

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Axitinib Stada 1 mg comprimate filmate

Axitinib Stada 5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Axitinib Stada 1 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține axitinib 1 mg.

Axitinib Stada 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține axitinib 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Axitinib Stada 1 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 33 mg.

Axitinib Stada 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 166 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimat filmat (comprimat).

Axitinib Stada 1 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roșie, rotunde, biconvexe, inscripționate cu „A7T” pe o parte și „1” pe cealaltă, având diametrul de 6 mm.

Axitinib Stada 5 mg comprimate filmate

Comprimat filmate de culoare roșie, ovale, biconvexe, inscripționate cu „A7T” pe o parte și „5” pe cealaltă, având lungimea de aproximativ 15 mm și lățimea 8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Axitinib Stada este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renal în stadiu avansat (CCR) după eșecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Axitinib Stada trebuie efectuat de către un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât este observat un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile care nu poate fi gestionată prin medicamente administrate concomitent sau ajustări ale dozei.

Dacă pacientul prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze, nu trebuie luată o doză suplimentară. Următoarea doză prescrisă trebuie luată la ora obișnuită.

Ajustări ale dozei

Este recomandată creșterea sau scăderea dozei, în funcție de siguranța și toleranța individuală.

Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza inițială de 5 mg de două ori pe zi fără reacții adverse > gradul 2 (adică fără reacții adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacțiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events] versiunea 3.0) timp de două săptămâni consecutive, cu excepția cazului în care tensiunea arterială a pacientului este > 150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv. Ulterior, utilizând aceleași criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi.

Managementul unor reacții adverse poate necesita întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului și/sau reducerea dozei tratamentului cu axitinib (vezi pct. 4.4). Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi și, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă, rasa, sexul sau greutatea corporală a pacientului.

Administrarea concomitentă cu inhibitori potenți ai CYP3A4/5

Administrarea concomitentă de axitinib și inhibitori potenți ai CYP3A4/5 poate crește concentrațiile plasmatice ale axitinibului (vezi pct. 4.5). Este recomandată selectarea unui medicament alternativ, administrat concomitent, fără potențial sau cu potențial minim inhibitor asupra CYP3A4/5.

Este recomandată scăderea dozei de axitinib la aproximativ jumătate din valoare (de exemplu, doza inițială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi, la 2 mg de două ori pe zi) dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor potent al CYP3A4/5, cu toate că nu a fost studiată ajustarea dozei de axitinib la pacienții cărora li se administrează inhibitori potenți ai CYP3A4/5. În managementul unor reacții adverse poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu axitinib (vezi pct. 4.4). Dacă este întreruptă administrarea concomitentă a inhibitorului potent al CYP3A4/5, trebuie luată în considerare revenirea la doza de axitinib utilizată înainte de începerea tratamentului cu inhibitorul potent al CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu inductori potenți ai CYP3A4/5

Administrarea concomitentă de axitinib și inductori potenți ai CYP3A4/5 poate determina scăderea concentrației plasmatice a axitinibului (vezi pct. 4.5). Este recomandată selectarea unui medicament alternativ, administrat concomitent, fără potențial sau cu potențial minim inductor al CYP3A4/5.

Deși ajustarea dozei de axitinib la pacienții cărora li se administrează inductori potenți ai CYP3A4/5 nu a fost studiată, dacă trebuie administrat concomitent un inductor potent al CYP3A4/5, se recomandă creșterea treptată a dozei de axitinib. În cazul administrării unei doze mari de inductor potent al CYP3A4/5 a fost raportată apariția efectului inductor maxim în decurs de o săptămână de tratament cu inductorul. Dacă se crește doza de axitinib, pacientul trebuie monitorizat atent cu privire la toxicitate. În managementul unor reacții adverse poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului și/sau reducerea dozei tratamentului cu axitinib (vezi pct. 4.4). Dacă se întrerupe administrarea concomitentă a inductorului potent al CYP3A4/5, trebuie luată în considerare revenirea la doza de axitinib utilizată înainte de începerea tratamentului cu inductorul potent al CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). În principiu nu există date disponibile cu privire la tratamentul cu axitinib la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza inițială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Axitinib nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) și nu trebuie utilizat la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Axitinib Stada la copii și adolescenți < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Axitinib este destinat administrării orale. Comprimatele filmate trebuie administrate oral, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Acestea trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la axitinib sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evenimentele specifice privind siguranța trebuie monitorizate înaintea inițierii și, periodic, pe toată durata tratamentului cu axitinib, după cum este descris mai jos.

Evenimente de insuficiență cardiacă

În studiile clinice cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, au fost raportate evenimente de insuficiență cardiacă (inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență cardiopulmonară, disfuncție ventriculară stângă, fracție de ejeție scăzută și insuficiență ventriculară dreaptă) (vezi pct. 4.8).

Semnele sau simptomele insuficienței cardiace trebuie monitorizate periodic pe parcursul tratamentului cu axitinib. Managementul evenimentelor de insuficiență cardiacă poate necesita întreruperea temporară sau permanentă și/sau reducerea dozei tratamentului cu axitinib.

Hipertensiune arterială

În studiile clinice cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, hipertensiunea arterială a fost raportată foarte frecvent (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic controlat, perioada mediană de instalare a hipertensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolică > 150 mmHg sau tensiunea arterială diastolică > 100 mmHg) a fost în cursul primei luni de la inițierea tratamentului cu axitinib, iar creșterea valorilor tensiunii arteriale a fost observată chiar și la numai 4 zile după inițierea axitinib.

Tensiunea arterială trebuie controlată adecvat înainte de inițierea tratamentului cu axitinib. Pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea hipertensiunii arteriale și tratați corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard. În cazul persistenței hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive, doza de axitinib trebuie scăzută. La pacienții care dezvoltă

hipertensiune arterială severă, întrerupeți temporar axitinib și reîncepeți tratamentul cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv. Dacă se întrerupe axitinib, pacienții cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizați pentru a depista apariția hipertensiunii arteriale (vezi pct. 4.2).

În cazul hipertensiunii arteriale severe sau persistente și a simptomelor sugestive de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) (vezi mai jos), trebuie avută în vedere efectuarea unei investigații în scop diagnostic, prin rezonanță magnetică (RMN) la nivel cerebral.

Disfuncție tiroidiană

În studiile clinice cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, au fost raportate cazuri de hipotiroidie și, într-o măsură mai mică, de hipertiroidie (vezi pct. 4.8).

Funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și, periodic, pe parcursul tratamentului cu axitinib. Hipotiroidia sau hipertiroidia trebuie tratate conform practicii medicale standard pentru menținerea statusului eutiroidian.

