

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inlyta 1 mg potahované tablety  
Inlyta 3 mg potahované tablety  
Inlyta 5 mg potahované tablety  
Inlyta 7 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Inlyta 1 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje axitinibum 1 mg.

#### Inlyta 3 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje axitinibum 3 mg.

#### Inlyta 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje axitinibum 5 mg.

#### Inlyta 7 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje axitinibum 7 mg.

#### Pomocné látky se známým účinkem

#### Inlyta 1 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 33,6 mg monohydrátu laktosy

#### Inlyta 3 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 35,3 mg monohydrátu laktosy

#### Inlyta 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 58,8 mg monohydrátu laktosy

#### Inlyta 7 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 82,3 mg monohydrátu laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

#### Inlyta 1 mg potahované tablety

Červená potahovaná tableta oválného tvaru s vyraženým nápisem “Pfizer” na jedné straně a “1 XNB” na druhé straně.

#### Inlyta 3 mg potahované tablety

Červená potahovaná tableta kulatého tvaru s vyraženým nápisem “Pfizer” na jedné straně a “3 XNB” na druhé straně.

#### Inlyta 5 mg potahované tablety

Červená potahovaná tableta trojúhelníkového tvaru s vyraženým nápisem “Pfizer” na jedné straně a “5 XNB” na druhé straně.

### Inlyta 7 mg potahované tablety

Červená potahovaná tableta tvaru kosočtverce s vyraženým nápisem “Pfizer” na jedné straně a “7 XNB” na druhé straně.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Inlyta je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem (RCC) po selhání předchozí léčby sunitinibem nebo cytokinou.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba přípravkem Inlyta má být vedena lékařem se zkušenostmi s podáváním protinádorové terapie.

#### Dávkování

Doporučená dávka axitinibu je 5 mg dvakrát denně.

Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud se nevykytne netolerovatelná toxicita, kterou nelze zvládnout souběžně podávanými léčivými přípravky nebo úpravou dávky.

Pokud pacient zvrací nebo vynechá dávku, nemá se podávat dodatečná dávka. Další předepsaná dávka se má vzít v obvyklou dobu.

#### Úprava dávky

Zvýšení nebo snížení dávky se doporučuje na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti.

Pacientům, kteří snášejí zahajovací dávku axitinibu 5 mg dvakrát denně bez nežádoucích účinků > stupně 2 (t.j. bez závažných nežádoucích účinků podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky [CTCAE] verze 3.0) dva po sobě následující týdny, lze zvýšit dávku na 7 mg dvakrát denně, pokud není krevní tlak pacienta vyšší než 150/90 mmHg nebo pokud není pacient léčen antihypertenzními léky. Dále může být za použití stejných kritérií pacientům, kteří snášejí dávku 7 mg dvakrát denně, zvýšena dávka na maximální dávku 10 mg dvakrát denně.

Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné nebo trvalé vysazení axitinibu a/nebo snížení dávky axitinibu (viz bod 4.4). Pokud je nutné snížení dávky, může být dávka axitinibu snížena na 3 mg dvakrát denně a dále na 2 mg dvakrát denně.

Úprava dávky není nutná z důvodu věku, rasy, pohlaví nebo tělesné hmotnosti pacienta.

#### *Souběžně podávané silné inhibitory CYP3A4/5*

Souběžné podávání axitinibu se silnými inhibitory CYP3A4/5 může zvýšit plazmatickou koncentraci axitinibu (viz bod 4.5). Doporučuje se, aby byl souběžně podáván alternativní léčivý přípravek s žádným nebo minimálním potenciálem pro inhibici CYP3A4/5.

Přestože úprava dávky axitinibu nebyla u pacientů léčených silnými inhibitory CYP3A4/5 sledována, pokud musí být silný inhibitor CYP3A4/5 souběžně podáván, doporučuje se snížení dávky axitinibu přibližně na polovinu (např. zahajovací dávka má být snížena z 5 mg dvakrát denně na 2 mg dvakrát denně). Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné nebo trvalé vysazení axitinibu (viz bod 4.4). Pokud je souběžné podávání silného inhibitoru ukončeno, je nutno zvážit návrat k dávce axitinibu používané před zahájením podávání silného inhibitoru CYP3A4/5 (viz bod 4.5).

#### *Souběžně podávané silné induktory CYP3A4/5*

Souběžné podávání axitinibu se silnými induktory CYP3A4/5 může snížit plazmatickou koncentraci axitinibu (viz bod 4.5). Doporučuje se, aby byl souběžně podáván alternativní léčivý přípravek s žádným nebo minimálním potenciálem pro indukci CYP3A4/5.

Přestože úprava dávky axitinibu nebyla u pacientů léčených silnými induktory CYP3A4/5 sledována, pokud musí být silný induktor CYP3A4/5 souběžně podáván, doporučuje se postupné zvyšování dávky axitinibu. Bylo hlášeno, že k maximální indukci při podávání vysokých dávek silných induktorů CYP3A4/5 dochází v průběhu jednoho týdne léčby induktory. Pokud je dávka axitinibu zvýšena, má být pacient pečlivě monitorován z hlediska toxicity. Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné nebo trvalé vysazení a/nebo snížení dávky axitinibu (viz bod 4.4). Pokud je souběžné podávání silného induktoru ukončeno, je nutno se okamžitě vrátit k dávce axitinibu používané před zahájením podávání silného induktoru CYP3A4/5 (viz bod 4.5).

#### Zvláštní populace

*Starší osoby (≥ 65 let):* Není nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

*Porucha funkce ledvin:* Není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). Nejsou k dispozici prakticky žádné údaje týkající se léčby axitinibem u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min.

*Porucha funkce jater:* Při podávání axitinibu pacientům s lehkou poruchou jater (Child-Pugh třída A) není nutná úprava dávky. Pokud je axitinib podáván pacientům se středně těžkou poruchou jater (Child-Pugh třída B), doporučuje se snížení dávky (např. zahajovací dávka by měla být snížena z 5 mg dvakrát denně na 2 mg dvakrát denně). Axitinib nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) a u této populace se nemá používat (viz body 4.4 a 5.2).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Inlyta u dětí a dospívajících ve věku < 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Axitinib se užívá perorálně. Tablety se užívají dvakrát denně v přibližně 12hodinovém odstupu, s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Mají se spolknout celé a zapít sklenicí vody.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na axitinib nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Specifické bezpečnostní příhody je nutno sledovat před zahájením podávání axitinibu a pravidelně v průběhu jeho podávání, jak je uvedeno níže.

#### Příhody srdečního selhání

V klinických studiích s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny příhody srdečního selhání (včetně srdečního selhání, městnavého srdečního selhání, kardiopulmonálního selhání, dysfunkce levé komory, snížené ejekční frakce a selhání pravé komory) (viz bod 4.8).

Známky a příznaky srdečního selhání je třeba během léčby axitinibem pravidelně sledovat. Léčba příhod srdečního selhání může vyžadovat dočasné nebo trvalé vysazení a/nebo snížení dávky axitinibu.

#### Hypertenze

V klinických studiích s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byla velmi často hlášena hypertenze (viz bod 4.8).

V kontrolované klinické studii byla střední doba nástupu hypertenze (systolický krevní tlak > 150 mmHg nebo diastolický krevní tlak > 100 mmHg) v průběhu prvního měsíce po zahájení léčby axitinibem a zvýšení krevního tlaku bylo zjištěno dokonce již po 4 dnech po zahájení léčby axitinibem.

