

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Axitinib STADA 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Axitinib STADA 3 mg kalvopäällysteiset tabletit
Axitinib STADA 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Axitinib STADA 7 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Axitinib Stada 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg aksitinibia.

Axitinib Stada 3 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg aksitinibia.

Axitinib Stada 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg aksitinibia.

Axitinib Stada 7 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7 mg aksitinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Axitinib Stada 1 mg kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 33 mg laktoosimonohydraattia.

Axitinib Stada 3 mg kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 99 mg laktoosimonohydraattia.

Axitinib Stada 5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 166 mg laktoosimonohydraattia.

Axitinib Stada 7 mg kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 232 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Axitinib Stada 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Punainen, pyöreä, kaksoiskupera päällystetty tabletti, jonka halkaisija on noin 6 mm, ja jonka toiselle puolelle on kohokuvioitu ”A7TI” ja toiselle puolelle ”1”.

Axitinib Stada 3 mg kalvopäällysteiset tabletit
Punainen, soikea, kaksoiskupera päällystetty tabletti, joka on noin 12 mm pitkä ja 7 mm leveä, ja jonka toiselle puolelle on kohokuvioitu ”A7TI” ja toiselle puolelle ”3”.

Axitinib Stada 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen, soikea, kaksoiskupera päällystetty tabletti, joka on noin 15 mm pitkä ja 8 mm leveä, ja jonka toiselle puolelle on kohokuvioitu ”A7TI” ja toiselle puolelle ”5”.

Axitinib Stada 7 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen, soikea, kaksoiskupera päällystetty tabletti, joka on noin 17 mm pitkä ja 9 mm leveä, ja jonka toiselle puolelle on kohokuvioitu ”A7TI” ja toiselle puolelle ”7”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Axitinib Stada on tarkoitettu edennyttä munuaissolukarsinoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon aiemman sunitinibi- tai sytokiinihoidon epäonnistuttua.

4.2 Annostus ja antotapa

Axitinib Stada -hoidon aloittavan ja hoitoa seuraavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön.

Annostus

Aksitinibin suositeltu annos on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin kliinistä hyötyä todetaan tai kunnes esiintyy haittaavaa toksisuutta, jota ei voida hoitaa käyttämällä muita lääkevalmisteita samanaikaisesti tai muuttamalla annosta.

Jos potilas oksentaa tai annos jää ottamatta, lisäännosta ei saa ottaa, vaan seuraava hoito-ohjelman mukainen annos otetaan tavanomaiseen aikaan.

Annoksen muuttaminen

Annosta suositellaan suurentamaan tai pienentämään potilaan yksilöllisen turvallisuuden ja sietokyvyn mukaisesti.

Jos potilas sietää aksitinibin aloitusannoksen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa eikä hänellä esiinny astetta 2 vaikeampia haittavaikutuksia (eli ei esiinny the Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 3.0 -haittavaikutuskriteerien mukaisia vaikea-asteisia haittavaikutuksia) kahden peräkkäisen viikon aikana, potilaan annos voidaan suurentaa 7 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa edellyttäen, että potilaan verenpaine ei ole > 150/90 mmHg eikä potilas saa verenpainelääkitystä. Jos potilas sietää aksitinibiannoksen 7 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, hänen annoksensa voidaan näiden samojen kriteerien mukaisesti suurentaa enintään annokseen 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Joidenkin haittavaikutusten hoito saattaa edellyttää aksitinibihoitoon keskeyttämistä tilapäisesti tai pysyvästi ja/tai aksitinibiannoksen pienentämistä (ks. kohta 4.4). Jos annosta on tarpeen pienentää, aksitinibiannos voidaan pienentää 3 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa ja edelleen 2 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa.

Annosta ei tarvitse mukauttaa potilaan iän, rodun, sukupuolen tai painon perusteella.

Voimakkaiden CYP3A4/5-estäjien samanaikainen käyttö

Aksitinibin käyttö samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4/5-estäjien kanssa saattaa suurentaa aksitinibiipitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5). Samanaikaiseen käyttöön suositellaan valitsemaan lääkevalmiste, joka ei estä CYP3A4/5-isoentsyymiä tai estää sitä mahdollisimman vähän.

Aksitinibiannoksen muuttamista ei ole tutkittu voimakkaita CYP3A4/5-estäjiä käyttävillä potilailla, mutta jos voimakkaiden CYP3A4/5-estäjien samanaikainen käyttö on välttämätöntä, aksitinibiannosta suositellaan pienentämään noin puoleen (esim. aloitusannos tulisi pienentää annoksesta 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annokseen 2 mg kaksi kertaa vuorokaudessa). Joidenkin haittavaikutusten hoito saattaa edellyttää aksitinibihoidon keskeyttämistä tilapäisesti tai pysyvästi (ks. kohta 4.4). Jos voimakkaan estäjän samanaikainen käyttö lopetetaan, on harkittava palaamista voimakkaan CYP3A4/5-estäjän aloitusta edeltäneeseen aksitinibiannokseen (ks. kohta 4.5).

Voimakkaiden CYP3A4/5-induktorien samanaikainen käyttö

Aksitinibin käyttö samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4/5-induktorien kanssa saattaa pienentää aksitinibiipitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5). Samanaikaiseen käyttöön suositellaan valitsemaan lääkevalmiste, joka ei indusoi CYP3A4/5-isoentsyymiä tai indusoi sitä mahdollisimman vähän.

Aksitinibiannoksen muuttamista ei ole tutkittu voimakkaita CYP3A4/5-induktoreja käyttävillä potilailla, mutta jos voimakkaiden CYP3A4/5-induktorien samanaikainen käyttö on välttämätöntä, suositellaan aksitinibiannosta suurennettavan asteittain. Suurina annoksina käytettyjen voimakkaiden CYP3A4/5-induktorien indusoivan vaikutuksen on raportoitu olevan suurimmillaan yhden viikon kuluessa induktorihoidon aloittamisesta. Jos aksitinibiannosta suurennetaan, potilaan tilaa on seurattava tarkoin toksisuuden havaitsemiseksi. Joidenkin haittavaikutusten hoito saattaa edellyttää aksitinibihoidon keskeyttämistä tilapäisesti tai pysyvästi ja/tai aksitinibiannoksen pienentämistä (ks. kohta 4.4). Jos voimakkaan induktorin samanaikainen käyttö lopetetaan, on palattava heti voimakkaan CYP3A4/5-induktorin aloitusta edeltäneeseen aksitinibiannokseen (ks. kohta 4.5).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2). Tietoja ei ole saatavilla aksitinibihoidosta potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa, kun aksitinibia annetaan lievää maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle (Child–Pugh-luokka A). Annosta suositellaan pienentämään, kun aksitinibia annetaan kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle (Child–Pugh-luokka B) (esim. aloitusannos on pienennettävä annoksesta 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annokseen 2 mg kaksi kertaa vuorokaudessa). Aksitinibia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh-luokka C) eikä sitä pitäisi käyttää tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Axitinib Stada -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (alle 18-vuotiaiden) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Aksitinibi on otettava suun kautta. Tabletit on otettava kaksi kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Ne on nieltävä kokonaisina lasillisen vettä kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyks aksitinibilille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tiettyjä turvallisuuteen liittyviä tapahtumia on arvioitava ennen aksitinibioidon aloittamista ja seurattava säännöllisesti hoidon aikana kuten seuraavassa kuvataan.

Sydämen vajaatoiminta

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyissä aksitinibin kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin sydämen vajaatoimintatapauksia (mukaan lukien sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiopulmonaalinen vajaatoiminta, vasemman kammion toiminnanvajaumus, pienentynyt ejektiofraktio ja oikean kammion vajaatoiminta) (ks. kohta 4.8).

Sydämen vajaatoiminnan merkkejä ja oireita on seurattava säännöllisesti koko aksitinibioidon keston ajan. Sydämen vajaatoiminnan hoito saattaa edellyttää aksitinibioidon keskeyttämistä tilapäisesti tai pysyvästi ja/tai aksitinibiannoksen pienentämistä.

Hypertensio

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyissä aksitinibin kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin hypertensiota hyvin yleisesti (ks. kohta 4.8).

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa hypertensio (systolinen verenpaine > 150 mmHg tai diastolinen verenpaine > 100 mmHg) ilmaantui keskimäärin kuukauden kuluessa aksitinibioidon aloittamisesta ja verenpaineen nousua on havaittu jo 4 vuorokauden kuluttua aksitinibin aloittamisesta.

Verenpaineen on oltava hyvässä hoitotasapainossa ennen aksitinibioidon aloittamista. Potilasta on seurattava hypertension ilmaantumisen havaitsemiseksi ja hypertensio on tarvittaessa hoidettava tavanomaisilla verenpainelääkkeillä. Hypertension jatkuessa verenpainelääkkeiden käytöstä huolimatta aksitinibiannosta on pienennettävä. Jos potilaalle kehittyy vaikea-asteinen hypertensio, aksitinibihoito on keskeytettävä tilapäisesti ja aloitettava uudelleen pienemmällä annoksella sen jälkeen, kun potilaan verenpaine on korjaantunut normaaliksi. Jos aksitinibihoito keskeytetään, verenpainelääkitystä käyttävää potilasta on seurattava hypotension havaitsemiseksi (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla ilmenee vakavaa tai pitkään jatkuvaa valtimohypertoniaa ja posterioriseen korjautuvaan enkefalopatiaoireyhtymään (PRES) viittaavia oireita (ks. jäljempänä), on harkittava diagnostista aivojen magneettikuvausta.

Kilpirauhasen toimintahäiriö

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyissä aksitinibin kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin hypotyreoosia ja harvemmin hypertyreoosia (ks. kohta 4.8).

Kilpirauhasen toiminta on määritettävä ennen aksitinibioidon aloittamista ja sitä on seurattava säännöllisesti koko hoidon keston ajan. Hypotyreoosi tai hypertyreoosi on hoidettava tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti normaalin kilpirauhastoiminnan ylläpitämiseksi.

Valtimoiden tromboemboliset ja tromboottiset tapahtumat

Aksitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin valtimoiden tromboembolisia ja tromboottisia tapahtumia (kuten ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä, sydäninfarkteja, aivohalvauksia ja verkkokalvon valtimotukoksia) (ks. kohta 4.8).

Aksitinibioidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on tällaisten tapahtumien riski tai jos hänellä on aiemmin esiintynyt tällaisia tapahtumia. Aksitinibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut valtimoiden tromboembolinen tai tromboottinen tapahtuma edeltäneiden 12 kuukauden aikana.

Laskimoiden tromboemboliset ja tromboottiset tapahtumat

Aksitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin laskimoiden tromboembolisia ja tromboottisia tapahtumia (kuten keuhkoemboliaa, syviä laskimotukoksia ja verkkokalvon laskimotukoksia/trombooseja) (ks. kohta 4.8).

Aksitinibioidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on tällaisten tapahtumien riski tai jos hänellä on aiemmin esiintynyt tällaisia tapahtumia. Aksitinibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut laskimoiden tromboembolinen tai tromboottinen tapahtuma edeltäneiden 6 kuukauden aikana.