Evenimente arteriale embolice și trombotice

În studiile clinice cu axitinib au fost raportate evenimente arteriale embolice și trombotice (inclusiv accident ischemic tranzitoriu, infarct miocardic, accident vascular cerebral și ocluzia arterei retiniene) (vezi pct. 4.8).

Axitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc pentru aceste evenimente sau care au astfel de antecedente. Axitinib nu a fost studiat la pacienți care au prezentat un eveniment arterial embolic sau trombotic în intervalul de 12 luni înaintea administrării.

Evenimente venoase embolice și trombotice

În studiile clinice cu axitinib, au fost raportate evenimente venoase embolice și trombotice (inclusiv embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă și ocluzia/tromboza venei retiniene) (vezi pct. 4.8).

Axitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienții care prezintă risc pentru aceste evenimente sau care au astfel de antecedente. Axitinib nu a fost studiat la pacienți care au prezentat un eveniment venos embolic sau trombotic în intervalul de 6 luni înaintea administrării.

Creșterea valorilor hemoglobinei sau hematocritului

În timpul tratamentului cu axitinib pot să apară creșteri ale valorilor hemoglobinei sau hematocritului, care reflectă creșterea masei eritrocitare (vezi pct. 4.8, policitemie). Creșterea masei eritrocitare poate crește riscul de evenimente embolice și trombotice.

Este necesară monitorizarea valorilor hemoglobinei sau hematocritului înainte de inițierea și, periodic, pe parcursul tratamentului cu axitinib. Dacă apar creșteri peste valorile normale ale hemoglobinei sau hematocritului, pacienții trebuie tratați conform practicii medicale standard pentru scăderea hemoglobinei sau hematocritului la un nivel acceptabil.

Hemoragii

În studiile clinice cu axitinib au fost raportate evenimente hemoragice (vezi pct. 4.8).

Axitinib nu a fost studiat la pacienți cu metastaze cerebrale netratate sau sângerări gastrointestinale active recente și nu trebuie utilizat la acești pacienți. Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenția medicală, întrerupeți temporar doza de axitinib.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Axitinib Stada, acest risc trebuie luat în considerare cu atenție la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Perforație gastrointestinală și formarea de fistule

În studiile clinice cu axitinib, au fost raportate cazuri de perforație gastrointestinală și fistule (vezi pct. 4.8).

Este necesară monitorizarea periodică a simptomelor de perforație gastrointestinală sau fistule pe parcursul tratamentului cu axitinib.

Complicații ale vindecării plăgilor

Nu au fost efectuate studii formale privind efectul axitinib asupra vindecării plăgilor.

Tratamentul cu axitinib trebuie întrerupt cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală programată. Decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

În studiile clinice cu axitinib, au fost raportate cazuri de SEPR (vezi pct. 4.8).

SEPR este o afecțiune neurologică ce se poate manifesta prin cefalee, crize convulsive, letargie, confuzie, orbire și alte tulburări vizuale și neurologice. Hipertensiune arterială ușoară până la severă poate fi prezentă. Este necesar un examen imagistic prin rezonanță magnetică pentru confirmarea diagnosticului de SEPR. La pacienții cu semne sau simptome de SEPR, întrerupeți temporar sau opriți permanent tratamentul cu axitinib. Siguranța reînceperii terapiei cu axitinib la pacienții cu SEPR în antecedente nu este cunoscută.

Proteinurie

În studiile clinice cu axitinib a fost raportată proteinuria, inclusiv cu severitate de gradul 3 și 4 (vezi pct. 4.8).

Se recomandă monitorizarea pentru depistarea proteinuriei înainte de inițierea terapiei și, periodic, pe parcursul tratamentului cu axitinib. La pacienții care dezvoltă proteinurie moderată până la severă, trebuie redusă doza sau se întrerupe temporar tratamentul cu axitinib (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu axitinib trebuie oprit dacă pacientul dezvoltă sindrom nefrotic.

Reacții adverse hepatice

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, au fost raportate reacții adverse hepatice. Cele mai frecvent raportate reacții adverse hepatice au inclus creșteri ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și bilirubinei plasmatice (vezi pct. 4.8). Nu au fost observate creșteri concomitente ale ALT (> 3 ori limita superioară a valorilor normale [LSVN]) și bilirubinei (> 2 ori LSVN).

Într-un studiu clinic de stabilire a dozei, la 1 pacient care a primit axitinib în doză inițială de 20 mg de două ori pe zi (de 4 ori doza inițială recomandată) a fost observată creșterea concomitentă a ALT (de 12 ori față de LSVN) și a bilirubinei (2,3 ori LSVN), situație considerată a fi hepatotoxicitate cauzată de medicament.

Este necesară monitorizarea funcției hepatice înainte de inițierea și, periodic, pe parcursul tratamentului cu axitinib.

Insuficiență hepatică

În studiile clinice cu axitinib, expunerea sistemică la axitinib a fost de aproximativ două ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) (vezi pct. 4.2).

Axitinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) și nu trebuie utilizat la această grupă de pacienți.

Vârstnici (≥ 65 ani) și rasă

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, 34% dintre pacienții tratați cu axitinib au avut vârste ≥ 65 ani. Majoritatea pacienților au fost de rasă caucaziană (77%) sau asiatică (21%). Deși nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare pentru apariția reacțiilor adverse la unii pacienți vârstnici și asiatici, în general nu au fost observate diferențe majore privind siguranța și

eficacitatea axitinib între pacienții care au avut ≥ 65 ani și cei care nu sunt vârstnici și între pacienții de rasă caucaziană și cei ce aparțin altei rase.

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârsta sau rasa pacientului (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Excipienți

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază totală sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 I nteracțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele *in vitro* demonstrează că axitinib este metabolizat în principal de CYP3A4/5 și, într-o măsură mai mică, de CYP1A2, CYP2C19 și uridin difosfat glucuronoziltransferaza (UGT) 1A1.

Inhibitori CYP3A4/5

Ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4/5, administrat în doză de 400 mg o dată pe zi timp de 7 zile, a crescut de 2 ori aria de sub curbă (ASC) medie și de 1,5 ori C_{max} după o doză orală unică de axitinib 5 mg, administrată la voluntari sănătoși. Administrarea concomitentă de axitinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, eritromicină, atazanavir, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir și telitromicină) poate crește concentrațiile plasmatice ale axitinib. De asemenea, fructul de grepfrut poate crește concentrațiile plasmatice ale axitinib. Este recomandată alegerea pentru administrare concomitentă, a medicamentelor fără potențial sau cu potențial minim de inhibare a CYP3A4/5. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP3A4/5, se recomandă ajustarea dozei de axitinib (vezi pct. 4.2).

