

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Inlyta 1 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg aksytynibu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu:*

Każda tabletki powlekana zawiera 33,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekana (tabletki).

Czerwona, owalna tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „1 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 aktyynybu 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 krwi. Następnie, stosując te same kryteria, u pacjentów tolerujących aktyynyb 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 aktyynybem i (lub) zmniejszenia dawki produktu (patrz punkt 4.4). Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki aktyynybu, 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 aktyynybu z silnymi inhibitorami CYP3A4/5 może powodować zwiększenie stężeń aktyynybu 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 aktyynybu 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 aktytynibu u dzieci i młodzieży < 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Aktytynib 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 aktytynib 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 aktytynibem zgodnie z poniższymi informacjami.

#### Nadciśnienie tętnicze

W kontrolowanym badaniu klinicznym aktytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, nadciśnienie tętnicze zgłaszano bardzo często (patrz punkt 4.8). 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 (patrz poniżej), należy rozważyć wykonanie diagnostycznego rezonansu magnetycznego mózgu.

#### Zaburzenia czynności tarczycy

W kontrolowanym badaniu klinicznym 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 niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu oraz zamknięcie tętnicy siatkówki) (patrz punkt 4.8).

Aksytynib należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na ryzyko lub z dodatnim wywiadem w kierunku wyżej wymienionych chorób. Aksytynibu 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 aksytynibu zgłaszano żylne epizody zatorowe i zakrzepowe (w tym zatorowość płucną, zakrzepicę żył głębokich oraz zamknięcie i (lub) zakrzepicę żyły siatkówki) (patrz punkt 4.8).

Aksytynib należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na ryzyko lub z dodatnim wywiadem w kierunku takich epizodów. Aksytynibu 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 aksytynibem 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 aksytynibu 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 aksytynibu zgłaszano epizody krwotoczne (patrz punkt 4.8).

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

#### Perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki

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

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

#### Powikłania gojenia ran

Nie prowadzono formalnych badań, dotyczących wpływu aksytynibu na gojenie ran.

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

#### Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

W badaniach klinicznych aksytynibu zgłaszano przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, 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 łagodne 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 aksytynibem. Bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii aksytynibem u pacjentów, którzy przebyli wcześniej PRES, nie jest znane.

### Białkomocz

W badaniach klinicznych aksytynibu zgłaszano białkomocz, w tym stopnia 3. (patrz punkt 4.8).

Zaleca się monitorowanie białkomoczu przed rozpoczęciem stosowania aksytynibu i okresowo w czasie leczenia. U pacjentów, u których rozwinie się umiarkowany lub ciężki białkomocz, należy zmniejszyć dawkę lub okresowo przerwać leczenie aksytynibem (patrz punkt 4.2).

### 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 ( $\geq 65$ lat) oraz rasa

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

### Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### 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).

##### Indukcja CYP1A2 przez palenie tytoniu

CYP1A2 odpowiada za poboczny szlak metabolizmu aktytynibu (<10%). Nie scharakteryzowano w pełni wpływu indukcji CYP1A2 przez palenie tytoniu na farmakokinetykę aktytynibu. W przypadku podawania aktytynibu palaczom należy rozważyć ryzyko zmniejszenia stężeń aktytynibu w osoczu.

##### 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 paklitakselem, 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 glikoproteiną-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

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących aktytynib były tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe, żylnie epizody zatorowe i zakrzepowe, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok mózgowy i krwioplucie), perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki, przełom nadciśnieniowy i zespół tylnej odwracalnej encefalopatii. Ryzyko to, wraz z działaniami, które należy podjąć, zostały omówione w punkcie 4.4.

Najczęstsze działania niepożądane ( $\geq 20\%$ ) obserwowane po leczeniu aktytynibem to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, dysfonia, nudności, zmniejszenie apetytu oraz erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali aktytynib w głównym badaniu klinicznym, dotyczącym leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (patrz punkt 5.1).

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 aksytynibu jest za mała, aby wykryć działania niepożądane występujące rzadko i bardzo rzadko.

Kategorie przypisano na podstawie bezwzględnych częstości danych z 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 badaniu RCC u pacjentów otrzymujących aksytynib (n=359)**

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane <sup>a</sup>	Wszystkich stopni <sup>b</sup> %	Stopnia 3. <sup>b</sup> %	Stopnia 4. <sup>b</sup> %
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość	4,5	0,8	0
		Małopłytkowość	1,7	0,3	0
		Policytemia <sup>c</sup>	1,4	0,3	0
	Niezbyt często	Neutropenia	0,6	0,3	0
		Leukopenia	0,6	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	Niedoczynność tarczycy <sup>c</sup>	20,9	0,3	0
	Często	Nadczynność tarczycy <sup>c</sup>	1,1	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu	38,7	4,7	0,6
	Często	Odwodnienie	7,0	3,6	0,3
		Hiperkaliemia	3,3	1,1	0,3
		Hiperkalcemia	2,8	0	0,3
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy	15,3	0,8	0
		Zawroty głowy	10,0	0,6	0
		Zaburzenia smaku	11,7	0	0
	Niezbyt często	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	0,3	0,3	0
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne	3,6	0	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	43,2	17,0	0,3
		Krwotok <sup>c, d</sup>	21,4	2,8	0,6
	Często	Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe <sup>c, d</sup>	3,9	1,1	2,3
		Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe <sup>c, d</sup>	4,7	1,9	1,4
	Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy	0,6	0,3	0,3

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność <sup>d</sup>	18,7	2,8	0,6
		Kaszel	18,7	0,8	0
		Dysfonia	31,8	0	0
	Często	Ból jamy ustnej i gardła	6,4	0	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	57,9	11,7	0,3
		Wymioty	26,5	3,3	0,3
		Nudności	35,4	3,1	0,3
		Ból brzucha	15,6	1,9	0,3
		Zaparcia	22,0	1,4	0
		Zapalenie jamy ustnej	16,2	1,4	0
		Ból w nadbrzuszu	10,3	0,8	0
		Dyspepsja	10,9	0	0
	Często	Wzdęcie	5,6	0	0
		Guzki krwawnicze	4,2	0	0
		Ból języka	3,1	0	0
		Perforacja przewodu pokarmowego i przetoka <sup>c</sup>	1,7	0,6	0,3
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia	1,4	0,3	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą)	27,9	5,6	0
		Wysypka	13,9	0,3	0
		Suchość skóry	10,0	0	0
	Często	Świąd	7,0	0	0
		Rumień	2,8	0	0
		Łysienie	5,0	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	17,3	1,9	0,6
		Ból w kończynie	13,9	0,3	0,6
	Często	Ból mięśni	7,5	0,6	0,3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Białkomocz	13,4	3,1	0
	Często	Niewydolność nerek <sup>e</sup>	2,5	1,4	0,3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie	42,3	12,0	0,6
		Astenia <sup>d</sup>	22,0	4,7	0,6
		Zapalenie błon śluzowych	16,7	1,4	0

Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała	29,0	4,5	0
	Często	Zwiększenie stężenia lipazy	3,6	0,6	0,3
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	3,1	0,6	0
		Zwiększenie stężenia amylazy	2,5	0	0,6
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej	1,9	0,6	0
		Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej	1,9	0,3	0
		Zwiększenie stężenia kreatyniny	3,6	0,3	0
		Zwiększenie stężenia TSH	5,3	0	0

<sup>a</sup> Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z częstością wszystkich zdarzeń danego rodzaju występujących w trakcie leczenia, niezależnie od przyczyny

<sup>b</sup> Kryteria opisujące działania niepożądane National Cancer Institute, wersja 3.0

<sup>c</sup> Patrz punkt: Opis wybranych działań niepożądanych

<sup>d</sup> Zgłaszano przypadki zgonów (stopień 5)

<sup>e</sup> W tym ostra niewydolność nerek

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *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 µU/ml u 32,2% pacjentów otrzymujących aksytynib.

##### *Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe (patrz punkt 4.4)*

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, żylne zatorowe i zakrzepowe działania niepożądane zgłoszono u 3,9% pacjentów otrzymujących aksytynib, 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 aksytynib. U jednego pacjenta (0,3%) otrzymującego aksytynib zgłoszono zatorowość płucną prowadzącą do zgonu.

##### *Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe (patrz punkt 4.4)*

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

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

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

*Krwotok* (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu 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 aksytynib. Do krwotocznych działań niepożądanych u pacjentów leczonych aksytynibem należały: krwawienie z nosa (7,8%), krwimocz (3,6%), krwioplucie (2,5%), krwotok z odbytu (2,2%), krwawienie z dziąseł (1,1%), krwotok z żołądka (0,6%), krwotok mózgowy (0,3%) oraz krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (0,3%). Krwotoczne działania niepożądane stopnia  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . zgłoszono u 0,5% pacjentów.

*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%).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **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: L01XE17.

#### Mechanizm działania

Aksytynib 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 aksytynib silnie hamuje proliferację i przeżycie komórek śródbłónka, zależne od VEGF. W naczyniach krwionośnych obcogatunkowo przeszczepionego guza aksytynib 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 aksytynibu (5 mg) bez lub wraz z 400 mg ketokonazolu przez 7 dni. Wyniki tego badania pokazały, że ekspozycja aksytynibu w osoczu do dwóch razy większa niż stężenia terapeutyczne spodziewane po podaniu dawki 5 mg, nie powodowała klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT.

#### Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność aksytynibu 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 aksytynib (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 aksytynib 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 aksytynibu 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**

<b>Punkt końcowy / Badana populacja</b>	<b>Aksytynib</b>	<b>Sorafenib</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Całkowita ITT</b>	<b>n = 361</b>	<b>n = 362</b>		
PFS <sup>a,b</sup> mediana, miesiące (95% CI)	6,8 (6,4, 8,3)	4,7 (4,6, 6,3)	0,67 (0,56, 0,81)	<0,0001 <sup>c</sup>
OS <sup>d</sup> mediana, miesiące (95% CI)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	NS
ORR <sup>b,e</sup> % (95% CI)	19,4 (15,4, 23,9)	9,4 (6,6, 12,9)	2,06 <sup>f</sup> (1,41, 3,00)	0,0001 <sup>g</sup>
<b>Podgrupa wcześniej leczona sunitynibem</b>	<b>n = 194</b>	<b>n = 195</b>		
PFS <sup>a,b</sup> mediana, miesiące (95% CI)	4,8 (4,5, 6,4)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,58, 0,94)	0,0063 <sup>h</sup>
OS <sup>d</sup> mediana, miesiące (95% CI)	15,2 (12,8, 18,3)	16,5 (13,7, 19,2)	1,00 (0,78, 1,27)	NS
ORR <sup>b,e</sup> % (95% CI)	11,3 (7,2, 16,7)	7,7 (4,4, 12,4)	1,48 <sup>f</sup> (0,79, 2,75)	NS
<b>Podgrupa wcześniej leczona cytokiną</b>	<b>n = 126</b>	<b>n = 125</b>		
PFS <sup>a,b</sup> mediana, miesiące (95% CI)	12,1 (10,1, 13,9)	6,5 (6,4, 8,3)	0,52 (0,38, 0,72)	<0,0001 <sup>h</sup>
OS <sup>d</sup> mediana, miesiące (95% CI)	29,4 (24,5, NE)	27,8 (23,1, 34,5)	0,81 (0,56, 1,19)	NS
ORR <sup>b,e</sup> % (95% CI)	32,5 (24,5, 41,5)	13,6 (8,1, 20,9)	2,39 <sup>f</sup> (1,43-3,99)	0,0002 <sup>i</sup>

CI=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 (nieznamienne statystycznie); ORR=Objective response rate (współczynnik obiektywnej odpowiedzi); OS=Overall survival (przeżycie całkowite); PFS=Progression-free survival (przeżycie bez progresji choroby)

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

<sup>b</sup> Oceniane w niezależnej analizie radiologicznej, według RECIST.

<sup>c</sup> Jednostronna wartość p w teście log-rank leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG i uprzedniej terapii.

<sup>d</sup> Data zakończenia gromadzenia danych: 1 listopad 2011.

<sup>e</sup> Data zakończenia gromadzenia danych: 31 sierpień 2010.

