

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inlyta 1 mg tabletki powlekane
Inlyta 3 mg tabletki powlekane
Inlyta 5 mg tabletki powlekane
Inlyta 7 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Inlyta 1 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg aktyynybu.

Inlyta 3 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg aktyynybu.

Inlyta 5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg aktyynybu.

Inlyta 7 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 7 mg aktyynybu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Inlyta 1 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 33,6 mg laktozy jednowodnej.

Inlyta 3 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 35,3 mg laktozy jednowodnej.

Inlyta 5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 58,8 mg laktozy jednowodnej.

Inlyta 7 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 82,3 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Inlyta 1 mg tabletki powlekane

Czerwona, owalna tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „1 XNB” na drugiej stronie tabletki.

Inlyta 3 mg tabletki powlekane

Czerwona, okrągła tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „3 XNB” na drugiej stronie tabletki.

Inlyta 5 mg tabletki powlekane

Czerwona, trójkątna tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „5 XNB” na drugiej stronie tabletki.

Inlyta 7 mg tabletki powlekane

Czerwona, romboidalna tabletka powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „7 XNB” na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Inlyta jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. Renal Cell Carcinoma), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Inlyta powinien prowadzić lekarz doświadczony w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka aksytynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo jest obserwowana korzyść kliniczna lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, których nie można opanować jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi lub poprzez dostosowanie dawki.

W przypadku wymiotów lub pominięcia dawki produktu leczniczego, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowanie dawki

Zaleca się, aby zwiększanie lub zmniejszanie dawki odbywało się na podstawie indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji.

U pacjentów tolerujących początkową dawkę aksytynibu 5 mg dwa razy na dobę, u których przez dwa kolejne tygodnie nie wystąpiły działania niepożądane > stopnia 2. (tj. nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane zgodnie z kryteriami opisującymi działania niepożądane CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 3.0) można zwiększyć dawkę produktu do 7 mg dwa razy na dobę z wyjątkiem pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi wynosi > 150/90 mmHg lub którzy otrzymują leczenie obniżające ciśnienie tętnicze krwi. Następnie, stosując te same kryteria, u pacjentów tolerujących aksytynib w dawce 7 mg dwa razy na dobę, można zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 10 mg dwa razy na dobę.

Leczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać okresowego lub stałego przerwania leczenia aksytynibem i (lub) zmniejszenia dawki produktu (patrz punkt 4.4). Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki aksytynibu, można ją zmniejszyć do 3 mg dwa razy na dobę, a następnie do 2 mg dwa razy na dobę.

Nie jest wymagane dostosowanie dawki do wieku, rasy, płci lub masy ciała pacjenta.

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4/5

Jednoczesne podawanie aksytynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4/5 może powodować zwiększenie stężeń aksytynibu w osoczu (patrz punkt 4.5). Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktu leczniczego bez wpływu hamującego lub o minimalnym potencjale hamującym CYP3A4/5.

Chociaż nie badano dostosowania dawki aksytynibu u pacjentów otrzymujących silne inhibitory CYP3A4/5, jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4/5,

zaleca się zmniejszenie dawki aktyynybu do około połowy (np. początkową dawkę należy zmniejszyć z 5 mg dwa razy na dobę do 2 mg dwa razy na dobę). Leczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać okresowego lub stałego przerwania leczenia aktyynybem (patrz punkt 4.4). Jeśli jednocześnie podawany silny inhibitor zostanie odstawiony, należy rozważyć powrót do dawki aktyynybu stosowanej przed włączeniem silnego inhibitora CYP3A4/5 (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4/5

Jednoczesne podawanie aktyynybu z silnymi induktorami CYP3A4/5 może zmniejszać stężenia aktyynybu w osoczu (patrz punkt 4.5). Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktu leczniczego bez wpływu indukcyjnego lub o minimalnym potencjale indukcyjnym CYP3A4/5.

Chociaż nie badano dostosowania dawki aktyynybu u pacjentów otrzymujących silne induktory CYP3A4/5, jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie silnego induktora CYP3A4/5, zaleca się stopniowe zwiększanie dawki aktyynybu. Zgłaszano, że maksymalna indukcja CYP3A4/5 po podaniu dużej dawki silnego induktora wystąpiła w ciągu jednego tygodnia leczenia induktorem. Jeśli dawka aktyynybu zostanie zwiększona, należy starannie monitorować pacjenta w celu wykrycia objawów toksyczności. Leczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać okresowego lub stałego przerwania leczenia aktyynybem, i (lub) zmniejszenia dawki produktu (patrz punkt 4.4). Jeśli jednocześnie podawany silny induktor zostanie odstawiony, należy jak najszybciej powrócić do dawki aktyynybu stosowanej przed włączeniem silnego induktora CYP3A4/5 (patrz punkt 4.5).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących leczenia aktyynybem pacjentów z kliresem kreatyniny < 15 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku podawania aktyynybu pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A Child-Pugh). Zaleca się zmniejszenie dawki podczas podawania aktyynybu pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Child-Pugh) (np. początkową dawkę należy zmniejszyć z 5 mg dwa razy na dobę do 2 mg dwa razy na dobę). Aktyynybu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Child-Pugh) i nie należy go stosować w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Inlyta u dzieci i młodzieży < 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Aktyynyb należy stosować doustnie. Tabletki należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na aktyynyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia aktyynybem zgodnie z poniższymi informacjami.

Epizody niewydolności serca

W badaniach klinicznych aktytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym zgłaszano epizody niewydolności serca (w tym niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, niewydolność krążeniowo-oddechową, zaburzenia czynności lewej komory serca, zmniejszenie objętości wyrzutowej serca oraz zaburzenia czynności prawej komory serca) (patrz punkt 4.8).

Objawy przedmiotowe lub podmiotowe niewydolności serca należy okresowo monitorować w trakcie leczenia aktytynibem. Leczenie epizodów niewydolności serca może wymagać stałego lub okresowego przerywania leczenia aktytynibem i (lub) zmniejszenia dawki produktu.

Nadciśnienie tętnicze

W badaniach klinicznych aktytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, nadciśnienie tętnicze zgłaszano bardzo często (patrz punkt 4.8).

W kontrolowanym badaniu klinicznym mediana czasu wystąpienia nadciśnienia tętniczego (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi > 150 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi > 100 mmHg) przypadła na pierwszy miesiąc leczenia aktytynibem. Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi obserwowano już 4 dni od rozpoczęcia leczenia aktytynibem.

Przed rozpoczęciem podawania aktytynibu ciśnienie tętnicze krwi powinno być właściwie kontrolowane. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego i w razie potrzeby stosować standardową terapię obniżającą ciśnienie krwi. W przypadku utrzymywania się nadciśnienia tętniczego, pomimo stosowania leków przeciwnadciśnieniowych, dawkę aktytynibu należy zmniejszyć. U pacjentów, u których rozwinie się ciężkie nadciśnienie tętnicze, należy czasowo odstawić aktytynib i, gdy wartości ciśnienia tętniczego ulegną normalizacji, ponownie rozpocząć jego podawanie w mniejszej dawce. Po odstawieniu aktytynibu należy monitorować pacjentów otrzymujących leki obniżające ciśnienie krwi w celu wykrycia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiego lub utrzymującego się nadciśnienia tętniczego oraz objawów wskazujących na zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) (patrz poniżej), należy rozważyć wykonanie diagnostycznego rezonansu magnetycznego mózgu.