Inhibitori CYP1A2 și CYP2C19

CYP1A2 și CYP2C19 reprezintă căi minore (< 10%) de metabolizare a axitinib. Nu a fost studiat efectul inhibitorilor puternici ai acestor izozime asupra farmacocineticii axitinib. La pacienții tratați cu inhibitori puternici ai acestor izozime este recomandată prudență din cauza riscului de creștere a concentrațiilor plasmatice ale axitinib.

Inductori CYP3A4/5

Rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4/5, administrată în doză de 600 mg o dată pe zi timp de 9 zile, a redus ASC medie cu 79% și C_{max} cu 71% pentru doza unică de axitinib 5 mg, la voluntari sănătoși.

Administrarea concomitentă a axitinib cu inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu rifampicină, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital și Hypericum perforatum [sunătoare]) poate reduce concentrațiile plasmatice ale axitinib. Este recomandată alegerea pentru administrare concomitentă, a medicamentelor fără potențial sau cu potențial minim de inducere a CYP3A4/5. Dacă trebuie asociat un inductor puternic al CYP3A4/5, se recomandă ajustarea dozei de axitinib (vezi pct. 4.2).

Studii *in vitro* cu privire la inhibarea și inducerea CYP și UGT

Studiile *in vitro* indică faptul că axitinib nu inhibă CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 sau UGT1A1 la concentrațiile plasmatice terapeutice.

Studiile *in vitro* indică faptul că axitinib are un potențial de inhibare a CYP1A2. Prin urmare, administrarea concomitentă a axitinib cu substraturi ale CYP1A2 poate determina concentrații plasmatice crescute ale substraturilor CYP1A2 (de exemplu, teofilină).

De asemenea, studiile *in vitro* indică faptul că axitinib are potențialul de a inhiba CYP2C8. Cu toate

acestea, administrarea concomitentă a axitinib cu paclitaxel, un substrat cunoscut al CYP2C8, nu a avut ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatice ale paclitaxel la pacienții cu neoplasm în stadiu avansat, indicând lipsa inhibării CYP2C8 în experiența clinică.

De asemenea, studiile *in vitro* efectuate pe hepatocite umane au indicat faptul că axitinib nu induce CYP1A1, CYP1A2 sau CYP3A4/5. De aceea, administrarea concomitentă a axitinib nu este de așteptat să scadă *in vivo* concentrațiile plasmatice ale substraturilor CYP1A1, CYP1A2 sau CYP3A4/5.

Studii *in vitro* cu glicoproteina P

Studiile *in vitro* indică faptul că axitinib inhibă glicoproteina P. Cu toate acestea, nu se așteaptă inhibarea glicoproteinei P la concentrațiile plasmatice terapeutice de axitinib. Prin urmare, administrarea concomitentă a axitinib nu este de așteptat să crească *in vivo* concentrația plasmatică a digoxinului sau a altor substraturi ale glicoproteinei P.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea axitinib la femeile gravide. Pe baza proprietăților farmacologice ale axitinib, acesta poate determina efecte dăunătoare asupra fătului când este administrat la femeia gravidă. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv malformații (vezi pct. 5.3). Axitinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 1 săptămână după tratament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă axitinib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru sugar. Axitinib nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Pe baza rezultatelor preclinice, axitinib are potențialul de a afecta funcția de reproducere și fertilitatea la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Axitinib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați că pot prezenta evenimente cum sunt amețeli și/sau oboseală în timpul tratamentului cu axitinib.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Următoarele riscuri, inclusiv măsurile corespunzătoare care trebuie luate sunt discutate în detaliu la pct. 4.4: evenimente de insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, disfuncție tiroidiană, evenimente tromboembolice arteriale, evenimente tromboembolice venoase, creșterea concentrațiilor hemoglobinei sau a hematocritului, hemoragie, perforație gastro-intestinală și formare de fistule, complicații la vindecarea rănilor, SEPR, proteinurie și creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice.

Cele mai frecvente ($\geq 20\%$) reacții adverse observate după tratamentul cu axitinib au fost diaree, hipertensiune arterială, fatigabilitate, scăderea apetitului alimentar, greață, scădere ponderală, disfonie, sindrom de eritrodisezie palmo-plantară (sindrom mână-picior), hemoragie, hipotiroidism, vărsături, proteinurie, tuse și constipație.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate pentru un set de date combinate de la 672 pacienți care au primit axitinib în studii clinice pentru tratamentul pacienților cu CCR (vezi pct. 5.1). Sunt, de

asemenea, incluse reacțiile adverse identificate în studiile clinice efectuate după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, de frecvență și de gradul de severitate. Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Baza de date actuală privind siguranța pentru axitinib este prea mică pentru a detecta reacțiile adverse rare și foarte rare.

Categoriile au fost stabilite pe baza frecvențelor absolute din datele combinate din studiile clinice. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse din aceeași categorie de frecvență sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în studiile CCR la pacienții care au primit axitinib (N = 672)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse ^a	Toate gradele ^b %	Gradul 3 ^b %	Gradul 4 ^b %
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie	6,3	1,2	0,4
		Trombocitopenie	1,6	0,1	0
		Policitemie	1,5	0,1	0
	Mai puțin frecvente	Neutropenie	0,3	0,1	0
		Leucopenie	0,4	0	0
Tulburări endocrine	Foarte frecvente	Hipotiroidie ^c	24,6	0,3	0
	Frecvente	Hipertiroidie ^c	1,6	0,1	0,1
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea apetitului alimentar	39,0	3,6	0,3
	Frecvente	Deshidratare	6,7	3,1	0,3
		Hiperkaliemie	2,7	1,2	0,1
		Hipercalcemie	2,2	0,1	0,3
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee	16,2	0,7	0
		Disgeuzie	11,5	0	0
	Frecvente	Amețeli	9,1	0,6	0
	Mai puțin frecvente	Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă ^e	0,3	0,1	0
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Tinitus	3,1	0	0
Tulburări cardiace	Frecvente	Evenimente de insuficiență cardiacă ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială ^g	51,2	22,0	1,0
		Hemoragie ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Frecvente	Evenimente venoase embolice și trombotice ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2
		Evenimente arteriale embolice și trombotice ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
	Frecvență necunoscută	Anevrisme și disecții arteriale ^{ed}	-	-	-
Tulburări respiratorii, toracice și	Foarte frecvente	Dispnee ^d	17,1	3,6	0,6
		Tuse	20,4	0,6	0
		Disfonie	32,7	0	0,1