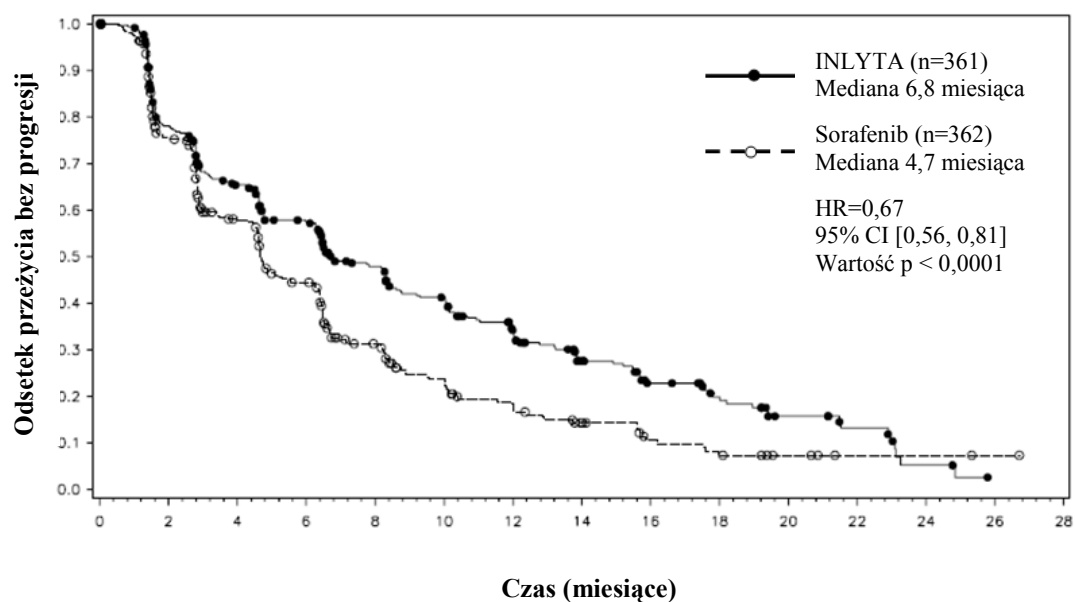
<sup>f</sup> Współczynnik ryzyka jest stosowany dla ORR. Współczynnik ryzyka >1 wskazywał większe prawdopodobieństwo odpowiedzi w ramieniu aksytynibu; współczynnik ryzyka <1 wskazywał większe prawdopodobieństwo odpowiedzi w ramieniu sorafenibu.

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

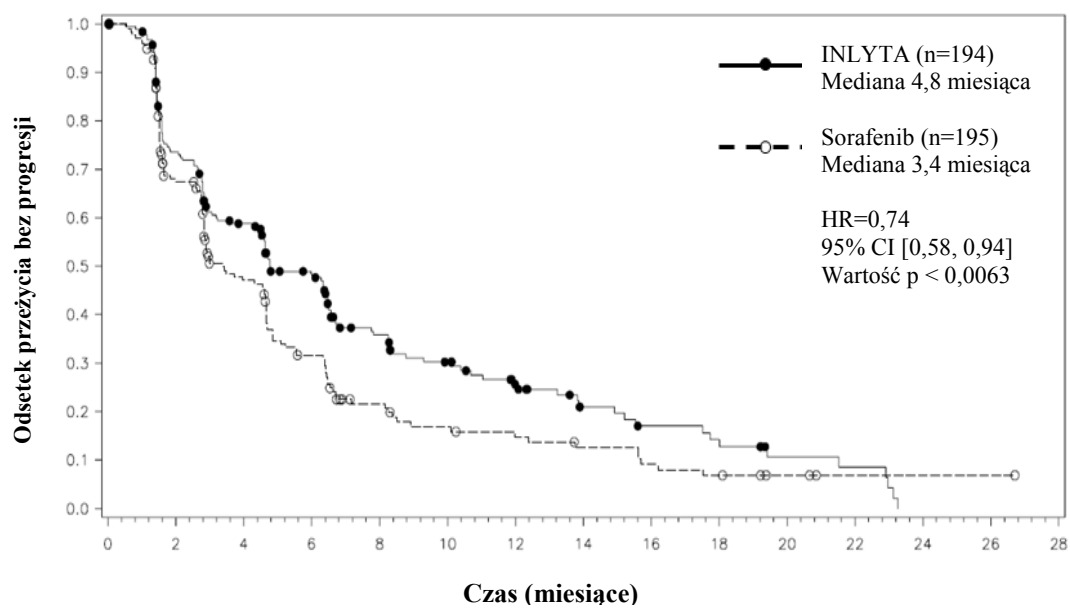
<sup>h</sup> Jednostronna wartość p w teście log-rank leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG.

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

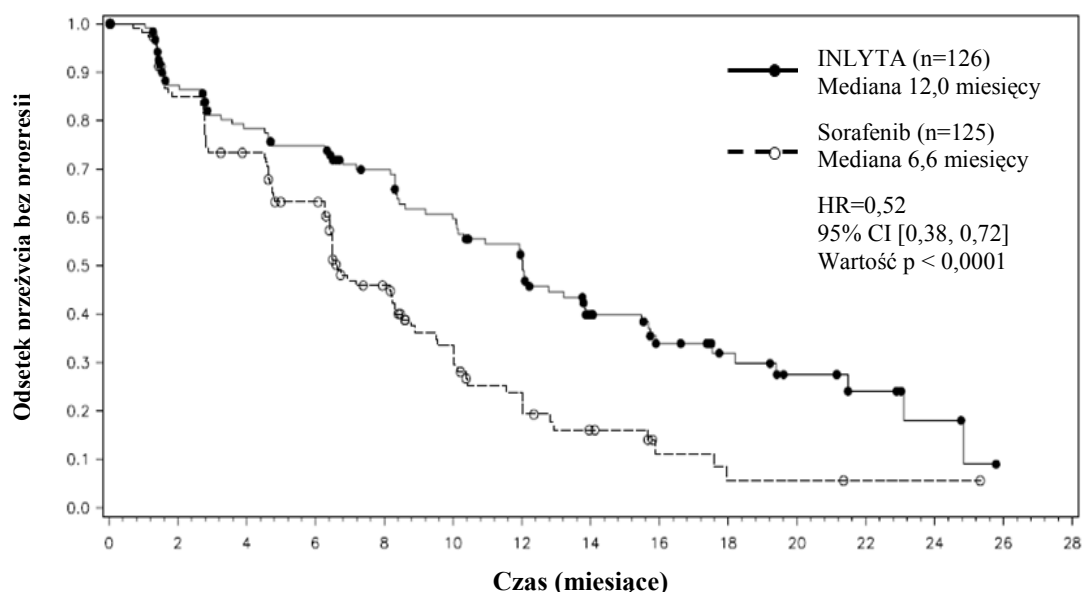
Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w niezależnej ocenie dla całkowitej populacji



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  $\alpha_1$ -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  
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**

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

Butelka HDPE z żelazem krzemionkowym jako środek osuszający z zamknięciem z polipropylenu zawierająca 180 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 Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/777/001  
EU/1/12/777/002  
EU/1/12/777/003

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

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

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

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inlyta 3 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg aksytynibu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu:*

Każda tabletki powlekana zawiera 35,3 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Czerwona, okrągła tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „3 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 aktyynybu 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 krwi. Następnie, stosując te same kryteria, u pacjentów tolerujących aktyynyb 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 aktyynybem i (lub) zmniejszenia dawki produktu (patrz punkt 4.4). Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki aktyynybu, 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 aktyynybu z silnymi inhibitorami CYP3A4/5 może powodować zwiększenie stężeń aktyynybu 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 aktyynybu 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 aksytynibu u dzieci i młodzieży < 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Aksytynib 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 aksytynib 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 aksytynibem zgodnie z poniższymi informacjami.

#### Nadciśnienie tętnicze

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, nadciśnienie tętnicze zgłaszano bardzo często (patrz punkt 4.8). Mediana czasu wystąpienia nadciśnienia tętniczego (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi > 150 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi > 100 mmHg) przypadła na pierwszy miesiąc leczenia aksytynibem. Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi obserwowano już 4 dni od rozpoczęcia leczenia aksytynibem.

Przed rozpoczęciem podawania aksytynibu 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 aksytynibu należy zmniejszyć. U pacjentów, u których rozwinie się ciężkie nadciśnienie tętnicze, należy czasowo odstawić aksytynib i, gdy wartości ciśnienia tętniczego ulegną normalizacji, ponownie rozpocząć jego podawanie w mniejszej dawce. Po odstawieniu aksytynibu 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 (patrz poniżej), należy rozważyć wykonanie diagnostycznego rezonansu magnetycznego mózgu.

#### Zaburzenia czynności tarczycy

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy oraz bardzo rzadko – nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem stosowania aksytynibu 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 aksytynibu zgłaszano tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe (w tym przemijający napad niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu oraz zamknięcie tętnicy siatkówki) (patrz punkt 4.8).

Aksytynib należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na ryzyko lub z dodatnim wywiadem w kierunku wyżej wymienionych chorób. Aksytynibu 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 aksytynibu zgłaszano żylne epizody zatorowe i zakrzepowe (w tym zatorowość płucną, zakrzepicę żył głębokich oraz zamknięcie i (lub) zakrzepicę żyły siatkówki) (patrz punkt 4.8).

Aksytynib należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na ryzyko lub z dodatnim wywiadem w kierunku takich epizodów. Aksytynibu 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 aksytynibem może wystąpić zwiększenie stężenia hemoglobiny lub hematokrytu, odzwierciedlające zwiększenie masy krwinek czerwonych (patrz punkt 4.8, Polycytemia). Zwiększenie masy krwinek czerwonych może zwiększać ryzyko zdarzeń zatorowych i zakrzepowych.

Przed rozpoczęciem stosowania aksytynibu 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 aksytynibu zgłaszano epizody krwotoczne (patrz punkt 4.8).

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

#### Perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki

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

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

#### Powikłania gojenia ran

Nie prowadzono formalnych badań, dotyczących wpływu aksytynibu na gojenie ran.

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

#### Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

W badaniach klinicznych aksytynibu zgłaszano przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, 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 łagodne 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 aksytynibem. Bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii aksytynibem u pacjentów, którzy przebyli wcześniej PRES, nie jest znane.

### Białkomocz

W badaniach klinicznych aktytynibu zgłaszano białkomocz, w tym stopnia 3. (patrz punkt 4.8).

Zaleca się monitorowanie białkomoczu przed rozpoczęciem stosowania aktytynibu i okresowo w czasie leczenia. U pacjentów, u których rozwinie się umiarkowany lub ciężki białkomocz, należy zmniejszyć dawkę lub okresowo przerwać leczenie aktytynibem (patrz punkt 4.2).

### Reakcje niepożądane dotyczące wątroby

W kontrolowanym badaniu klinicznym aktytynibu 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 aktytynib w dawce początkowej 20 mg dwa razy na dobę (4 razy większą niż zalecana dawka początkowa).

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

### Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych aktytynibu systemowa ekspozycja na aktytynib 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 aktytynibu pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Child-Pugh) (patrz punkt 4.2).

Aktytynibu 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 ( $\geq 65$ lat) oraz rasa

W kontrolowanym badaniu klinicznym aktytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, 34% pacjentów leczonych aktytynibem było w wieku  $\geq 65$  lat. Większość pacjentów należała do rasy kaukaskiej (77%) lub azjatyckiej (21%). Choć nie można wykluczyć większej podatności na rozwój działań niepożądanych u niektórych starszych pacjentów oraz osób rasy azjatyckiej, generalnie nie zaobserwowano zasadniczych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności aktytynibu pomiędzy pacjentami w wieku  $\geq 65$  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).

### Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

## **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, nefazodonom, 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, zmniejszała 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, ryfabutiną, ryfapentyną, fenobarbitalem 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).

### Indukcja CYP1A2 przez palenie tytoniu

CYP1A2 odpowiada za poboczny szlak metabolizmu aktytynibu (<10%). Nie scharakteryzowano w pełni wpływu indukcji CYP1A2 przez palenie tytoniu na farmakokinetykę aktytynibu. W przypadku podawania aktytynibu palaczom należy rozważyć ryzyko zmniejszenia stężeń aktytynibu w osoczu.