Hemoglobiini- tai hematokriittiarvojen nousu

Aksitinibioidon aikana saattaa esiintyä hemoglobiini- tai hematokriittiarvojen nousua, mikä kuvastaa veren punasolumassan lisääntymistä (ks. kohta 4.8 polysytomia). Veren punasolumassan lisääntyminen saattaa suurentaa tromboembolisten ja tromboottisten tapahtumien riskiä.

Hemoglobiini tai hematokriitti on määritettävä ennen aksitinibioidon aloittamista ja niitä on seurattava säännöllisesti koko hoidon keston ajan. Jos hemoglobiini- tai hematokriittiarvot nousevat normaaliarvoja korkeammiksi, potilaalle on annettava tavanomaisen hoitokäytännön mukaista hoitoa hemoglobiini- tai hematokriittiarvojen laskemiseksi hyväksyttävälle tasolle.

Verenvuoto

Aksitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu verenvuototapahtumia (ks. kohta 4.8).

Aksitinibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on viitteitä hoitamattomasta aivometastaasista tai joilla on äskettäin esiintynyt ruoansulatuskanavan verenvuoto, eikä sitä tulisi käyttää näille potilaille. Jos verenvuoto vaatii lääketieteellisiä toimenpiteitä, aksitinibihoito on keskeytettävä tilapäisesti.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava huolellisesti ennen Aksitinib Stada -hoidon aloittamista potilailla, jolla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Ruoansulatuskanavan perforaatio ja fistelimuodostus

Aksitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu ruoansulatuskanavan perforaatioita ja fisteleitä (ks. kohta 4.8).

Ruoansulatuselimistön perforaatioiden ja fistelien oireita on seurattava säännöllisesti koko aksitinibioidon ajan.

Haavojen paranemiseen liittyvät komplikaatiot

Aksitinibin vaikutuksesta haavojen paranemiseen ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia.

Aksitinibihoito on lopetettava vähintään 24 tuntia ennen suunniteltua leikkausta. Aksitinibioidon jatkamisesta leikkauksen jälkeen on päätettävä haavan riittävästä parantumisesta tehdyn kliinisen arvion perusteella.

Posteriorinen korjautuva enkefalopatiaoireyhtymä (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Aksitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu posteriorista korjautuvaa enkefalopatiaoireyhtymää (ks. kohta 4.8).

Posteriorinen korjautuva enkefalopatiaoireyhtymä on neurologinen häiriö, jonka yhteydessä voi esiintyä päänsärkyä, kouristuskohtauksia, letargiaa, sekavuutta, sokeutta sekä muita näköaistiin liittyviä ja neurologisia häiriöitä. Lievää tai vaikeaa hypertensiota saattaa esiintyä. Posteriorisen korjautuvan enkefalopatiaoireyhtymän diagnoosi on varmistettava magneettikuvauksella. Jos potilaalla on posteriorisen korjautuvan enkefalopatiaoireyhtymän oireita tai löydöksiä, aksitinibihoito on keskeytettävä tilapäisesti tai lopetettava pysyvästi. Jos potilaalla on aiemmin ollut posteriorinen korjautuva enkefalopatiaoireyhtymä, ei tiedetä, onko aksitinibihoito turvallista aloittaa uudelleen.

Proteinuria

Aksitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu proteinuriaa, myös vaikeusasteeltaan asteen 3 ja 4 proteinuriaa (ks. kohta 4.8).

Virtsan proteiinin määritystä suositellaan ennen aksitinibihoiton aloittamista ja seuraamista säännöllisesti koko hoidon keston ajan. Jos potilaalle kehittyy keskivaikea tai vaikea proteinuria, aksitinibiannosta on pienennettävä tai aksitinibihoito on keskeytettävä tilapäisesti (ks. kohta 4.2). Aksitinibihoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy nefroottinen oireyhtymä.

Maksaan kohdistuvat haittavaikutukset

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyssä aksitinibin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa raportoitiin maksaan kohdistuneita haittavaikutuksia. Yleisimmin raportoituja maksaan liittyneitä haittavaikutuksia olivat alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT), aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) ja veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen (ks. kohta 4.8). ALAT-arvon suurenemista (yli kolminkertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden) ja bilirubiinipitoisuuden suurenemista (yli kaksinkertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden) ei havaittu samanaikaisesti.

Kliinisessä annoshakututkimuksessa havaittiin yhdellä aksitinibia saaneella potilaalla samanaikaisesti ALAT-arvon suureneminen (12-kertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden) ja bilirubiinipitoisuuden suureneminen (2,3-kertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden), mikä katsottiin lääkkeeseen liittyneeksi maksatoksisuudeksi. Potilas sai aloitusannoksena 20 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (nelinkertainen annos suositeltuun aloitusannokseen verrattuna).

Maksan toiminta on määritettävä ennen aksitinibihoiton aloittamista ja sitä on seurattava säännöllisesti koko hoidon keston ajan.

Maksan vajaatoiminta

Aksitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B) sairastavien tutkimuspotilaiden systeeminen altistus aksitinibille oli noin kaksinkertainen verrattuna tutkimuspotilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali. Annoksen pienentämistä suositellaan annettaessa aksitinibia keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle (Child–Pugh-luokka B) (ks. kohta 4.2).

Aksitinibia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh-luokka C) eikä sitä pidä käyttää tälle potilasryhmälle.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) ja etninen tausta

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyssä aksitinibin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 34 % aksitinibihoitoa saaneista potilaista oli 65-vuotiaita tai vanhempia. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (77 %) tai aasialaista alkuperää (21 %). Haittavaikutusten ilmaantumisesta herkemmin joillekin iäkkäille tai aasialaista alkuperää oleville potilaille ei voida sulkea pois, mutta yleisesti ottaen aksitinibin turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu merkittäviä eroja ≥ 65-vuotiaiden tai tätä nuorempien potilaiden välillä, eikä valkoihoisten tai muuta etnistä alkuperää olevien potilaiden välillä.

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaan iän tai etnisen taustan perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Apuaineet

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tiedot osoittavat, että aksitinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4/5-entsyymin välityksellä ja vähäisemmässä määrin CYP1A2- ja CYP2C19-entsyymien sekä uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi (UGT) 1A1:n välityksellä.

CYP3A4/5-estäjät

Voimakas CYP3A4/5-estäjä ketokonatsoli annoksina 400 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan käytettynä suurensi aksitinibin suun kautta otetusta 5 mg:n kerta-annoksesta terveille vapaaehtoisille koehenkilöille aiheutuvan keskimääräisen AUC-arvon (pitoisuus-pinta-alakäyrän alle jäävän alueen) kaksinkertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,5-kertaiseksi. Aksitinibin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4/5-estäjien (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, klaritromysiinin, erytromysiinin, atatsanaviirin, indinaviirin, nefatsodonin, nefinaviirin, ritonaviirin, sakinaviirin ja telitromysiinin) kanssa voi suurentaa aksitinibipitoisuutta plasmassa. Greippihedelmä saattaa myös suurentaa aksitinibipitoisuutta plasmassa. Samanaikaiseen käyttöön suositellaan valitsemaan lääkevalmiste, joka ei estä CYP3A4/5-isoentsyymiä tai estää sitä mahdollisimman vähän. Jos voimakkaan CYP3A4/5-estäjän samanaikainen käyttö on välttämätöntä, aksitinibiannosta suositellaan muutettavan (ks. kohta 4.2).

CYP1A2- ja CYP2C19-estäjät

CYP1A2 ja CYP2C19 ovat aksitinibin metabolian sivureittejä (< 10 %). Näiden isoentsyymien voimakkaiden estäjien vaikutusta aksitinibin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Näiden isoentsyymien voimakkaita estäjiä käyttävien potilaiden hoidossa on oltava varovainen plasman aksitinibipitoisuuden suurenemisriskin vuoksi.

CYP3A4/5-induktorit

Voimakas CYP3A4/5-induktori rifampisiini annoksina 600 mg kerran vuorokaudessa 9 vuorokauden ajan käytettynä pienensi aksitinibin 5 mg:n kerta-annoksesta terveille vapaaehtoisille koehenkilöille aiheutuvaa keskimääräistä AUC-arvoa 79 % ja C_{max} -arvoa 71 %.

Aksitinibin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4/5-induktorien (esim. rifampisiin, deksametasonin, fenytoiinin, karbamatsapiinin, rifabutiinin, rifapentiinin, fenobarbitaalin ja *Hypericum perforatum*-rohdoksen eli mäkikuisman) kanssa saattaa pienentää aksitinibipitoisuutta plasmassa. Samanaikaiseen käyttöön suositellaan valitsemaan lääkevalmiste, joka ei indusoi CYP3A4/5-isoentsyymiä tai indusoi sitä mahdollisimman vähän. Jos voimakkaan CYP3A4/5-induktorin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, aksitinibiannosta suositellaan muutettavan (ks. kohta 4.2).

In vitro -tutkimukset CYP- ja UGT-entsyymien estymisestä ja induktiosta

In vitro -tutkimukset osoittivat, että aksitinibi ei estä terapeuttisina pitoisuuksina plasmassa CYP2A6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- ja CYP3A4/5-isoentsyymejä tai UGT1A1:tä.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että aksitinibi saattaa estää CYP1A2-isoentsyymiä. Aksitinibin samanaikainen käyttö CYP1A2-substraattien kanssa saattaa siksi johtaa suurentuneeseen CYP1A2-substraatin (esim. teofylliinin) pitoisuuteen plasmassa.

In vitro -tutkimukset osoittivat myös, että aksitinibi saattaa estää CYP2C8-isoentsyymiä. Aksitinibin ja tunnetun CYP2C8-substraatin, paklitakselin, samanaikainen käyttö ei kuitenkaan aiheuttanut edennyttä syöpää sairastaneille potilaille suurentuneita paklitakselipitoisuuksia plasmassa, mikä osoittaa, ettei kliinistä CYP2C8:n estymistä tapahdu.

In vitro -tutkimukset ihmisen maksasoluilla osoittivat myös, ettei aksitinibi indusoi isoentsyymejä CYP1A1, CYP1A2 ja CYP3A4/5. Aksitinibin ei siksi odoteta pienentävän *in vivo* samanaikaisesti annetun CYP1A1-, CYP1A2- tai CYP3A4/5-substraatin pitoisuutta plasmassa.