mediastinale	Frecvente	Durere orofaringiană	7,4	0	0
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree	55,4	10,1	0,1
		Vărsături	23,7	2,7	0,1
		Greață	33,0	2,2	0,1
		Dureri abdominale	14,7	2,5	0,3
		Constipație	20,2	1,0	0
		Stomatită	15,5	1,8	0
		Dispepsie	11,2	0,1	0
	Frecvente	Dureri la nivelul etajului abdominal superior	9,4	0,9	0
		Flatulență	4,5	0	0
		Hemoroizi	3,3	0	0
		Glosodinie	2,8	0	0
Perforație gastrointestinală și fistulă ^{c,k}		1,9	0,9	0,3	
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hiperbilirubinemie	1,3	0,1	0,1
		Colecistită ⁿ	1,0	0,6	0,1
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Eritrodisestezie palmo-plantară (sindrom mânăpicior)	32,1	7,6	0
		Erupție cutanată tranzitorie	14,3	0,1	0
		Xerodermie	10,1	0,1	0
	Frecvente	Prurit	6,0	0	0
		Eritem	3,7	0	0
Alopecie		5,7	0	0	
Tulburări musculoskeletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie	17,7	1,9	0,3
		Dureri la nivelul extremităților	14,1	1,0	0,3
	Frecvente	Mialgie	8,2	0,6	0,1
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Proteinurie ^l	21,1	4,8	0,1
	Frecvente	Insuficiență renală ^m	1,6	0,9	0,1
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	45,1	10,6	0,3
		Astenie ^d	13,8	2,8	0,3
		Inflamația mucoaselor	13,7	1,0	0
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Scădere ponderală	32,7	4,9	0
	Frecvente	Creștere a lipazei	3,7	0,7	0,7
		Creștere a alanin aminotranferazei	6,5	1,2	0,7
		Creștere a amilazei	3,4	0,6	0,4
		Creștere a aspartat aminotransferazei	6,1	1,0	0
		Creștere a fosfatazei alcaline	4,8	0,3	0
Creștere a creatininei	5,7	0,4	0		

		Creștere a hormonului stimulator tiroidian	7,9	0	0
--	--	--	-----	---	---

^a Reacțiile adverse sunt grupate în funcție de frecvența în timpul tratamentului, indiferent de cauză.

^b Criteriile de Terminologie Comună pentru Reacții Adverse ale Institutului Național al Cancerului, Versiunea 3.0

^c Vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate.

^d Au fost raportate cazuri letale (Gradul 5).

^e Inclusiv leucoencefalopatie.

^f Inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență cardiopulmonară, fracție de ejecție scăzută, disfuncție ventriculară stângă și insuficiență ventriculară dreaptă.

^g Inclusiv hipertensiune arterială accelerată, creștere a tensiunii arteriale, hipertensiune arterială și criză hipertensivă.

^h Inclusiv timp de tromboplastină parțial activat prelungit, hemoragie anală, hemoragie arterială, hematurie, hemoragie a sistemului nervos central, hemoragie cerebrală, timp de coagulare prelungit, hemoragie conjunctivală, contuzie, diaree hemoragică, sângerare uterină disfuncțională, epistaxis, hemoragie gastrică, hemoragie gastrointestinală, sângerare gingivală, hematemeză, hematochezie, scădere a hematocritului, hematom, hematurie, scădere a hemoglobinei, hemoptizie, hemoragie a arterei coronare, hemoragie în tractul urinar, hemoragie hemoroidală, hemostază, tendință sporită de apariție a hematoamelor, raport normalizat internațional crescut, hemoragie gastro-intestinală inferioară, melenă, peteșii, hemoragie faringiană, timp de protrombină prelungit, hemoragie pulmonară, purpură, hemoragie rectală, scădere a numărului de eritrocite în sânge, hemoragie renală, hemoragie sclerală, hematocel scrotal, hematom splenic, hemoragie la baza unghială, hemoragie subarahnoidiană, hemoragie linguală, hemoragie gastro-intestinală superioară și hemoragie vaginală.

ⁱ Inclusiv sindromul Budd-Chiari, tromboză venoasă profundă, tromboză venoasă jugulară, tromboză venoasă pelvină, embolie pulmonară, ocluzie a venei retiniene, tromboză venoasă retiniană, tromboză venoasă subclaviculară, tromboză venoasă și tromboză venoasă a membrilor.

^j Inclusiv infarct miocardic acut, embolie, infarct miocardic, ocluzie arterială retiniană și accident ischemic tranzitoriu.

^k Perforația gastro-intestinală și fistula includ următorii termeni preferați: abces abdominal, abces anal, fistula anală, fistulă, scurgere anastomotică gastro-intestinală, perforație gastro-intestinală, perforație a intestinului gros, fistulă esofagobronhică și peritonită.

^l Proteinuria include următorii termeni preferați: proteine în urină, prezența proteinelor în urină și proteinurie.

^m Inclusiv insuficiență renală acută.

ⁿ Colecistita include colecistită acută, colecistită, colecistită infecțioasă

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimente de insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.4)

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib (N = 359), în tratamentul pacienților cu CCR, au fost raportate evenimente de insuficiență cardiacă la 1,7 % dintre pacienții care au primit axitinib, inclusiv insuficiență cardiacă (0,6%), insuficiență cardiopulmonară (0,6%), disfuncție ventriculară stângă (0,3%) și insuficiență ventriculară dreaptă (0,3%). Insuficiența cardiacă de gradul 4 a fost raportată ca reacție adversă la 0,6 % dintre pacienții care au primit axitinib. Insuficiența cardiacă letală a fost raportată la 0,6 % dintre pacienții care au primit axitinib.

În studiile de monoterapie, cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienților cu CCR, au fost raportate evenimente de insuficiență cardiacă (inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență cardiopulmonară, disfuncție ventriculară stângă, fracție de ejecție scăzută și insuficiență ventriculară dreaptă) la 1,8% dintre pacienții care au primit axitinib. Evenimente de insuficiență cardiacă de gradul 3/4 au fost raportate la 1,0% dintre pacienți și evenimente de insuficiență cardiacă letală au fost raportate la 0,3% dintre pacienții care au primit axitinib.

Disfuncție tiroidiană (vezi pct. 4.4)

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, hipotiroidismul a fost raportat la 20,9% dintre pacienți, iar hipertiroidismul a fost raportat la 1,1% dintre pacienți. Valoarea crescută a hormonului stimulator tiroidian (TSH) a fost raportată ca reacție adversă la 5,3% dintre

pacienții care au primit axitinib. În cadrul evaluărilor de laborator de rutină la pacienții care aveau TSH < 5 μU/ml înainte de tratament, au apărut creșteri ale valorii TSH până la ≥ 10 μU/ml la 32,2% dintre pacienții tratați cu axitinib.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienților cu CCR, hipotiroidismul a fost raportat la 24,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib. Hipertiroidismul a fost raportat la 1,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib.