Před zahájením podávání axitinibu má být dobře kontrolován krevní tlak. U pacienta má být monitorována hypertenze a léčena standardními antihypertenzivy. V případě hypertenze přetrvávající navzdory podávání antihypertenzních léčivých přípravků má být dávka axitinibu snížena. U pacientů, u kterých se vyvine závažná hypertenze, přerušte dočasně podávání axitinibu a až bude pacient normotenzní, znovu zahajte léčbu s nižší dávkou. Při přerušení podávání axitinibu mají být pacienti léčení antihypertenzními přípravky monitorováni pro možnou hypotenzi (viz bod 4.2).

V případě závažné nebo přetrvávající arteriální hypertenze a symptomů ukazujících na syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) (viz níže), je nutno zvážit diagnostické zobrazení mozku magnetickou rezonancí (MRI).

#### Dysfunkce štítné žlázy

V klinických studiích s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny případy hypothyreózy a v menší míře hypertyreózy (viz bod 4.8).

Funkci štítné žlázy je nutno monitorovat před zahájením podávání axitinibu a pravidelně v průběhu jeho podávání. Hypothyreóza nebo hypertyreóza by měly být léčeny podle standardní léčebné praxe, aby byl zachován eutyroidní stav.

#### Arteriální tromboembolické příhody

V klinických studiích s axitinibem byly hlášeny arteriální tromboembolické příhody (včetně tranzitorní ischemické ataky, infarktu myokardu, cerebrovaskulární příhody a okluze retinální arterie), (viz bod 4.8).

S opatrností má být axitinib používán u pacientů s rizikem těchto příhod a u pacientů, kteří je prodělali. Axitinib nebyl studován u pacientů, kteří prodělali arteriální tromboembolickou příhodu v uplynulých 12 měsících.

#### Venózní tromboembolické příhody

V klinických studiích s axitinibem byly hlášeny venózní tromboembolické příhody (včetně plicní embolie, hluboké žilní trombózy a okluze/trombózy retinální vény), (viz bod 4.8).

S opatrností má být axitinib používán u pacientů s rizikem těchto příhod a u pacientů, kteří je prodělali. Axitinib nebyl studován u pacientů, kteří prodělali venózní tromboembolickou příhodu v uplynulých 6 měsících.

#### Zvýšení hodnot hemoglobinu nebo hematokritu

Během léčby axitinibem může dojít ke zvýšení hodnot hemoglobinu nebo hematokritu, jako důsledek zvýšení celkového počtu erytrocytů (viz bod 4.8, polycytemie). Zvýšení celkového počtu erytrocytů může zvýšit riziko tromboembolických příhod.

Hodnoty hemoglobinu nebo hematokritu je nutno monitorovat před zahájením podávání axitinibu a pravidelně v průběhu jeho podávání. Pokud se hodnoty hemoglobinu nebo hematokritu zvýší nad normální hodnotu, mají být pacienti léčení podle standardní léčebné praxe ke snížení hodnoty hemoglobinu nebo hematokritu na přijatelnou úroveň.

#### Krvácení

V klinických studiích s axitinibem byly hlášeny krvácivé příhody (viz bod 4.8).

Axitinib nebyl studován u pacientů s prokázanými neléčenými mozgovými metastázami nebo s recentním aktivním gastrointestinálním krvácením, a u těchto pacientů by neměl být podáván. Pokud jakékoli krvácení vyžaduje léčebný zásah, má být podávání axitinibu přechodně přerušeno. Byly

hlášeny případy ruptury aneurysmatu (včetně již existujících aneurysmat), z nichž některé byly fatální. Před zahájením léčby axitinibem u pacientů s již existujícími aneurysmaty se má toto riziko pečlivě zvážit.

#### Gastrointestinální perforace a tvorba píštělí

V klinických studiích s axitinibem byly hlášeny příhody gastrointestinální perforace a píštělí (viz bod 4.8).

Příznaky gastrointestinální perforace a píštěle musí být pravidelně monitorovány po celou dobu léčby axitinibem.

#### Komplikace hojení ran

Nebyly provedeny žádné oficiální studie vlivu axitinibu na hojení ran.

Léčba axitinibem má být vysazena nejméně 24 hodin před plánovaným operačním výkonem. Rozhodnutí o opětovném nasazení axitinibu po operačním výkonu má být učiněno podle klinického posouzení dostatečného hojení rány.

#### Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

V klinických studiích s axitinibem byly hlášeny případy PRES, (viz bod 4.8).

PRES je neurologická porucha, která se může projevit bolestí hlavy, křečemi, letargií, zmateností, oslepnutím a dalšími poruchami vidění a neurologickými poruchami. Může být přítomna lehká až těžká hypertenze. Zobrazení magnetickou resonancí je nezbytné pro potvrzení diagnózy PRES. U pacientů s příznaky nebo známkami PRES je třeba přechodně přerušit léčbu axitinibem nebo ji trvale vysadit. Bezpečnost opětovného zahájení léčby axitinibem u pacientů, u kterých se dříve vyskytl PRES, není známa.

#### Proteinurie

V klinických studiích s axitinibem byla hlášena proteinurie včetně proteinurie závažnosti stupně 3 a 4 (viz bod 4.8).

Proteinurii je nutno monitorovat před zahájením podávání axitinibu a pravidelně v průběhu jeho podávání. U pacientů, u nichž se vyvine středně těžká až těžká proteinurie, je třeba snížit dávku axitinibu nebo přechodně axitinib vysadit (viz bod 4.2). Léčba axitinibem má být přerušena, pokud u pacienta dojde k rozvoji nefrotického syndromu.

#### Nežádoucí účinky související s játry

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny nežádoucí účinky související s játry. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky související s játry patří zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubinu v krvi (viz bod 4.8). Nebylo pozorováno současné zvýšení ALT (více než 3násobné překročení horní hranice normálu [ULN]) a bilirubinu (více než 2násobek ULN).

V klinické studii zjišťující dávku bylo pozorováno u 1 pacienta, který dostával axitinib v zahajovací dávce 20 mg dvakrát denně (4násobek doporučené zahajovací dávky) současné zvýšení ALT (12násobek ULN) a bilirubinu (2,3násobek ULN), posouzené jako hepatotoxicita související s léčbou.

Jaterní testy je nutno monitorovat před zahájením podávání axitinibu a pravidelně v průběhu jeho podávání.

#### Porucha funkce jater

V klinických studiích s axitinibem byla systémová expozice axitinibu přibližně dvakrát vyšší u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) v porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí. Když je axitinib podáván pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B), doporučuje se snížení dávky (viz bod 4.2).

Axitinib nebyl studován u pacientů se těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) a nemá být používán pro tyto pacienty.

#### Starší osoby (≥ 65 let) a rasa

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC bylo 34 % pacientů léčených axitinibem ve věku ≥ 65 let. Většina pacientů byli běloši (77 %) nebo Asiaté (21 %). Přestože u starších pacientů a Asiátů nelze vyloučit vyšší náchylnost k vývoji nežádoucích účinků, nebyly vcelku pozorovány větší rozdíly v bezpečnosti a účinnosti axitinibu mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a mladšími, ani mezi bělochy a pacienty jiných ras.

Není nutná úprava dávky podle věku či rasy pacienta (viz body 4.2 a 5.2).

#### Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Údaje *in vitro* ukazují, že axitinib je metabolizován hlavně cytochromem CYP3A4/5 a v menší míře cytochromy CYP1A2, CYP2C19 a uridin difosfát-glukuronosyltransferázou (UGT) 1A1.

#### Inhibitory CYP3A4/5

Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4/5, podávaný v dávce 400 mg jednou denně po 7 dnů zvyšoval po jedné perorální dávce 5 mg axitinibu u zdravých dobrovolníků střední plochu pod křivkou (AUC) 2násobně a  $C_{max}$  1,5násobně. Souběžné podávání axitinibu a silných inhibitorů CYP3A4/5 (např. ketokonazolu, itrakonazolu, klarithromycinu, erythromycinu, atazanaviru, indinaviru, nefazodonu, nelfinaviru, ritonaviru, sachinaviru a telithromycinu) může zvyšovat plasmatickou koncentraci axitinibu. Grapefruit může také zvýšit plasmatickou koncentraci axitinibu. Doporučuje se, aby byly souběžně podávány léčivé přípravky s žádným nebo minimálním potenciálem pro inhibici CYP3A4/5. Pokud musí být silný inhibitor CYP3A4/5 souběžně podáván, doporučuje se úprava dávky axitinibu (viz bod 4.2).

#### Inhibitory CYP1A2 a CYP2C19

CYP1A2 a CYP2C19 představují méně významné cesty (< 10 %) v metabolismu axitinibu. Účinek silných inhibitorů těchto isoenzymů na farmakokinetiku axitinibu nebyl zkoumán. Je nutná opatrnost vzhledem k riziku zvýšení plasmatické koncentrace axitinibu u pacientů užívajících silné inhibitory těchto isoenzymů.

#### Induktory CYP3A4/5

Rifampicin, silný induktor CYP3A4/5, podávaný v dávce 600 mg jednou denně po 9 dnů, snižoval po jedné dávce 5 mg axitinibu u zdravých dobrovolníků střední AUC o 79 % a  $C_{max}$  o 71 %.

Souběžné podávání axitinibu se silnými induktory CYP3A4/5 (např. rifampicinem, dexamethasonem, fenytoinem, karbamazepinem, rifabutinem, rifapentinem, fenobarbitalem a *Hypericum perforatum* [třezalka tečkovaná]) může snížit plasmatickou koncentraci axitinibu. Doporučuje se, aby byly souběžně podávány léčivé přípravky s žádným nebo minimálním potenciálem pro indukci CYP3A4/5. Pokud musí být silný induktor CYP3A4/5 souběžně podáván, doporučuje se úprava dávky axitinibu (viz bod 4.2).

#### Studie inhibice a indukce CYP a UGT in vitro

Studie *in vitro* ukázaly, že axitinib v terapeutické plasmatické koncentraci neinhibuje CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ani UGT1A1.

Studie *in vitro* ukázaly, že axitinib má potenciál pro inhibici CYP1A2. Proto může souběžné podávání axitinibu se substráty CYP1A2 vést ke zvýšení plasmatické koncentrace substrátů CYP1A2 (např. theofylinu).

Studie *in vitro* také ukázaly, že axitinib má potenciál pro inhibici CYP2C8. Souběžné podávání axitinibu s paklitaxelem, známým substrátem CYP2C8, však nevedlo ke zvýšení plasmatické koncentrace paklitaxelu u pacientů s pokročilou malignitou, což ukazuje na chybění klinické inhibice CYP2C8.

Studie *in vitro* na lidských hepatocytech také ukázaly, že axitinib neindukuje CYP1A1, CYP1A2 ani CYP3A4/5. Proto se neočekává, že by souběžné podávání axitinibu snižovalo plasmatickou koncentraci souběžně podávaných substrátů CYP1A1, CYP1A2 či CYP3A4/5 *in vivo*.

#### Studie in vitro s P-glykoproteinem

Studie *in vitro* ukázaly, že axitinib inhibuje P-glykoprotein. Neočekává se však, že by axitinib v terapeutické plasmatické koncentraci inhiboval P-glykoprotein. Proto se neočekává, že by souběžné podávání axitinibu zvyšovalo plasmatickou koncentraci digoxinu či jiných substrátů P-glykoproteinu *in vivo*.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

O použití axitinibu u těhotných žen neexistují žádné údaje. Na základě farmakologických vlastností axitinibu může při podání těhotným ženám dojít k poškození plodu. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu včetně vzniku malformací (viz bod 5.3). Axitinib nemá být používán v těhotenství, pokud léčbu tímto léčivým přípravkem nevyžaduje klinický stav ženy.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a 1 týden po jejím skončení používat účinnou antikoncepční metodu.

### Kojení

Není známo, zda se axitinib vylučuje mateřským mlékem. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Axitinib nemá být u kojících žen používán.

### Fertilita

Na základě neklinických zjištění má axitinib u člověka potenciál pro narušení reprodukčních funkcí a fertility (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Axitinib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je nutno upozornit, že se u nich během léčby axitinibem mohou vyskytnout příhody, jako jsou např. závratě a/nebo únava.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Následující rizika a příslušná opatření jsou podrobněji probrána v *bodu 4.4*: příhody srdečního selhání, hypertenze, dysfunkce štítné žlázy, arteriální tromboembolické příhody, venózní tromboembolické příhody, zvýšení hodnot hemoglobinu nebo hematokritu, krvácení, gastrointestinální perforace a tvorba píštělí, komplikace hojení ran, PRES, proteinurie a zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Nejčastější ( $\geq 20\%$ ) nežádoucí účinky pozorované po léčbě axitinibem byl průjem, hypertenze, únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, úbytek tělesné hmotnosti, dysfonie, syndrom palmoplantární erytrodysestézie (syndrom ruka-noha), krvácení, hypotyreóza, zvracení, proteinurie, kašel a zácpa.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené v souhrnném souboru dat od 672 pacientů léčených axitinibem v klinických studiích hodnotících léčbu pacientů s RCC (viz bod 5.1). Rovněž jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle orgánových systémů, četnosti a stupně závažnosti. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Současná bezpečnostní databáze pro axitinib je příliš malá a nelze zjistit vzácné a velmi vzácné nežádoucí účinky.

Kategorie byly vytvořeny na základě absolutní četnosti v údajích ze souhrnných klinických studií. V každé skupině orgánového systému jsou nežádoucí účinky se stejnou četností seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené ve studiích s RCC u pacientů léčených axitinibem (n= 672)**

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky <sup>a</sup>	Všechny stupně <sup>b</sup> %	Stupeň 3 <sup>b</sup> %	Stupeň 4 <sup>b</sup> %
Poruchy krevního a lymfatického systému	Časté	Anémie	6,3	1,2	0,4
		Trombocytopenie	1,6	0,1	0
		Polycytémie <sup>c</sup>	1,5	0,1	0
	Méně časté	Neutropenie	0,3	0,1	0
		Leukopenie	0,4	0	0
Endokrinní poruchy	Velmi časté	Hypotyreóza <sup>c</sup>	24,6	0,3	0
	Časté	Hypertyreóza <sup>c</sup>	1,6	0,1	0,1
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu	39,0	3,6	0,3
	Časté	Dehydratace	6,7	3,1	0,3
		Hyperkalemie	2,7	1,2	0,1
		Hyperkalcemie	2,2	0,1	0,3
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy	16,2	0,7	0
		Poruchy chuti	11,5	0	0
	Časté	Závratě	9,1	0,6	0
	Méně časté	Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie <sup>e</sup>	0,3	0,1	0
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinitus	3,1	0	0
Srdeční poruchy	Časté	Příhody srdečního selhání <sup>c,d,f</sup>	1,8	0,3	0,7
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze <sup>g</sup>	51,2	22,0	1,0
		Krvácení <sup>c,d,h</sup>	25,7	3,0	1,0
	Časté	Venózní tromboembolické příhody <sup>c,d,i</sup>	2,8	0,9	1,2
		Arteriální tromboembolické příhody <sup>c,d,j</sup>	2,8	1,2	1,3
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Dušnost <sup>d</sup>	17,1	3,6	0,6
		Kašel	20,4	0,6	0
		Dysfonie	32,7	0	0,1
	Časté	Orofaryngeální bolest	7,4	0	0
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem	55,4	10,1	0,1
		Zvracení	23,7	2,7	0,1
		Nauzea	33,0	2,2	0,1



Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky <sup>a</sup>	Všechny stupně <sup>b</sup> %	Stupeň 3 <sup>b</sup> %	Stupeň 4 <sup>b</sup> %
		Bolest břicha	14,7	2,5	0,3
		Zácpa	20,2	1,0	0
		Stomatitida	15,5	1,8	0
		Dyspepsie	11,2	0,1	0
	Časté	Bolest v epigastriu	9,4	0,9	0
		Glosodynie	2,8	0	0
		Flatulence	4,5	0	0
		Hemoroidy	3,3	0	0
		Glosodynie	2,8	0	0
		Gastrointestinální perforace a píštěl <sup>c, k</sup>	1,9	0,9	0,3
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hyperbilirubinémie	1,3	0,1	0,1
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Syndrom palmoplantární erytrodysestézie (syndrom rukonožka)	32,1	7,6	0
		Vyrážka	14,3	0,1	0
		Suchá kůže	10,1	0,1	0
	Časté	Svědění	6,0	0	0
		Erytém	3,7	0	0
		Alopecie	5,7	0	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie	17,7	1,9	0,3
		Bolest končetin	14,1	1,0	0,3
	Časté	Myalgie	8,2	0,6	0,1
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Proteinurie <sup>l</sup>	21,1	4,8	0,1
	Časté	Renální selhání <sup>m</sup>	1,6	0,9	0,1
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	45,1	10,6	0,3
		Astenie <sup>d</sup>	13,8	2,8	0,3
		Zánět sliznic	13,7	1,0	0
Vyšetření	Velmi časté	Úbytek tělesné hmotnosti	32,7	4,9	0
	Časté	Zvýšení lipázy	3,7	0,7	0,7
		Zvýšení alaninaminotransferázy	6,5	1,2	0
		Zvýšení amylázy	3,4	0,6	0,4
		Zvýšení aspartátaminotransferázy	6,1	1,0	0
		Zvýšení alkalické fosfatázy	4,8	0,3	0
		Zvýšení kreatininu	5,7	0,4	0
		Zvýšení TSH	7,9	0	0

<sup>a</sup> Nežádoucí účinky podle frekvence všech událostí během léčby

<sup>b</sup> Obecná terminologická kritéria National Cancer Institute Common Terminology Criteria pro nežádoucí příhody, verze 3.0

<sup>c</sup> Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků

<sup>d</sup> Byly hlášeny případy úmrtí (stupeň 5)

<sup>e</sup> Včetně leukoencefalopatie

<sup>f</sup> Včetně srdečního selhání, městnavého srdečního selhání, kardiopulmonálního selhání, snížení ejekční frakce, dysfunkce levé komory a selhání pravé komory

- <sup>g</sup> Včetně akcelerované hypertenze, zvýšeného krevního tlaku, hypertenze a hypertenzní krize
- <sup>h</sup> Včetně prodlouženého aktivovaného parciálního tromboplastinového času, análního krvácení, ruptury aneurysmatu, arteriálního krvácení, krve přítomné v moči, krvácení do centrálního nervového systému, krvácení do mozku, prodlouženého koagulačního času, krvácení do spojivky, kontuze, hemoragického průjmu, dysfunkčního děložního krvácení, epistaxe, krvácení do žaludku, gastrointestinálního krvácení, krvácení z dásní, hematemeze, hematochezie, sníženého hematokritu, hematomu, hematurie, sníženého hemoglobinu, hemoptýzy, krvácení, krvácení z koronární arterie, krvácení z močového traktu, hemoroidálního krvácení, hemostázy, zvýšené náchylnosti k tvoření modřin, zvýšeného INR (international normalized ratio), krvácení z dolní části gastrointestinálního traktu, meleny, petechií, krvácení z faryngu, prodlouženého protrombinového času, plicního krvácení, purpury, krvácení z rekta, sníženého počtu erytrocytů, renálního krvácení, krvácení do skléry, skrotální hematokély, hematomu sleziny, třískovité hemorhagie, subarachnoidálního krvácení, krvácení jazyka, krvácení v horní části gastrointestinálního traktu a vaginálního krvácení.
- <sup>i</sup> Včetně Buddova-Chiariho syndromu, hluboké žilní trombózy, trombózy *vena jugularis*, žilní trombózy pánve, plicní embolie, okluze retinální vény, trombózy retinální vény, trombózy *vena subclavia*, žilní trombózy a žilní trombózy končetiny
- <sup>j</sup> Včetně akutního infarktu myokardu, embolizace, infarktu myokardu, okluze retinální arterie a tranzitorní ischemické ataky
- <sup>k</sup> Gastrointestinální perforace a píštěl zahrnuje následující preferované termíny: abdominální absces, anální absces, anální píštěl, píštěl, gastrointestinální anastomotické prosakování, gastrointestinální perforace, perforace tračnicku, ezofagobronchiální píštěl a peritonitida
- <sup>l</sup> Proteinurie zahrnuje následující preferované termíny: bílkovina v moči, přítomná bílkovina v moči a proteinurie
- <sup>m</sup> Včetně akutního renálního selhání

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Příhody srdečního selhání (viz bod 4.4)

V kontrolované klinické studii s axitinibem (n = 359) při léčbě pacientů s RCC byly u 1,7 % pacientů užívajících axitinib hlášeny příhody srdečního selhání, včetně srdečního selhání (0,6 %), kardiopulmonálního selhání (0,6 %), dysfunkce levé komory (0,3 %) a selhání pravé komory (0,3 %). Nežádoucí účinky srdečního selhání stupně 4 byly hlášeny u 0,6 % pacientů užívajících axitinib. Srdeční selhání vedoucí k úmrtí bylo hlášeno u 0,6 % pacientů užívajících axitinib.

Ve studiích s monoterapií axitinibem (n = 672) při léčbě pacientů s RCC byly u 1,8 % pacientů užívajících axitinib hlášeny příhody srdečního selhání (včetně srdečního selhání, městnavého srdečního selhání, kardiopulmonálního selhání, dysfunkce levé komory, snížené ejekční frakce a selhání pravé komory). Příhody srdečního selhání stupně 3/4 byly hlášeny u 1,0 % pacientů a příhody srdečního selhání vedoucího k úmrtí byly hlášeny u 0,3 % pacientů užívajících axitinib.