P-glykoproteiinitutkimukset *in vitro*

In vitro -tutkimukset osoittivat, että aksitinibi estää P-glykoproteiinia. Aksitinibin ei kuitenkaan odoteta terapeuttisina pitoisuuksina plasmassa estävän P-glykoproteiinia. Aksitinibin samanaikaisen käytön ei siksi odoteta suurentavan digoksiinin tai muiden P-glykoproteiinin substraattien pitoisuutta plasmassa *in vivo*.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Aksitinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Aksitinibi saattaa farmakologisten ominaisuuksiensa perusteella aiheuttaa sikiölle haittaa, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, myös epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Aksitinibia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa tällä lääkevalmisteella.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja yhden viikon ajan hoidon jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö aksitinibi ihmisen rintamaitoon. Rintaruokittuun lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Aksitinibia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Aksitinibi saattaa non-kliinisten löydösten perusteella heikentää ihmisen lisääntymistoimintoja ja hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Aksitinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että heillä saattaa esiintyä aksitinibihoidon aikana mm. heitehuimausta ja/tai uupumusta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Kohdassa 4.4 on tarkempaa tietoa seuraavista riskeistä sekä asianmukaisista toimenpiteistä niiden yhteydessä: sydämen vajaatoimintatapaukset, hypertensio, kilpirauhasen toimintahäiriö, valtimoiden tromboemoliset tapahtumat, laskimoiden tromboemoliset tapahtumat, hemoglobiini- tai hematokriittiarvojen nousu, verenvuoto, ruoansulatuskanavan perforaatio ja fistelimuodostus, haavojen paranemiseen liittyvät komplikaatiot, PRES, proteinuria ja maksaentsyymiarvojen suureneminen.

Yleisimmät ($\geq 20\%$) aksitinibihoidon haittavaikutukset olivat ripuli, hypertensio, uupumus, heikentynyt ruokahalu, pahoinvointi, painonlasku, äänen käheys, käsi-jalkaoireyhtymä, verenvuoto, hypotyreososi, oksentelu, proteinuria, yskä ja ummetus.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetään kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset, jotka on saatu yhdistämällä 672 aksitinibia saaneen munuaissolukarsinoomapotilaan tiedot (ks. kohta 5.1). Mukana ovat myös haittavaikutukset, jotka on tunnistettu valmisteen markkinoilletulon jälkeisissä kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan, esiintymistiheyden ja vaikeusasteen mukaan. Esiintymistiheyyksiä on määritelty: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Tällä hetkellä aksitinibin turvallisuustietokannassa ei ole tarpeeksi tietoa, jotta harvinaiset ja hyvin harvinaiset haittavaikutukset voitaisiin tunnistaa.

Esiintymistiheysluokat on määritelty perustuen absoluuttisiin esiintymistiheksiin yhdistetyistä kliinisistä tutkimustiedoista. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Munuaisolukarsinoomatutkimuksissa aksitinibia saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset (N = 672)

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset ^a	Kaikki vaikeusasteet ^b %	Aste 3 ^b %	Aste 4 ^b %
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia	6,3	1,2	0,4
		Trombosytopenia	1,6	0,1	0
		Polysytomia ^c	1,5	0,1	0
	Melko harvinainen	Neutropenia	0,3	0,1	0
Leukopenia		0,4	0	0	
Umpieritys	Hyvin yleinen	Hypotyreoosi ^c	24,6	0,3	0
	Yleinen	Hypertyreoosi ^c	1,6	0,1	0,1
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu	39,0	3,6	0,3
	Yleinen	Elimistön kuivuminen	6,7	3,1	0,3
		Hyperkalemia	2,7	1,2	0,1
		Hyperkalsemia	2,2	0,1	0,3
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky	16,2	0,7	0
		Makuaistin häiriöt	11,5	0	0
	Yleinen	Heitehuimaus	9,1	0,6	0
	Melko harvinainen	Posteriorinen korjautuva enkefalopatiaoireyhtymä ^c	0,3	0,1	0
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Tinnitus	3,1	0	0
Sydän	Yleinen	Sydämen vajaatoimintatapaukset ^{c, d, f}	1,8	0,3	0,7
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio ^g	51,2	22,0	1,0
		Verenvuoto ^{c, d, h}	25,7	3,0	1,0
	Yleinen	Laskimoiden tromboemoliset ja tromboottiset tapahtumat ^{c, d, i}	2,8	0,9	1,2
		Valtimoiden tromboemoliset ja tromboottiset tapahtumat ^{c, d, j}	2,8	1,2	1,3
	Tuntematon	Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot ^d	-	-	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Hengenahdistus ^d	17,1	3,6	0,6
		Yskä	20,4	0,6	0
		Dysfonia	32,7	0	0,1
	Yleinen	Suun ja nielun kipu	7,4	0	0
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli	55,4	10,1	0,1
		Oksentelu	23,7	2,7	0,1
		Pahoinvointi	33,0	2,2	0,1
		Vatsakipu	14,7	2,5	0,3
		Ummetus	20,2	1,0	0
		Stomatiitti	15,5	1,8	0
		Dyspepsia	11,2	0,1	0
	Yleinen	Ylävatsakipu	9,4	0,9	0
		Ilmavaivat	4,5	0	0

		Peräpukamat	3,3	0	0
		Glossodynia	2,8	0	0
		Ruoansulatuskanavan perforaatiot ja fistelit ^{e,k}	1,9	0,9	0,3
Maksa ja sappi	Yleinen	Hyperbilirubinemia	1,3	0,1	0,1
		Kolekystiitti ⁿ	1,0	0,6	0,1
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Käsi-jalkaoireyhtymä	32,1	7,6	0
		Ihottuma	14,3	0,1	0
		Ihon kuivuminen	10,1	0,1	0
	Yleinen	Kutina	6,0	0	0
		Eryteema	3,7	0	0
		Alopesia	5,7	0	0
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky	17,7	1,9	0,3
		Raajakipu	14,1	1,0	0,3
	Yleinen	Lihassärky	8,2	0,6	0,1
Munuaiset ja virtsatie	Hyvin yleinen	Proteinuria ^l	21,1	4,8	0,1
	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta ^m	1,6	0,9	0,1
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus	45,1	10,6	0,3
		Astenia ^d	13,8	2,8	0,3
		Limakalvotulehdus	13,7	1,0	0
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Painonlasku	32,7	4,9	0
	Yleinen	Suurentunut lipaasipitoisuus	3,7	0,7	0,7
		Suurentunut alaniiniamiinotransferaasipitoisuus (ALAT)	6,5	1,2	0
		Suurentunut amylaasipitoisuus	3,4	0,6	0,4
		Suurentunut aspartaattiamiinotransferaasipitoisuus (ASAT)	6,1	1,0	0
		Suurentunut alkalisen fosfaatin pitoisuus (AFOS)	4,8	0,3	0
		Suurentunut kreatiniinipitoisuus	5,7	0,4	0
		Suurentunut tyreotropiinipitoisuus	7,9	0	0

^a Haittavaikutusten luokitteluperusteena hoidon yhteydessä havaittu, syy-yhteydestä riippumaton esiintymistiheys.

^b National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 -haittavaikutuskriteerit

^c Ks. kohta ”Eräiden kliinisesti tärkeiden haittavaikutusten kuvaus”.

^d Kuolemaan johtaneita (asteen 5) tapauksia raportoitiin.

^e Mukaan lukien leukoenkefalopatia.

^f Mukaan lukien sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiopulmonaalinen vajaatoiminta, pienentynyt ejektiofraktio, vasemman kammion toiminnanvaja ja oikean kammion vajaatoiminta.

^g Mukaan lukien pahanlaatuinen hypertensio, verenpaineen nousu, hypertensio ja hypertensiivinen kriisi.

^h Mukaan lukien pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika, peräaukon verenvuoto, valtimoverenvuoto, verta virtsassa, keskushermoston verenvuoto, aivoverenvuoto, pidentynyt hyytymisaika, sidekalvon verenvuoto, kontuusio, verinen ripuli, kohdun dysfunktionaalinen vuotohäiriö, nenäverenvuoto, mahalaukun verenvuoto, ruoansulatuskanavan verenvuoto, ienverenvuoto, verioksennus, veriuloste, pienentynyt hematokriittiarvo, hematooma, verivirtsaisuus, pienentynyt hemoglobiiniarvo, veriyskä, verenvuoto, sepelvaltimon verenvuoto, virtsateiden verenvuoto, peräpukamaverenvuoto, hemostaasi, mustelmataipumuksen lisääntyminen, INR-arvon (international normalized ratio) kasvu, alemman ruoansulatuskanavan verenvuoto, meeleena, petekiat, nieluverenvuoto, pidentynyt protrombiiniaika, keuhkoverenvuoto, purppura, peräsuoliverenvuoto, pienentynyt punasolumäärä, munuaisverenvuoto, kovakalvon verenvuoto, kivespussin hematoseele, pernan hematooma, kynnenalainen viivamainen verenvuoto, lukinkalvonalainen verenvuoto, kieli-verenvuoto, ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuoto ja emätinverenvuoto.

- ⁱ Mukaan lukien Budd–Chiarin oireyhtymä, syvä laskimotukos, kaulalaskimon tukos, lantion alueen laskimotukos, keuhkoembolia, verkkokalvon laskimotukos, verkkokalvon laskimotromboosi, solislaskimon tukos, laskimotukos ja raajan laskimotukos.
- ^j Mukaan lukien akuutti sydäninfarkti, embolia, sydäninfarkti, verkkokalvon valtimotukos ja ohimenevä aivoverenkiertohäiriö.
- ^k Ruoansulatuskanavan perforaatio ja fisteli sisältää seuraavat suositellut termit: vatsantalon märkäpesäke, peräaukon märkäpesäke, anaalifisteli, fisteli, maha-suolikanavan anastomoosivuoto, ruoansulatuskanavan perforaatio, paksusuolen perforaatio, esofagobronkiaalinen fisteli ja vatsakalvontulehdus.
- ^l Proteinuria sisältää seuraavat suositellut termit: proteiinivirtsaisuus, proteiinia virtsassa ja proteinuria.
- ^m Mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta.
- ⁿ Kolekystiitti sisältää akuutin kolekystiitin, kolekystiitin, infektiivisen kolekystiitin.

Eräiden kliinisesti tärkeiden haittavaikutusten kuvaus

Sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla (N = 359) tehdyssä aksitinibin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 1,7 %:lla aksitinibia saaneista potilaista raportoitiin sydämen vajaatoimintatapauksia, mukaan lukien sydämen vajaatoiminta (0,6 %), kardiopulmonaalinen vajaatoiminta (0,6 %), vasemman kammion toiminnanvajaumus (0,3 %) ja oikean kammion vajaatoiminta (0,3 %). Asteen 4 sydämen vajaatoimintaa raportoitiin 0,6 %:lla aksitinibia saaneista potilaista. Kuolemaan johtanutta sydämen vajaatoimintaa raportoitiin 0,6 %:lla aksitinibia saaneista potilaista.

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla (N = 672) tehdyissä aksitinibin monoterapiatutkimuksissa 1,8 %:lla aksitinibia saaneista potilaista raportoitiin sydämen vajaatoimintatapauksia (mukaan lukien sydämen vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kardiopulmonaalinen vajaatoiminta, vasemman kammion toiminnanvajaumus, pienentynyt ejektiofraktio ja oikean kammion vajaatoimintaa). Asteen 3/4 sydämen vajaatoimintaa raportoitiin 1,0 %:lla ja kuolemaan johtanutta sydämen vajaatoimintaa 0,3 %:lla aksitinibia saaneista potilaista.