Evenimente venoase embolice și trombotice (vezi pct. 4.4)

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, reacțiile adverse venoase embolice și trombotice au fost raportate la 3,9% dintre pacienții care au primit axitinib și au inclus embolie pulmonară (2,2%), ocluzia/tromboza venei retiniene (0,6%) și tromboză venoasă profundă (0,6%). Reacții adverse venoase embolice și trombotice de gradul 3/4 au fost raportate la 3,1% dintre pacienții care au primit axitinib. Embolia pulmonară letală a fost raportată la un pacient (0,3%) căruia i s-a administrat axitinib.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienților cu CCR, s-au raportat evenimente venoase embolice și trombotice la 2,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib. Evenimente venoase embolice și trombotice de grad 3 au fost raportate la 0,9% dintre pacienți. Evenimente venoase embolice și trombotice de grad 4 au fost raportate la 1,2% dintre pacienți. Evenimente venoase embolice și trombotice letale au fost raportate la 0,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib.

Evenimente arteriale embolice și trombotice (vezi pct. 4.4)

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR s-au raportat reacții adverse arteriale embolice și trombotice la 4,7% dintre pacienții tratați cu axitinib, inclusiv infarct miocardic (1,4%), accident ischemic tranzitoriu (0,8%) și accident vascular cerebral (0,6%). Reacțiile adverse arteriale embolice și trombotice de gradul 3/4 au fost raportate la 3,3% dintre pacienții care au primit axitinib. Un infarct miocardic acut letal și un accident vascular cerebral letal au fost raportate la câte un pacient (0,3%). În studiile cu axitinib administrat în monoterapie (N = 850), reacțiile adverse arteriale embolice și trombotice (inclusiv accident ischemic tranzitoriu, infarct miocardic și accident vascular cerebral) au fost raportate la 5,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienților cu CCR, s-au raportat evenimente arteriale embolice și trombotice la 2,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib. Evenimente arteriale embolice și trombotice de grad 3 au fost raportate la 1,2% dintre pacienți. Evenimente arteriale embolice și trombotice de grad 4 au fost raportate la 1,3% dintre pacienți. Evenimente arteriale embolice și trombotice letale au fost raportate la 0,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib.

Policitemie (vezi Creșterea valorilor hemoglobinei sau hematocritului la pct. 4.4)

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, policitemia a fost raportată la 1,4% dintre pacienții care au primit axitinib. Evaluările de laborator de rutină au detectat creșterea valorii hemoglobinei peste LSVN la 9,7% dintre pacienții care au primit axitinib. În patru studii clinice cu axitinib în tratamentul pacienților cu CCR (N = 537), creșterea valorii hemoglobinei peste LSVN a fost observată la 13,6% dintre cei care au primit axitinib.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienților cu CCR, policitemia a fost raportată la 1,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib.

Hemoragii (vezi pct. 4.4)

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, în care nu au fost incluși pacienții cu metastaze cerebrale netratate, reacțiile adverse hemoragice au fost raportate la 21,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib. Reacțiile adverse hemoragice la pacienții tratați cu axitinib au inclus epistaxis (7,8%), hematurie (3,6%), hemoptizie (2,5%) hemoragie rectală (2,2%), sângerări gingivale (1,1%), hemoragie gastrică (0,6%), hemoragie cerebrală (0,3%) și hemoragie gastro-intestinală inferioară (0,3%). Reacții adverse hemoragice de grad > 3 au fost raportate la 3,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib (inclusiv hemoragie cerebrală, hemoragie gastrică, hemoragie gastro-intestinală inferioară și hemoptizie). Hemoragie letală a fost raportată la un pacient

(0,3%) căruia i s-a administrat axitinib (hemoragie gastrică). În studiile cu axitinib administrat în monoterapie (N = 850), a fost raportată hemoptizia la 3,9% dintre pacienți; hemoptizia de grad > 3 a fost raportată la 0,5% dintre pacienți.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienților cu CCR, s-au raportat evenimente hemoragice la 25,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib. Reacții adverse hemoragice de grad 3 au fost raportate la 3% dintre pacienți. Reacții adverse hemoragice de grad 4 au fost raportate la 1% dintre pacienți și hemoragii letale au fost raportate la 0,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib.

Perforație gastro-intestinală și formarea de fistule (vezi pct. 4.4)

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, evenimente de tip perforație gastro-intestinală au fost raportate la 1,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib, inclusiv fistulă anală (0,6%), fistulă (0,3%) și perforație gastro-intestinală (0,3%). În studiile cu axitinib administrat în monoterapie (N = 850), au fost raportate evenimente de tip perforație gastro-intestinală la 1,9% dintre pacienți, iar perforația gastro-intestinală letală a fost raportată la un pacient (0,1%).

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienților cu CCR, s-au raportat perforație gastro-intestinală și fistulă la 1,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat axitinib.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu axitinib.

Într-un studiu clinic controlat cu axitinib în tratamentul pacienților cu CCR, un pacient a primit accidental o doză de 20 mg de două ori pe zi timp de 4 zile și a prezentat amețeli (Gradul 1).

Într-un studiu clinic de stabilire a dozei de axitinib, subiecții care au primit doze inițiale de 10 mg de două ori pe zi sau de 20 mg de două ori pe zi au prezentat reacții adverse care au inclus hipertensiune arterială, crize convulsive asociate cu hipertensiune arterială și hemoptizie letală.

În cazul unui supradozaj suspectat, administrarea axitinib trebuie întreruptă și trebuie instituit tratamentul de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, inhibitori de protein kinază, cod ATC: L01EK01

Mecanism de acțiune

Axitinib este un inhibitor de tirozin kinază cu activitate puternică și selectivă asupra receptorilor factorului de creștere al endoteliului vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 și VEGFR-3. Acești receptori sunt implicați în angiogeneza patologică, creșterea tumorală și progresia metastatică a neoplasmului. S-a demonstrat că axitinib inhibă puternic proliferarea și supraviețuirea celulelor endoteliale mediate prin VEGF. Axitinib a inhibat fosforilarea VEGFR-2 la nivelul vascularizației xenogrefelor tumorale care exprimau molecula țintă in vivo și a determinat întârzierea creșterii tumorale, regresia și inhibarea metastazelor în numeroase modele experimentale de neoplasm.

