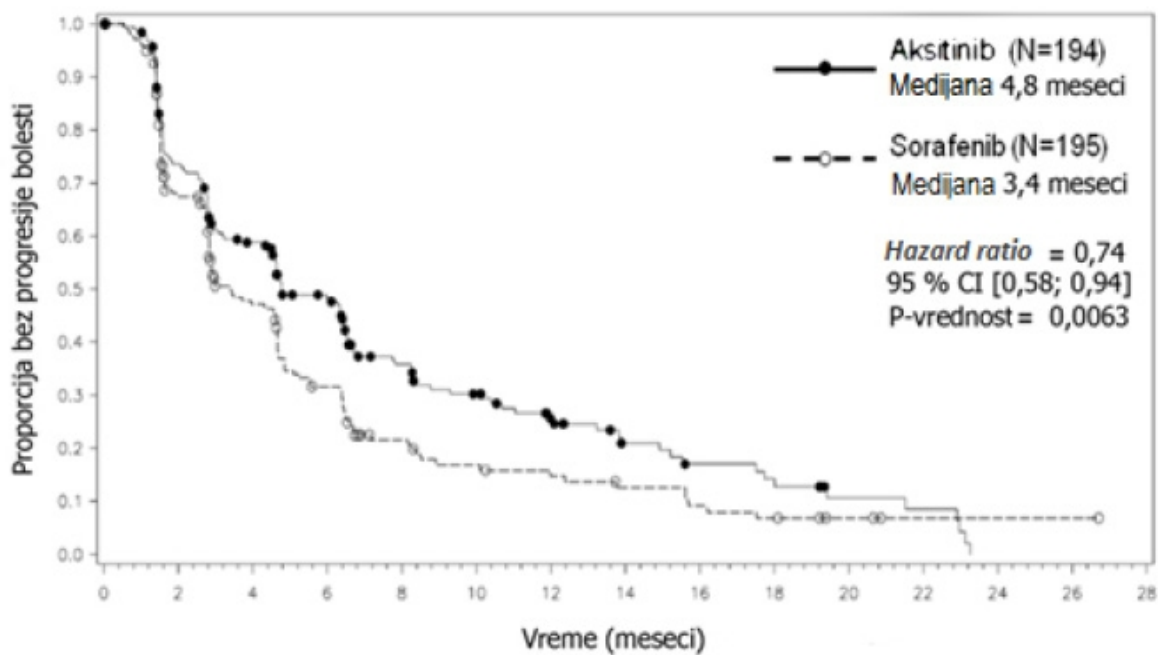
^h Jednostrana p-vrijednost iz *log-rank* testa stratifikovana po ECOG performans statusu.

ⁱ Jednostrana p-vrijednost iz *Cochran-Mantel-Haenszel* testa stratifikovana po ECOG performans statusu.

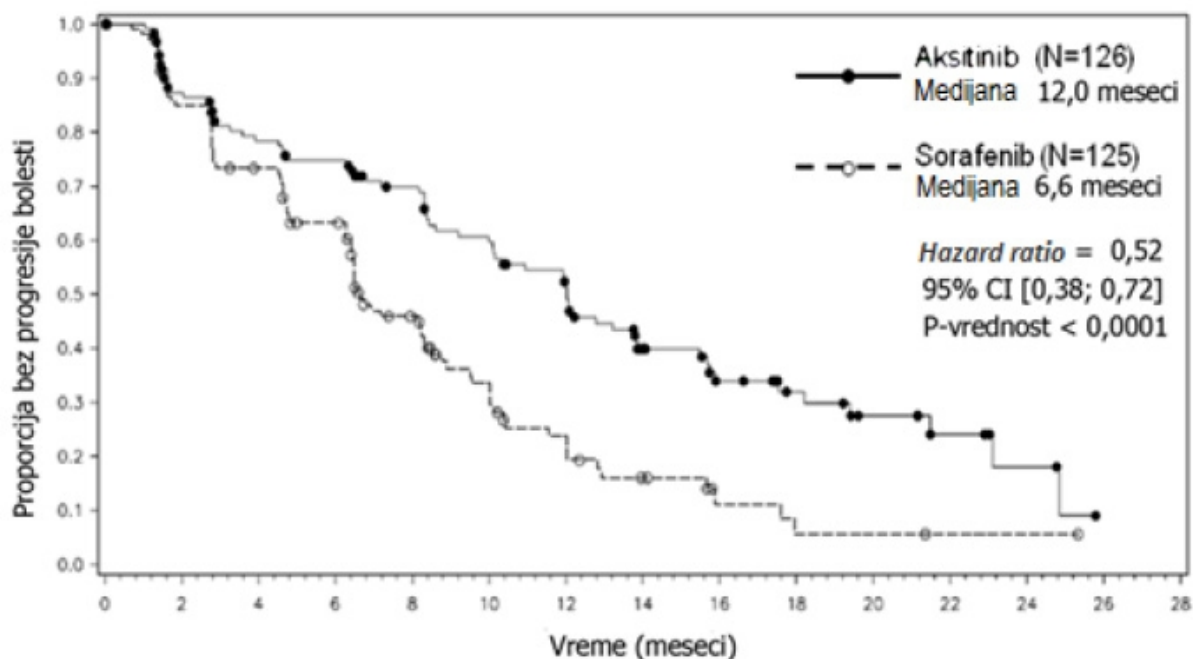
Slika 1. Kaplan-Meierova kriva preživljenja bez progresije bolesti prema nezavisnoj procjeni za sveukupnu populaciju