### 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 paklitaksellem, 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 glikoproteina-P. Jednakże, nie oczekuje się, że aktytynib będzie hamował glikoproteina-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

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących aktytynib były tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe, żylny epizody zatorowe i zakrzepowe, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok mózgowy i krwioplucie), perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki, przełom nadciśnieniowy i zespół tylnej odwracalnej encefalopatii. Ryzyko to, wraz z działaniami, które należy podjąć, zostały omówione w punkcie 4.4.

Najczęstsze działania niepożądane ( $\geq 20\%$ ) obserwowane po leczeniu aktytynibem to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, dysfonia, nudności, zmniejszenie apetytu oraz erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą).

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali aktytynib w głównym badaniu klinicznym, dotyczącym leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (patrz punkt 5.1).

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 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 badaniu RCC u pacjentów otrzymujących aksytynib (n=359)**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Kategoria częstości</b>	<b>Działania niepożądane<sup>a</sup></b>	<b>Wszystkich stopni<sup>b</sup> %</b>	<b>Stopnia 3.<sup>b</sup> %</b>	<b>Stopnia 4.<sup>b</sup> %</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość	4,5	0,8	0
		Małopłytkowość	1,7	0,3	0
		Policytemia <sup>c</sup>	1,4	0,3	0
	Niezbyst często	Neutropenia	0,6	0,3	0
		Leukopenia	0,6	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	Niedoczynność tarczycy <sup>c</sup>	20,9	0,3	0
	Często	Nadczynność tarczycy <sup>c</sup>	1,1	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu	38,7	4,7	0,6
	Często	Odwodnienie	7,0	3,6	0,3
		Hiperkaliemia	3,3	1,1	0,3
		Hiperkalcemia	2,8	0	0,3
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy	15,3	0,8	0
		Zawroty głowy	10,0	0,6	0
		Zaburzenia smaku	11,7	0	0
	Niezbyt często	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	0,3	0,3	0
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne	3,6	0	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	43,2	17,0	0,3
		Krwotok <sup>c, d</sup>	21,4	2,8	0,6
	Często	Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe <sup>c, d</sup>	3,9	1,1	2,3
		Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe <sup>c, d</sup>	4,7	1,9	1,4
	Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy	0,6	0,3	0,3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność <sup>d</sup>	18,7	2,8	0,6
		Kaszel	18,7	0,8	0
		Dysfonia	31,8	0	0
	Często	Ból jamy ustnej i gardła	6,4	0	0

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	57,9	11,7	0,3	
		Wymioty	26,5	3,3	0,3	
		Nudności	35,4	3,1	0,3	
		Ból brzucha	15,6	1,9	0,3	
		Zaparcia	22,0	1,4	0	
		Zapalenie jamy ustnej	16,2	1,4	0	
		Ból w nadbrzuszu	10,3	0,8	0	
		Dyspepsja	10,9	0	0	
	Często	Wzdęcie	5,6	0	0	
		Guzki krwawnicze	4,2	0	0	
		Ból języka	3,1	0	0	
		Perforacja przewodu pokarmowego i przetoka <sup>c</sup>	1,7	0,6	0,3	
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia	1,4	0,3	0
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stop)	27,9	5,6	0
Wysypka			13,9	0,3	0	
Suchość skóry			10,0	0	0	
Często		Świąd	7,0	0	0	
		Rumień	2,8	0	0	
		Łysienie	5,0	0	0	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	17,3	1,9	0,6	
		Ból w kończynie	13,9	0,3	0,6	
	Często	Ból mięśni	7,5	0,6	0,3	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Białkomocz	13,4	3,1	0	
	Często	Niewydolność nerek <sup>e</sup>	2,5	1,4	0,3	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie	42,3	12,0	0,6	
		Astenia <sup>d</sup>	22,0	4,7	0,6	
		Zapalenie błon śluzowych	16,7	1,4	0	

Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała	29,0	4,5	0
	Często	Zwiększenie stężenia lipazy	3,6	0,6	0,3
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	3,1	0,6	0
		Zwiększenie stężenia amylazy	2,5	0	0,6
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej	1,9	0,6	0
		Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej	1,9	0,3	0
		Zwiększenie stężenia kreatyniny	3,6	0,3	0
		Zwiększenie stężenia TSH	5,3	0	0

<sup>a</sup> Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z częstością wszystkich zdarzeń danego rodzaju występujących w trakcie leczenia, niezależnie od przyczyny

<sup>b</sup> Kryteria opisujące działania niepożądane National Cancer Institute, wersja 3.0

<sup>c</sup> Patrz punkt: Opis wybranych działań niepożądanych

<sup>d</sup> Zgłaszano przypadki zgonów (stopień 5)

<sup>e</sup> W tym ostra niewydolność nerek

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *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 µU/ml u 32,2% pacjentów otrzymujących aksytynib.

##### *Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe (patrz punkt 4.4)*

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, żylne zatorowe i zakrzepowe działania niepożądane zgłoszono u 3,9% pacjentów otrzymujących aksytynib, 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 aksytynib. U jednego pacjenta (0,3%) otrzymującego aksytynib zgłoszono zatorowość płucną prowadzącą do zgonu.

##### *Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe (patrz punkt 4.4)*

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

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

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

*Krwotok* (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu 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 aksytynib. Do krwotocznych działań niepożądanych u pacjentów leczonych aksytynibem należały: krwawienie z nosa (7,8%), krwimocz (3,6%), krwioplucie (2,5%), krwotok z odbytu (2,2%), krwawienie z dziąseł (1,1%), krwotok z żołądka (0,6%), krwotok mózgowy (0,3%) oraz krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (0,3%). Krwotoczne działania niepożądane stopnia  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . zgłoszono u 0,5% pacjentów.

*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%).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **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: L01XE17.

#### Mechanizm działania

Aksytynib 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 aksytynib silnie hamuje proliferację i przeżycie komórek śródbłónka, zależne od VEGF. W naczyniach krwionośnych obcogatunkowo przeszczepionego guza aksytynib 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 aksytynibu (5 mg) bez lub wraz z 400 mg ketokonazolu przez 7 dni. Wyniki tego badania pokazały, że ekspozycja aksytynibu w osoczu do dwóch razy większa niż stężenia terapeutyczne spodziewane po podaniu dawki 5 mg, nie powodowała klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT.

#### Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność aksytynibu 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 aksytynib (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 aksytynib 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 aksytynibu 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**

<b>Punkt końcowy / Badana populacja</b>	<b>Aksytynib</b>	<b>Sorafenib</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Całkowita ITT</b>	<b>n = 361</b>	<b>n = 362</b>		
PFS <sup>a,b</sup> mediana, miesiące (95% CI)	6,8 (6,4, 8,3)	4,7 (4,6, 6,3)	0,67 (0,56, 0,81)	<0,0001 <sup>c</sup>
OS <sup>d</sup> mediana, miesiące (95% CI)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	NS
ORR <sup>b,e</sup> % (95% CI)	19,4 (15,4, 23,9)	9,4 (6,6, 12,9)	2,06 <sup>f</sup> (1,41, 3,00)	0,0001 <sup>g</sup>
<b>Podgrupa wcześniej leczona sunitynibem</b>	<b>n = 194</b>	<b>n = 195</b>		
PFS <sup>a,b</sup> mediana, miesiące (95% CI)	4,8 (4,5, 6,4)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,58, 0,94)	0,0063 <sup>h</sup>
OS <sup>d</sup> mediana, miesiące (95% CI)	15,2 (12,8, 18,3)	16,5 (13,7, 19,2)	1,00 (0,78, 1,27)	NS
ORR <sup>b,e</sup> % (95% CI)	11,3 (7,2, 16,7)	7,7 (4,4, 12,4)	1,48 <sup>f</sup> (0,79, 2,75)	NS
<b>Podgrupa wcześniej leczona cytokiną</b>	<b>n = 126</b>	<b>n = 125</b>		
PFS <sup>a,b</sup> mediana, miesiące (95% CI)	12,1 (10,1, 13,9)	6,5 (6,4, 8,3)	0,52 (0,38, 0,72)	<0,0001 <sup>h</sup>
OS <sup>d</sup> mediana, miesiące (95% CI)	29,4 (24,5, NE)	27,8 (23,1, 34,5)	0,81 (0,56, 1,19)	NS
ORR <sup>b,e</sup> % (95% CI)	32,5 (24,5, 41,5)	13,6 (8,1, 20,9)	2,39 <sup>f</sup> (1,43-3,99)	0,0002 <sup>i</sup>

CI=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 (nieznamienne statystycznie); ORR=Objective response rate (współczynnik obiektywnej odpowiedzi); OS=Overall survival (przeżycie całkowite); PFS=Progression-free survival (przeżycie bez progresji choroby)

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

<sup>b</sup> Oceniane w niezależnej analizie radiologicznej, według RECIST.

<sup>c</sup> Jednostronna wartość p w teście log-rank leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG i uprzedniej terapii.

<sup>d</sup> Data zakończenia gromadzenia danych: 1 listopad 2011.

<sup>e</sup> Data zakończenia gromadzenia danych: 31 sierpień 2010.

<sup>f</sup> 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.

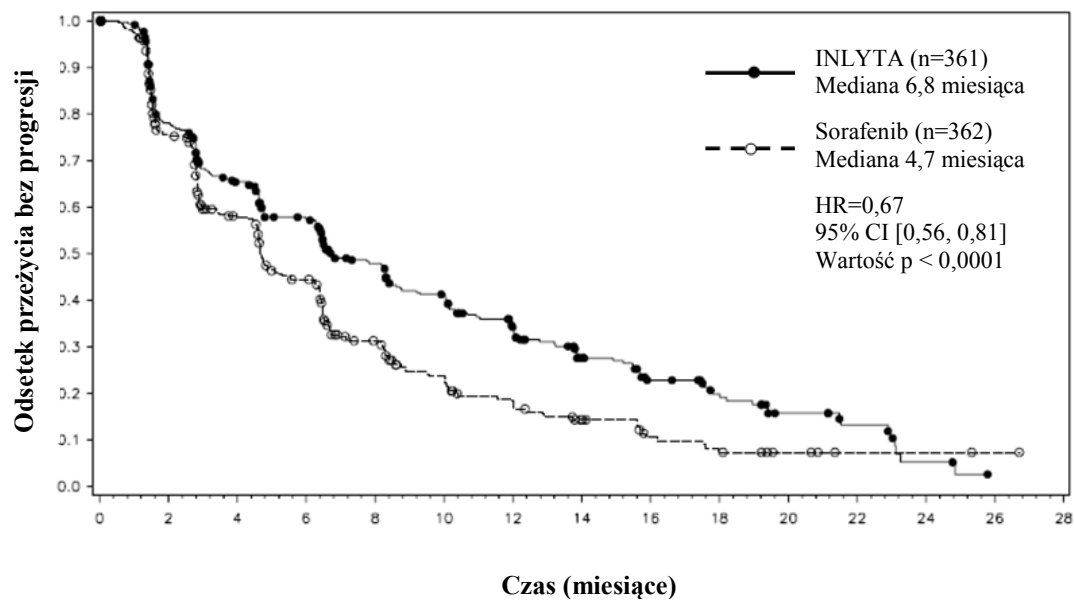
<sup>g</sup> Jednostronna wartość p w teście Cochran-Mantel-Haenszel leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG i uprzedniej terapii.

<sup>h</sup> Jednostronna wartość p w teście log-rank leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG.