Zaburzenia czynności tarczycy

W badaniach klinicznych aktytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy oraz bardzo rzadko – nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem stosowania aktytynibu i okresowo w czasie leczenia tym produktem należy monitorować czynność tarczycy. Niedoczynność lub nadczynność tarczycy należy leczyć zgodnie ze standardami praktyki klinicznej, aby utrzymać eutyreozę.

Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe

W badaniach klinicznych aktytynibu zgłaszano tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe (w tym przemijający napad niedokrwieny, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu oraz zamknięcie tętnicy siatkówki) (patrz punkt 4.8).

Aktytynib należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na ryzyko lub z dodatnim wywiadem w kierunku wyżej wymienionych chorób. Aktytynibu nie badano u pacjentów, u których tętniczy epizod zatorowy lub zakrzepowy wystąpił w ciągu poprzedzających 12 miesięcy.

Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe

W badaniach klinicznych aktytynibu zgłaszano żylne epizody zatorowe i zakrzepowe (w tym zatorowość płucną, zakrzepicę żył głębokich oraz zamknięcie i (lub) zakrzepicę żyły siatkówki) (patrz punkt 4.8).

Aksyty nib należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na ryzyko lub z dodatnim wywiadem w kierunku takich epizodów. Aksyty nibu nie badano u pacjentów, u których żylny epizod zatorowy lub zakrzepowy wystąpił w ciągu poprzedzających 6 miesięcy.

Zwiększenie stężenia hemoglobiny lub hematokrytu

W czasie leczenia aksyty nibem może wystąpić zwiększenie stężenia hemoglobiny lub hematokrytu, odzwierciedlające zwiększenie masy krwinek czerwonych (patrz punkt 4.8, Polycytomia). Zwiększenie masy krwinek czerwonych może zwiększać ryzyko zdarzeń zatorowych i zakrzepowych.

Przed rozpoczęciem stosowania aksyty nibu i okresowo w czasie podawania produktu należy monitorować stężenie hemoglobiny lub hematokryt. Jeśli stężenie hemoglobiny lub hematokryt zwiększy się powyżej prawidłowych wartości, pacjentów należy leczyć zgodnie ze standardami praktyki klinicznej, aby zmniejszyć stężenie hemoglobiny lub hematokryt do akceptowalnego poziomu.

Krwotok

W badaniach klinicznych aksyty nibu zgłaszano epizody krwotoczne (patrz punkt 4.8).

Aksyty nibu nie badano u pacjentów z udokumentowanymi nieleczonymi przerzutami do mózgu lub świeżym krwawieniem z przewodu pokarmowego, dlatego produktu nie należy stosować u tych pacjentów. Jeśli wystąpi krwawienie wymagające interwencji medycznej, stosowanie aksyty nibu należy czasowo przerwać.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia tętniczego może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Inlyta należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie tętnicze lub tętniak w wywiadzie.

Perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki

W badaniach klinicznych aksyty nibu zgłaszano perforację przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki (patrz punkt 4.8).

W czasie leczenia aksyty nibem należy okresowo monitorować pacjenta w celu wykrycia objawów perforacji przewodu pokarmowego lub przetoki.

Powikłania gojenia ran

Nie prowadzono formalnych badań dotyczących wpływu aksyty nibu na gojenie ran.

Leczenie aksyty nibem należy przerwać na co najmniej 24 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Decyzję o ponownym włączeniu aksyty nibu po operacji należy podjąć na podstawie oceny klinicznej odpowiedniego gojenia rany.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)

W badaniach klinicznych aksyty nibu zgłaszano przypadki PRES (patrz punkt 4.8).

PRES jest stanem neurologicznym, który może objawiać się bólem głowy, drgawkami, letargiem, splątaniem, ślepotą i innymi zaburzeniami widzenia i neurologicznymi. Może wystąpić łagodnie do ciężkiego nadciśnienie tętnicze. Rozpoznanie PRES należy potwierdzić rezonansem magnetycznym. U pacjentów z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami PRES, należy czasowo lub na stałe odstawić leczenie aksyty nibem. Bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii aksyty nibem u pacjentów, którzy przebyli wcześniej PRES, nie jest znane.

Białkomocz

W badaniach klinicznych aksyty nibu zgłaszano białkomocz, w tym stopnia 3. i 4. (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem stosowania aksytynibu i okresowo w czasie leczenia zaleca się kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje białkomocz. U pacjentów, u których rozwinie się umiarkowany lub ciężki białkomocz, należy zmniejszyć dawkę lub okresowo przerwać leczenie aksytynibem (patrz punkt 4.2). Jeśli u pacjenta rozwinie się zespół nerczycowy, aksytynib należy odstawić.

Reakcje niepożądane dotyczące wątroby

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym zgłaszano działania niepożądane dotyczące wątroby. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi dotyczącymi wątroby było zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT) oraz zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (patrz punkt 4.8). Nie obserwowano jednoczesnego zwiększenia aktywności ALAT (>3 razy powyżej górnej granicy normy [GGN]) i bilirubiny (>2 razy powyżej GGN).

W badaniu klinicznym, mającym na celu ustalenie dawkowania, jednoczesne zwiększenie aktywności ALAT (12 razy powyżej GGN) i bilirubiny (2,3 razy powyżej GGN), które uważa się za związane ze stosowaniem produktu toksyczne działanie na wątrobę, zaobserwowano u 1 pacjenta, który otrzymywał aksytynib w dawce początkowej 20 mg dwa razy na dobę (4 razy większą niż zalecana dawka początkowa).

Zaleca się monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem stosowania aksytynibu i okresowo w czasie leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych aksytynibu systemowa ekspozycja na aksytynib była około dwukrotnie wyższa u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Child-Pugh), w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Zaleca się zmniejszenie dawki produktu podczas podawania aksytynibu pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Child-Pugh) (patrz punkt 4.2).

Aksytynibu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Child-Pugh) i nie należy go stosować w tej populacji pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz rasa

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, 34% pacjentów leczonych aksytynibem było w wieku ≥ 65 lat. Większość pacjentów należała do rasy kaukaskiej (77%) lub azjatyckiej (21%). Chociaż nie można wykluczyć większej podatności na rozwój działań niepożądanych u niektórych pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów rasy azjatyckiej, generalnie nie zaobserwowano zasadniczych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności aksytynibu pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat a osobami młodszymi, oraz pomiędzy pacjentami rasy kaukaskiej a pacjentami innych ras.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów ze względu na wiek lub rasę (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Substancje pomocnicze

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z danych *in vitro* wynika, że aktytynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5 oraz w mniejszym stopniu przez CYP1A2, CYP2C19 i transferazę urydyno-difosfo-glukuronową (UGT) 1A1.