##### Dysfunkce štítné žlázy (viz bod 4.4)

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byla hlášena hypotyreóza v 20,9 % případů a hypertyreóza v 1,1 % případů. Zvýšení tyreotropního hormonu (TSH) bylo hlášeno jako nežádoucí účinek u 5,3 % pacientů léčených axitinibem. Při rutinním laboratorním vyšetření u pacientů, kteří měli před léčbou TSH < 5 µU/ml, došlo ke zvýšení TSH na ≥ 10 µU/ml u 32,2 % pacientů léčených axitinibem.

V souhrnných klinických studiích s axitinibem (n = 672) při léčbě pacientů s RCC byla hlášena hypotyreóza u 24,6 % pacientů léčených axitinibem. Hypertyreóza byla hlášena u 1,6 % pacientů léčených axitinibem.

##### Venózní tromboembolické příhody (viz bod 4.4)

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny venózní tromboembolické nežádoucí účinky u 3,9 % pacientů léčených axitinibem, včetně plicní embolie (2,2 %), okluze/trombózy retinální vény (0,6 %) a hluboké žilní trombózy (0,6 %). Venózní

tromboembolické nežádoucí účinky stupně 3/4 byly hlášeny u 3,1 % pacientů léčených axitinibem. Fatální plicní embolie byla hlášena u jednoho pacienta (0,3 %) léčeného axitinibem.

V souhrnných klinických studiích s axitinibem (n = 672) při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny venózní tromboembolické příhody u 2,8 % pacientů léčených axitinibem. Venózní tromboembolické příhody stupně 3 byly hlášeny u 0,9 % pacientů. Venózní tromboembolické příhody stupně 4 byly hlášeny u 1,2 % pacientů. Fatální venózní tromboembolické příhody byly hlášeny u 0,1 % pacientů léčených axitinibem.

#### Arteriální tromboembolické příhody (viz bod 4.4)

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny arteriální tromboembolické nežádoucí účinky u 4,7 % pacientů léčených axitinibem, včetně infarktu myokardu (1,4 %), tranzitorní ischemické ataky (0,8 %) a cerebrovaskulární příhody (0,6 %). Arteriální tromboembolické nežádoucí účinky stupně 3/4 byly hlášeny u 3,3 % pacientů léčených axitinibem. Fatální akutní infarkt myokardu a cévní mozková příhoda byly hlášeny každá u jednoho pacienta (0,3 %) léčeného axitinibem. Ve studiích s monoterapií axitinibem (n=850) byly hlášeny arteriální tromboembolické nežádoucí účinky u 5,3 % pacientů léčených axitinibem.

V souhrnných klinických studiích s axitinibem (n = 672) při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny arteriální tromboembolické příhody u 2,8 % pacientů léčených axitinibem. Arteriální tromboembolické příhody stupně 3 byly hlášeny u 1,2 % pacientů. Arteriální tromboembolické příhody stupně 4 byly hlášeny u 1,3 % pacientů. Fatální arteriální tromboembolické příhody byly hlášeny u 0,3 % pacientů léčených axitinibem.

#### Polycytémie (viz Zvýšení hodnot hemoglobinu nebo hematokritu v bodu 4.4)

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byla hlášena polycytémie jako nežádoucí účinek u 1,4 % pacientů léčených axitinibem. Při rutinním laboratorním vyšetření byla zjištěna hodnota hemoglobinu zvýšená nad ULN u 9,7 % pacientů léčených axitinibem. Ve čtyřech klinických studiích s axitinibem při léčbě pacientů s RCC (n=537) byla pozorována hodnota hemoglobinu zvýšená nad ULN u 13,6 % pacientů léčených axitinibem.

V souhrnných klinických studiích s axitinibem (n = 672) při léčbě pacientů s RCC byla hlášena polycytémie u 1,5 % pacientů léčených axitinibem.

#### Krvácení (viz bod 4.4)

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC s vyloučením pacientů s neléčenými mozkovými metastázami bylo hlášeno krvácení jako nežádoucí účinek u 21,4 % pacientů léčených axitinibem. Krvácivé nežádoucí účinky u pacientů léčených axitinibem byly epistaxe (7,8 %), hematurie (3,6 %), hemoptýza (2,5 %), krvácení z rekta (2,2 %), krvácení z dásní (1,1 %), krvácení do žaludku (0,6 %), krvácení do mozku (0,3 %) a krvácení z dolní části gastrointestinálního traktu (0,3 %). Krvácivé nežádoucí účinky stupně  $\geq 3$  byly hlášeny u 3,1 % pacientů léčených axitinibem (včetně krvácení do mozku, krvácení do žaludku, krvácení z dolní části gastrointestinálního traktu a hemoptýzy). Fatální krvácení bylo hlášeno u jednoho pacienta (0,3 %) léčeného axitinibem (krvácení do žaludku). Ve studiích s monoterapií axitinibem (n=850) byla hemoptýza jako nežádoucí účinek hlášena u 3,9 % pacientů. Hemoptýza stupně  $\geq 3$  byla hlášena u 0,5 % pacientů.

V souhrnných klinických studiích s axitinibem (n = 672) při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny krvácivé příhody u 25,7 % pacientů léčených axitinibem. Krvácivé nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny u 3 % pacientů. Krvácivé nežádoucí účinky stupně 4 byly hlášeny u 1 % pacientů a fatální krvácení bylo hlášeno u 0,4 % pacientů léčených axitinibem.

#### Gastrointestinální perforace a tvorba píštěle (viz bod 4.4)

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byly u 1,7 % pacientů léčených axitinibem hlášeny nežádoucí účinky typu gastrointestinální perforace, včetně análních píštělí (0,6 %), píštělí (0,3 %) a gastrointestinální perforace (0,3 %). Ve studiích s monoterapií axitinibem (n=850) byly hlášeny nežádoucí účinky typu gastrointestinální perforace u 1,9 % pacientů a fatální gastrointestinální perforace byla hlášena u jednoho pacienta (0,1 %).

V souhrnných klinických studiích s axitinibem (n = 672) při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny gastrointestinální perforace a píštěle u 1,9 % pacientů léčených axitinibem.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Na předávkování axitinibem neexistuje specifická léčba.

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC užíval jeden pacient nedopatřením dávku 20 mg dvakrát denně po 4 dny a vyskytly se u něj závratě (stupeň 1).

V klinické studii zjišťující dávku axitinibu došlo u subjektů, které užívaly zahajovací dávku 10 mg dvakrát denně nebo 20 mg dvakrát denně k nežádoucím účinkům, mezi něž patřila hypertenze, křeče související s hypertenzí a fatální hemoptýza.

V případech podezření na předávkování musí být podávání axitinibu pozastaveno a zavedena podpůrná léčba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01XE17

#### Mechanismus účinku

Axitinib je silný a selektivní inhibitor tyrosinkinázových receptorů růstového faktoru cévního endotelu (VEGFR)-1, VEGFR-2 a VEGFR-3. Tyto receptory se účastní na patologické angiogenezi, růstu tumoru a progresi metastatického procesu u malignit. Bylo prokázáno, že axitinib je silný inhibitor proliferace a přežívání endotelových buněk zprostředkovaných VEGF. Axitinib inhiboval fosforylaci VEGFR-2 v cévách xenogenních nádorových štěpů, které exprimovaly receptory *in vivo* a vedl v mnoha experimentálních modelech malignity ke zpomalení růstu a regresi nádoru a inhibici metastáz.