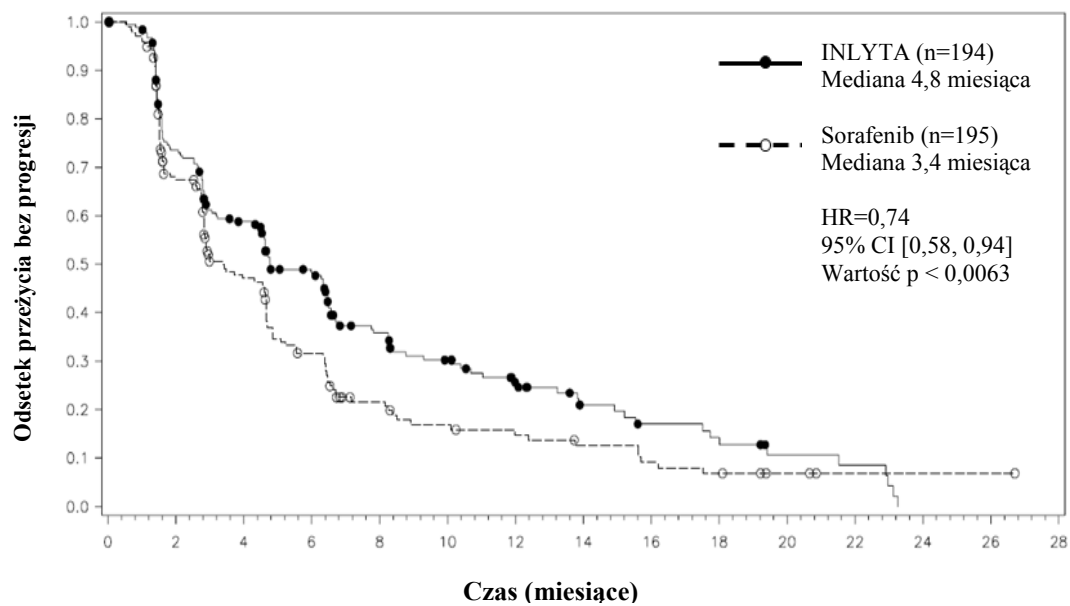
<sup>i</sup> Jednostronna wartość p w teście Cochran-Mantel-Haenszel leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG.



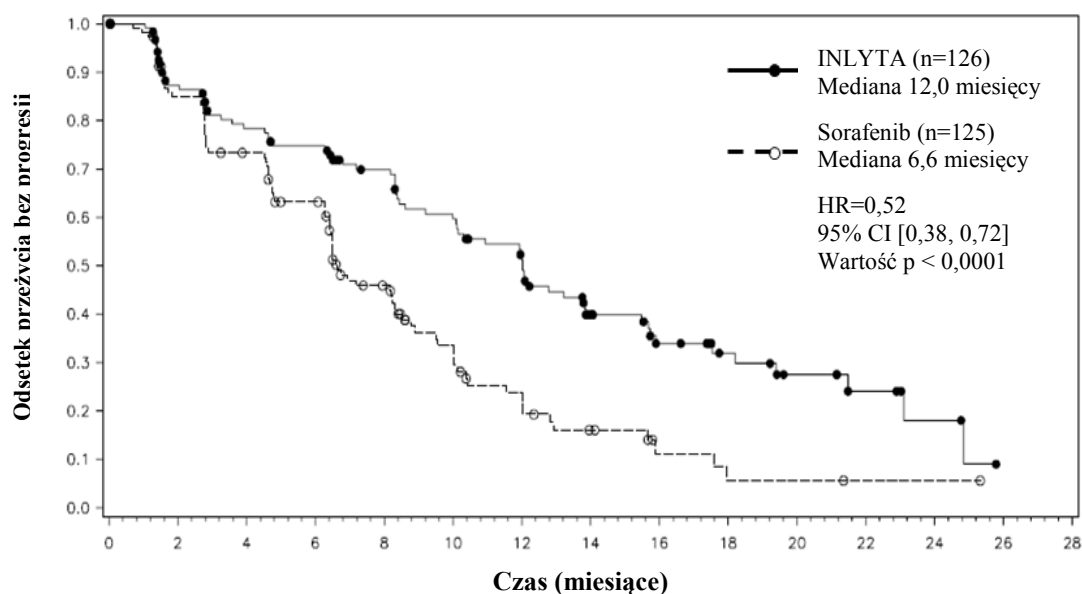
Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w niezależnej ocenie dla całkowitej populacji



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  $\alpha_1$ -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 aktytynybu 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  
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**

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

Butelka HDPE z żelazem 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 Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/777/007  
EU/1/12/777/008  
EU/1/12/777/009

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

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

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

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inlyta 5 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg aksytynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 58,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Czerwona, trójkątna tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „5 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 aktyynybu 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 krwi. Następnie, stosując te same kryteria, u pacjentów tolerujących aktyynyb 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 aktyynybem i (lub) zmniejszenia dawki produktu (patrz punkt 4.4). Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki aktyynybu, 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 aktyynybu z silnymi inhibitorami CYP3A4/5 może powodować zwiększenie stężeń aktyynybu 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 aktyynybu 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 aksytynibu u dzieci i młodzieży < 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Aksytynib 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 aksytynib 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 aksytynibem zgodnie z poniższymi informacjami.

#### Nadciśnienie tętnicze

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, nadciśnienie tętnicze zgłaszano bardzo często (patrz punkt 4.8). Mediana czasu wystąpienia nadciśnienia tętniczego (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi > 150 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi > 100 mmHg) przypadła na pierwszy miesiąc leczenia aksytynibem. Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi obserwowano już 4 dni od rozpoczęcia leczenia aksytynibem.

Przed rozpoczęciem podawania aksytynibu 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 aksytynibu należy zmniejszyć. U pacjentów, u których rozwinie się ciężkie nadciśnienie tętnicze, należy czasowo odstawić aksytynib i, gdy wartości ciśnienia tętniczego ulegną normalizacji, ponownie rozpocząć jego podawanie w mniejszej dawce. Po odstawieniu aksytynibu 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 (patrz poniżej), należy rozważyć wykonanie diagnostycznego rezonansu magnetycznego mózgu.

#### Zaburzenia czynności tarczycy

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy oraz bardzo rzadko – nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem stosowania aksytynibu 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 aksytynibu zgłaszano tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe (w tym przemijający napad niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu oraz zamknięcie tętnicy siatkówki) (patrz punkt 4.8).



Aksytynib należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na ryzyko lub z dodatnim wywiadem w kierunku wyżej wymienionych chorób. Aksytynibu 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 aksytynibu zgłaszano żylne epizody zatorowe i zakrzepowe (w tym zatorowość płucną, zakrzepicę żył głębokich oraz zamknięcie i (lub) zakrzepicę żyły siatkówki) (patrz punkt 4.8).

Aksytynib należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na ryzyko lub z dodatnim wywiadem w kierunku takich epizodów. Aksytynibu 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 aksytynibem 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 aksytynibu 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 aksytynibu zgłaszano epizody krwotoczne (patrz punkt 4.8).

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

#### Perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki

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

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

#### Powikłania gojenia ran

Nie prowadzono formalnych badań, dotyczących wpływu aksytynibu na gojenie ran.

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

#### Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

W badaniach klinicznych aksytynibu zgłaszano przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, 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 łagodne 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 aksytynibem. Bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii aksytynibem u pacjentów, którzy przebyli wcześniej PRES, nie jest znane.

### Białkomocz

W badaniach klinicznych aksytynibu zgłaszano białkomocz, w tym stopnia 3. (patrz punkt 4.8).

Zaleca się monitorowanie białkomoczu przed rozpoczęciem stosowania aksytynibu i okresowo w czasie leczenia. U pacjentów, u których rozwinie się umiarkowany lub ciężki białkomocz, należy zmniejszyć dawkę lub okresowo przerwać leczenie aksytynibem (patrz punkt 4.2).

### 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 ( $\geq 65$ lat) oraz rasa

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

### Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z danych *in vitro* wynika, że aktytytib 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 aktytytibu. Jednoczesne podawanie aktytytibu z silnymi inhibitorami CYP3A4/5 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, erytromycyną, atazanawirem, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem i telitromycyną) może zwiększać stężenia aktytytibu w osoczu. Grejpfrut może także zwiększać stężenia aktytytibu 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 aktytytibu (patrz punkt 4.2).

##### Inhibitory CYP1A2 i CYP2C19

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

##### Induktory CYP3A4/5

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

Jednoczesne podawanie aktytytibu z silnymi induktorami CYP3A4/5 (np. ryfampicyną, deksametazonem, fenytoiną, karbamazepiną, ryfabutyną, ryfapentyną, fenobarbitem oraz dziurawcem zwyczajnym *Hypericum perforatum*) może zmniejszać stężenia aktytytibu 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 aktytytibu (patrz punkt 4.2).

##### Indukcja CYP1A2 przez palenie tytoniu

CYP1A2 odpowiada za poboczny szlak metabolizmu aktytytibu (<10%). Nie scharakteryzowano w pełni wpływu indukcji CYP1A2 przez palenie tytoniu na farmakokinetykę aktytytibu. W przypadku podawania aktytytibu palaczom należy rozważyć ryzyko zmniejszenia stężeń aktytytibu w osoczu.

##### Badania *in vitro* inhibicji i indukcji CYP i UGT

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

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

Badania *in vitro* wskazywały także, że aktytytib może potencjalnie hamować CYP2C8. Jednakże, jednoczesne podawanie aktytytibu z paklitakselem, 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 aktytytib nie indukuje CYP1A1, CYP1A2 lub CYP3A4/5. Dlatego nie oczekuje się, że jednoczesne stosowanie aktytytibu będzie

zmniejszać stężenia w osoczu jednocześnie podawanych substratów CYP1A1, CYP1A2 lub CYP3A4/5 *in vivo*.

#### Badania *in vitro* z glikoproteiną-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

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących aktytynib były tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe, żylnie epizody zatorowe i zakrzepowe, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok mózgowy i krwioplucie), perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki, przełom nadciśnieniowy i zespół tylnej odwracalnej encefalopatii. Ryzyko to, wraz z działaniami, które należy podjąć, zostały omówione w punkcie 4.4.

Najczęstsze działania niepożądane ( $\geq 20\%$ ) obserwowane po leczeniu aktytynibem to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, dysfonia, nudności, zmniejszenie apetytu oraz erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali aktytynib w głównym badaniu klinicznym, dotyczącym leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (patrz punkt 5.1).

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 aksytynibu jest za mała, aby wykryć działania niepożądane występujące rzadko i bardzo rzadko.

Kategorie przypisano na podstawie bezwzględnych częstości danych z 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 badaniu RCC u pacjentów otrzymujących aksytynib (n=359)**

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane <sup>a</sup>	Wszystkich stopni <sup>b</sup> %	Stopnia 3. <sup>b</sup> %	Stopnia 4. <sup>b</sup> %
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość	4,5	0,8	0
		Małopłytkowość	1,7	0,3	0
		Policytemia <sup>c</sup>	1,4	0,3	0
	Niezbyst często	Neutropenia	0,6	0,3	0
		Leukopenia	0,6	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	Niedoczynność tarczycy <sup>c</sup>	20,9	0,3	0
	Często	Nadczynność tarczycy <sup>c</sup>	1,1	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu	38,7	4,7	0,6
	Często	Odwodnienie	7,0	3,6	0,3
		Hiperkaliemia	3,3	1,1	0,3
		Hiperkalcemia	2,8	0	0,3
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy	15,3	0,8	0
		Zawroty głowy	10,0	0,6	0
		Zaburzenia smaku	11,7	0	0
	Niezbyt często	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	0,3	0,3	0
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne	3,6	0	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	43,2	17,0	0,3
		Krwotok <sup>c, d</sup>	21,4	2,8	0,6
	Często	Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe <sup>c, d</sup>	3,9	1,1	2,3
		Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe <sup>c, d</sup>	4,7	1,9	1,4
	Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy	0,6	0,3	0,3

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność <sup>d</sup>	18,7	2,8	0,6	
		Kaszel	18,7	0,8	0	
		Dysfonia	31,8	0	0	
	Często	Ból jamy ustnej i gardła	6,4	0	0	
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	57,9	11,7	0,3	
		Wymioty	26,5	3,3	0,3	
		Nudności	35,4	3,1	0,3	
		Ból brzucha	15,6	1,9	0,3	
		Zaparcia	22,0	1,4	0	
		Zapalenie jamy ustnej	16,2	1,4	0	
		Ból w nadbrzuszu	10,3	0,8	0	
		Dyspepsja	10,9	0	0	
	Często	Wzdęcie	5,6	0	0	
		Guzki krwawnicze	4,2	0	0	
		Ból języka	3,1	0	0	
		Perforacja przewodu pokarmowego i przetoka <sup>c</sup>	1,7	0,6	0,3	
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia	1,4	0,3	0
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stop)	27,9	5,6	0
Wysypka			13,9	0,3	0	
Suchość skóry			10,0	0	0	
Często		Świąd	7,0	0	0	
		Rumień	2,8	0	0	
		Łysienie	5,0	0	0	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	17,3	1,9	0,6	
		Ból w kończynie	13,9	0,3	0,6	
	Często	Ból mięśni	7,5	0,6	0,3	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Białkomocz	13,4	3,1	0	
	Często	Niewydolność nerek <sup>e</sup>	2,5	1,4	0,3	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie	42,3	12,0	0,6	
		Astenia <sup>d</sup>	22,0	4,7	0,6	
		Zapalenie błon śluzowych	16,7	1,4	0	

Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała	29,0	4,5	0
	Często	Zwiększenie stężenia lipazy	3,6	0,6	0,3
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	3,1	0,6	0
		Zwiększenie stężenia amylazy	2,5	0	0,6
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej	1,9	0,6	0
		Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej	1,9	0,3	0
		Zwiększenie stężenia kreatyniny	3,6	0,3	0
		Zwiększenie stężenia TSH	5,3	0	0

<sup>a</sup> Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z częstością wszystkich zdarzeń danego rodzaju występujących w trakcie leczenia, niezależnie od przyczyny

<sup>b</sup> Kryteria opisujące działania niepożądane National Cancer Institute, wersja 3.0

<sup>c</sup> Patrz punkt: Opis wybranych działań niepożądanych

<sup>d</sup> Zgłaszano przypadki zgonów (stopień 5)

<sup>e</sup> W tym ostra niewydolność nerek

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *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 µU/ml u 32,2% pacjentów otrzymujących aksytynib.