Kilpirauhasen toimintahäiriö (ks. kohta 4.4)

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyssä aksitinibin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa hypotyreoosia raportoitiin 20,9 %:lla potilaista ja hypertyreoosia raportoitiin 1,1 %:lla potilaista. Suurentuneita tyreotropiinipitoisuuksia (TSH) raportoitiin haittavaikutuksena 5,3 %:lla aksitinibia saaneista potilaista. Rutiiniluonteisissa laboratoriotutkimuksissa todettiin, että jos potilaan tyreotropiinipitoisuus oli ennen hoitoa < 5 µU/ml, tyreotropiinipitoisuus suureni 32,2 %:lla aksitinibia saaneista potilaista arvoon ≥ 10 µU/ml.

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla (N = 672) tehtyjen aksitinibin kliinisten tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa hypotyreoosia raportoitiin 24,6 %:lla aksitinibia saaneista potilaista. Hypertyreoosia raportoitiin 1,6 %:lla aksitinibia saaneista potilaista.

Laskimoiden tromboemboliset ja tromboottiset tapahtumat (ks. kohta 4.4)

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyssä aksitinibin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa raportoitiin laskimoiden tromboembolisia ja tromboottisia haittavaikutuksia 3,9 %:lla aksitinibia saaneista potilaista, mukaan lukien keuhkoembolioita (2,2 %), verkkokalvon laskimotukoksia/-trombooseja (0,6 %) ja syviä laskimotukoksia (0,6 %). Asteen 3/4 laskimoiden tromboembolisia ja tromboottisia haittavaikutuksia raportoitiin 3,1 %:lla aksitinibia saaneista potilaista. Kuolemaan johtanut keuhkoembolia raportoitiin yhdellä aksitinibia saaneella potilaalla (0,3 %).

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla (N = 672) tehtyjen aksitinibin kliinisten tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa laskimoiden tromboembolisia ja tromboottisia tapahtumia raportoitiin 2,8 %:lla aksitinibia saaneista potilaista. Asteen 3 laskimoiden tromboembolisia ja tromboottisia tapahtumia raportoitiin 0,9 %:lla potilaista. Asteen 4 laskimoiden tromboembolisia ja tromboottisia tapahtumia raportoitiin 1,2 %:lla potilaista. Kuolemaan johtaneita laskimoiden tromboembolisia ja tromboottisia tapahtumia raportoitiin 0,1 %:lla aksitinibia saaneista potilaista.

Valtimoiden tromboemboliset ja tromboottiset tapahtumat (ks. kohta 4.4)

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyssä aksitinibin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa valtimon tromboembolisia ja tromboottisia haittavaikutuksia raportoitiin 4,7 %:lla aksitinibia saaneista potilaista, mukaan lukien sydäninfarkteja (1,4 %), ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä (0,8 %) ja aivoverisuonitapahtumia (0,6 %). Asteen 3/4 valtimoiden tromboembolisia ja tromboottisia haittavaikutuksia raportoitiin 3,3 %:lla aksitinibia saaneista potilaista. Kuolemaan johtanut akuutti sydäninfarkti ja aivohalvaus raportoitiin kumpikin yhdellä potilaalla (0,3 %). Aksitinibilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa (N = 850) valtimoiden tromboembolisia ja tromboottisia haittavaikutuksia (mukaan lukien ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä, sydäninfarkteja ja aivohalvauksia) raportoitiin 5,3 %:lla aksitinibia saaneista potilaista.

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla (N = 672) tehtyjen aksitinibin kliinisten tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa valtimoiden tromboembolisia ja tromboottisia tapahtumia raportoitiin 2,8 %:lla aksitinibia saaneista potilaista. Asteen 3 valtimoiden tromboembolisia ja tromboottisia tapahtumia raportoitiin 1,2 %:lla potilaista. Asteen 4 valtimoiden tromboembolisia ja tromboottisia tapahtumia raportoitiin 1,3 %:lla potilaista. Kuolemaan johtaneita valtimoiden tromboembolisia ja tromboottisia tapahtumia raportoitiin 0,3 %:lla aksitinibia saaneista potilaista.

Polysytomia (ks. Hemoglobiini- tai hematokriittiarvojen nousu kohdassa 4.4)

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyssä aksitinibin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa raportoitiin polysytomiaa 1,4 %:lla aksitinibia saaneista potilaista. Rutiiniluonteisissa laboratoriokokeissa havaittiin hemoglobiiniarvojen suurentuneen viitearvojen ylärajaa suuremmaksi 9,7 %:lla aksitinibia saaneista potilaista. Neljässä munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä aksitinibitutkimuksessa (N = 537) hemoglobiiniarvot suurensivat viitearvojen ylärajaa suuremmaksi 13,6 %:lla aksitinibia saaneista potilaista.

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla (N = 672) tehtyjen aksitinibin kliinisten tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa polysytomiaa raportoitiin 1,5 %:lla aksitinibia saaneista potilaista.

Verenvuoto (ks. kohta 4.4)

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyssä aksitinibin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa raportoitiin verenvuotoon liittyviä haittavaikutuksia 21,4 %:lla aksitinibia saaneista potilaista. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli hoitamaton aivometastaasi. Verenvuotoon liittyneitä haittavaikutuksia aksitinibia saaneilla potilailla olivat muun muassa nenäverenvuoto (7,8 %), verivirtsaisuus (3,6 %), veriyskä (2,5 %), verenvuoto peräsuolesta (2,2 %), verenvuoto ikenistä (1,1 %), mahalaukun verenvuoto (0,6 %), aivoverenvuoto (0,3 %) ja alemman ruoansulatuskanavan verenvuoto (0,3 %). Asteen ≥ 3 verenvuotoon liittyneitä haittavaikutuksia raportoitiin 3,1 %:lla aksitinibia saaneista potilaista (mukaan lukien aivoverenvuoto, mahalaukun ja alemman ruoansulatuskanavan verenvuoto ja veriyskä). Kuolemaan johtanutta verenvuotoa raportoitiin yhdellä aksitinibia saaneella potilaalla (0,3 %) (mahalaukun verenvuoto). Aksitinibilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa (N = 850) raportoitiin veriyskää 3,9 %:lla potilaista; vaikeusasteeltaan asteen ≥ 3 veriyskää raportoitiin 0,5 %:lla potilaista.

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla (N = 672) tehtyjen aksitinibin kliinisten tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa verenvuototapahtumia raportoitiin 25,7 %:lla aksitinibia saaneista potilaista. Asteen 3 verenvuotoon liittyneitä haittavaikutuksia raportoitiin 3 %:lla potilaista. Asteen 4 verenvuotoon liittyneitä haittavaikutuksia raportoitiin 1 %:lla potilaista ja kuolemaan johtaneita verenvuotoja 0,4 %:lla aksitinibia saaneista potilaista.

Ruoansulatuskanavan perforaatio ja fistelimuodostus (ks. kohta 4.4)

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyssä aksitinibin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa raportoitiin ruoansulatuskanavan perforaation tyypisiä tapahtumia 1,7 %:lla aksitinibia saaneista potilaista, mukaan lukien anaalifisteleitä (0,6 %), fisteleitä (0,3 %) ja ruoansulatuskanavan perforaatioita (0,3 %). Aksitinibilla tehdyissä monoterapiatutkimuksissa (N = 850) ruoansulatuskanavan perforaation tyypisiä tapahtumia raportoitiin 1,9 %:lla potilaista ja yhdellä potilaalla raportoitiin kuolemaan johtanut ruoansulatuskanavan perforaatio (0,1 %).

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla (N = 672) tehtyjen aksitinibin kliinisten tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa ruoansulatuskanavan perforaatiota ja fistelimuodostusta raportoitiin 1,9 %:lla aksitinibia saaneista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Aksitinibin yliannokseen ei ole spesifistä hoitoa.

Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdyssä aksitinibin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yksi potilas sai epähuomiossa annoksen 20 mg kaksi kertaa vuorokaudessa neljän vuorokauden ajan, ja hänellä esiintyi heitehuimausta (aste 1).

Aksitinibilla tehdyssä kliinisessä annoshakututkimuksessa aloitusannoksia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 20 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla esiintyi haittavaikutuksena hypertensiota, kouristuskohtauksia, joihin liittyi hypertensiota, ja kuolemaan johtanutta veriyskää.

Yliannosepäilyn yhteydessä aksitinibilääkitys on lopetettava ja aloitettava elintoimintoja tukeva hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, proteiinkinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EK01

Vaikutusmekanismi

Aksitinibi on endoteelikasvutekijäreseptoreiden (VEGFR)-1, VEGFR-2 ja VEGFR-3 tyrosiinikinaasin voimakas ja selektiivinen estäjä. Nämä reseptorit osallistuvat patologiseen angiogeneesiin, kasvainten kasvuun ja syövän metastaattiseen etenemiseen. Aksitinibin on osoitettu estävän tehokkaasti endoteelisolujen endoteelikasvutekijävälitteistä lisääntymistä ja eloonjääntiä. Aksitinibi esti VEGFR-2:n fosforylaatiota vieraslajisierrekasvainten verisuonissa, jotka ilmensivät kohdetta *in vivo*, ja hidasti kasvaimen kasvua, aiheutti kasvaimen regressiota ja esti etäpesäkkeiden muodostumista useissa kokeellisissa syöpämalleissa.

Vaikutus QTc-aikaan

Satunnaistetussa, kaksisuuntaisessa ristikkäistutkimuksessa 35 terveelle tutkimuspotilaalle annettiin suun kautta kerta-annos aksitinibia (5 mg) 7 vuorokauden ajan yhdessä 400 mg:n ketokonatsoliannoksen kanssa tai ilman sitä. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että enimmillään kaksinkertainen plasman aksitinibialtistus verrattuna 5 mg:n annosta normaalisti seuraavaan altistukseen ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää QT-ajan pitenemistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aksitinibin turvallisuutta ja tehoa tutkittiin satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa. Edennyttä munuaissolukarsinoomaa sairastavat potilaat (N = 723), joiden sairaus oli edennyt yhden aiemman systeemisen hoidon (kuten sunitinibia, bevasitumabia, temsirolimuusia tai sytokiinejä sisältävän hoidon) aikana tai sen jälkeen, satunnaistettiin (1:1) saamaan aksitinibia (N = 361) tai sorafenibia (N = 362). Ensisijainen päätetapahtuma, taudin etenemisestä vapaa elinaika (progression-free survival, PFS), arvioitiin sokkoutettua, riippumatonta keskitettyä arviointia käyttäen. Toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivisen hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus (objective response rate, ORR) ja kokonaiselinaika (overall survival, OS).

Tähän tutkimukseen mukaan otetuista potilaista 389 potilasta (53,8 %) oli saanut yhtä aiempaa sunitinibipohjaista hoitoa, 251 potilasta (34,7 %) oli saanut yhtä aiempaa sytokiinipohjaista hoitoa (interleukiini-2:ta tai alfa-interferonia), 59 potilasta (8,2 %) oli saanut yhtä aiempaa bevasitumabipohjaista hoitoa ja 24 potilasta (3,3 %) oli saanut yhtä aiempaa temsirolimuusipohjaista hoitoa. Lähtötilanteen demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet olivat aksitinibi- ja sorafenibiryhmissä iän, sukupuolen, rodun, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -syöpätutkimusjärjestön toimintakykyluokituksen, maantieteellisen alueen ja aiemman hoidon suhteen samankaltaiset.