#### Účinek na interval QTc

V randomizované studii typu dvoucestně zkřížené byla 35 zdravým dobrovolníkům podána jedna perorální dávka axitinibu (5 mg) bez současného podávání ketokonazolu nebo po 7 dnech podávání 400 mg ketokonazolu. Výsledky této studie ukázaly, že ke klinicky významnému prodloužení intervalu QT nevedla plasmatická expozice axitinibu až dvojnásobně vyšší, než je terapeutická úroveň koncentrace předpokládaná po dávce 5 mg.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost axitinibu byla hodnocena v randomizované otevřené, multicentrické studii fáze 3. Pacienti (n=723) s pokročilým RCC, jejichž onemocnění progredovalo během či po skončení jedné předchozí systémové léčby zahrnující režimy obsahující sunitinib, bevacizumab, temsirolimus nebo cytokin, byli randomizováni (1:1) k léčbě axitinibem (n=361) nebo sorafenibem (n=362). Primární cílový parametr, doba přežití bez progresu (PFS), byl hodnocen pomocí centrálního zaslepeného

nezávislého hodnocení. Sekundární cílové parametry zahrnovaly výskyt objektivní odpovědi (ORR) a celkové přežití (OS).

Z pacientů zařazených do této studie absolvovalo 389 pacientů (53,8 %) jednu předchozí léčbu se sunitinibem, 251 pacientů (34,7 %) jednu předchozí léčbu s cytokiny (interleukin-2 nebo interferon-alfa), 59 pacientů (8,2 %) jednu předchozí léčbu s bevacizumabem a 24 pacientů (3,3 %) jednu předchozí léčbu s temsirolimem. Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly u skupiny s axitinibem a u skupiny se sorafenibem podobné, co se týče věku, pohlaví, rasy, stavu výkonnosti podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), geografické oblasti a předchozí léčby.

V celkové populaci pacientů a ve dvou hlavních podskupinách (předchozí léčba sunitinibem a předchozí léčba cytokinem) měl v primárním cílovém parametru PFS významnou převahu axitinib v porovnání se sorafenibem (viz tabulku 2 a obrázky 1, 2 a 3). Významnost výsledku mediánu PFS byla různá/odlišná ve skupinách podle předchozí léčby. Dvě z podskupin byly příliš malé pro poskytnutí spolehlivých výsledků (předchozí léčba temsirolimusem nebo předchozí léčba bevacizumabem). Nebyly statisticky významné rozdíly mezi rameny v OS v celkové populaci nebo v podskupinách podle předchozí léčby.

**Tabulka 2. Výsledky účinnosti**

Cílový parametr / hodnocená populace	axitinib	sorafenib	HR (95% IS)	hodnota p
<b>Celkový ITT</b>	<b>n = 361</b>	<b>n = 362</b>		
Medián PFS <sup>a,b</sup> v měsících (95% IS)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 <sup>c</sup>
Medián OS <sup>d</sup> v měsících (95% IS)	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% IS)	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>Předcházející léčba sunitinibem</b>	<b>n = 194</b>	<b>n = 195</b>		
Medián PFS <sup>a,b</sup> v měsících (95% IS)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 <sup>h</sup>
Medián OS <sup>d</sup> v měsících (95% IS)	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% IS)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 <sup>f</sup> (0,79; 2,75)	NS
<b>Předcházející léčba cytokinem</b>	<b>n = 126</b>	<b>n = 125</b>		
Medián PFS <sup>a,b</sup> v měsících (95% IS)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 <sup>h</sup>
Medián OS <sup>d</sup> v měsících (95% IS)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR <sup>b,e</sup> % (95% IS)	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>

IS=interval spolehlivosti, HR=relativní riziko (axitinib/sorafenib); ITT: záměr léčit; NE: nehodnotitelné; NS: statisticky nevýznamné ORR: míra objektivní odpovědi; OS: celkové přežití, PFS: doba přežití bez progresu

<sup>a</sup> Doba od randomizace do progresu nebo úmrtí z jakékoli příčiny, k čemu dojde dříve. Přerušeno k datu: 3. června 2011.

<sup>b</sup> Hodnoceno nezávislou radiologickou kontrolou podle RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

<sup>c</sup> Jednostranná p-hodnota podle log-rank testu léčby stratifikovaného podle stavu výkonnosti ECOG a před léčbou.

<sup>d</sup> Přerušeno k datu 1. listopadu 2011.

<sup>e</sup> Přerušeno k datu: 31. srpna 2010.

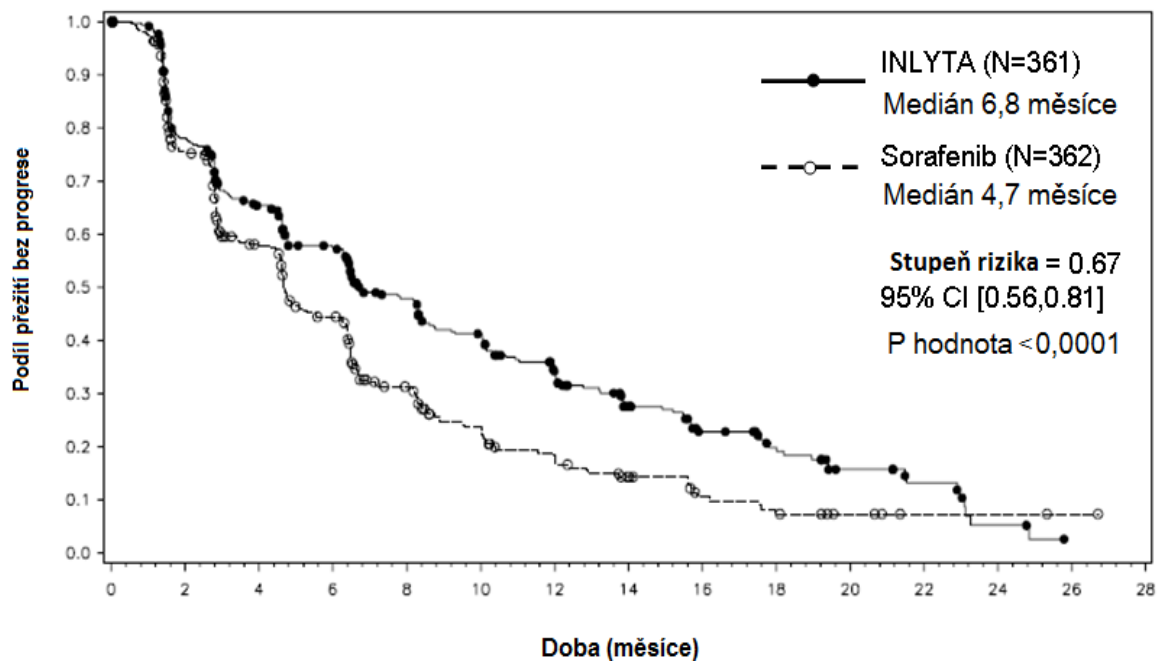
<sup>f</sup> Relativní riziko se používá pro ORR. Relativní riziko > 1 ukazovalo na vyšší pravděpodobnost odpovědi v rameni s axitinibem; relativní riziko < 1 ukazovalo na vyšší pravděpodobnost odpovědi v rameni se sorafenibem.

<sup>g</sup> Jednostranná p-hodnota podle Cochran-Mantel-Haenszelova testu léčby stratifikovaného podle stavu výkonnosti ECOG a předchozí léčby.