##### *Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe (patrz punkt 4.4)*

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, żylne zatorowe i zakrzepowe działania niepożądane zgłoszono u 3,9% pacjentów otrzymujących aksytynib, 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 aksytynib. U jednego pacjenta (0,3%) otrzymującego aksytynib zgłoszono zatorowość płucną prowadzącą do zgonu.

##### *Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe (patrz punkt 4.4)*

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

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

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

*Krwotok* (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu 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 aksytynib. Do krwotocznych działań niepożądanych u pacjentów leczonych aksytynibem należały: krwawienie z nosa (7,8%), krwimocz (3,6%), krwioplucie (2,5%), krwotok z odbytu (2,2%), krwawienie z dziąseł (1,1%), krwotok z żołądka (0,6%), krwotok mózgowy (0,3%) oraz krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (0,3%). Krwotoczne działania niepożądane stopnia  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . zgłoszono u 0,5% pacjentów.

*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%).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **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: L01XE17.

#### Mechanizm działania

Aksytynib 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 aksytynib silnie hamuje proliferację i przeżycie komórek śródbłónka, zależne od VEGF. W naczyniach krwionośnych obcogatunkowo przeszczepionego guza aksytynib 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 aksytynibu (5 mg) bez lub wraz z 400 mg ketokonazolu przez 7 dni. Wyniki tego badania pokazały, że ekspozycja aksytynibu w osoczu do dwóch razy większa niż stężenia terapeutyczne spodziewane po podaniu dawki 5 mg, nie powodowała klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT.

#### Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność aksytynibu oceniano w randomizowanym, wielośrodkiem 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 aksytynib (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 aksytynib 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 aksytynibu 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**

<b>Punkt końcowy / Badana populacja</b>	<b>Aksytynib</b>	<b>Sorafenib</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Całkowita ITT</b>	<b>n = 361</b>	<b>n = 362</b>		
PFS <sup>a,b</sup> mediana, miesiące (95% CI)	6,8 (6,4, 8,3)	4,7 (4,6, 6,3)	0,67 (0,56, 0,81)	<0,0001 <sup>c</sup>
OS <sup>d</sup> mediana, miesiące (95% CI)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	NS
ORR <sup>b,e</sup> % (95% CI)	19,4 (15,4, 23,9)	9,4 (6,6, 12,9)	2,06 <sup>f</sup> (1,41, 3,00)	0,0001 <sup>g</sup>
<b>Podgrupa wcześniej leczona sunitynibem</b>	<b>n = 194</b>	<b>n = 195</b>		
PFS <sup>a,b</sup> mediana, miesiące (95% CI)	4,8 (4,5, 6,4)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,58, 0,94)	0,0063 <sup>h</sup>
OS <sup>d</sup> mediana, miesiące (95% CI)	15,2 (12,8, 18,3)	16,5 (13,7, 19,2)	1,00 (0,78, 1,27)	NS
ORR <sup>b,e</sup> % (95% CI)	11,3 (7,2, 16,7)	7,7 (4,4, 12,4)	1,48 <sup>f</sup> (0,79, 2,75)	NS
<b>Podgrupa wcześniej leczona cytokiną</b>	<b>n = 126</b>	<b>n = 125</b>		
PFS <sup>a,b</sup> mediana, miesiące (95% CI)	12,1 (10,1, 13,9)	6,5 (6,4, 8,3)	0,52 (0,38, 0,72)	<0,0001 <sup>h</sup>
OS <sup>d</sup> mediana, miesiące (95% CI)	29,4 (24,5, NE)	27,8 (23,1, 34,5)	0,81 (0,56, 1,19)	NS
ORR <sup>b,e</sup> % (95% CI)	32,5 (24,5, 41,5)	13,6 (8,1, 20,9)	2,39 <sup>f</sup> (1,43-3,99)	0,0002 <sup>i</sup>

CI=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)

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

<sup>b</sup> Oceniane w niezależnej analizie radiologicznej, według RECIST.

<sup>c</sup> Jednostronna wartość p w teście log-rank leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG i uprzedniej terapii.

<sup>d</sup> Data zakończenia gromadzenia danych: 1 listopad 2011.

<sup>e</sup> Data zakończenia gromadzenia danych: 31 sierpień 2010.

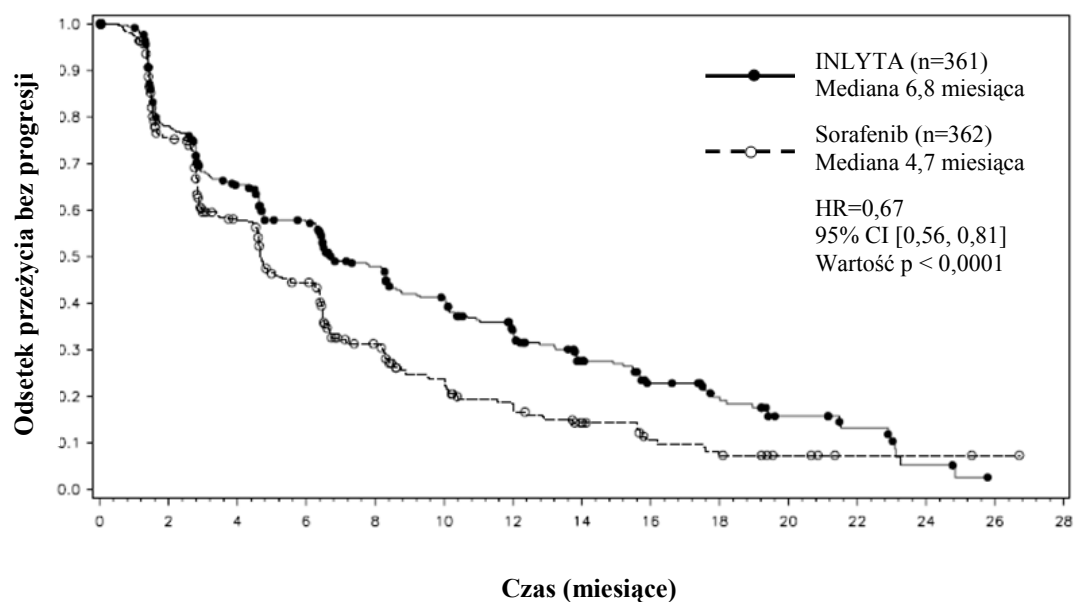
<sup>f</sup> Współczynnik ryzyka jest stosowany dla ORR. Współczynnik ryzyka >1 wskazywał większe prawdopodobieństwo odpowiedzi w ramieniu aksytynibu; współczynnik ryzyka <1 wskazywał większe prawdopodobieństwo odpowiedzi w ramieniu sorafenibu.

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

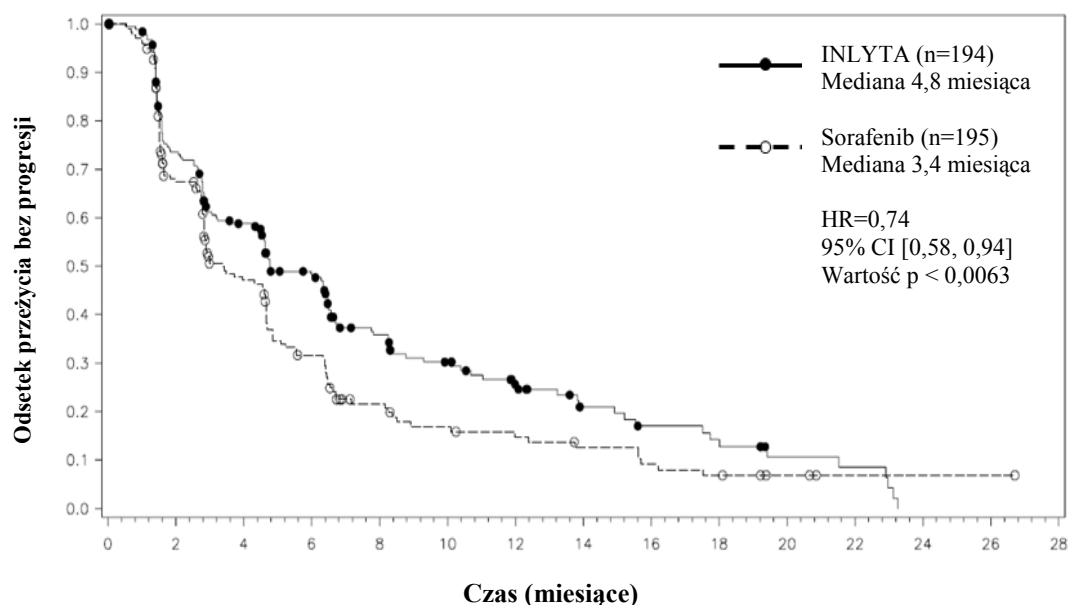
<sup>h</sup> Jednostronna wartość p w teście log-rank leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG.

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

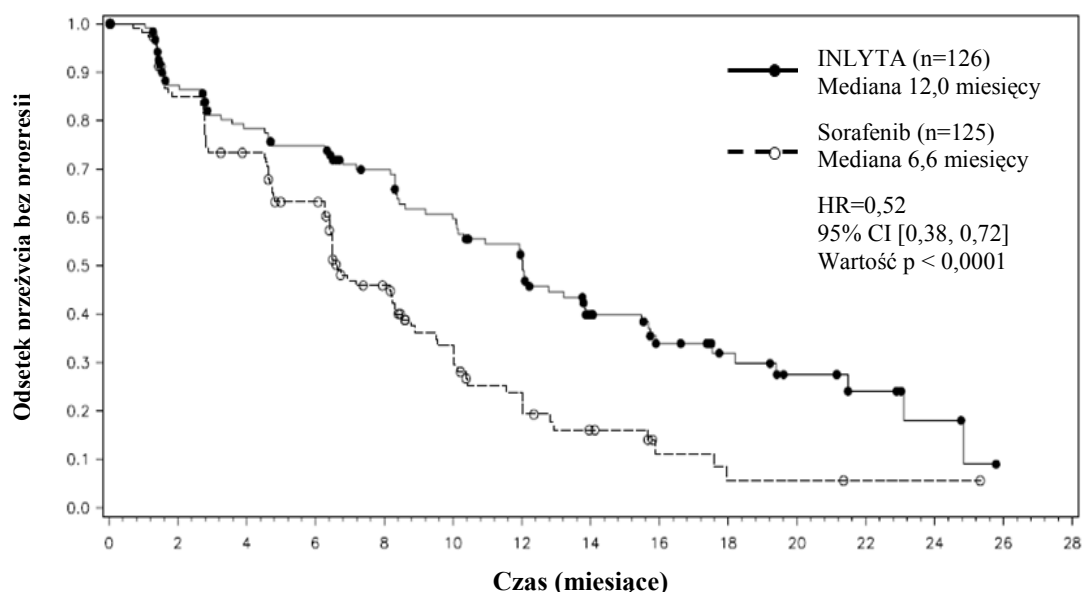
Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w niezależnej ocenie dla całkowitej populacji



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  $\alpha_1$ -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 aktytynybu 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  
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**

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

Butelka HDPE z żelazem 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 Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/777/004  
EU/1/12/777/005  
EU/1/12/777/006

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

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

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

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inlyta 7 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 7 mg aksytynibu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu:*

Każda tabletki powlekana zawiera 82,3 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Czerwona, tabletki powlekana w kształcie rombu 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 aktyynybu 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 krwi. Następnie, stosując te same kryteria, u pacjentów tolerujących aktyynyb 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 aktyynybem i (lub) zmniejszenia dawki produktu (patrz punkt 4.4). Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki aktyynybu, 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 aktyynybu z silnymi inhibitorami CYP3A4/5 może powodować zwiększenie stężeń aktyynybu 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 aktyynybu 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 aktytynibu u dzieci i młodzieży < 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Aktytynib 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 aktytynib 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 aktytynibem zgodnie z poniższymi informacjami.