Efectul asupra intervalului QTc

Într-un studiu randomizat, încrucișat, cu 2 brațe, la 35 de voluntari sănătoși s-a administrat pe cale orală o doză unică de axitinib (5 mg) în monoterapie și concomitent cu ketoconazol 400 mg, timp de 7 zile. Rezultatele acestui studiu au arătat că expunerile la niveluri plasmatiche de axitinib până la de două ori mai mari decât nivelurile terapeutice preconizate după o doză de 5 mg, nu au produs o prelungire cu semnificație clinică a intervalului QT.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea axitinib au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, deschis, randomizat. Pacienții (N = 723) cu CCR în stadiu avansat a căror boală a progresat în timpul sau după tratamentul cu o terapie sistemică anterioară, care a inclus scheme terapeutice cu sunitinib, bevacizumab, temsirolimus sau citokine, au fost repartizați randomizat (1:1) pentru administrare de axitinib (N = 361) sau de sorafenib (N = 362). Criteriul principal de evaluare, supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), a fost evaluat folosind o analiză centralizată independentă mascată. Criteriile secundare de evaluare au inclus rata de răspuns obiectiv (RRO) și supraviețuirea generală (SG).

Dintre pacienții incluși în acest studiu, la 389 pacienți (53,8%) li s-a administrat anterior un tratament pe bază de sunitinib, la 251 pacienți (34,7%) li s-a administrat anterior un tratament pe bază de citokine (interleukina-2 sau interferon alfa), la 59 pacienți (8,2%) li s-a administrat anterior un tratament pe bază de bevacizumab, iar la 24 pacienți (3,3%) li s-a administrat anterior un tratament pe bază de temsirolimus. Caracteristicile inițiale demografice și patologice au fost similare între grupurile de tratament cu axitinib și sorafenib din punct de vedere al vârstei, sexului, rasei, statusului de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), zonei geografice și tratamentului anterior.

În totalul grupelor de pacienți și în cele două subgrupe principale (tratament anterior cu sunitinib și tratament anterior cu citokine) a existat un avantaj semnificativ statistic al axitinib comparativ cu sorafenib în privința criteriului principal de evaluare, reprezentat de SFP (vezi tabelul 2 și figurile 1, 2 și 3). Valoarea SFP mediane a fost diferită în subgrupuri, în funcție de terapia anterioară. Două dintre subgrupuri au fost prea mici pentru a oferi rezultate demne de încredere (tratament anterior cu temsirolimus sau tratament anterior cu bevacizumab). În ceea ce privește SG, nu au fost diferențe semnificative statistic între brațe, în totalul grupelor de pacienți sau în subgrupe, în funcție de terapia anterioară

Tabelul 2. Rezultate privind eficacitatea

Criteriu principal de evaluare / populația inclusă în studiu	axitinib	sorafenib	RR (Î 95%)	Valoarea p
ITT totală	N = 361	N = 362		
SFP mediană ^{a,b} exprimată în luni (Î 95%)	6,8 (6,4, 8,3)	4,7 (4,6, 6,3)	0,67 (0,56, 0,81)	< 0,0001 ^c
SG mediană ^d exprimată în luni (Î 95%)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	NS
RRO ^{b,e} % (Î 95%)	19,4 (15,4, 23,9)	9,4 (6,6, 12,9)	2,06 ^f (1,41, 3,00)	0,0001 ^g
Tratament anterior cu sunitinib	N = 194	N = 195		
SFP mediană ^{a,b} exprimată în luni (Î 95%)	4,8 (4,5, 6,5)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,58, 0,94)	
SG mediană ^d exprimată în luni (Î 95%)	15,2 (12,8, 18,3)	16,5 (13,7, 19,2)	1,00 (0,78, 1,27)	
RRO ^{b,e} % (Î 95%)	11,3 (7,2, 16,7)	7,7 (4,4, 12,4)	1,48 ^f (0,79, 2,75)	
Tratament anterior	N = 126	N = 125		

cu citokine				
SFP mediană a,b exprimată în luni (ÎI 95%) SG	12,0 (10,1, 13,9)	6,6 (6,4, 8,3)	0,52 (0,38, 0,72)	< 0,0001 ^h
mediană ^d exprimată în luni (ÎI 95%) RRO ^{b,e}	29,4 (24,5, NE)	27,8 (23,1, 34,5)	0,81 (0,56, 1,19)	NS
% (ÎI 95%)	32,5 (24,5, 41,5)	13,6 (8,1, 20,9)	2,39 ^f (1,43-3,99)	0,0002 ⁱ

ÎI = Interval de încredere, RR = Risc relativ (axitinib/sorafenib); ITT: Intenție de tratament; NE: Nu poate fi evaluat; NS: Nesemnificativ statistic; RRO: Rata de răspuns obiectiv; SG: Supraviețuirea generală; SFP: Supraviețuire fără progresia bolii.

^a Perioada de timp de la randomizare până la progresia bolii sau deces de orice cauză, oricare survine primul. Data limită de colectare a datelor: 03 iunie 2011.

^b Evaluată printr-o analiză radiologică independentă conform Criteriului de evaluare a răspunsului la tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST).

^c Valoarea p unilaterală pe baza unui test log-rank pentru tratament stratificat în funcție de statusul de performanță ECOG și terapia anterioară

^d Data limită de colectare a datelor: 01 noiembrie 2011.

^e Data limită de colectare a datelor: 31 august 2010.

^f Rata de risc este utilizată pentru RRO. O rată de risc > 1 a indicat o probabilitate mai mare de răspuns în brațul tratat cu axitinib; o rată de risc < 1 a indicat o probabilitate mai mare de răspuns în brațul tratat cu sorafenib.

^g Valoarea p unilaterală din testul Cochran-Mantel-Haenszel pentru tratament stratificat în funcție de statusul de performanță ECOG și terapia anterioară.

^h Valoarea p unilaterală pe baza unui test log-rank pentru tratament stratificat în funcție de statusul de performanță ECOG.

ⁱ Valoarea p unilaterală din testul Cochran-Mantel-Haenszel pentru tratament stratificat în funcție de statusul de performanță ECOG.

Figura 1. Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii, obținută în urma evaluării independente a întregii populații incluse în studiu