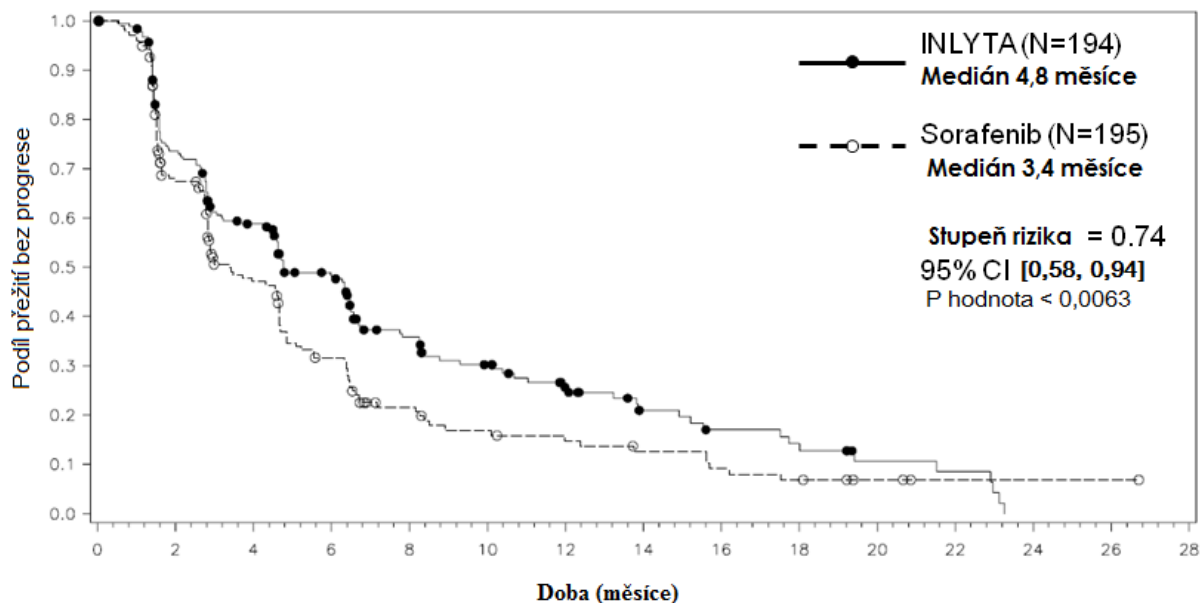
<sup>h</sup> Jednostranná p-hodnota podle log-rank testu léčby stratifikovaného podle stavu výkonnosti ECOG.

<sup>i</sup> Jednostranná p-hodnota podle Cochran-Mantel-Haenszelova testu léčby stratifikovaného podle stavu výkonnosti

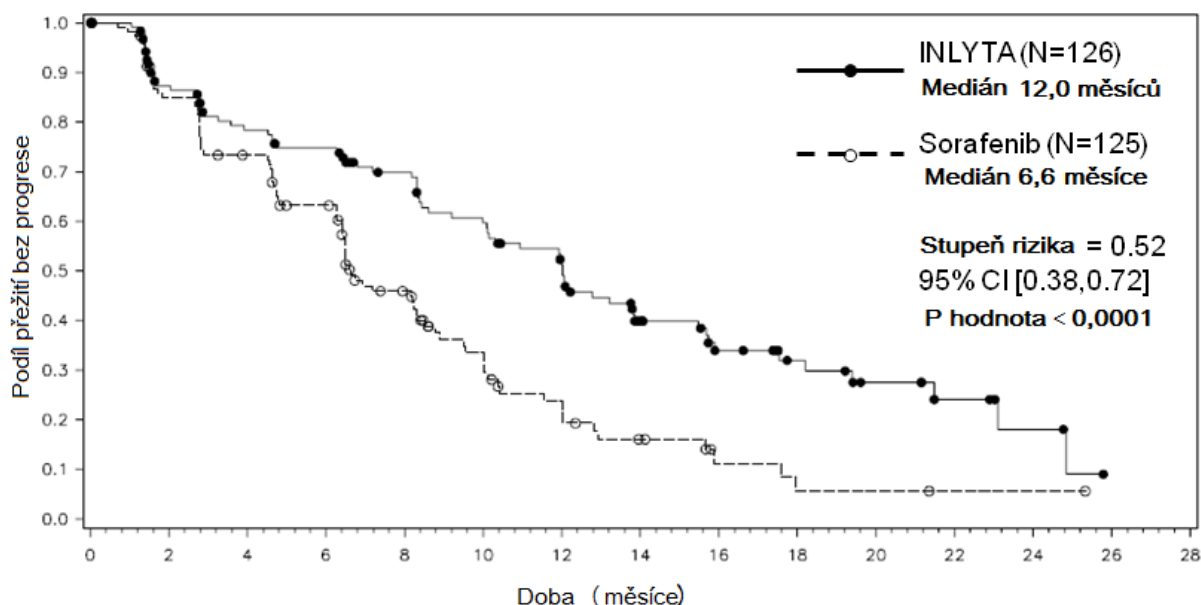
Obrázek 1. Kaplan-Meierova křivka doby přežití bez progresu podle nezávislého hodnocení u celkové populace



Obrázek 2. Kaplan-Meierova křivka doby přežití bez progresu podle nezávislého hodnocení u podskupiny s předcházející léčbou sunitibem



**Obrázek 3. Kaplan-Meierova křivka doby přežití bez progresce podle nezávislého hodnocení u podskupiny s předcházející léčbou cytokiny**



### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s axitinibem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě renálních karcinomů a karcinomů ledvinné pánvičky (vyjma nefroblastomu, nefroblastomatózy, sarkomu z jasných buněk, mesoblastického nefromu, medulárního karcinomu ledviny a rabdoidního tumoru ledviny), (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po perorálním podání tablet axitinibu je průměrná absolutní biologická dostupnost v porovnání s intravenózním podáním 58 %. Rozmezí plasmatického poločasu axitinibu je 2,5 až 6,1 hodin. Dávka axitinibu 5 mg dvakrát denně způsobovala méně než dvojnásobnou kumulaci v porovnání s podáním jedné dávky. Vzhledem ke krátkému poločasu axitinibu se dosažení rovnovážného stavu předpokládá během 2 až 3 dnů po podání první dávky.

### Absorpce a distribuce

Maximální koncentrace axitinibu v plasmě je obvykle dosaženo během 4 hodin po perorálním podání axitinibu, přičemž medián  $T_{max}$  je v rozmezí od 2,5 do 4,1 hodin. Podání axitinibu se středně tučným jídlem vedlo k expozici nižší o 10 % v porovnání s nočním lačněním. Vysoce tučné jídlo s vysokým obsahem kalorií vedlo k expozici o 19 % vyšší než noční lačnění. Axitinib lze podávat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

Průměrná  $C_{max}$  a AUC rovnoměrně rostou v rozsahu dávky od 5 do 10 mg axitinibu. Vazba na proteiny lidské plasmy *in vitro* je > 99 % s preferenční vazbou na albumin a s mírnou vazbou na  $\alpha_1$ -kyselý glykoprotein. Při dávkování 5 mg dvakrát denně v systém stavu byl u pacientů s pokročilým RCC geometrický průměr vrcholu plasmatické koncentrace 27,8 ng/ml a 24hodinová AUC 265 ng.h/ml. Geometrický průměr perorální clearance byl 38 l/h a geometrický průměr zjevného distribučního objemu 160 l.