#### Nadciśnienie tętnicze

W kontrolowanym badaniu klinicznym aktytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, nadciśnienie tętnicze zgłaszano bardzo często (patrz punkt 4.8). 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 (patrz poniżej), należy rozważyć wykonanie diagnostycznego rezonansu magnetycznego mózgu.

#### Zaburzenia czynności tarczycy

W kontrolowanym badaniu klinicznym 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 niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu oraz zamknięcie tętnicy siatkówki) (patrz punkt 4.8).

Aksytynib należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na ryzyko lub z dodatnim wywiadem w kierunku wyżej wymienionych chorób. Aksytynibu 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 aksytynibu zgłaszano żylne epizody zatorowe i zakrzepowe (w tym zatorowość płucną, zakrzepicę żył głębokich oraz zamknięcie i (lub) zakrzepicę żyły siatkówki) (patrz punkt 4.8).

Aksytynib należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na ryzyko lub z dodatnim wywiadem w kierunku takich epizodów. Aksytynibu 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 aksytynibem 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 aksytynibu 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 aksytynibu zgłaszano epizody krwotoczne (patrz punkt 4.8).

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

#### Perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki

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

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

#### Powikłania gojenia ran

Nie prowadzono formalnych badań, dotyczących wpływu aksytynibu na gojenie ran.

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

#### Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

W badaniach klinicznych aksytynibu zgłaszano przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, 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 łagodne 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 aksytynibem. Bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii aksytynibem u pacjentów, którzy przebyli wcześniej PRES, nie jest znane.

### Białkomocz

W badaniach klinicznych aktytynibu zgłaszano białkomocz, w tym stopnia 3. (patrz punkt 4.8).

Zaleca się monitorowanie białkomoczu przed rozpoczęciem stosowania aktytynibu i okresowo w czasie leczenia. U pacjentów, u których rozwinie się umiarkowany lub ciężki białkomocz, należy zmniejszyć dawkę lub okresowo przerwać leczenie aktytynibem (patrz punkt 4.2).

### Reakcje niepożądane dotyczące wątroby

W kontrolowanym badaniu klinicznym aktytynibu 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 aktytynib w dawce początkowej 20 mg dwa razy na dobę (4 razy większą niż zalecana dawka początkowa).

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

### Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych aktytynibu systemowa ekspozycja na aktytynib 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 aktytynibu pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Child-Pugh) (patrz punkt 4.2).

Aktytynibu 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 ( $\geq 65$ lat) oraz rasa

W kontrolowanym badaniu klinicznym aktytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, 34% pacjentów leczonych aktytynibem było w wieku  $\geq 65$  lat. Większość pacjentów należała do rasy kaukaskiej (77%) lub azjatyckiej (21%). Chociaż nie można wykluczyć większej podatności na rozwój działań niepożądanych u niektórych starszych pacjentów oraz osób rasy azjatyckiej, generalnie nie zaobserwowano zasadniczych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności aktytynibu pomiędzy pacjentami w wieku  $\geq 65$  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).

### Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

## **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, nefazodonom, 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, zmniejszała 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, ryfabutiną, ryfapentyną, fenobarbitalem 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).

### Indukcja CYP1A2 przez palenie tytoniu

CYP1A2 odpowiada za poboczny szlak metabolizmu aktytynibu (<10%). Nie scharakteryzowano w pełni wpływu indukcji CYP1A2 przez palenie tytoniu na farmakokinetykę aktytynibu. W przypadku podawania aktytynibu palaczom należy rozważyć ryzyko zmniejszenia stężeń aktytynibu w osoczu.

### 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 paklitaksellem, 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 glikoproteina-P. Jednakże, nie oczekuje się, że aktytynib będzie hamował glikoproteina-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

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących aktytynib były tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe, żylny epizody zatorowe i zakrzepowe, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok mózgowy i krwioplucie), perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki, przełom nadciśnieniowy i zespół tylnej odwracalnej encefalopatii. Ryzyko to, wraz z działaniami, które należy podjąć, zostały omówione w punkcie 4.4.

Najczęstsze działania niepożądane ( $\geq 20\%$ ) obserwowane po leczeniu aktytynibem to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, dysfonia, nudności, zmniejszenie apetytu oraz erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą).

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali aktytynib w głównym badaniu klinicznym, dotyczącym leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (patrz punkt 5.1).

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 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 badaniu RCC u pacjentów otrzymujących aktytynib (n=359)**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Kategoria częstości</b>	<b>Działania niepożądane<sup>a</sup></b>	<b>Wszystkich stopni<sup>b</sup> %</b>	<b>Stopnia 3.<sup>b</sup> %</b>	<b>Stopnia 4.<sup>b</sup> %</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość	4,5	0,8	0
		Małopłytkowość	1,7	0,3	0
		Policytemia <sup>c</sup>	1,4	0,3	0
	Niezbyst często	Neutropenia	0,6	0,3	0
		Leukopenia	0,6	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	Niedoczynność tarczycy <sup>c</sup>	20,9	0,3	0
	Często	Nadczynność tarczycy <sup>c</sup>	1,1	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu	38,7	4,7	0,6
	Często	Odwodnienie	7,0	3,6	0,3
		Hiperkaliemia	3,3	1,1	0,3
		Hiperkalcemia	2,8	0	0,3
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy	15,3	0,8	0
		Zawroty głowy	10,0	0,6	0
		Zaburzenia smaku	11,7	0	0
	Niezbyt często	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	0,3	0,3	0
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne	3,6	0	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	43,2	17,0	0,3
		Krwotok <sup>c, d</sup>	21,4	2,8	0,6
	Często	Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe <sup>c, d</sup>	3,9	1,1	2,3
		Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe <sup>c, d</sup>	4,7	1,9	1,4
	Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy	0,6	0,3	0,3

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność <sup>d</sup>	18,7	2,8	0,6
		Kaszel	18,7	0,8	0
		Dysfonia	31,8	0	0
	Często	Ból jamy ustnej i gardła	6,4	0	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	57,9	11,7	0,3
		Wymioty	26,5	3,3	0,3
		Nudności	35,4	3,1	0,3
		Ból brzucha	15,6	1,9	0,3
		Zaparcia	22,0	1,4	0
		Zapalenie jamy ustnej	16,2	1,4	0
		Ból w nadbrzuszu	10,3	0,8	0
		Dyspepsja	10,9	0	0
	Często	Wzdęcie	5,6	0	0
		Guzki krwawnicze	4,2	0	0
		Ból języka	3,1	0	0
		Perforacja przewodu pokarmowego i przetoka <sup>c</sup>	1,7	0,6	0,3
		Hiperbilirubinemia	1,4	0,3	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia	1,4	0,3	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stop)	27,9	5,6	0
		Wysypka	13,9	0,3	0
		Suchość skóry	10,0	0	0
	Często	Świąd	7,0	0	0
		Rumień	2,8	0	0
		Łysienie	5,0	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	17,3	1,9	0,6
		Ból w kończynie	13,9	0,3	0,6
	Często	Ból mięśni	7,5	0,6	0,3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Białkomocz	13,4	3,1	0
	Często	Niewydolność nerek <sup>e</sup>	2,5	1,4	0,3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie	42,3	12,0	0,6
		Astenia <sup>d</sup>	22,0	4,7	0,6
		Zapalenie błon śluzowych	16,7	1,4	0



Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała	29,0	4,5	0
	Często	Zwiększenie stężenia lipazy	3,6	0,6	0,3
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	3,1	0,6	0
		Zwiększenie stężenia amylazy	2,5	0	0,6
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej	1,9	0,6	0
		Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej	1,9	0,3	0
		Zwiększenie stężenia kreatyniny	3,6	0,3	0
		Zwiększenie stężenia TSH	5,3	0	0

<sup>a</sup> Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z częstością wszystkich zdarzeń danego rodzaju występujących w trakcie leczenia, niezależnie od przyczyny

<sup>b</sup> Kryteria opisujące działania niepożądane National Cancer Institute, wersja 3.0

<sup>c</sup> Patrz punkt: Opis wybranych działań niepożądanych

<sup>d</sup> Zgłaszano przypadki zgonów (stopień 5)

<sup>e</sup> W tym ostra niewydolność nerek

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *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 µU/ml u 32,2% pacjentów otrzymujących aksytynib.

##### *Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe (patrz punkt 4.4)*

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, żylne zatorowe i zakrzepowe działania niepożądane zgłoszono u 3,9% pacjentów otrzymujących aksytynib, 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 aksytynib. U jednego pacjenta (0,3%) otrzymującego aksytynib zgłoszono zatorowość płucną prowadzącą do zgonu.

##### *Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe (patrz punkt 4.4)*

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

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

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

*Krwotok* (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu 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 aksytynib. Do krwotocznych działań niepożądanych u pacjentów leczonych aksytynibem należały: krwawienie z nosa (7,8%), krwimocz (3,6%), krwioplucie (2,5%), krwotok z odbytu (2,2%), krwawienie z dziąseł (1,1%), krwotok z żołądka (0,6%), krwotok mózgowy (0,3%) oraz krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (0,3%). Krwotoczne działania niepożądane stopnia  $\geq 3$ . 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  $\geq 3$ . zgłoszono u 0,5% pacjentów.

*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%).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **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: L01XE17.

#### Mechanizm działania

Aksytynib 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 aksytynib silnie hamuje proliferację i przeżycie komórek śródbłónka, zależne od VEGF. W naczyniach krwionośnych obcogatunkowo przeszczepionego guza aksytynib 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 aksytynibu (5 mg) bez lub wraz z 400 mg ketokonazolu przez 7 dni. Wyniki tego badania pokazały, że ekspozycja aksytynibu w osoczu do dwóch razy większa niż stężenia terapeutyczne spodziewane po podaniu dawki 5 mg, nie powodowała klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT.

#### Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność aksytynibu oceniano w randomizowanym, wielośrodkiem 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 aksytynib (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 aksytynib 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 aksytynibu 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**

<b>Punkt końcowy / Badana populacja</b>	<b>Aksytynib</b>	<b>Sorafenib</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Całkowita ITT</b>	<b>n = 361</b>	<b>n = 362</b>		
PFS <sup>a,b</sup> mediana, miesiące (95% CI)	6,8 (6,4, 8,3)	4,7 (4,6, 6,3)	0,67 (0,56, 0,81)	<0,0001 <sup>c</sup>
OS <sup>d</sup> mediana, miesiące (95% CI)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	NS
ORR <sup>b,e</sup> % (95% CI)	19,4 (15,4, 23,9)	9,4 (6,6, 12,9)	2,06 <sup>f</sup> (1,41, 3,00)	0,0001 <sup>g</sup>
<b>Podgrupa wcześniej leczona sunitynibem</b>	<b>n = 194</b>	<b>n = 195</b>		
PFS <sup>a,b</sup> mediana, miesiące (95% CI)	4,8 (4,5, 6,4)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,58, 0,94)	0,0063 <sup>h</sup>
OS <sup>d</sup> mediana, miesiące (95% CI)	15,2 (12,8, 18,3)	16,5 (13,7, 19,2)	1,00 (0,78, 1,27)	NS
ORR <sup>b,e</sup> % (95% CI)	11,3 (7,2, 16,7)	7,7 (4,4, 12,4)	1,48 <sup>f</sup> (0,79, 2,75)	NS
<b>Podgrupa wcześniej leczona cytokiną</b>	<b>n = 126</b>	<b>n = 125</b>		
PFS <sup>a,b</sup> mediana, miesiące (95% CI)	12,1 (10,1, 13,9)	6,5 (6,4, 8,3)	0,52 (0,38, 0,72)	<0,0001 <sup>h</sup>
OS <sup>d</sup> mediana, miesiące (95% CI)	29,4 (24,5, NE)	27,8 (23,1, 34,5)	0,81 (0,56, 1,19)	NS
ORR <sup>b,e</sup> % (95% CI)	32,5 (24,5, 41,5)	13,6 (8,1, 20,9)	2,39 <sup>f</sup> (1,43-3,99)	0,0002 <sup>i</sup>

CI=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)

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

<sup>b</sup> Oceniane w niezależnej analizie radiologicznej, według RECIST.

<sup>c</sup> Jednostronna wartość p w teście log-rank leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG i uprzedniej terapii.

<sup>d</sup> Data zakończenia gromadzenia danych: 1 listopad 2011.

<sup>e</sup> Data zakończenia gromadzenia danych: 31 sierpień 2010.

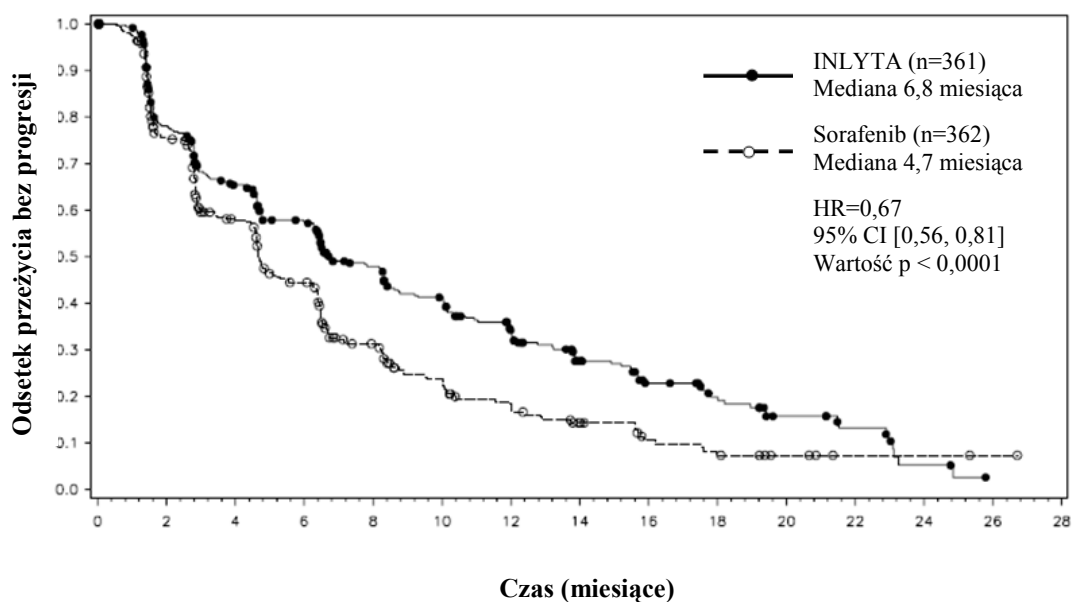
<sup>f</sup> Współczynnik ryzyka jest stosowany dla ORR. Współczynnik ryzyka >1 wskazywał większe prawdopodobieństwo odpowiedzi w ramieniu aksytynibu; współczynnik ryzyka <1 wskazywał większe prawdopodobieństwo odpowiedzi w ramieniu sorafenibu.

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

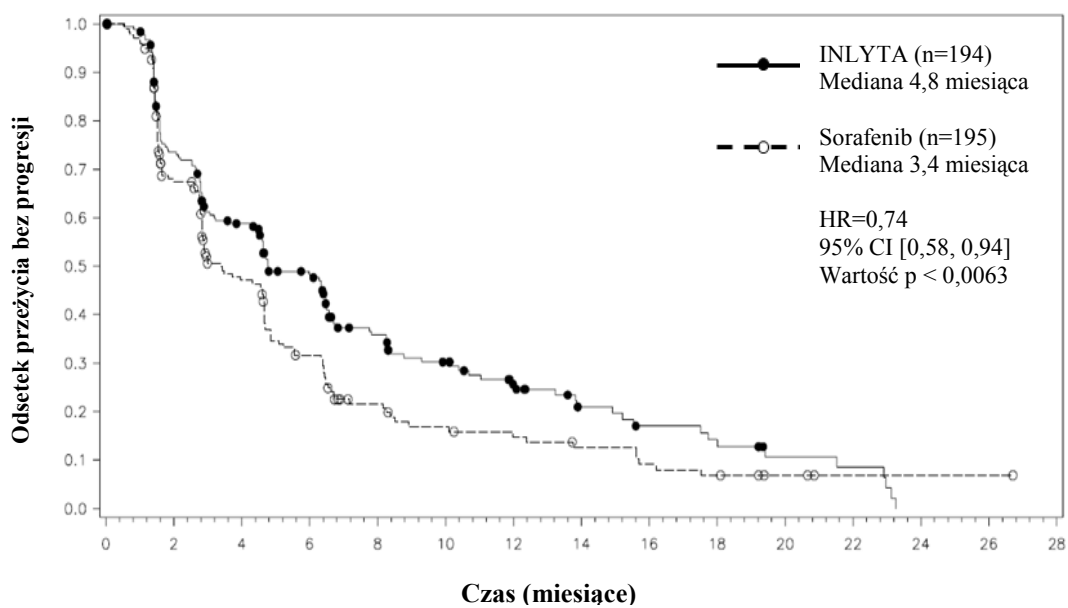
<sup>h</sup> Jednostronna wartość p w teście log-rank leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG.

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

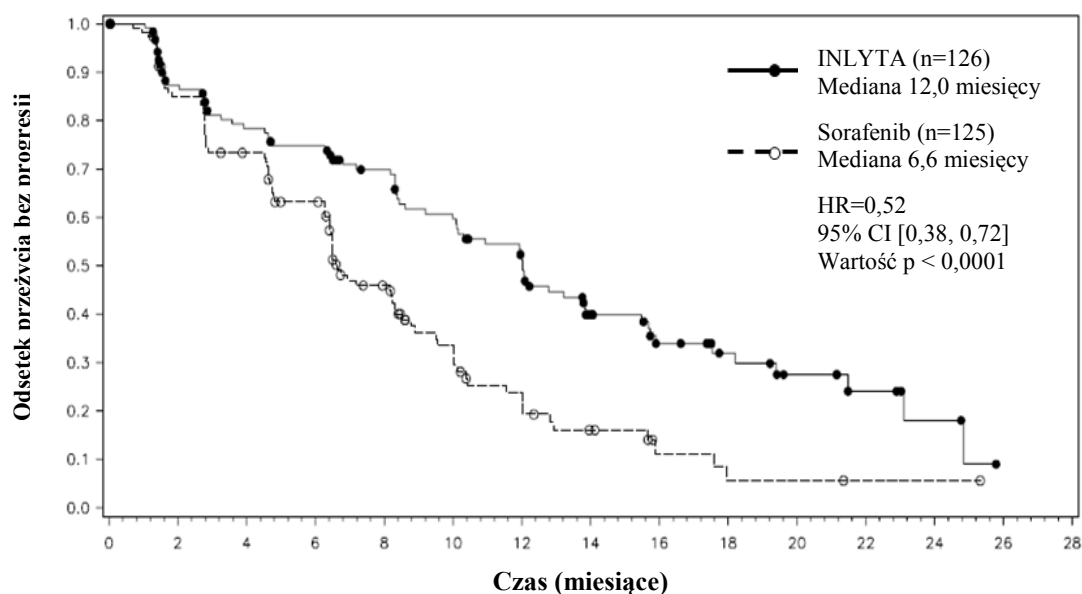
Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w niezależnej ocenie dla całkowitej populacji



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  $\alpha_1$ -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  
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**

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

Butelka HDPE z żelazem 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 Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
D-79090 Freiburg  
Niemcy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE 1 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Inlyta 1 mg tabletki powlekane  
aksytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg aksytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/777/001	28 tabletek
EU/1/12/777/002	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Inlyta 1 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**BUTELKA ZAWIERAJĄCA TABLETKI POWLEKANE 1 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Inlyta 1 mg tabletki powlekane  
aksytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg aksytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

180 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**



**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/777/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Inlyta 1 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER ZAWIERAJĄCY TABLETKI POWLEKANE 1 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Inlyta 1 mg tabletki powlekane  
aksytynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE 3 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Inlyta 3 mg tabletki powlekane  
aksytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg aksytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/777/007	28 tabletek
EU/1/12/777/008	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Inlyta 3 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**BUTELKA ZAWIERAJĄCA TABLETKI POWLEKANE 3 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Inlyta 3 mg tabletki powlekane  
aksytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg aksytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/777/009

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Inlyta 3 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER ZAWIERAJĄCY TABLETKI POWLEKANE 3 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Inlyta 3 mg tabletki powlekane  
aksytynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE 5 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Inlyta 5 mg tabletki powlekane  
aksytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg aksytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**



**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/777/004	28 tabletek
EU/1/12/777/005	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Inlyta 5 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**BUTELKA ZAWIERAJĄCA TABLETKI POWLEKANE 5 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Inlyta 5 mg tabletki powlekane  
aksytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg aksytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/777/006

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Inlyta 5 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER ZAWIERAJĄCY TABLETKI POWLEKANE 5 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Inlyta 5 mg tabletki powlekane  
aksytynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE 7 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Inlyta 7 mg tabletki powlekane  
aksytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 7 mg aksytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek  
56 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/777/010	28 tabletek
EU/1/12/777/011	56 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Inlyta 7 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**BUTELKA ZAWIERAJĄCA TABLETKI POWLEKANE 7 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Inlyta 7 mg tabletki powlekane  
aksytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 7 mg aksytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/777/012

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Inlyta 7 mg



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER ZAWIERAJĄCY TABLETKI POWLEKANE 7 MG**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Inlyta 7 mg tabletki powlekane  
aksytynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Inlyta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Inlyta
3. Jak stosować lek Inlyta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Inlyta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Inlyta i w jakim celu się go stosuje

Inlyta jest lekiem zawierającym substancję czynną aksytynib. Aksytynib zmniejsza dopływ krwi do nowotworu i spowalnia jego rozrost.

Lek Inlyta jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerki (zaawansowany rak nerkowokomórkowy) u dorosłych, jeżeli inny lek (nazywany sunitynibem lub cytokiną) przestał hamować rozwój choroby.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu, w jaki działa lek lub dlaczego ten lek został przepisany, należy zwrócić się do lekarza.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Inlyta

##### Kiedy nie przyjmować leku Inlyta

Jeśli pacjent ma uczulenie na aksytynib lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeżeli pacjent uważa, że może być uczulony, należy poradzić się lekarza.