Inhibitory CYP3A4/5

Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4/5, podawany w dawce 400 mg raz na dobę przez 7 dni, zwiększał średnie pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) 2-krotnie, a C_{max} 1,5-krotnie, po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 5 mg aktytynibu. Jednoczesne podawanie aktytynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4/5 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, erytromycyną, atazanawirem, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem i telitromycyną) może zwiększać stężenia aktytynibu w osoczu. Grejpfrut może także zwiększać stężenia aktytynibu w osoczu. Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktów bez wpływu hamującego lub o minimalnym potencjale hamującym CYP3A4/5. Jeśli konieczne jest jednoczesne podanie silnego inhibitora CYP3A4/5, zaleca się dostosowanie dawki aktytynibu (patrz punkt 4.2).

Inhibitory CYP1A2 i CYP2C19

CYP1A2 i CYP2C19 odpowiadają za poboczne szlaki metabolizmu aktytynibu (<10%). Nie badano wpływu silnych inhibitorów tych izoenzymów na farmakokinetykę aktytynibu. U pacjentów przyjmujących silne inhibitory tych izoenzymów należy zachować ostrożność z powodu ryzyka wzrostu stężeń aktytynibu w osoczu.

Induktory CYP3A4/5

Ryfampicyna, silny induktor CYP3A4/5, podawana w dawce 600 mg raz na dobę przez 9 dni, zmniejszyła średnie AUC o 79%, a C_{max} o 71% po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 5 mg aktytynibu.

Jednoczesne podawanie aktytynibu z silnymi induktorami CYP3A4/5 (np. ryfampicyną, deksametazonem, fenytoiną, karbamazepiną, ryfabutyną, ryfapentyną, fenobarbitem oraz dziurawcem zwyczajnym *Hypericum perforatum*) może zmniejszać stężenia aktytynibu w osoczu. Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktów bez wpływu indukującego lub o minimalnym potencjale indukującym CYP3A4/5. Jeśli konieczne jest jednoczesne podanie silnego induktora CYP3A4/5, zaleca się dostosowanie dawki aktytynibu (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* inhibicji i indukcji CYP i UGT

Badania *in vitro* wskazywały, że aktytynib nie hamuje CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 lub UGT1A1 przy stężeniach terapeutycznych w osoczu.

Badania *in vitro* wskazywały, że aktytynib może potencjalnie hamować CYP1A2. Dlatego jednoczesne podawanie aktytynibu z substratami CYP1A2 może powodować wzrost stężeń substratów CYP1A2 w osoczu (np. teofiliny).

Badania *in vitro* wskazywały także, że aktytynib może potencjalnie hamować CYP2C8. Jednakże, jednoczesne podawanie aktytynibu z paklitaksem, znanym substratem CYP2C8, nie powoduje zwiększenia stężeń paklitakselu w osoczu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, co wskazuje na brak klinicznego hamowania CYP2C8.

Badania *in vitro* w ludzkich hepatocytach wskazywały także, że aktytynib nie indukuje CYP1A1, CYP1A2 lub CYP3A4/5. Dlatego nie oczekuje się, że jednoczesne stosowanie aktytynibu będzie zmniejszać stężenia w osoczu jednocześnie podawanych substratów CYP1A1, CYP1A2 lub CYP3A4/5 *in vivo*.

Badania *in vitro* z glikoproteina-P

Badania *in vitro* wskazywały, że aktytynib hamuje glikoproteinę-P. Jednakże, nie oczekuje się, że aktytynib będzie hamował glikoproteinę-P przy terapeutycznych stężeniach w osoczu. Dlatego nie

oczekuje się, że jednoczesne stosowanie aktytynibu będzie zwiększać w osoczu stężenia digoksyny lub innych substratów glikoproteiny-P *in vivo*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania aktytynibu u kobiet w ciąży. Biorąc pod uwagę farmakologiczne właściwości aktytynibu, produkt ten może uszkadzać płód, jeśli jest podawany kobiecie w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym na powstawanie wad płodu (patrz punkt 5.3). Aktytynibu nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tego produktu leczniczego.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia i przez okres do 1 tygodnia po zakończeniu leczenia aktytynibem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aktytynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią dziecka. Aktytynibu nie należy stosować w czasie karmienia piersią.

Płodność

Na podstawie wyników badań nieklinicznych stwierdzono, że aktytynib może potencjalnie upośledzać funkcje rozrodcze i płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Aktytynib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia aktytynibem mogą wystąpić zawroty głowy i (lub) zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Następujące zagrożenia wraz z odpowiednimi działaniami, jakie należy podjąć, omówiono szczegółowo w punkcie 4.4: epizody niewydolności serca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności tarczycy, tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe, żylny epizody zakrzepowo-zatorowe, zwiększenie stężenia hemoglobiny lub hematokrytu, krwotok, perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki, powikłania gojenia ran, zespół PRES, białkomocz i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Najczęstsze działania niepożądane ($\geq 20\%$) obserwowane po leczeniu aktytynibem to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, nudności, zmniejszenie masy ciała, dysfonia, erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą), krwotok, niedoczynność tarczycy, wymioty, białkomocz, kaszel i zaparcia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłaszane w połączonej grupie 672 pacjentów, którzy otrzymywali aktytynib w badaniach klinicznych, dotyczących leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (patrz punkt 5.1). Uwzględniono także działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów, kategorii częstości i stopnia ciężkości. Kategorie częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Dotychczasowa baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania aktytynibu jest za mała, aby wykryć działania niepożądane występujące rzadko i bardzo rzadko.

Kategorie przypisano na podstawie bezwzględnych częstości danych z połączonych badań klinicznych. W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane występujące z taką samą częstością są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach RCC u pacjentów otrzymujących aksytynib (N = 672)

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane ^a	Wszystkich stopni ^b %	Stopnia 3. ^b %	Stopnia 4. ^b %
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość	6,3	1,2	0,4
		Małopłytkowość	1,6	0,1	0
		Polycytomia ^c	1,5	0,1	0
	Niezbyst często	Neutropenia	0,3	0,1	0
		Leukopenia	0,4	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	Niedoczynność tarczycy ^c	24,6	0,3	0
	Często	Nadczynność tarczycy ^c	1,6	0,1	0,1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu	39,0	3,6	0,3
	Często	Odwodnienie	6,7	3,1	0,3
		Hiperkaliemia	2,7	1,2	0,1
		Hiperkalcemia	2,2	0,1	0,3
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy	16,2	0,7	0
		Zaburzenia smaku	11,5	0	0
	Często	Zawroty głowy	9,1	0,6	0
	Niezbyst często	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii ^c	0,3	0,1	0
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne	3,1	0	0
Zaburzenia serca	Często	Epizody niewydolności serca ^{c, d, f}	1,8	0,3	0,7
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze ^g	51,2	22,0	1,0
		Krwotok ^{c, d, h}	25,7	3,0	1,0
	Często	Żyłne epizody zatorowe i zakrzepowe ^{c, d, i}	2,8	0,9	1,2
		Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe ^{c, d, j}	2,8	1,2	1,3
	Częstość nieznana	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy ^d	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność ^d	17,1	3,6	0,6
		Kaszel	20,4	0,6	0
		Dysfonia	32,7	0	0,1
	Często	Ból jamy ustnej i gardła	7,4	0	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	55,4	10,1	0,1
		Wymioty	23,7	2,7	0,1
		Nudności	33,0	2,2	0,1
		Ból brzucha	14,7	2,5	0,3