### Biotransformace a eliminace

Axitinib je metabolizován hlavně v játrech cytochromem CYP3A4/5 a v menší míře cytochromy CYP1A2, CYP2C19 a UGT1A1.

Po perorálním podání 5 mg radioaktivně značeného axitinibu se 30-60 % radioaktivity objevilo ve stolici a 23 % radioaktivity v moči. Nezměněný axitinib, odpovídající 12 % dávky, byla hlavní složka zjištěná ve stolici. Nezměněný axitinib nebyl zjištěn v moči; za většinu radioaktivity v moči odpovídá kyselina karboxylová a sulfoxidové metabolity. V plasmě představuje N-glukuronidový metabolit hlavní radioaktivní složku (50 % radioaktivity v oběhu) a jak nezměněný axitinib, tak i sulfoxidový metabolit odpovídaly za přibližně 20 % radioaktivity v oběhu.

Sulfoxidové a N-glukuronidové metabolity vykazují *in vitro* v porovnání s axitinibem přibližně 400krát, respektive až 8000krát nižší účinnost proti VEGFR-2.

#### Zvláštní populace

##### *Starší osoby, pohlaví a rasa*

Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s pokročilou malignitou (včetně pokročilého RCC) a u zdravých dobrovolníků ukazují, že neexistuje klinicky relevantní vliv věku, pohlaví, tělesné hmotnosti, rasy, ledvinné funkce, genotypu UGT1A1 či genotypu CYP2C19.

##### *Pediatrická populace*

Axitinib nebyl studován u pacientů ve věku < 18 let.

##### *Porucha funkce jater*

Údaje *in vitro* a *in vivo* ukazují, že axitinib je metabolizován hlavně v játrech.

V porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí byla u subjektů s lehkouporuchou funkce jater (Child-Pugh třída A) systémová expozice po jedné dávce axitinibu podobná a u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) vyšší (přibližně dvojnásobná). Axitinib nebyl studován u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) a u této populace by se neměl používat (viz bod 4.2, doporučení pro úpravu dávky).

##### *Porucha funkce ledvin*

Nezměněný axitinib nebyl zjištěn v moči.

Axitinib nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. V klinických studiích s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byli pacienti s kreatininem v séru > 1,5krát vyšším než ULN nebo s vypočtenou clearance kreatininu < 60 ml/min vyloučeni. Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že clearance axitinibu nebyla u subjektů s poruchou funkce ledvin změněna a úprava dávky není nutná.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Toxicita u opakovaných dávek

Hlavní zjištění toxicity u myši a psů po opakovaných dávkách po dobu až 9 měsíců se týkalo gastrointestinálního, hematopoetického, reprodukčního, kosterního a zubního systému, s koncentrací bez zjištěných nežádoucích účinků (NOAEL) přibližně ekvivalentní nebo nižší, než je předpokládaná expozice u člověka při doporučené zahajovací dávce (na základě hodnot AUC).

#### Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly s axitinibem provedeny.

#### Genotoxicita

V klasických testech genotoxicity *in vitro* nebyl axitinib mutagenní ani klastogenní. Významně zvýšený počet polyploidie byl pozorován *in vitro* při koncentraci > 0,22 µg/ml a zvýšený počet mikrojaderných polychromatických erytrocytů byl pozorován *in vivo* přičemž koncentrace bez zjištěných nežádoucích účinků (NOAEL) byla 69krát vyšší, než je předpokládaná expozice u člověka. Zjištění genotoxicity není pokládáno za klinicky relevantní při hodnotách expozice pozorovaných u lidí.



### Reprodukční toxicita

K nálezům na varlatech a nadvarleti souvisejícím s axitinibem patří snížená hmotnost, atrofie či degenerace orgánu, snížený počet zárodečných buněk, hypospermie nebo abnormální tvar spermií a snížená denzita a počet spermií. Tyto nálezy byly pozorovány u myši při hladině expozice přibližně 12krát vyšší, než je předpokládaná expozice u člověka, a u psů při hladině expozice nižší, než je předpokládaná expozice u člověka. Při hladině expozice přibližně 57krát vyšší, než je předpokládaná expozice u člověka, nedošlo k žádnému účinku na páření či fertilitu u myších samců. K nálezům u samic při expozici přibližně ekvivalentní předpokládané expozici u člověka patřily známky opožděné pohlavní zralosti, snížený počet nebo chybění žlutého tělíska, snížená hmotnost dělohy a atrofie dělohy. Snížení fertility a životaschopnosti embryí bylo u myších samic pozorováno při všech testovaných dávkách, s nejnižší hladinou expozice přibližně 10krát vyšší, než je předpokládaná expozice u člověka.

Břeží myši s expozicí axitinibu vykazovaly při hladině expozice nižší, než je předpokládaná expozice u člověka, zvýšený výskyt rozštěpu patra a změn na kostře včetně opožděné osifikace. Vývojové studie perinatální a postnatální toxicity nebyly provedeny.

### Zjištění toxicity u nezralých zvířat

Reverzibilní dysplazie dlouhých kostí byla pozorována u myši a psů, kterým byl podáván axitinib po dobu nejméně 1 měsíce při hladině expozice přibližně šestkrát vyšší, než je předpokládaná expozice u člověka. Částečně reverzibilní zubní kazy byly pozorovány u myši léčených po dobu delší než 1 měsíc při hladině expozice podobné předpokládané expozici u člověka. U mláďat nebyly hodnoceny jiné projevy toxicity potenciálně se týkající pediatrických pacientů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablet

Mikrokrytalická celulóza  
Monohydrát laktosy  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablet

Hypromelosa 2910/15  
Oxid titaničitý (E 171)  
Monohydrát laktosy  
Triacetin (E 1518)  
Červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

### Inlyta 1 mg potahované tablety

Al/Al blistr obsahující 14 potahovaných tablet. Balení obsahuje 28 nebo 56 potahovaných tablet.

HDPE lahvičky s vysoušedlem (silikagel) a polypropylenovým uzávěrem obsahují 180 potahovaných tablet.

### Inlyta 3 mg potahované tablety

Al/Al blistr obsahující 14 potahovaných tablet. Balení obsahuje 28 nebo 56 potahovaných tablet.

HDPE lahvičky s vysoušedlem (silikagel) a polypropylenovým uzávěrem obsahují 60 potahovaných tablet.

### Inlyta 5 mg potahované tablety

Al/Al blistr obsahující 14 potahovaných tablet. Balení obsahuje 28 nebo 56 potahovaných tablet.

HDPE lahvičky s vysoušedlem (silikagel) a polypropylenovým uzávěrem obsahují 60 potahovaných tablet.

### Inlyta 7 mg potahované tablety

Al/Al blistr obsahující 14 potahovaných tablet. Balení obsahuje 28 nebo 56 potahovaných tablet.

HDPE lahvičky s vysoušedlem (silikagel) a polypropylenovým uzávěrem obsahují 60 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

### Inlyta 1 mg potahované tablety

EU/1/12/777/001

EU/1/12/777/002

EU/1/12/777/003

### Inlyta 3 mg potahované tablety

EU/1/12/777/007

EU/1/12/777/008

EU/1/12/777/009

Inlyta 5 mg potahované tablety

EU/1/12/777/004

EU/1/12/777/005

EU/1/12/777/006

Inlyta 7 mg potahované tablety

EU/1/12/777/010

EU/1/12/777/011

EU/1/12/777/012

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3. září 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2017

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

22. listopadu 2018

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.