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

**Przed rozpoczęciem stosowania leku Inlyta należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:**

- **jeżeli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie krwi**  
Inlyta może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi. Ważne jest, aby zmierzyć ciśnienie tętnicze krwi przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku oraz regularnie w trakcie jego stosowania. Jeżeli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie tętnicze), może zaistnieć konieczność przyjmowania leków zmniejszających ciśnienie tętnicze krwi. Lekarz prowadzący powinien się upewnić, że ciśnienie tętnicze pacjenta jest prawidłowo kontrolowane przed rozpoczęciem przyjmowania leku Inlyta oraz w trakcie jego stosowania.
- **jeśli u pacjenta występują problemy z gruczołem tarczycy**  
Inlyta może powodować problemy z gruczołem tarczycy. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent łatwo się męczy, zazwyczaj jest mu zimniej niż innym ludziom lub występuje obniżenie głosu podczas stosowania leku. Lekarz powinien sprawdzić czynność tarczycy przed rozpoczęciem przyjmowania leku Inlyta oraz regularnie w trakcie jego stosowania. Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia lekiem Inlyta lub w trakcie leczenia gruczoł tarczycy nie wytwarza wystarczającej ilości hormonu, pacjent powinien być leczony zastępczym hormonem tarczycy.
- **jeżeli u pacjenta ostatnio występowały problemy z zakrzepami krwi w żyłach i tętnicach (rodzaje naczyń krwionośnych), w tym udar mózgu, zawał serca, zator lub zakrzepica**  
Należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną i skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeżeli podczas przyjmowania leku wystąpią takie objawy, jak ból lub ucisk w klatce piersiowej; ból ramion, pleców, karku lub szczęki; duszność; drętwienie lub osłabienie jednej strony ciała; utrudniona mowa; ból głowy; zaburzenia widzenia lub zawroty głowy.
- **jeśli u pacjenta występują krwawienia**  
Inlyta może zwiększać ryzyko krwawienia. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta w trakcie leczenia tym lekiem wystąpi krwawienie, wykrztuszenie krwi lub krwawa płwocina.
- **jeżeli podczas leczenia wystąpi ciężki ból żołądka (brzucha) lub ból żołądka, który nie ustępuje**  
Inlyta może zwiększać ryzyko przedziurawienia żołądka lub jelita, albo powstania przetoki (nieprawidłowego połączenia jednej jamy ciała z drugą jamą ciała lub skórą). Należy powiedzieć lekarzowi o ciężkim bólu brzucha podczas leczenia tym lekiem.
- **jeżeli pacjent ma zostać poddany zabiegowi chirurgicznemu lub jeżeli ma niewyleczoną ranę**  
Lekarz powinien przerwać stosowanie leku Inlyta na co najmniej 24 godziny przed operacją, ponieważ Inlyta może wpływać na gojenie rany. Leczenie tym lekiem należy wznowić po zagojeniu rany.
- **jeżeli podczas leczenia wystąpią takie objawy, jak ból głowy, dezorientacja, drgawki lub zaburzenia widzenia z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi**  
Należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną i skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Mogą to być objawy rzadko występującego neurologicznego działania niepożądanego zwanego zespołem tylnej odwracalnej encefalopatii.
- **jeśli pacjent ma problemy z wątrobą**  
Lekarz powinien zlecić wykonanie badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby przed rozpoczęciem przyjmowania leku Inlyta oraz w trakcie jego stosowania.

## Dzieci i młodzież

Lek Inlyta nie jest zalecany u osób poniżej 18 lat. Lek ten nie był badany w grupie dzieci i młodzieży.

## Inlyta a inne leki

Niektóre leki mogą wpływać na lek Inlyta lub Inlyta może wpływać na niektóre leki. Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym o lekach wydawanych bez recepty, witaminach i lekach ziołowych. Leki wymienione w tej ulotce mogą nie być jedynymi, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem Inlyta.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych leku Inlyta:

- ketokonazol lub itrakonazol - leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- klarytromycyna, erytromycyna lub telitromycyna - antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- atazanawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir lub sakwinawir - leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV/AIDS;
- nefazodon - lek stosowany w leczeniu depresji.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku Inlyta:

- ryfampicyna, ryfabutyna lub ryfapentyna - leki stosowane w leczeniu gruźlicy;
- deksametazon - lek steroidowy stosowany w wielu stanach, w tym w ciężkich chorobach;
- fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital - leki przeciwpadaczkowe stosowane w celu zatrzymania napadu drgawek;
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) - lek roślinny stosowany w leczeniu depresji.

W trakcie leczenia lekiem Inlyta, **nie należy** stosować wyżej wymienionych leków. Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Lekarz prowadzący może zmienić dawkę tych leków, dawkę leku Inlyta lub zmienić lek na inny.

Inlyta może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych związanych z teofiliną, lekiem stosowanym w leczeniu astmy lub innych chorób płuc.

## Stosowanie leku Inlyta z jedzeniem i pićciem

Lek ten można przyjmować zarówno z jedzeniem, jak i bez jedzenia.

Nie należy przyjmować tego leku z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym, ponieważ może to zwiększyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

## Ciąża i karmienie piersią

- Inlyta może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko lub dziecko karmione piersią.
- Nie przyjmować tego leku w ciąży. Przed przyjęciem leku należy porozmawiać z lekarzem, jeżeli pacjentka jest w ciąży lub może zajść w ciążę.
- Należy stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas przyjmowania leku Inlyta oraz przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki tego leku, w celu zapobiegnięcia zajścia w ciążę.

- Nie karmić piersią w trakcie leczenia lekiem Inlyta. Jeżeli pacjentka karmi piersią należy porozmawiać z lekarzem, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie leku Inlyta.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku wystąpienia zawrotów głowy i (lub) zmęczenia podczas leczenia lekiem Inlyta, należy zachować szczególną ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Inlyta zawiera laktozę (cukier mleczny)**

Jeżeli pacjent został poinformowany przez lekarza o występującej nietolerancji niektórych cukrów, przed przyjęciem leku należy skontaktować się z lekarzem.

## **3. Jak stosować lek Inlyta**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zalecana dawka wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Następnie lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć dawkę leku w zależności od tolerancji leczenia lekiem Inlyta.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, z jedzeniem lub bez jedzenia. Dawki leku Inlyta należy przyjmować w odstępie około 12 godzin.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Inlyta**

Jeżeli przypadkowo pacjent przyjmie za dużo tabletek lub większą niż zalecana dawkę, należy jak najszybciej poradzić się lekarza. Jeżeli to możliwe należy pokazać lekarzowi opakowanie leku lub tę ulotkę. Pacjent może wymagać opieki medycznej.

### **Pominięcie przyjęcia leku Inlyta**

Należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

### **Przerwanie przyjmowania leku Inlyta**

Jeżeli pacjent nie może przyjmować leku zgodnie z zaleceniami lekarza lub jeżeli pacjent uważa, że lek nie jest mu dłużej potrzebny, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeżeli wystąpi którykolwiek z niżej wymienionych ciężkich działań niepożądanych (patrz również punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Inlyta”):**

- **zakrzepy krwi w żyłach i tętnicach (rodzaje naczyń krwionośnych), w tym udar mózgu, zawał serca, zator lub zakrzepica.** Należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną i skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeżeli w trakcie przyjmowania leku wystąpią takie objawy, jak ból lub ucisk w klatce piersiowej, ból ramion, pleców, karku lub szczęki, duszność, drętwienie lub osłabienie jednej strony ciała, utrudniona mowa, ból głowy, zaburzenia widzenia lub zawroty głowy.
- **krwawienie.** Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów lub wystąpi ciężkie krwawienie w trakcie leczenia lekiem Inlyta: czarne smołowate stolce, wykrztuszanie krwi lub krwawa płwocina albo zmiany świadomości.
- **przedziurawienie żołądka lub jelita, albo powstanie przetoki (nieprawidłowego połączenia jednej jamy ciała z drugą jamą ciała lub skórą).** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta występuje ciężki ból brzucha.
- **ciężkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (przełom nadciśnieniowy).** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta występuje bardzo wysokie ciśnienie tętnicze krwi, ciężki ból głowy lub ciężki ból w klatce piersiowej.
- **odwracalny obrzęk mózgu (zespół tylnej odwrotalnej encefalopatii).** Należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną i skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak ból głowy, dezorientacja, drgawki lub zaburzenia widzenia z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi.

Inne działania niepożądane leku Inlyta mogą obejmować:

#### **Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)**

- wysokie ciśnienie tętnicze krwi lub zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi
- biegunka, nudności lub wymioty, ból żołądka, niestrawność, ból jamy ustnej, języka lub gardła, zaparcia
- duszność, kaszel, chrypka
- brak energii, uczucie osłabienia lub zmęczenia
- niedoczynność gruczołu tarczycy (może być wykryta w badaniu krwi)
- zaczerwienienie i obrzęk palców dłoni lub stóp (zespół ręka-stopą), wysypka skórna, suchość skóry
- ból stawów, ból dłoni lub stóp
- utrata apetytu
- białko w moczu (może być wykryte w badaniu krwi)
- utrata masy ciała
- ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku lub utrata smaku

#### **Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 osoby na 10)**

- odwodnienie (utrata płynów ciała)
- niewydolność nerek
- wzdęcie z oddawaniem gazów, hemoroidy, krwawienie z dziąseł, krwawienie z odbytu, uczucie palenia lub pieczenia w jamie ustnej
- nadczynność gruczołu tarczycy (może być wykryta w badaniu krwi)
- ból gardła lub nosa oraz podrażnienie gardła
- ból mięśni

- krwawienie z nosa
- świąd skóry, zaczerwienienie skóry, wypadanie włosów
- dzwonienie w uszach (szumy uszne)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (może być wykryte w badaniu krwi)
- zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek, które biorą udział w krzepnięciu krwi) (może być wykryte w badaniu krwi)
- obecność czerwonych krwinek w moczu (może być wykryta w badaniu moczu)
- zmiany stężenia różnych substancji i (lub) enzymów we krwi (mogą być wykryte w badaniu krwi)
- zwiększenie liczby czerwonych krwinek (może być wykryte w badaniu krwi)

#### **Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 osoby na 100)**

- przetoka (nieprawidłowe połączenie jednej jamy ciała z drugą jamą ciała lub skórą)
- zmniejszenie liczby białych krwinek (może być wykryte w badaniu krwi)

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Inlyta**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze lub butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania leku.

Nie stosować, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub występują na nim oznaki próby otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera Inlyta**

- Substancją czynną leku jest aksytynib. Tabletki powlekane leku Inlyta dostępne są w różnych mocach.  
Inlyta 1 mg: każda tabletką zawiera 1 mg aksytynibu.  
Inlyta 3 mg: każda tabletką zawiera 3 mg aksytynibu.  
Inlyta 5 mg: każda tabletką zawiera 5 mg aksytynibu.  
Inlyta 7 mg: każda tabletką zawiera 7 mg aksytynibu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), triacetyna (E1518), żelaza tlenek czerwony (E172).



## **Jak wygląda Inlyta i co zawiera opakowanie**

Inlyta tabletki powlekane 1 mg są czerwone, owalne i mają wytłoczony napis „Pfizer” na jednej stronie i „1 XNB” na drugiej stronie. Inlyta 1 mg jest dostępna w butelkach zawierających 180 tabletek i w opakowaniach zawierających blistry: 28 tabletek i 56 tabletek.

Inlyta tabletki powlekane 3 mg są czerwone, okrągłe i mają wytłoczony napis „Pfizer” na jednej stronie i „3 XNB” na drugiej stronie. Inlyta 3 mg jest dostępna w butelkach zawierających 60 tabletek i w opakowaniach zawierających blistry: 28 tabletek i 56 tabletek.

Inlyta tabletki powlekane 5 mg są czerwone, trójkątne i mają wytłoczony napis „Pfizer” na jednej stronie i „5 XNB” na drugiej stronie. Inlyta 5 mg jest dostępna w butelkach zawierających 60 tabletek i w opakowaniach zawierających blistry: 28 tabletek i 56 tabletek.

Inlyta tabletki powlekane 7 mg są czerwone, w kształcie rombu i mają wytłoczony napis „Pfizer” na jednej stronie i „7 XNB” na drugiej stronie. Inlyta 7 mg jest dostępna w butelkach zawierających 60 tabletek i w opakowaniach zawierających blistry: 28 tabletek i 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **Podmiot odpowiedzialny**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

## **Wytwórca**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**Belgique/ België /Belgien**  
Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká republika**  
Pfizer s.r.o.  
Tel.: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel.: +36-1-488-37-00

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Malta**  
V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel. +356 21220174

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055 51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: +372 6 405 328

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer S.L.  
Tél: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**Nederland**

Pfizer BV  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z.o.o  
Tel.:+48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel.: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550-52000

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.