Aksitinibilla todettiin tilastollisesti merkitsevä hyöty ensisijaisen päätetapahtuman eli taudin etenemisestä vapaan elinajan (PFS) suhteen sorafenibiin verrattuna koko potilasjoukossa ja kahdessa tärkeimmässä alaryhmässä (aiempi sunitinibi- tai sytokiinihoito) (ks. taulukko 2 ja kuvat 1, 2 ja 3). Vaikutuksen suuruus mitattuna taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaanina oli erilainen aiemman hoidon mukaisissa alaryhmissä. Kaksi alaryhmistä oli liian pieniä luotettavien tulosten saamiseksi (aiempi temsirolimuusi- tai bevasitumabihoito). Hoitohaarojen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kokonaiselinajassa koko potilasjoukossa tai aiemman hoidon mukaisissa alaryhmissä.

Taulukko 2. Tehoa koskevat tulokset

Päätetapahtuma / tutkimuspotilasjoukko	aksitinibi	sorafenibi	HR (95 % CI)	p-arvo
Koko potilasjoukko ITT	N = 361	N = 362		
Mediaani PFS ^{a,b} kuukausina (95 % CI)	6,8 (6,4, 8,3)	4,7 (4,6, 6,3)	0,67 (0,56, 0,81)	<0,0001 ^c
Mediaani OS ^d kuukausina (95 % CI)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % CI)	19,4 (15,4, 23,9)	9,4 (6,6, 12,9)	2,06 ^f (1,41, 3,00)	0,0001 ^g
Aiempi sunitinibihoito	N = 194	N = 195		
Mediaani PFS ^{a,b} kuukausina (95 % CI)	4,8 (4,5, 6,5)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,58, 0,94)	0,0063 ^h
Mediaani OS ^d kuukausina (95 % CI)	15,2 (12,8, 18,3)	16,5 (13,7, 19,2)	1,00 (0,78, 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % CI)	11,3 (7,2, 16,7)	7,7 (4,4, 12,4)	1,48 ^f (0,79, 2,75)	NS
Aiempi sytokiinihoito	N = 126	N = 125		
Mediaani PFS ^{a,b} kuukausina (95 % CI)	12,0 (10,1, 13,9)	6,6 (6,4, 8,3)	0,52 (0,38, 0,72)	<0,0001 ^h
Mediaani OS ^d kuukausina (95 % CI)	29,4 (24,5, NE)	27,8 (23,1, 34,5)	0,81 (0,56, 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % CI)	32,5 (24,5, 41,5)	13,6 (8,1, 20,9)	2,39 ^f (1,43-3,99)	0,0002 ⁱ

CI = luottamusväli (confidence interval), HR = riskitehyyksien suhde (hazard ratio) (aksitinibi/sorafenibi); ITT: Intent-to-treat; NE: ei arvioitavissa; NS: ei tilastollisesti merkitsevä; ORR: objektiivisen hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus (objective response rate); OS: kokonaiselinaika (overall survival); PFS: taudin etenemisestä vapaa elinaika (progression-free survival)

^a Aika satunnaistamisesta taudin etenemiseen tai potilaan mistä tahansa syystä tapahtuneeseen kuolemaan, kumpi näistä tapahtuu ensin. Tiedonkeruu katkaistu 3.6.2011.

^b Riippumaton radiologinen arvio Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) -luokituksen mukaan.

^c ECOG-toimintakykyluokan ja aiemman hoidon mukaan ositetun hoidon log-rank-testin yksitahoinen p-arvo.

^d Tiedonkeruu katkaistu 1.11.2011.

^e Tiedonkeruu katkaistu 31.8.2010.

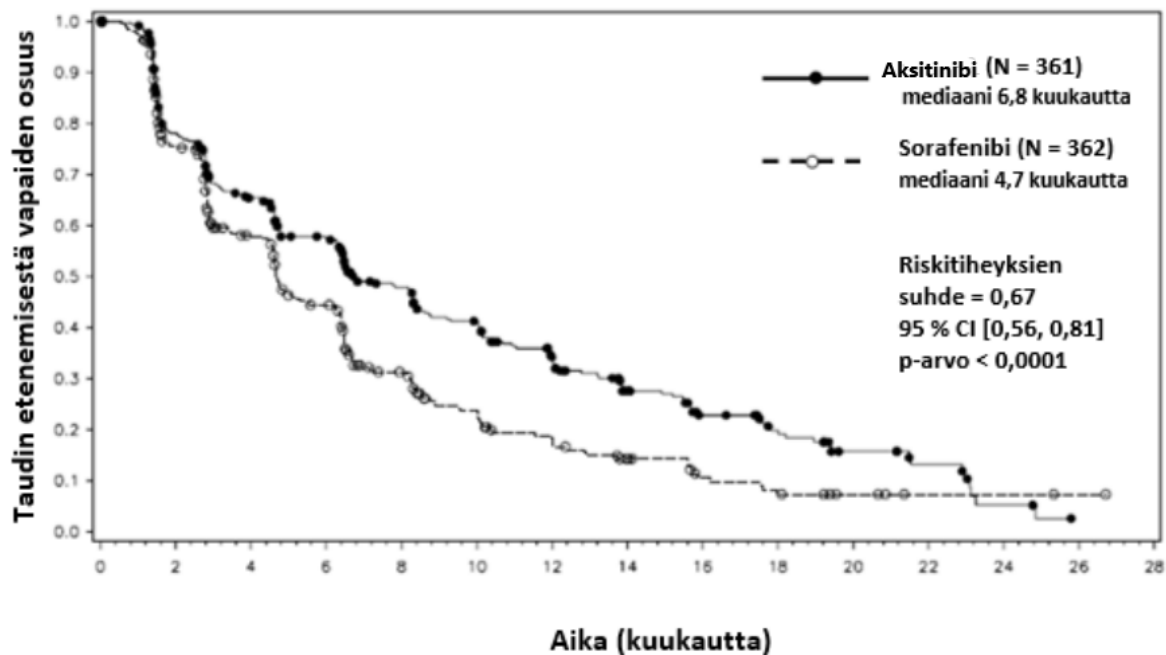
^f Objektiviseen hoitovasteeseen käytetään riskisuhdetta. Riskisuhde > 1 viittaa suurempaan hoitovasteen todennäköisyyteen aksitinibiryhmässä; riskisuhde < 1 viittaa suurempaan hoitovasteen todennäköisyyteen sorafenibiryhmässä.

^g ECOG-toimintakykyluokan ja aiemman hoidon mukaan ositetun hoidon Cochran-Mantel-Haenszel-testin yksitahoinen p-arvo.

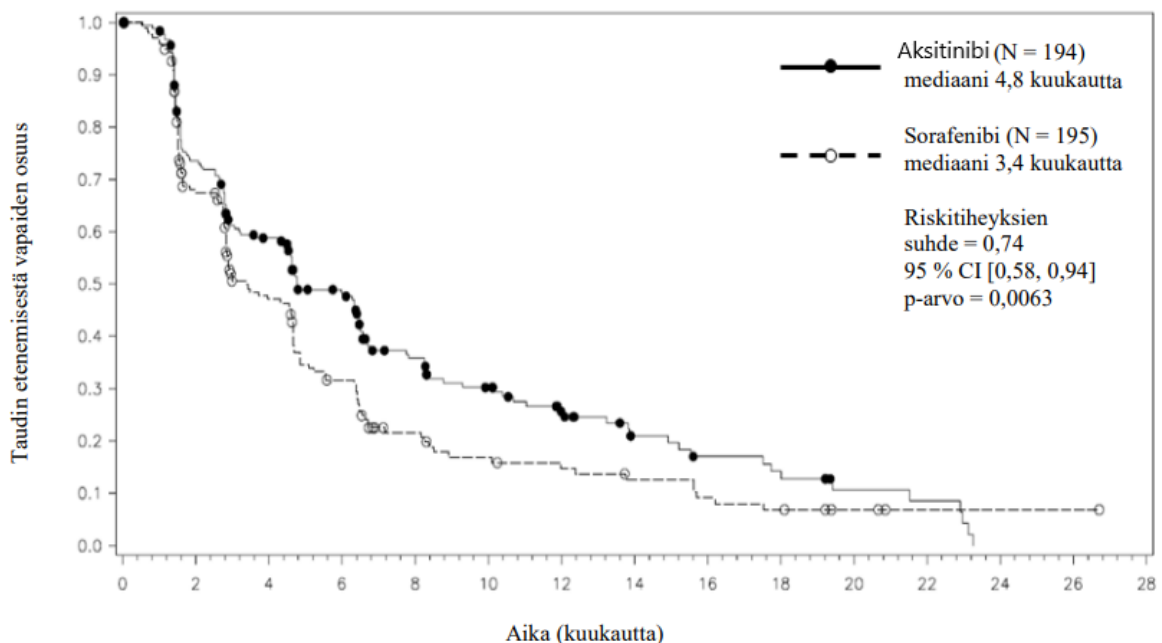
^h ECOG-toimintakykyluokan mukaan ositetun hoidon log-rank-testin yksitahoinen p-arvo

ⁱ ECOG-toimintakykyluokan mukaan ositetun hoidon Cochran-Mantel-Haenszel-testin yksitahoinen p-arvo.