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane ^a	Wszystkich stopni ^b %	Stopnia 3. ^b %	Stopnia 4. ^b %
		Zaparcia	20,2	1,0	0
		Zapalenie jamy ustnej	15,5	1,8	0
		Dyspepsja	11,2	0,1	0
	Często	Ból w nadbrzuszu	9,4	0,9	0
		Wzdęcie	4,5	0	0
		Guzki krwawnicze	3,3	0	0
		Ból języka	2,8	0	0
Perforacja przewodu pokarmowego i przetoka ^{c, k}	1,9	0,9	0,3		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia	1,3	0,1	0,1
		Zapalenie pęcherzyka żółciowego ⁿ	1,0	0,6	0,1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopa)	32,1	7,6	0
		Wysypka	14,3	0,1	0
		Suchość skóry	10,1	0,1	0
	Często	Świąd	6,0	0	0
		Rumień	3,7	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	17,7	1,9	0,3
		Ból w kończynie	14,1	1,0	0,3
	Często	Ból mięśni	8,2	0,6	0,1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Białkomocz ^l	21,1	4,8	0,1
	Często	Niewydolność nerek ^m	1,6	0,9	0,1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie	45,1	10,6	0,3
		Astenia ^d	13,8	2,8	0,3
		Zapalenie błon śluzowych	13,7	1,0	0
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała	32,7	4,9	0
	Często	Zwiększenie stężenia lipazy	3,7	0,7	0,7
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	6,5	1,2	0
		Zwiększenie stężenia amylazy	3,4	0,6	0,4
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej	6,1	1,0	0
		Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej	4,8	0,3	0
		Zwiększenie stężenia kreatyniny	5,7	0,4	0
		Zwiększenie stężenia TSH	7,9	0	0

- ^a Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z częstością wszystkich zdarzeń danego rodzaju występujących w trakcie leczenia, niezależnie od przyczyny.
- ^b Kryteria opisujące działania niepożądane National Cancer Institute, wersja 3.0.
- ^c Patrz punkt: Opis wybranych działań niepożądanych.
- ^d Zgłaszano przypadki zgonów (stopień 5).
- ^e W tym leukoencefalopatia.
- ^f W tym niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, niewydolność sercowo-płucna, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, dysfunkcja lewej komory i niewydolność prawokomorowa.
- ^g W tym nadciśnienie przyspieszone, zwiększone ciśnienie krwi, nadciśnienie tętnicze i przełom nadciśnieniowy.
- ^h W tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, krwawienie z odbytu, krwotok tętniczy, obecność krwi w moczu, krwotok w ośrodkowym układzie nerwowym, krwotok mózgowy, wydłużenie czasu krzepnięcia, krwotok spojówkowy, stłuczenie, biegunka krwotoczna, nieprawidłowe krwawienie z macicy, krwawienie z nosa, krwotok z żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawienie z dziąseł, wymioty krwiste, stolce krwiste, zmniejszenie hematokrytu, krwiak, krwiomocz, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, krwioplucie, krwotok, krwotok z tętnicy wieńcowej, krwotok z dróg moczowych, krwotok z guzków krwawniczych, hemostaza, zwiększona tendencja do powstawania zasinień, wydłużenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, smoliste stolce, wybroczyny, krwotok z gardła, wydłużenie czasu protrombinowego, krwotok płucny, plamica, krwotok z odbytnicy, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, krwotok z nerki, krwotok z twardówki, krwiak moszny, krwiak śledziony, krwawienie drzazgowe, krwotok podpajęczynówkowy, krwotok z języka, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego i krwotok z pochwy.
- ⁱ W tym zespół Budda-Chiariego, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żyły szyjnej, zakrzepica żył miednicy, zatorowość płucna, zamknięcie żyły siatkówki, zakrzepica żyły siatkówki, zakrzepica żyły podobojczykowej, zakrzepica żylna i zakrzepica żylna w obrębie kończyny.
- ^j W tym świeży zawał mięśnia sercowego, zatorowość, zawał mięśnia sercowego, zamknięcie tętnicy siatkówki i przemijający napad niedokrwienny.
- ^k Perforacja przewodu pokarmowego i przetoka obejmuje następujące preferowane określenia: ropień brzuszny, ropień odbytu, przetoka odbytu, przetoka, nieszczelność zespolenia przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego, perforacja jelita grubego, przetoka przełykowo-oskrzelowa i zapalenie otrzewnej.
- ^l Białkomocz obejmuje następujące preferowane określenia: białko w moczu, obecność białka w moczu i białkomocz.
- ^m W tym ostra niewydolność nerek.
- ⁿ Zapalenie pęcherzyka żółciowego obejmuje ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie pęcherzyka żółciowego, infekcyjne zapalenie pęcherzyka żółciowego.

Opis wybranych działań niepożądanych

Epizody niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu (N = 359) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym epizody niewydolności serca zgłaszano u 1,7% pacjentów otrzymujących aksytynib, w tym niewydolność serca (0,6%), niewydolność krążeniowo-oddechową (0,6%), zaburzenia czynności lewej komory serca (0,3%) oraz zaburzenia czynności prawej komory serca (0,3%). Działania niepożądane stopnia 4. związane z niewydolnością serca zgłaszano u 0,6% pacjentów otrzymujących aksytynib. Niewydolność serca prowadzącą do zgonu zgłaszano u 0,6% pacjentów otrzymujących aksytynib.

W badaniach aksytynibu stosowanego w monoterapii (N = 672) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym epizody niewydolności serca (w tym niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, niewydolność krążeniowo-oddechową, zaburzenia czynności lewej komory serca, zmniejszenie objętości wyrzutowej serca oraz zaburzenia czynności prawej komory serca) zgłaszano u 1,8% pacjentów otrzymujących aksytynib. Działania niepożądane stopnia 3./4. związane z niewydolnością serca zgłaszano u 1,0% pacjentów, a niewydolność serca prowadzącą do zgonu zgłaszano u 0,3% pacjentów otrzymujących aksytynib.

Zaburzenia czynności tarczycy (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, niedoczynność tarczycy zgłaszano u 20,9% pacjentów, a nadczynność tarczycy u 1,1% pacjentów. Zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę (ang. thyroid stimulating hormone, TSH) zgłoszono jako działanie niepożądane u 5,3% pacjentów otrzymujących aksytynib. W czasie rutynowych badań laboratoryjnych stwierdzono, że u pacjentów z TSH < 5 µU/ml

przed leczeniem nastąpiło zwiększenie stężenia TSH do ≥ 10 $\mu\text{U/ml}$ u 32,2% pacjentów otrzymujących aksyty nib.

W połączonych badaniach klinicznych aksyty nibu (N = 672) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, niedoczynność tarczycy zgłoszono u 24,6% pacjentów otrzymujących aksyty nib. Nadczynność tarczycy zgłoszono u 1,6% pacjentów otrzymujących aksyty nib.

Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksyty nibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, żylnie zatorowe i zakrzepowe działania niepożądane zgłoszono u 3,9% pacjentów otrzymujących aksyty nib, w tym zatorowość płucną (2,2%), zamknięcie i (lub) zakrzepicę żył siatkówki (0,6%) i zakrzepicę żył głębokich (0,6%). Zatorowe i zakrzepowe działania niepożądane stopnia 3./4. zgłaszano u 3,1% pacjentów otrzymujących aksyty nib. U jednego pacjenta (0,3%) otrzymującego aksyty nib zgłoszono zatorowość płucną prowadzącą do zgonu.

W połączonych badaniach klinicznych aksyty nibu (N = 672) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, żylnie epizody zatorowe i zakrzepowe zgłoszono u 2,8% pacjentów otrzymujących aksyty nib. Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe stopnia 3. zgłoszono u 0,9% pacjentów. Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe stopnia 4. zgłoszono u 1,2% pacjentów. Zakończone zgonem żylnie epizody zatorowe i zakrzepowe zgłoszono u 0,1% pacjentów otrzymujących aksyty nib.

Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksyty nibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, tętnicze zatorowe i zakrzepowe działania niepożądane zgłoszono u 4,7% pacjentów otrzymujących aksyty nib, w tym zawał mięśnia sercowego (1,4%), przemijający napad niedokrwienny (0,8%) i udar naczyniowy mózgu (0,6%). Tętnicze zatorowe i zakrzepowe działania niepożądane stopnia 3./4. zgłoszono u 3,3% pacjentów otrzymujących aksyty nib. Zgłoszono po jednym przypadku (0,3%) ostrego zawału serca prowadzącego do zgonu i udaru naczyniowego mózgu prowadzącego do zgonu u pacjentów przyjmujących aksyty nib. W badaniach aksyty nibu stosowanego w monoterapii (N = 850), działania niepożądane w postaci tętnicznych epizodów zatorowych i zakrzepowych (w tym przemijający napad niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu) zgłoszono u 5,3% pacjentów otrzymujących aksyty nib.

W połączonych badaniach klinicznych aksyty nibu (N = 672) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe zgłoszono u 2,8% pacjentów otrzymujących aksyty nib. Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe stopnia 3. zgłoszono u 1,2% pacjentów. Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe stopnia 4. zgłoszono u 1,3% pacjentów. Zakończone zgonem tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe zgłoszono u 0,3% pacjentów otrzymujących aksyty nib.

Policytemia (patrz „Zwiększenie stężenia hemoglobiny lub hematokrytu” w punkcie 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksyty nibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, policytemię zgłoszono u 1,4% pacjentów otrzymujących aksyty nib. W rutynowych badaniach laboratoryjnych zwiększenie stężenia hemoglobiny powyżej górnej granicy normy stwierdzono u 9,7% pacjentów otrzymujących aksyty nib. W czterech badaniach klinicznych aksyty nibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (N = 537), zwiększenie stężenia hemoglobiny powyżej GGN stwierdzono u 13,6% pacjentów otrzymujących aksyty nib.

W połączonych badaniach klinicznych aksyty nibu (N = 672) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, policytemię zgłoszono u 1,5% pacjentów otrzymujących aksyty nib.

Krwotok (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksyty nibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, z którego wyłączono pacjentów z nieleczonymi przerzutami do mózgu, działania niepożądane w postaci krwotoku zgłoszono u 21,4% pacjentów otrzymujących aksyty nib. Do krwotocznych działań niepożądanych u pacjentów leczonych aksyty nibem należały: krwawienie z nosa (7,8%), krwiomocz (3,6%), krwiopłucie (2,5%), krwotok z odbytu (2,2%), krwawienie

z działań (1,1%), krwotok z żołądka (0,6%), krwotok mózgowy (0,3%) oraz krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (0,3%). Krwotoczne działania niepożądane stopnia ≥ 3 . zgłoszono u 3,1% pacjentów otrzymujących aksytynib (w tym krwotok mózgowy, krwotok z żołądka, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i krwioplucie). U jednego pacjenta (0,3%) otrzymującego aksytynib zgłoszono krwotok o przebiegu śmiertelnym (krwotok z żołądka). W badaniach aksytynibu w monoterapii (N = 850), krwioplucie zgłoszono u 3,9% pacjentów; krwioplucie stopnia ≥ 3 . zgłoszono u 0,5% pacjentów.

W połączonych badaniach klinicznych aksytynibu (N = 672) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, epizody krwotoczne zgłoszono u 25,7% pacjentów otrzymujących aksytynib. Działania niepożądane w postaci krwotoku stopnia 3. zgłoszono u 3% pacjentów. Działania niepożądane w postaci krwotoku stopnia 4. zgłoszono u 1% pacjentów, a krwotok zakończony zgonem zgłoszono u 0,4% pacjentów otrzymujących aksytynib.

Perforacja przewodu pokarmowego oraz powstawanie przetoki (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, zdarzenia typu perforacji przewodu pokarmowego zgłoszono u 1,7% pacjentów otrzymujących aksytynib (w tym przetoka odbytu (0,6%), przetoka (0,3%) i perforacja przewodu pokarmowego (0,3%)). W badaniach aksytynibu w monoterapii (N = 850), zdarzenia typu perforacji przewodu pokarmowego zgłaszano u 1,9% pacjentów, a perforację przewodu pokarmowego o przebiegu śmiertelnym zgłoszono u jednego pacjenta (0,1%).

W połączonych badaniach klinicznych aksytynibu (N = 672) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, perforację przewodu pokarmowego oraz przetokę zgłoszono u 1,9% pacjentów otrzymujących aksytynib.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania aksytynibu.

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, jednemu pacjentowi podano w niezamierzony sposób dawkę 20 mg dwa razy na dobę przez 4 dni; wystąpiły u niego zawroty głowy (stopnia 1.).

W badaniu klinicznym, dotyczącym ustalenia dawkowania aksytynibu, u osób, które otrzymywały początkowe dawki 10 mg dwa razy na dobę lub 20 mg dwa razy na dobę, wystąpiły działania niepożądane, które obejmowały nadciśnienie tętnicze, drgawki związane z nadciśnieniem tętniczym oraz prowadzące do zgonu krwioplucie.

W przypadku podejrzewania przedawkowania, należy odstawić aksytynib i zastosować leczenie zachowawcze.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EK01.

Mechanizm działania

Aksyty nib jest silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów czynnika wzrostu śródbłónka naczyń VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. Uważa się, że receptory te biorą udział w procesie patologicznej angiogenezy, wzrostu guza i powstawania przerzutów. Wykazano, że aksyty nib silnie hamuje proliferację i przeżycie komórek śródbłónka, zależne od VEGF.

W naczyniach krwionośnych obcogatunkowo przeszczepionego guza aksyty nib hamuje fosforylację VEGFR-2, który ulega ekspresji w miejscu docelowym *in vivo*, oraz powoduje opóźnienie wzrostu guza, regresję i hamowanie przerzutów w wielu eksperymentalnych modelach guzów nowotworowych.