Slika 2. *Kaplan-Meierova* kriva preživljenja bez progresije bolesti prema nezavisnoj procjeni za podgrupu koja je prethodno primala sunitinib



Slika 3. *Kaplan-Meierova* kriva preživljenja bez progresije bolesti prema nezavisnoj procjeni za podgrupu koja je prethodno primala citokin



Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lijekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja sa aksitinibom u svim podgrupama pedijatrijske populacije za liječenje karcinoma bubrega i bubrežne karlice (isključujući nefroblastom, nefroblastomatozu, „clear cell” sarkom, mezoblastični nefrom, renalni medularni karcinom i rabdoidni tumor bubrega) (vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Poslije peroralne primjene aksitinib tableta, srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi 58% u odnosu na intravensku primjenu. Poluvrijeme eliminacije aksitiniba u plazmi kreće se od 2,5 do 6,1 sati. Primjena doze od 5 mg aksitiniba dva puta dnevno dovodi do akumulacije koja je niža od dvostruke vrijednosti koja se postiže primjenom jedne doze. Na osnovu kratkog poluvremena eliminacije aksitiniba, postizanje stanja ravnoteže se očekuje u roku od 2 do 3 dana nakon primjene prve doze.

Resorpcija i distribucija

Najveće koncentracije aksitiniba u plazmi se generalno postižu u roku od 4 sata nakon peroralne primjene aksitiniba sa medijanom T_{max} u rasponu od 2,5 do 4,1 sati. Primjena aksitiniba sa umjerenom masnim obrokom je rezultirala u 10% nižoj izloženosti u odnosu na primjenu nakon noćnog gladovanja. Obrok sa dosta masnoće i kalorija je rezultirao u 19% višoj izloženosti u odnosu na primjenu nakon noćnog gladovanja.

Aksitinib se može primijeniti sa ili bez hrane (vidjeti odjeljak 4.2).

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

Metabolizam i eliminacija

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

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

N-glukuronid bio je dominantna radioaktivna komponenta (50% cirkulišuće radioaktivnosti), a neizmijenjeni aksitinib i sulfoksidni metabolit činili su po oko 20% cirkulišuće radioaktivnosti. Sulfoksidni metaboliti i metabolit N-glukuronid pokazuju oko 400 puta, odnosno 8.000 puta manju jačinu *in vitro* protiv VEGFR-2 u odnosu na aksitinib.

Posebne populacije

Pacijenti starije životne dobi, pol i rasa

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

Pedijatrijska populacija

Aksitinib nije ispitivan kod pacijenata starosti < 18 godina.

Oštećenje funkcije jetre

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

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

Oštećenje funkcije bubrega

Nepromijenjen aksitinib se ne detektuje u urinu.

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Toksičnost ponovljene doze

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

Karcinogenost

Ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena sa aksitinibom.