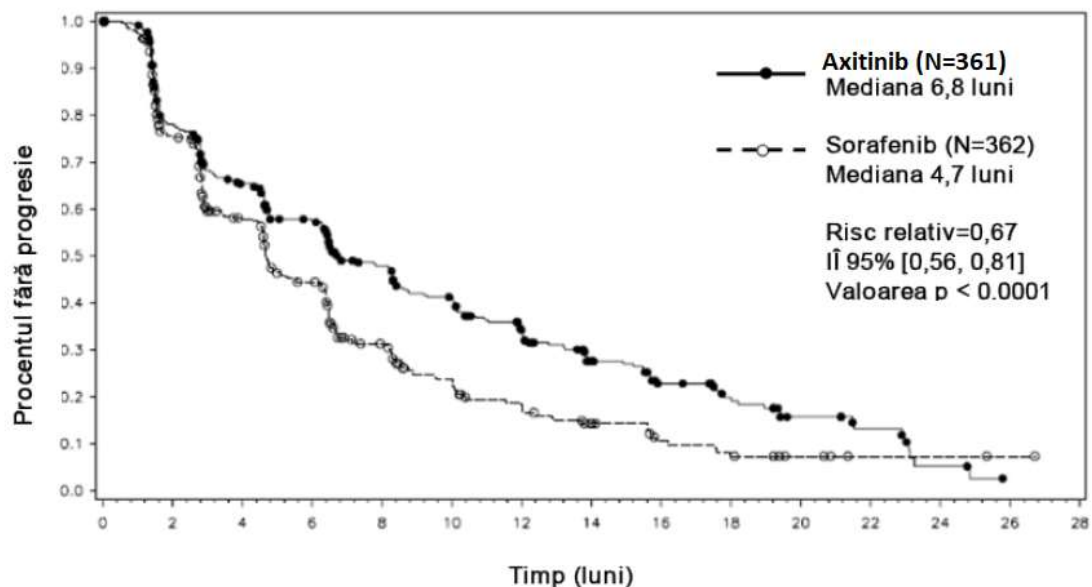


Figura 2. Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii, obținută în urma evaluării independente a subgrupului tratat anterior cu sunitinib

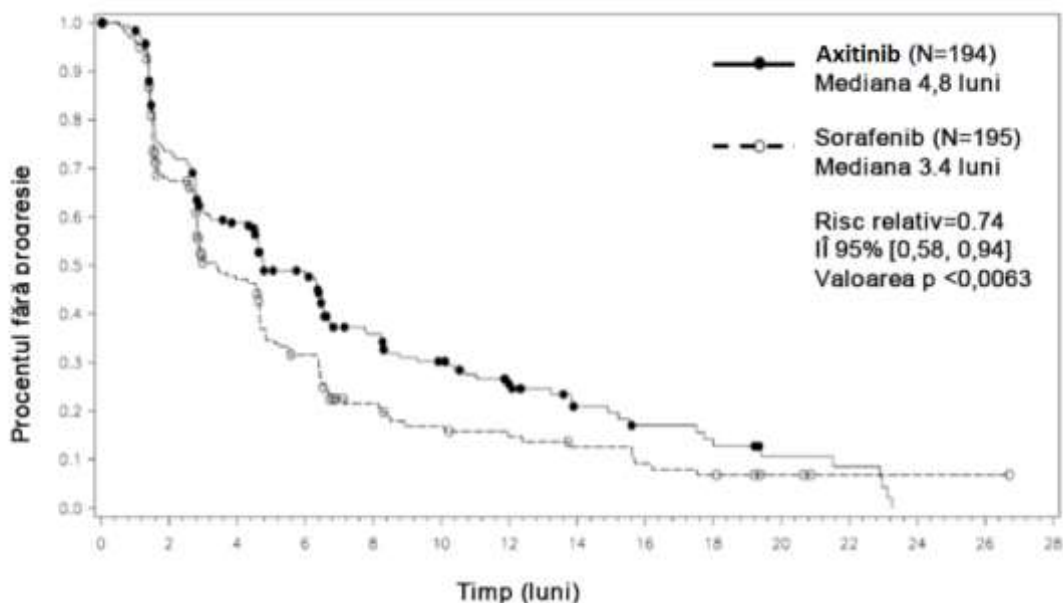
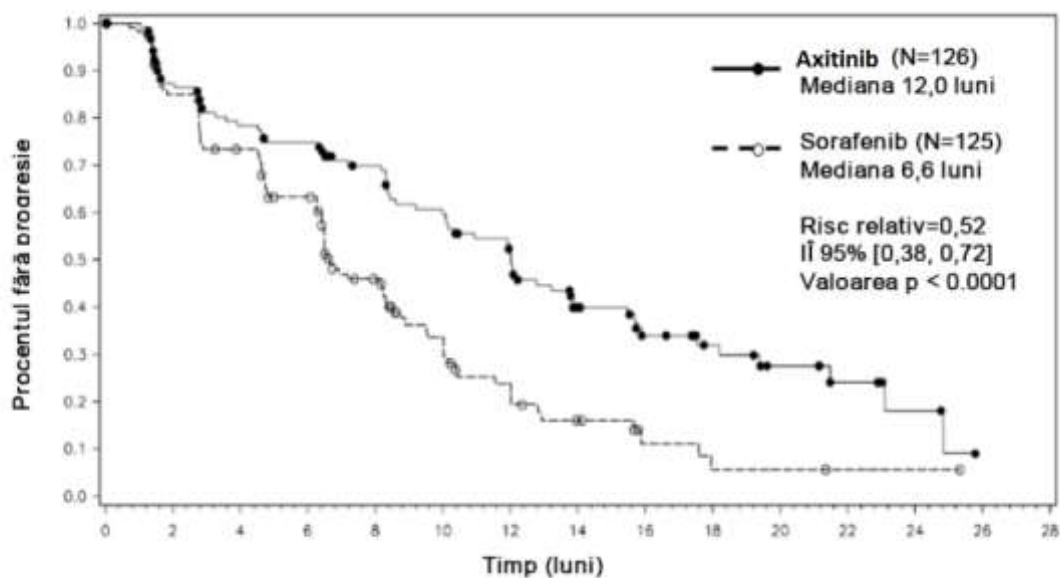


Figura 3. Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii, obținută în urma evaluării independente a subgrupului tratat anterior cu citokine



Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu axitinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul de pelvis renal și de rinichi (excluzând nefroblastomul, nefroblastomatoza, sarcomul cu celule clare, nefromul mezoblastic, carcinomul renal medular și tumora renală rabdoidă) (vezi pct. 4.2 pentru informații cu privire la utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală a axitinib comprimate, biodisponibilitatea medie absolută este 58% comparativ cu administrarea intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică al axitinibului se situează în intervalul 2,5-6,1 ore. Administrarea axitinibului în doză de 5 mg de două ori pe zi a avut ca rezultat o acumulare mai mică decât dublul acumulării la administrarea unei doze unice. Datorită timpului de înjumătățire scurt al axitinib, atingerea stării de echilibru este de așteptat după 2-3 zile de la doza inițială.