Wpływ na odstęp QTc

W randomizowanym, podwójnie skrzyżowanym badaniu, 35 zdrowym ochotnikom podawano doustnie pojedynczą dawkę aksyty nibu (5 mg) bez lub wraz z 400 mg ketokonazolu przez 7 dni. Wyniki tego badania pokazały, że ekspozycja aksyty nibu w osoczu do dwóch razy większa niż stężenia terapeutyczne spodziewane po podaniu dawki 5 mg, nie powodowała klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność aksyty nibu oceniano w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu 3. fazy prowadzonym metodą otwartej próby. Pacjentów (N = 723) z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia lub po uprzednim leczeniu systemową terapią, w tym schematami zawierającymi sunitynib, bewacyzumab, temsyrolimus lub cytokinę, zrandomizowano (1:1) do grup otrzymujących aksyty nib (N = 361) lub sorafenib (N = 362). Pierwszorzędowy punkt końcowy, przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), oceniano w głównej, niezależnej, zaślepionej analizie. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały obiektywny współczynnik odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) i przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS).

W grupie pacjentów włączonych do tego badania, 389 (53,8%) otrzymywało wcześniej jedną terapię zawierającą sunitynib, 251 pacjentów (34,7%) – jedną terapię zawierającą cytokinę (interleukinę-2 lub interferon alfa), 59 pacjentów (8,2%) – jedną terapię zawierającą bewacyzumab, a 24 pacjentów (3,3%) – jedną terapię zawierającą temsyrolimus. Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby były podobne pomiędzy grupami otrzymującymi aksyty nib i sorafenib w odniesieniu do wieku, płci, rasy, stanu wydolności ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group), regionu geograficznego oraz uprzednio stosowanego leczenia.

W całkowitej populacji pacjentów oraz w dwóch głównych podgrupach (wcześniejsze leczenie sunitynibem i wcześniejsze leczenie cytokiną) stwierdzono statystycznie znamienne korzyść po stosowaniu aksyty nibu w porównaniu z sorafenibem w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, którym było PFS (patrz Tabela 2 oraz Wykres 1, 2 i 3). Wielkość wpływu na PFS (mediana) była różna w zależności od podgrupy uprzedniego leczenia. Dwie z podgrup były za małe, żeby podać wiarygodne wyniki (wcześniejsze leczenie temsyrolimusem i wcześniejsze leczenie bewacyzumabem). Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy ramionami badania odnośnie OS w całkowitej populacji pacjentów oraz w podgrupach wcześniejszego leczenia.

Tabela 2. Wyniki dotyczące skuteczności

Punkt końcowy / badana populacja	aksytynib	sorafenib	HR (95% CI)	wartość p
Całkowita ITT	N = 361	N = 362		
PFS ^{a,b} mediana, miesiące (95% CI)	6,8 (6,4, 8,3)	4,7 (4,6, 6,3)	0,67 (0,56, 0,81)	<0,0001 ^c
OS ^d mediana, miesiące (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
Podgrupa wcześniej leczona sunitynibem	N = 194	N = 195		
PFS ^{a,b} mediana, miesiące (95% CI)	4,8 (4,5, 6,4)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,58, 0,94)	0,0063 ^h
OS ^d mediana, miesiące (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
Podgrupa wcześniej leczona cytokiną	N = 126	N = 125		
PFS ^{a,b} mediana, miesiące (95% CI)	12,1 (10,1, 13,9)	6,5 (6,4, 8,3)	0,52 (0,38, 0,72)	<0,0001 ^h
OS ^d mediana, miesiące (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 = Confidence interval (przedział ufności); HR = Hazard ratio [aksytynib/sorafenib] (współczynnik ryzyka); ITT: Intent-to-treat (z intencją leczenia); NE = not estimable (niemożliwe do oszacowania); NS = not statistically significant (nieznamiennie statystycznie); ORR = Objective response rate (współczynnik obiektywnej odpowiedzi); OS = Overall survival (przeżycie całkowite); PFS = Progression-free survival (przeżycie bez progresji choroby)

^a Czas od randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek powodu, którekolwiek wystąpi pierwsze. Data zakończenia gromadzenia danych: 3 czerwiec 2011.

^b Oceniane w niezależnej analizie radiologicznej, według RECIST (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

^c Jednostronna wartość p w teście log-rank leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG i uprzedniej terapii.

^d Data zakończenia gromadzenia danych: 1 listopad 2011.

^e Data zakończenia gromadzenia danych: 31 sierpień 2010.

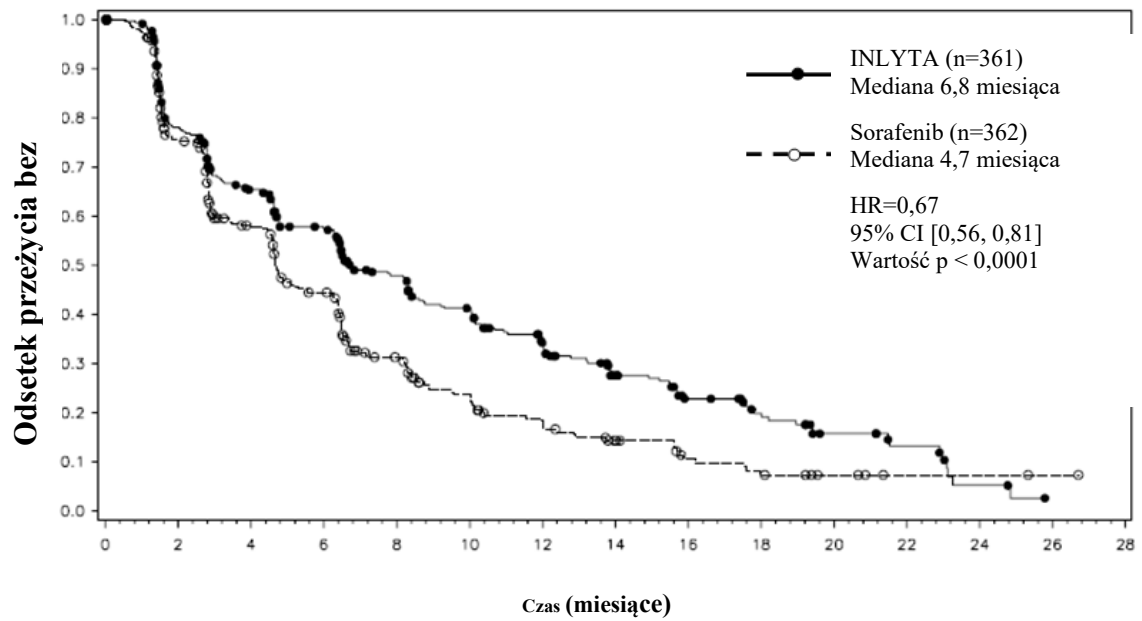
^f Współczynnik ryzyka jest stosowany dla ORR. Współczynnik ryzyka >1 wskazywał większe prawdopodobieństwo odpowiedzi w ramieniu aksytynibu; współczynnik ryzyka <1 wskazywał większe prawdopodobieństwo odpowiedzi w ramieniu sorafenibu.