Genotoksičnost

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

Reproduktivna toksičnost

Nalazi na testisima i epididimusu, vezani za aksitinib, obuhvatali su smanjenu težinu organa, atrofiju ili degeneraciju, smanjen broj germinalnih ćelija, hipospermiju ili nepravilan oblik spermatozoida, smanjenu gustinu sperme, kao i broj spermatozoida. Ovi nalazi su uočeni kod miševa pri nivoima izloženosti oko 12 puta većim od očekivane izloženosti kod ljudi i kod pasa pri nivoima izloženosti nižim od očekivane izloženosti kod ljudi. Nije bilo dejstva na parenje ili plodnost kod mužjaka miševa pri nivoima izloženosti oko 57 puta većim od očekivane izloženosti kod ljudi. Nalazi kod ženki obuhvatali su znake odložene seksualne zrelosti, smanjeno ili odsutno žuto tijelo (*corpora lutea*), smanjenu težinu materice i atrofiju materice pri izloženosti približno ekvivalentnoj očekivanoj

izloženosti kod ljudi. Smanjena plodnost i održivost embriona su primijećeni kod ženki miševa pri svim ispitivanim dozama, sa nivoima izloženosti pri najnižoj dozi oko 10 puta većim od očekivane izloženosti kod ljudi.

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

Nalazi toksičnosti kod nezrelih životinja

Reverzibilna fizealna displazija primijećena je kod miševa i pasa koji su dobijali aksitinib najmanje jedan mjesec pri nivoima izloženosti oko šest puta većim od očekivane izloženosti kod ljudi. Djelimično reverzibilni zubni karijes primijećen je kod miševa tretiranih duže od jednog mjeseca pri nivoima izloženosti sličnim očekivanoj izloženosti kod ljudi. Ostali tipovi toksičnosti od značaja za pedijatrijske pacijente nisu procjenjivani kod nezrelih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Axitinib STADA, 1 mg, film tableta

Intragranularno:

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna (tip 101)

Ekstragranularno:

Mikrokristalna celuloza (tip 102)

Kroskarmeloza natrijum

Magnezijum stearat

Omotač:

Hipromeloza

Laktoza, monohidrat

Titanijum dioksid

Gvožđe-oksidi, crveni (E 172)

Triacetin

Axitinib STADA, 3 mg, film tableta

Intragranularno:

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna (tip 101)

Ekstragranularno:

Mikrokristalna celuloza (tip 102)

Kroskarmeloza natrijum

Magnezijum stearat

Omotač:

Hipromeloza

Laktoza, monohidrat

Titanijum dioksid

Gvožđe-oksidi, crveni (E 172)

Triacetin

Axitinib STADA, 5 mg, film tableta

Intragranularno:

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna (tip 101)

Ekstragranularno:
Mikrokristalna celuloza (tip 102)
Kroskarmeloza natrijum
Magnezijum stearat

Omotač:
Hipromeloza
Laktoza, monohidrat
Titanijum dioksid
Gvožđe-oksidi, crveni (E 172)
Triacetin

Axitinib STADA, 7 mg, film tableta

Intragranularno:
Laktoza, monohidrat
Celuloza, mikrokristalna (tip 101)

Ekstragranularno:
Mikrokristalna celuloza (tip 102)
Kroskarmeloza natrijum
Magnezijum stearat

Omotač:
Hipromeloza
Laktoza, monohidrat
Titanijum dioksid
Gvožđe-oksidi, crveni (E 172)
Triacetin

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je oPA/Al/PVC/Al blister.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 56 film tableta (8 oPA/Al/PVC/Al blistera sa po 7 tableta), i uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

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

6.7. Režim izdavanja lijeka

ZU/Rp - Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 - 18,
61118 Bad Vilbel,
Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Synthon Hispania, S.L.,
c/ Castelló, 1
08830 Sant Boi de Llobregat
Barcelona
Španija

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Holandija

STADA ArzneimittelAG,
Stadastrasse 2 - 18,
61118 Bad Vilbel,
Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Axitinib Stada 1 mg, film tableta, 56 film tableta: 04-07.3-1-2543/22 od 20.03.2024.godine

Axitinib Stada 3 mg, film tableta, 56 film tableta: 04-07.3-1-2542/22 od 20.03.2024.godine

Axitinib Stada 5 mg, film tableta, 56 film tableta: 04-07.3-1-2541/22 od 20.03.2024.godine

Axitinib Stada 7 mg, film tableta, 56 film tableta: 04-07.3-1-2540/22 od 20.03.2024.godine

Revizija teksta : 02.06.2025.