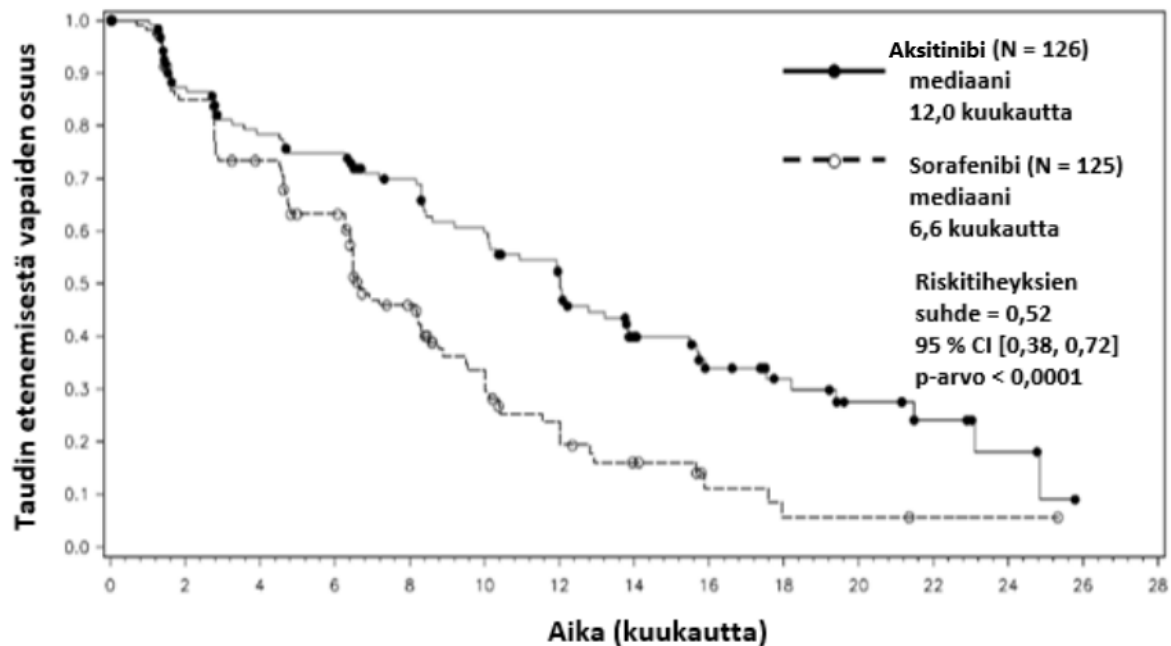
Kuva 1. Taudin etenemisestä vapaan elinajan Kaplan–Meier-käyrä perustuen koko potilasjoukosta tehtyyn riippumattomaan arviointiin



Kuva 2. Taudin etenemisestä vapaan elinajan Kaplan–Meier-käyrä perustuen aiempaa sunitinibihoitoa saaneesta alaryhmästä tehtyyn riippumattomaan arviointiin



Kuva 3. Taudin etenemisestä vapaan elinajan Kaplan–Meier-käyrä perustuen aie mpaa sytokiinihoitoa saaneesta alaryhmästä tehtyyn riippumattomaan arviointiin



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset aksitinibia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä munuais- ja munuaisaltaan karsinooman (nefroblastoomaa, nefroblastomatoosia, kirkassolukarsinoomaa, mesoblastista nefroomaa, medullaarista munuaiskarsinoomaa ja munuaisen rhabdoidikasvainta lukuun ottamatta) hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on suun kautta otettujen aksitinibitablettien jälkeen keskimäärin 58 % verrattuna laskimoon tapahtuvaan antoon. Aksitinibin puoliintumisaika plasmassa on 2,5–6,1 tuntia. Aksitinibin käyttö 5 mg:n annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa johti lääkeaineen vähäisempään kuin kaksinkertaiseen kumulaatioon elimistöön verrattuna kerta-annoksen antoon. Perustuen aksitinibin lyhyeen puoliintumisaikaan vakaa tila odotetaan saavutettavan 2–3 vuorokauden kuluessa aloitusannoksen ottamisesta.

Imeytyminen ja jakautuminen

Aksitinibin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 4 tunnin kuluessa aksitinibin ottamisesta suun kautta, mediaaniaika huippupitoisuuden saavuttamiselle (T_{max}) on 2,5–4,1 tuntia. Aksitinibin antaminen kohtalaisen rasvaisen aterian yhteydessä johti altistuksen pienenemiseen 10 % verrattuna paastotilaan (paasto yön yli). Runsasrasvainen, runsaskalorinen ateria johti altistuksen suurenemiseen 19 % verrattuna paastotilaan (paasto yön yli). Aksitinibi voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 4.2).

Keskimääräinen C_{max} - ja AUC-arvo suurenevät suhteessa annokseen aksitinibin annosalueella 5–10 mg. Aksitinibista sitoutuu *in vitro* ihmisen plasman proteiineihin > 99 %, jolloin ensisijainen sitoutumiskohta on albumiini, mutta sitoutumista tapahtuu kohtalaisesti myös α 1-hapan glykoproteiiniin. Kun edennyttä munuaissolukarsinoomaa sairastavat potilaat ottivat ruokailun jälkeen annoksen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, keskimääräinen geometrinen huippupitoisuus plasmassa oli 27,8 ng/ml ja 24 tunnin AUC-arvo oli 265 ng.h/ml. Suun kautta otetun valmisteen keskimääräinen geometrinen puhdistuma oli 38 l/h ja näennäinen jakautumistilavuus oli 160 l.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Aksitinibi metaboloituu pääasiassa maksassa CYP3A4/5-isoentsyymin välityksellä ja vähäisemmässä määrin isoentsyymien CYP1A2 ja CYP2C19 sekä UGT1A1:n välityksellä.

Kun suun kautta otettiin 5 mg:n radioaktiivinen annos aksitinibia, 30–60 % radioaktiivisuudesta havaittiin ulosteissa ja 23 % radioaktiivisuudesta havaittiin virtsassa. Muuttumaton aksitinibi, joka vastasi 12 %:a annoksesta, oli ulosteissa todettu pääasiallinen yhdiste. Muuttumatonta aksitinibia ei havaittu virtsassa, vaan suurin osa virtsassa havaitusta radioaktiivisuudesta oli karboksyylihappo- ja sulfoksidimetaboliitteja. Plasmassa pääasiallinen radioaktiivinen yhdiste oli N-glukuronidimetaboliitti (50 % verenkierrossa olevasta radioaktiivisuudesta), ja muuttumatonta aksitinibia ja sulfoksidimetaboliittia oli kumpaakin noin 20 % verenkierrossa olevasta radioaktiivisuudesta.

Sulfoksidi- ja N-glukuronidimetaboliitit ovat teholtaan *in vitro* noin 400 ja 8000 kertaa heikompia VEGFR-2-reseptorin estäjiä aksitinibiin verrattuna.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät, sukupuoli ja rotu

Edennyttä syöpää (mukaan lukien edennyttä munuaissolukarsinoomaa) sairastavista potilaista ja terveistä vapaaehtoisista koehenkilöistä tehdyt populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, ettei iällä, sukupuolella, painolla, rodulla, munuaisten toiminnalla, UGT1A1-genotyypillä tai CYP2C19-genotyypillä ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta.

Pediatriset potilaat

Aksitinibia ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

In vitro- ja *in vivo* -tiedot osoittavat, että aksitinibi metaboloituu pääasiassa maksassa.

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavien potilaiden systeeminen altistus aksitinibikerta-annoksen jälkeen oli samankaltainen kuin koehenkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaali, mutta kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B) sairastavilla potilailla altistus oli suurempi (noin kaksinkertainen). Aksitinibia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla eikä sitä pidä käyttää tälle potilasryhmälle (ks. kohdasta 4.2 suositukset annoksen muuttamiseen).

Munuaisten vajaatoiminta

Virtsassa ei havaittu muuttumatonta aksitinibia.

Aksitinibia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaissolukarsinoomaa sairastavilla potilailla tehtyihin aksitinibin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli > 1,5-kertainen viitearvojen ylärajaan nähden tai joiden laskettu kreatiniinipuhdistuma oli < 60 ml/min. Populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan aksitinibin puhdistuma ei muuttunut munuaisten vajaatoiminnassa, eikä aksitinibiannosta tarvitse muuttaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuus

Hiirille ja koirille enintään 9 kuukauden ajan toistuvasti annettujen annosten jälkeen voimakkainta toksisuutta todettiin ruoansulatuskanavassa, hematopoieettisessa järjestelmässä, lisääntymistoiminnoissa, luustossa ja hampaissa. Haitaton annos (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL) oli suunnilleen vastaava tai pienempi (AUC-arvojen perusteella) kuin suositellusta kliinisestä aloitusannoksesta ihmiselle odotettavissa oleva altistus.

Karsinogeenisuus

Aksitinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Genotoksisuus

Aksitinibi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärittelyissä *in vitro*. Polyploidian huomattavaa lisääntymistä havaittiin *in vitro* pitoisuuksilla > 0,22 µg/ml, ja mikrotumaisten polykromaatisten erytrosyyttien määrän lisääntymistä havaittiin *in vivo*, kun suurin annos, jolla ei ole havaittavaa vaikutusta (NOEL), oli 69 kertaa ihmisen odotettavissa oleva altistus. Genotoksisuuslöydöksiä ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä ihmisellä havaituilla altistustasoilla.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Aksitinibiin liittyviä löydöksiä kiveksissä ja lisäkiveksissä olivat elimen painon väheneminen, atrofia tai degeneraatio, sukusolujen määrän väheneminen, hypospermia tai siittiöiden muodon poikkeavuudet sekä siittiötiheyden ja -määrän väheneminen. Tämä havaittiin hiirillä noin 12-kertaisella altistuksella ihmisen odotettavissa olevaan altistukseen verrattuna ja koirilla ihmisen odotettavissa olevaa altistusta pienemmillä altistuksilla. Uroshiirten parittelussa tai hedelmällisyydessä ei esiintynyt vaikutuksia altistuksilla, jotka olivat noin 57 kertaa ihmisen odotettavissa oleva altistus. Naarailla havaittuja löydöksiä olivat sukukypsyuden viivästymisen merkit, keltarauhasten väheneminen tai puuttuminen, kohdun painon väheneminen ja kohdun atrofia suunnilleen ihmisen odotettavissa olevaa altistusta vastaavilla altistuksilla. Naarashiirillä havaittiin hedelmällisyyden ja sikiöiden elinkyvyn heikkenemistä kaikilla tutkituilla annoksilla; pienimmällä annoksella altistus oli noin 10-kertainen ihmisen odotettavissa olevaan altistukseen verrattuna.

Tiineiden hiiren altistuttua aksitinibile havaittiin useammin suolakihalkioepämuodostumia ja luuston poikkeavuuksia, kuten luutumisen hidastumista, ihmisen odotettavissa olevaa altistusta pienemmillä altistuksilla. Peri- ja postnataalista kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Toksisuuslöydökset epä kypsillä eläimillä

Hiirillä ja koirilla, jotka saivat aksitinibia vähintään yhden kuukauden ajan, havaittiin korjautuvaa kasvuruston dysplasiaa, kun altistus oli noin kuusinkertainen ihmisen odotettavissa olevaan altistukseen verrattuna. Yli yhden kuukauden ajan aksitinibia saaneilla hiirillä havaittiin osittain korjaantuvaa hammaskariesta, kun altistus vastasi ihmisen odotettavissa olevaa altistusta. Muuta pediatristen potilaiden hoidon kannalta mahdollisesti olennaista toksisuutta ei ole tutkittu nuorilla eläimillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste

Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Triasetiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

oPA/Alumiini/PVC/Alumiini-läpipainopakkaukset, jotka sisältävät kalvopäällysteisiä tabletteja. Yksi pakkaus sisältää 14, 28, 56 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Perforoidut yksittäispakatut oPA/Alumiini/PVC/Alumiini-läpipainopakkaukset, jotka sisältävät kalvopäällysteisiä tabletteja. Yksi pakkaus sisältää 14x1, 28x1, 56x1 tai 60x1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

1 mg: 39921
3 mg: 39922
5 mg: 39923
7 mg: 39924

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.2.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Axitinib STADA 1 mg filmdragerade tabletter
Axitinib STADA 3 mg filmdragerade tabletter
Axitinib STADA 5 mg filmdragerade tabletter
Axitinib STADA 7 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Axitinib Stada 1 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg axitinib.

Axitinib Stada 3 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 3 mg axitinib.

Axitinib Stada 5 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg axitinib.

Axitinib Stada 7 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 7 mg axitinib.