^g Jednostronna wartość p w teście Cochran-Mantel-Haenszel leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG i uprzedniej terapii.

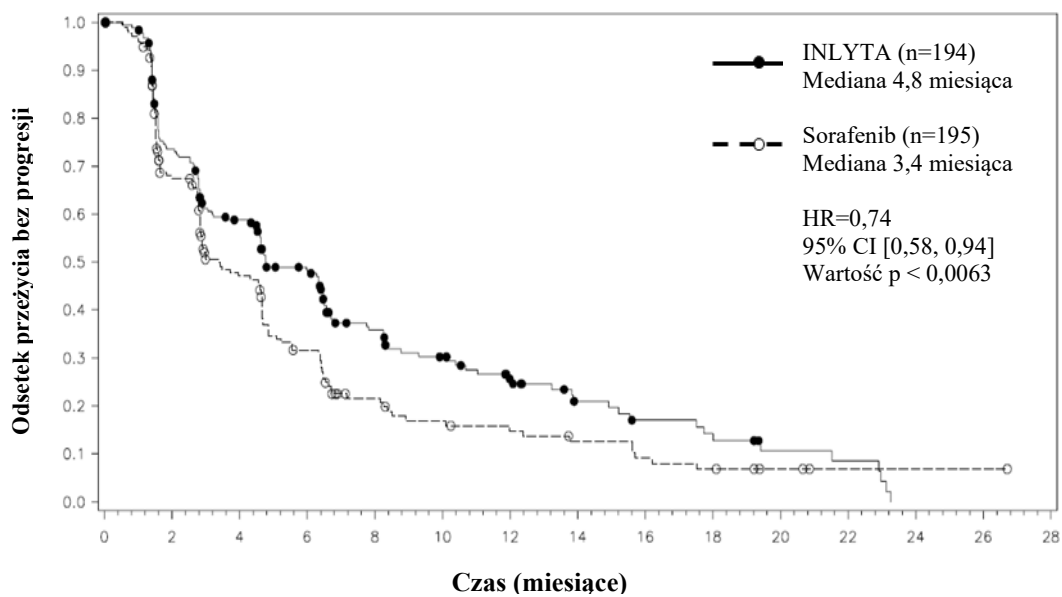
^h Jednostronna wartość p w teście log-rank leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG.

ⁱ Jednostronna wartość p w teście Cochran-Mantel-Haenszel leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG.

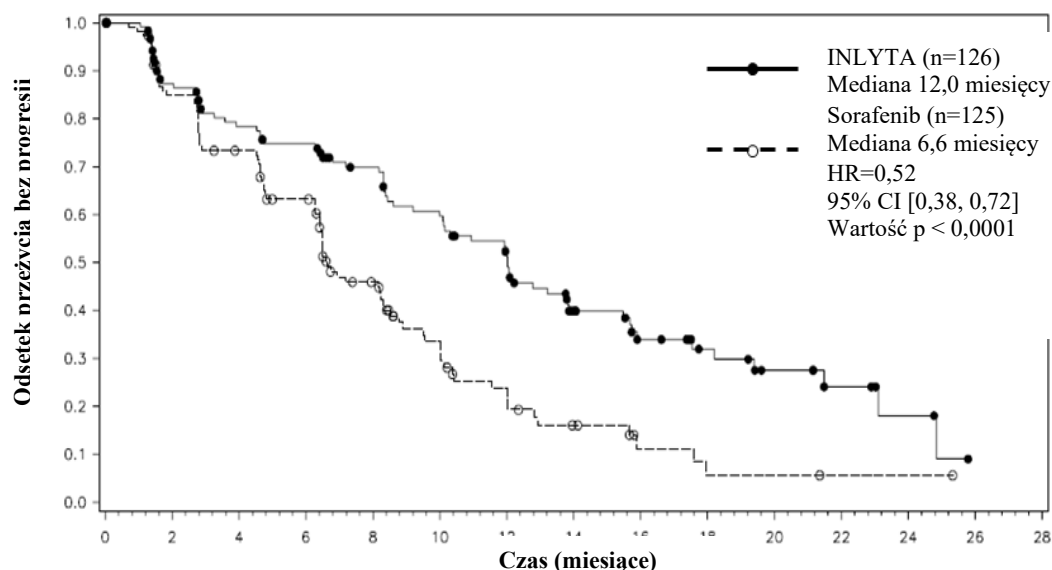
Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w niezależnej ocenie dla całkowitej populacji



Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w niezależnej ocenie dla podgrupy leczonej uprzednio sunitynibem



Wykres 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w niezależnej ocenie dla podgrupy leczonej uprzednio cytokiną



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań aktywności w wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerki oraz raka miedniczek nerkowych (z wyłączeniem nerczaka płodowego [guza Wilmsa], nerczakowatości, mięsaka jasnokomórkowego, nerczaka mezoblastycznego, raka rdzeniastego nerki i guza rabdoidalnego nerki) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu tabletek aktywności średnia bezwzględna biodostępność wynosi 58% w porównaniu z podaniem dożylnym. Okres półtrwania aktywności w osoczu wynosi od 2,5 do 6,1 godzin. Po podaniu aktywności w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stwierdzono mniej niż dwukrotną kumulację produktu, w porównaniu z podaniem pojedynczej dawki. Na podstawie krótkiego okresu półtrwania aktywności oczekuje się, że stan stacjonarny zostanie osiągnięty w ciągu 2 do 3 dni od podania początkowej dawki.

Wchłanianie i dystrybucja

Szczytowe stężenia aktywności w osoczu są osiągane generalnie w ciągu 4 godzin po podaniu doustnym, przy medianie T_{max} wynoszącej od 2,5 do 4,1 godzin. Podanie aktywności z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczu daje 10% niższą ekspozycję niż podawanie produktu na czczo. Posiłek wysokokaloryczny, o dużej zawartości tłuszczu, powoduje 19% wyższą ekspozycję niż podawanie produktu na czczo. Aktywność można podawać z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 4.2).

Średnie wartości C_{max} i AUC zwiększały się proporcjonalnie po dawkach aktywności większych niż 5 do 10 mg. *In vitro* wiązanie aktywności z białkami osocza ludzkiego wynosi > 99%, przy preferencyjnym wiązaniu z albuminami i umiarkowanym wiązaniu z kwaśną α_1 -glikoproteiną. Po dawce 5 mg dwa razy na dobę, przyjmowanej po posiłku, geometryczne średnie szczytowe stężenie w osoczu i 24-godzinne AUC wynosiły, odpowiednio 27,8 ng/ml i 265 ng.h/ml, u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Geometryczna średnia klirensu po podaniu doustnym i objętość dystrybucji wynosiły, odpowiednio 38 l/h i 160 l.

Metabolizm i eliminacja

Aktywność jest metabolizowana głównie w wątrobie przez CYP3A4/5 oraz w mniejszym stopniu przez CYP1A2, CYP2C19 i UGT1A1.