Absorbție și distribuție

Concentrațiile plasmatice maxime de axitinib se obțin în general după 4 ore de la administrarea orală a axitinib, cu Tmax median în intervalul 2,5-4,1 ore. Administrarea axitinib cu o masă cu un conținut moderat de lipide a avut ca rezultat o expunere cu 10% mai redusă comparativ cu administrarea à jeun. O masă bogată în lipide, cu conținut caloric ridicat a avut ca rezultat o expunere cu 19% mai mare comparativ cu administrarea à jeun. Axitinib se poate administra cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Cmax și ASC medii au crescut proporțional pentru dozele de axitinib din intervalul între 5 și 10 mg. In vitro, legarea axitinib de proteinele plasmatice umane este > 99%, cu o legare preferențială de albumină și legare moderată de glicoproteina acidă α1. La doza de 5 mg de două ori pe zi administrată cu alimente, media geometrică a concentrației plasmatice maxime și ASC la 24 de ore au fost de 27,8 ng/ml și, respectiv, de 265 ng·h/ml la pacienții cu CCR în stadiu avansat. Media geometrică a clearance-ului după administrarea orală și volumul aparent de distribuție au fost de 38 l/h și, respectiv, de 160 l.

Metabolizare și eliminare

Axitinib este metabolizat în principal în ficat de CYP3A4/5 și, într-o măsură mai mică, de CYP1A2, CYP2C19 și UGT1A1.

După administrarea orală a unei doze de 5 mg axitinib radiomarcant, 30-60% din radioactivitate a fost regăsită în materiile fecale, iar 23% din radioactivitate a fost regăsită în urină. Axitinib nemodificat, reprezentând 12% din doză, a fost componenta principală identificată în materiile fecale. Axitinib nemodificat nu a fost detectat în urină; metaboliții acid carboxilic și sulfoxid au reprezentat majoritatea radioactivă din urină. În plasmă, metabolitul N-glucuronid a reprezentat componenta radioactivă predominantă (50% din radioactivitatea circulantă), iar axitinib nemodificat și metabolitul sulfoxid au reprezentat fiecare aproximativ câte 20% din radioactivitatea circulantă.

Metaboliții sulfoxid și N-glucuronid au demonstrat o potență in vitro mai mică de aproximativ 400 de ori și, respectiv, 8000 de ori împotriva VEGFR-2 comparativ cu axitinib.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici, sex și rasă

Analiza farmacocineticii în grupuri populaționale la pacienții cu neoplasm în stadiu avansat (inclusiv CCR în stadiu avansat) și voluntari sănătoși indică faptul că nu există efecte relevante clinic ale vârstei, sexului, greutatei corporale, rasei, funcției renale, genotipului UGT1A1 sau genotipului CYP2C19.

Copii și adolescenți

Axitinib nu a fost studiat la pacienți cu vârsta < 18 ani.

Insuficiență hepatică

Datele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că axitinib este metabolizat în principal în ficat.

Comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, expunerea sistemică după administrarea unei doze unice de axitinib a fost similară la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) și a fost mai mare (de aproximativ două ori) la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). Axitinib nu a fost studiat la subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) și nu trebuie utilizat la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind ajustarea dozei).

Insuficiență renală

Axitinib nemodificat nu este detectat în urină.

Axitinib nu a fost studiat la subiecții cu insuficiență renală. În studiile clinice cu axitinib în tratamentul pacienților cu CCR, au fost excluși pacienții cu creatinină serică > de 1,5 ori decât LSVN sau valoarea calculată a clearance-ului creatininei < 60 ml/minut. Analiza farmacocineticii în grupuri populaționale a arătat că, clearance-ul axitinib nu a fost modificat la subiecții cu insuficiență renală și nu este necesară ajustarea dozei de axitinib.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doze repetate

După administrarea de doze repetate pentru o perioadă de până la 9 luni, la șoarece și câine, principalele efecte de toxicitate au fost identificate la nivelul sistemului gastro-intestinal, hematopoietic, reproducător, osos și dentar, cu un nivel la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) aproximativ echivalent sau sub expunerea așteptată în timpul utilizării la om după doza inițială recomandată clinic (pe baza nivelurilor ASC)

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu axitinib.

Genotoxicitate

Axitinib nu a avut efect mutagen sau clastogen în studiile convenționale de genotoxicitate *in vitro*. *In vitro*, a fost observată o creștere semnificativă a poliploidiei la concentrații > 0,22 μg/ml, iar *in vivo* a fost observată o creștere a eritrocitelor policromatice micronucleate cu un nivel la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) de 69 de ori mai mare decât expunerea așteptată în timpul utilizării la om. Datele privind genotoxicitatea nu sunt considerate semnificative clinic la nivelurile de expunere observate la om.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Datele cu privire la efectul axitinib la nivelul testiculelor și epididimului au inclus scăderea greutateii, atrofia sau degenerarea organului, scăderea numărului de celule germinale, hipospermie sau anomalii de formă la nivelul spermatozoidelor și scăderea densității spermei și a numărului de spermatozoizi. Aceste date au fost observate la șoarece, la niveluri de expunere de aproximativ 12 ori mai mari decât expunerea așteptată la om, și la câine, la niveluri de expunere sub expunerea așteptată la om. Nu a fost observat niciun efect asupra reproducerii sau fertilității la șoarecii masculi la niveluri de expunere de aproximativ 57 de ori mai mari decât expunerea așteptată la om. Rezultatele obținute la femele au inclus semne de întârziere a maturizării sexuale, corpi luteali reduși sau absenți, greutate uterină redusă și atrofie uterină la expuneri aproximativ echivalente cu expunerea așteptată la om. Scăderea fertilității și a viabilității embrionare au fost observate la femelele de șoarece cu toate dozele testate, cu niveluri de expunere la cea mai mică doză de aproximativ 10 ori mai mari decât expunerea așteptată la om.

Expunerea la axitinib a femelelor de șoarece gestante a arătat o creștere a apariției malformațiilor de tip palatoschizis și a modificărilor scheletice, inclusiv întârzierea osificării, la niveluri de expunere sub cele ale expunerii așteptate la om. Nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra dezvoltării perinatale și postnatale.

Date cu privire la toxicitatea la animale imature

A fost observată displazie epifizară reversibilă la șoarece și la câine după administrarea axitinib cel puțin 1 lună la niveluri de expunere de aproximativ șase ori mai mari decât cele așteptate la om. Au fost observate carii dentare parțial reversibile la șoarece tratat mai mult de 1 lună la niveluri de expunere similare cu cele ale expunerii așteptate la om. Nu au fost evaluate la animalele tinere alte manifestări de toxicitate de potențial interes la pacienții copii și adolescenți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză
Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Triacetin

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere oPA-Al/PVC-Al care conțin comprimate filmate. Fiecare ambalaj conține 14, 28, 56 sau 60 de comprimate filmate.

oPA-Al/PVC-Al blistere perforate unidoză care conțin comprimate filmate. Fiecare ambalaj conține 14x1, 28x1, 56x1 sau 60x1 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA M&D SRL
Strada Sfântul Elefterie, nr. 18,
Parte A, Etaj 1, Sector 5 București,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14962/2023/01-08

14963/2023/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2023