Hjälpämnen med känd effekt:

Axitinib Stada 1 mg filmdragerad tablett
Varje filmdragerad tablett innehåller 33 mg laktosmonohydrat.

Axitinib Stada 3 mg filmdragerad tablett
Varje filmdragerad tablett innehåller 99 mg laktosmonohydrat.

Axitinib Stada 5 mg filmdragerad tablett
Varje filmdragerad tablett innehåller 166 mg laktosmonohydrat.

Axitinib Stada 7 mg filmdragerad tablett
Varje filmdragerad tablett innehåller 232 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Axitinib Stada 1 mg filmdragerade tabletter
Röd, rund bikonvex dragerad tablett, cirka 6 mm i diameter och präglad på den ena sidan med "A7TI" och "1" på den andra.

Axitinib Stada 3 mg filmdragerade tabletter
Röd, oval bikonvex dragerad tablett, cirka 12 mm lång och 7 mm bred och präglad på den ena sidan med "A7TI" och "3" på den andra.

Axitinib Stada 5 mg filmdragerade tabletter

Röd, oval bikonvex dragerad tablett, cirka 15 mm lång och 8 mm bred och präglad på den ena sidan med "A7TI" och "5" på den andra.

Axitinib Stada 7 mg filmdragerade tabletter

Röd, oval bikonvex dragerad tablett, cirka 17 mm lång och 9 mm bred och präglad på den ena sidan med "A7TI" och "7" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Axitinib Stada är indicerat för behandling av vuxna patienter med avancerad njurcancer (RCC) efter svikt på tidigare behandling med sunitinib eller cytokin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Axitinib Stada ska utföras av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Rekommenderad dos av axitinib är 5 mg två gånger dagligen.

Behandlingen ska fortsätta så länge klinisk nytta observeras eller tills oacceptabel toxicitet inträffar, som inte kan behandlas genom samtidig läkemedelsbehandling eller genom dosjustering.

Om patienten kräks eller missar en dos ska ingen extra dos tas. Nästa ordinerade dos ska tas vid vanlig tidpunkt.

Dosjusteringar

Dosökning eller dosminskning rekommenderas baserat på säkerhet och tolerabilitet för den enskilde patienten.

Patienter som tolererar startdosen av axitinib, 5 mg två gånger dagligen, utan biverkningar >grad 2 (dvs. utan svåra biverkningar enligt Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0) under två veckor i följd, kan få ökad dos. Den kan höjas till 7 mg två gånger dagligen om patientens blodtryck inte överstiger 150/90 mmHg eller patienten får blodtryckssänkande behandling. Med samma kriterier som grund kan patienter som tolererar axitinib i dosen 7 mg två gånger dagligen få dosen ökad till maximalt 10 mg två gånger dagligen.

För att kunna hantera vissa biverkningar kan behandlingen behöva avbrytas tillfälligt eller permanent, och/eller kan axitinibdosen behöva sänkas (se avsnitt 4.4). Om dossänkning krävs kan dosen axitinib sänkas till 3 mg två gånger dagligen och ytterligare till 2 mg två gånger dagligen.

Dossänkning baserat på patientens ålder, etnicitet, kön eller kroppsvikt krävs inte.

Samtidig behandling med starka CYP3A4/5-hämmare

Samtidig administrering av axitinib och starka CYP3A4/5-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av axitinib (se avsnitt 4.5). Alternativt läkemedel som saknar, eller har minimal, hämmande effekt på CYP3A4/5 rekommenderas.

Justering av axitinibdosen till patienter som får starka CYP3A4/5-hämmare har inte studerats, men om en stark CYP3A4/5-hämmare måste ges samtidigt rekommenderas en sänkning av axitinibdosen till ungefär halva dosen (dvs. startdosen bör sänkas från 5 mg två gånger dagligen till 2 mg två gånger dagligen). För att kunna hantera vissa biverkningar kan axitinibbehandlingen behöva avbrytas

tillfälligt eller permanent (se avsnitt 4.4). Om samtidig administrering av den starka hämmaren avbryts, ska återgång till den axitinibdos som användes före behandlingen med den starka CYP3A4/5-hämmaren övervägas (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med starka CYP3A4/5-inducerare

Samtidig administrering av axitinib och starka CYP3A4/5-inducerare kan sänka plasmakoncentrationen av axitinib (se avsnitt 4.5). Alternativt läkemedel som saknar, eller har minimal, CYP3A4/5-inducerande effekt rekommenderas.

Justering av axitinibdosen till patienter som får starka CYP3A4/5-inducerare har inte studerats, men om en stark CYP3A4/5-inducerare måste ges samtidigt rekommenderas gradvis ökning av axitinibdosen. Maximal induktion med starka CYP3A4/5-inducerare i höga doser har rapporterats inträffa inom en vecka efter att behandlingen med induceraren inleddes. Om axitinibdosen höjs ska patienten övervakas noga avseende toxicitet. För att kunna hantera vissa biverkningar kan axitinibbehandlingen behöva avbrytas tillfälligt eller permanent, och/eller kan dosen axitinib behöva sänkas (se avsnitt 4.4). Om samtidig administrering av den starka induceraren avbryts, ska den axitinibdos som användes före behandlingen med den starka CYP3A4/5-induceraren omedelbart återupptas (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Äldre (≥65 år)

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2). Det finns praktiskt taget inga data om axitinibbehandling till patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs när axitinib ges till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A). Dosminskning rekommenderas när axitinib ges till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) (dvs. startdosen bör sänkas från 5 mg två gånger dagligen till 2 mg två gånger dagligen). Axitinib har inte studerats hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och bör inte användas i denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Axitinib Stada för barn och ungdomar <18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Axitinib är för oral användning. Tabletterna ska tas peroralt två gånger dagligen med cirka 12 timmars intervall, med eller utan föda (se avsnitt 5.2). De ska sväljas hela med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot axitinib eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Specifika händelser som gäller säkerheten ska följas upp före, och med jämna mellanrum under, behandlingen med axitinib enligt beskrivning här nedan.

Hjärtsviktshändelser

I kliniska studier av axitinib för behandling av patienter med RCC rapporterades hjärtsviktshändelser, däribland hjärtsvikt, kongestiv hjärtsvikt, hjärtlungsvikt, vänsterkammardysfunktion, minskad ejektionsfraktion samt högerkammarsvikt (se avsnitt 4.8).

Tecken och symtom på hjärtsvikt ska övervakas regelbundet under hela behandlingen med axitinib. För att hantera hjärtsviktshändelser kan det bli nödvändigt med tillfälligt avbrott eller permanent utsättning av behandlingen med axitinib, och/eller dosreduktion.

Hypertoni

I kliniska studier av axitinib för behandling av patienter med RCC var hypertoni en mycket vanlig biverkan (se avsnitt 4.8).

I en kontrollerad klinisk studie debuterade hypertoni (systoliskt blodtryck >150 mmHg eller diastoliskt blodtryck >100 mmHg) i median inom en månad efter att behandlingen med axitinib inleddes. Förhöjt blodtryck har observerats redan 4 dagar efter behandlingsstarten med axitinib.

Blodtrycket bör vara väl kontrollerat innan behandling med axitinib inleds. Patienternas blodtryck bör följas och behandlas efter behov med rutinmässig blodtryckssänkande behandling. Vid kvarstående hypertoni trots blodtryckssänkande läkemedel bör axitinibdosen sänkas. För patienter som utvecklar svår hypertoni bör axitinibbehandlingen avbrytas tillfälligt och återupptas vid en lägre dos när blodtrycket har normaliserats. Om behandlingen med axitinib avbryts bör patienter som får blodtryckssänkande läkemedel kontrolleras för hypotoni (se avsnitt 4.2).

Vid svår eller kvarstående arteriell hypertoni och symtom som tyder på posteriovert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) (se nedan) bör en diagnostisk magnetkameraundersökning (MRT) av hjärnan övervägas.

Rubbningar i sköldkörtelfunktionen

I kliniska studier av axitinib för behandling av patienter med RCC rapporterades hypothyreos och, i mindre omfattning, hyperthyreos (se avsnitt 4.8).

Sköldkörtelfunktionen bör kontrolleras innan behandling med axitinib inleds och med jämna mellanrum under behandlingen. Hypo- eller hyperthyreos bör behandlas enligt normal medicinsk praxis för att bibehålla normal sköldkörtelfunktion.

Arteriella emboliska och trombotiska händelser

I kliniska studier av axitinib rapporterades arteriella emboliska och trombotiska händelser (däribland transitorisk ischemisk attack (TIA), hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse och näthinneartärsockklusion) (se avsnitt 4.8).

Axitinib bör användas med försiktighet av patienter som löper risk för, eller tidigare drabbats av, sådana händelser. Axitinib har inte studerats hos patienter som haft en arteriell embolisk eller trombotisk händelse under de senaste 12 månaderna.

Venösa emboliska och trombotiska händelser

I kliniska studier av axitinib rapporterades venösa emboliska och trombotiska händelser (däribland lungemboli, djup ventrombos och näthinnevensockklusion/-trombos) (se avsnitt 4.8).

Axitinib bör användas med försiktighet till patienter som löper risk för, eller tidigare drabbats av, sådana händelser. Axitinib har inte studerats hos patienter som haft en venös embolisk eller trombotisk händelse under de senaste 6 månaderna.

Förhöjt hemoglobin- eller hematokritvärde

Förhöjda hemoglobin- eller hematokritvärden, som återspeglar en ökning av mängden röda blodkroppar, kan uppträda under behandling med axitinib (se avsnitt 4.8 Polycytemi). En ökad mängd röda blodkroppar kan öka risken för emboliska och trombotiska händelser.

Hemoglobin- eller hematokritvärdena bör kontrolleras innan behandling med axitinib inleds och med jämna mellanrum under behandlingen. Om hemoglobin- eller hematokritvärdet stiger över

normalvärdet bör patienten behandlas enligt medicinsk praxis för att sänka hemoglobin- eller hematokritvärdet till en godtagbar nivå.

Blödning

Blödning har rapporterats i kliniska studier av axitinib (se avsnitt 4.8).

Axitinib har inte studerats hos patienter med obehandlade hjärnmetastaser eller nyligen inträffad gastrointestinal blödning och bör inte användas till dessa patienter. Om en blödning kräver medicinsk intervention bör axitinibdosen tillfälligt sättas ut.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användningen av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan axitinib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm.

Gastrointestinal perforation och fistelbildning

Gastrointestinal perforation och fistelbildning har rapporterats i kliniska studier av axitinib (se avsnitt 4.8).

Symtom på gastrointestinal perforation eller fistelbildning bör kontrolleras regelbundet under behandlingen med axitinib.

Sårläkningskomplikationer

Inga formella studier av axitinibs effekter på sårläggning har genomförts.

Behandlingen med axitinib bör avbrytas minst 24 timmar före ett planerat kirurgiskt ingrepp. Beslutet om att återuppta axitinibbehandlingen efter ingreppet bör baseras på en klinisk bedömning av sårläkningsprocessen.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats i kliniska studier av axitinib (se avsnitt 4.8).