Po doustnym podaniu 5 mg radioaktywnej dawki aksytynibu, 30-60% radioaktywności stwierdzano w kale, a 23% w moczu. Aksytynib w formie niezmienionej, odpowiadający 12% dawki, był głównym składnikiem wykrytym w kale. Aksytynib w formie niezmienionej nie został wykryty w moczu; metabolity kwasu karboksylowego i sulfotlenku odpowiadały za większość radioaktywności stwierdzanej w moczu. W osoczu metabolit N-glukuronidowy reprezentuje główny składnik radioaktywny (50% radioaktywności krążącej), a niezmieniony aksytynib i metabolit sulfotlenkowy odpowiadają za około 20% krążącej aktywności każdy.

Metabolity sulfotlenek i N-glukuronid wykazują, odpowiednio około 400-krotnie i 8000-krotnie mniejszą moc *in vitro*, wobec VEGFR-2, w porównaniu z aksytynibem.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku, płeć i rasa

Populacyjne analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową (w tym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym) oraz u zdrowych ochotników wskazują, że klinicznie istotnego wpływu na skuteczność leku nie wywiera wiek, płeć, masa ciała, rasa, funkcja nerek, genotyp UGT1A1 oraz genotyp CYP2C19.

Dzieci i młodzież

Nie badano aksytynibu u pacjentów w wieku < 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Dane *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że aksytynib jest metabolizowany głównie w wątrobie.

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby systemowa ekspozycja po podaniu pojedynczej dawki aksytynibu była podobna u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A Child-Pugh) i wyższa (około dwukrotnie) u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Child-Pugh). Aksytynibu nie badano u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Child-Pugh) i nie należy go stosować w tej populacji pacjentów (zalecenia dotyczące dostosowywania dawki, patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Aksytynib w formie niezmienionej nie jest wykrywany w moczu.

Aksytynibu nie badano u osób z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, z badania wyłączono pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 razy powyżej górnej granicy normy lub wyliczonym klirensiem kreatyniny < 60 ml/min. Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały, że klirens aksytynibu nie ulegał zmianie u osób z zaburzeniami czynności nerek; nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Główne objawy toksyczności u myszy i psów po podaniu wielokrotnym przez okres do 9 miesięcy, dotyczyły układu pokarmowego, krwiotwórczego, rozrodczego, szkieletowego oraz zębów, przy czym poziom, przy którym nie obserwuje się toksyczności NOAEL (ang. No Observed Adverse Effect Levels) był prawie równoważny lub mniejszy od oczekiwanej ekspozycji u człowieka po podaniu zalecanej początkowej dawki klinicznej (na podstawie poziomów AUC).

Działanie rakotwórcze

Nie prowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego aksytynibu.

Genotoksyczność

Aksytynib nie wykazywał działania mutagennego lub klastogennego w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności *in vitro*. Znamienne zwiększenie poliploidii obserwowano *in vitro* po stężeniach

> 0,22 µg/ml; obserwowano także wzrost mikrojądrowych polichromatycznych erytrocytów *in vivo*, przy NOEL (No Observed Effect Level) 69-krotnie przewyższającym oczekiwaną ekspozycję u człowieka. Obserwacje dotyczące genotoksyczności nie są uważane za klinicznie istotne przy poziomach ekspozycji obserwowanych u ludzi.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Obserwacje wpływu aktytynibu na jądra i najądrza obejmowały zmniejszenie masy organu, atrofię i degenerację, zmniejszenie liczby komórek germinalnych, hipospermię lub nieprawidłowe formy plemników oraz zmniejszenie gęstości i liczby plemników. Wyniki te obserwowano u myszy przy poziomach ekspozycji około 12-krotnie większych niż oczekiwana ekspozycja u człowieka, a u psów przy poziomach ekspozycji mniejszych niż oczekiwane u człowieka. Nie obserwowano wpływu na aktywność płciową i płodność u samców myszy przy poziomach ekspozycji około 57-krotnie większych niż oczekiwana ekspozycja u człowieka. U samic obserwowano objawy opóźnionego dojrzewania płciowego, zmniejszenie lub brak ciała żółtego, zmniejszenie masy macicy i atrofię macicy przy ekspozycjach prawie równoważnych z oczekiwaną ekspozycją u człowieka. U samic myszy obserwowano zmniejszoną płodność i żywotność zarodków po wszystkich testowanych dawkach, przy poziomach ekspozycji dla najniższej dawki prawie 10-krotnie większych niż oczekiwana ekspozycja u człowieka.

U ciężarnych myszy eksponowanych na aktytynib stwierdzano zwiększenie częstości rozszczepu podniebienia oraz zmian szkieletowych, w tym opóźnionego kostnienia, przy poziomach mniejszych niż oczekiwana ekspozycja u człowieka. Nie prowadzono badań, dotyczących toksycznego wpływu produktu na rozwój okołoporodowy i postnatalny.

Toksyczny wpływ na niedojrzałe zwierzęta

U myszy i psów, którym podawano aktytynib przez co najmniej 1 miesiąc, przy poziomach ekspozycji około sześciokrotnie większych niż oczekiwana ekspozycja u człowieka, obserwowano odwracalną dysplazję nasad kostnych. U myszy, którym podawano produkt przez ponad 1 miesiąc, przy poziomach ekspozycji podobnych do oczekiwanej ekspozycji u człowieka, obserwowano częściowo odwracalną próchnicę zębów. Innych działań toksycznych, budzących potencjalne obawy w związku ze stosowaniem produktu u dzieci i młodzieży, nie badano u młodych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910 (15 mPa·s)
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Triacetyna (E1518)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Inlyta 1 mg tabletki powlekane

Blister aluminium/aluminium zawierający 14 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 28 lub 56 tabletek powlekanych.

Butelka HDPE z żelem krzemionkowym jako środek osuszający z zamknięciem z polipropylenu zawierająca 180 tabletek powlekanych.

Inlyta 3 mg tabletki powlekane

Blister aluminium/aluminium zawierający 14 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 28 lub 56 tabletek powlekanych.

Butelka HDPE z żelem krzemionkowym jako środek osuszający z zamknięciem z polipropylenu zawierająca 60 tabletek powlekanych.

Inlyta 5 mg tabletki powlekane

Blister aluminium/aluminium zawierający 14 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 28 lub 56 tabletek powlekanych.

Butelka HDPE z żelem krzemionkowym jako środek osuszający z zamknięciem z polipropylenu zawierająca 60 tabletek powlekanych.

Inlyta 7 mg tabletki powlekane

Blister aluminium/aluminium zawierający 14 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 28 lub 56 tabletek powlekanych.

Butelka HDPE z żelem krzemionkowym jako środek osuszający z zamknięciem z polipropylenu zawierająca 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Inlyta 1 mg tabletki powlekane

EU/1/12/777/001

EU/1/12/777/002

EU/1/12/777/003

Inlyta 3 mg tabletki powlekane

EU/1/12/777/007

EU/1/12/777/008

EU/1/12/777/009

Inlyta 5 mg tabletki powlekane

EU/1/12/777/004

EU/1/12/777/005

EU/1/12/777/006

Inlyta 7 mg tabletki powlekane

EU/1/12/777/010

EU/1/12/777/011

EU/1/12/777/012

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 wrzesień 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

29.07.2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.