PRES är ett neurologiskt tillstånd som kan visa sig som huvudvärk, kramper, letargi, förvirring, blindhet och andra synrubbingar och neurologiska rubbingar. Lätt till svår hypertoni kan förekomma. Magnetresonanstomografi krävs för att bekräfta diagnosen PRES. Om patienten visar tecken eller symtom på PRES bör behandlingen med axitinib avbrytas tillfälligt eller permanent. Säkerheten vid återinsättning av axitinibbehandling till patienter med tidigare PRES är inte känd.

Proteinuri

Proteinuri, inklusive av svårighetsgrad 3 och 4, har rapporterats i kliniska studier av axitinib (se avsnitt 4.8).

Kontroller avseende proteinuri rekommenderas innan behandling med axitinib inleds och med jämna mellanrum under behandlingen. Om patienten utvecklar måttlig till svår proteinuri bör dosen sänkas eller behandlingen tillfälligt avbrytas (se avsnitt 4.2). Behandling med axitinib ska avbrytas om patienten utvecklar nefrotiskt syndrom.

Leverrelaterade biverkningar

I en kontrollerad klinisk studie av axitinib för behandling av patienter med RCC rapporterades leverrelaterade biverkningar. De vanligaste leverrelaterade biverkningarna var ökning av ALAT- (alaninaminotransferas), ASAT- (aspartataminotransferas) och bilirubinvärdena (se avsnitt 4.8). Inga simultana höjningar av ALAT (>3 x övre normalvärdet (ULN)) och bilirubin (>2 x ULN) observerades.

I en klinisk dosundersökningsstudie observerades samtidig höjning av ALAT (12 x ULN) och bilirubin (2,3 x ULN), vilket bedömdes som en läkemedelsrelaterad levertoxicitet, hos en patient som fick axitinib med startdosen 20 mg två gånger dagligen (4 gånger den rekommenderade startdosen).

Leverfunktionen bör kontrolleras innan behandling med axitinib inleds och med jämna mellanrum under behandlingen.

Nedsatt leverfunktion

I kliniska studier av axitinib var systemexponeringen för axitinib ungefär dubbelt så hög hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) som hos patienter med normal leverfunktion. Dosminskning rekommenderas när axitinib ges till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) (se avsnitt 4.2).

Axitinib har inte studerats hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och bör inte användas i denna population.

Äldre (≥ 65 år) och etnicitet

I en kontrollerad klinisk studie av axitinib för behandling av patienter med RCC var 34 % av de behandlade patienterna ≥ 65 år. Majoriteten av patienterna var ljushyade (77 %) eller asiatiska (21 %). Även om man inte kan utesluta en större benägenhet hos en del äldre patienter och asiatiska patienter att utveckla biverkningar, observerades inga större skillnader i säkerhet och effekt för axitinib mellan de patienter som var ≥ 65 år och de yngre patienterna, eller mellan ljushyade och andra etniciteter.

Ingen dosjustering krävs med hänsyn till patientens ålder eller etnicitet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hjälpämnen

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-data visar att axitinib främst metaboliseras av CYP3A4/5, och i mindre utsträckning av CYP1A2, CYP2C19 och uridindifosfat-glukuronosyltransferas (UGT) 1A1.

CYP3A4/5-hämmare

Ketokonazol, en stark CYP3A4/5-hämmare, administrerad i en dos om 400 mg en gång dagligen i 7 dagar, fördubblade genomsnittlig area under kurvan (AUC) och ökade C_{\max} 1,5 gånger för en peroral singeldos om 5 mg axitinib hos friska frivilliga försökspersoner. Samtidig administrering av axitinib och starka CYP3A4/5-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, erytromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir och telitromycin) kan öka plasmakoncentrationen av axitinib. Grapefrukt kan också öka plasmakoncentrationen av axitinib. Vid val av läkemedel för samtidig administrering rekommenderas sådana utan eller med minimal hämmande effekt på CYP3A4/5. Om en stark CYP3A4/5-hämmare måste ges samtidigt rekommenderas dosjustering av axitinib (se avsnitt 4.2).

CYP1A2- och CYP2C19-hämmare

CYP1A2 och CYP2C19 utgör mindre (<10 %) elimineringsvägar för axitinib. Effekten på axitinibs farmakokinetik vid tillförsel av starka hämmare av dessa isoenzymer har inte studerats. Försiktighet bör iaktas på grund av risken för förhöjda plasmakoncentrationer av axitinib hos patienter som tar starka hämmare av dessa isoenzymer.

CYP3A4/5-inducerare

Rifampicin, en stark CYP3A4/5-inducerare, administrerad i en dos om 600 mg en gång dagligen i 9 dagar, minskade genomsnittlig area under kurvan (AUC) med 79 % och C_{max} med 71 % för en singeldos om 5 mg axitinib som gavs friska frivilliga försökspersoner.

Samtidig administrering av axitinib och starka CYP3A4/5-inducerare (t.ex. rifampicin, dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital och *Hypericum perforatum* (Johannesört)) kan sänka plasmakoncentrationen av axitinib. Vid val av läkemedel för samtidig administrering rekommenderas sådana utan eller med minimal inducerande effekt på CYP3A4/5. Om en stark CYP3A4/5-inducerare måste ges samtidigt rekommenderas dosjustering av axitinib (se avsnitt 4.2).

In vitro-studier av CYP- och UGT-hämning och -induktion

In vitro-studier visade att axitinib inte hämmar CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 eller UGT1A1 i terapeutiska plasmakoncentrationer.

In vitro-studier visade att axitinib har potential att hämma CYP1A2. Samtidig administrering av axitinib och CYP1A2-substrat kan därför resultera i höjda plasmakoncentrationer av CYP1A2-substrat (t.ex. teofyllin).

In vitro-studier visade också att axitinib har potential att hämma CYP2C8. Samtidig administrering av axitinib och paklitaxel, ett känt CYP2C8-substrat, gav emellertid inte ökade plasmakoncentrationer av paklitaxel hos patienter med framskriden cancer, vilket tyder på att det inte föreligger någon klinisk CYP2C8-hämning.

In vitro-studier på humana hepatocyter visade också att axitinib inte inducerar CYP1A1, CYP1A2 eller CYP3A4/5. Samtidig administrering av axitinib förväntas inte minska plasmakoncentrationen av samtidigt administrerat CYP1A1-, CYP1A2- eller CYP3A4/5-substrat *in vivo*.

In vitro-studier av P-glykoprotein

In vitro-studier har visat att axitinib hämmar P-glykoprotein. Axitinib förväntas emellertid inte hämma P-glykoprotein vid terapeutiska plasmakoncentrationer. Samtidig administrering av axitinib förväntas därför inte öka plasmakoncentrationen av digoxin, eller andra P-glykoproteinsubstrat, *in vivo*.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av axitinib hos gravida kvinnor. Baserat på axitinibs farmakologiska egenskaper skulle läkemedlet kunna orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, däribland missbildningar (se avsnitt 5.3). Axitinib bör inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med detta läkemedel.

Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till en vecka efter avslutad behandling.

Amning

Det är okänt om axitinib utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Axitinib bör inte användas under amning.

Fertilitet

Baserat på icke-kliniska resultat, kan axitinib försämra reproduktionsförmåga och fertilitet hos människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Axitinib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska informeras om att de kan känna yrsel och/eller trötthet under behandlingen med axitinib.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Följande risker, inklusive lämpliga åtgärder, behandlas mer ingående i avsnitt 4.4: hjärtsviktshändelser, hypertoni, rubbningar i sköldkörtelfunktionen, arteriella tromboemboliska händelser, venösa tromboemboliska händelser, förhöjt hemoglobin- eller hematokritvärde, blödning, gastrointestinal perforation och fistelbildning, sårläkningskomplikationer, PRES, proteinuri samt förhöjda leverenzymvärden.

De vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) efter behandling med axitinib var diarré, hypertoni, trötthet, minskad aptit, illamående, viktninskning, dysfoni, palmar-plantar erytrodysestesi (hand-fot-syndrom), blödning, hypotyreos, kräkningar, proteinuri, hosta och förstoppning.

Tabell över biverkningar

I tabell 1 redovisas biverkningar som rapporterades i poolade data från 672 patienter som fick axitinib i kliniska studier av behandling hos patienter med RCC (se avsnitt 5.1). Tabellen inkluderar även biverkningar som identifierats i kliniska studier efter att läkemedlet introducerades på marknaden.

Biverkningarna förtecknas nedan indelade efter organsystem, frekvens och svårighetsgrad. Frekvenskategorierna är: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Aktuell säkerhetsdatabas för axitinib är för liten för att man ska kunna observera sällsynta och mycket sällsynta biverkningar.

Biverkningarna har placerats i de olika kategorierna på grundval av absolut frekvens i poolade data från kliniska studier. Inom varje organklass redovisas biverkningar med samma frekvens efter fallande svårighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar rapporterade i RCC-studier hos patienter som fick axitinib (n = 672)

Systemorgan-klass	Frekvens-kategori	Biverkning ^a	Alla grader ^b %	Grad 3 ^b %	Grad 4 ^b %
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi	6,3	1,2	0,4
		Trombocytopeni	1,6	0,1	0
		Polycytemi ^e	1,5	0,1	0
	Mindre vanliga	Neutropeni	0,3	0,1	0
		Leukopeni	0,4	0	0
Endokrina systemet	Mycket vanliga	Hypotyreos ^c	24,6	0,3	0
	Vanliga	Hypertyreos ^c	1,6	0,1	0,1
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit	39,0	3,6	0,3
	Vanliga	Dehydrering	6,7	3,1	0,3
		Hyperkalemi	2,7	1,2	0,1
		Hyperkalcemi	2,2	0,1	0,3
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk	16,2	0,7	0
		Dysgeusi	11,5	0	0
	Vanliga	Yrsel	9,1	0,6	0
	Mindre vanliga	Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom ^e	0,3	0,1	0
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus	3,1	0	0
Hjärtat	Vanliga	Hjärtsviktshändelser ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni ^g	51,2	22,0	1,0
		Blödning ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Vanliga	Venösa emboliska och trombotiska händelser ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2

Systemorgan- klass	Frekvens- kategori	Biverkning ^a	Alla grader ^b %	Grad 3 ^b %	Grad 4 ^b %
		Arteriella emboliska och trombotiska händelser ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
	Ingen känd frekvens	Aneurysmer och arteriella dissektioner ^d	-	-	-
Andningsvägar, bröstkort och mediastinum	Mycket vanliga	Dyspné ^d	17,1	3,6	0,6
		Hosta	20,4	0,6	0
		Dysfoni	32,7	0	0,1
	Vanliga	Orofaryngeal smärta	7,4	0	0
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré	55,4	10,1	0,1
		Kräkningar	23,7	2,7	0,1
		Illamående	33,0	2,2	0,1
		Buksmärtor	14,7	2,5	0,3
		Förstoppning	20,2	1,0	0
		Stomatit	15,5	1,8	0
		Dyspepsi	11,2	0,1	0
	Vanliga	Smärtor i övre delen av buken	9,4	0,9	0
		Flatulens	4,5	0	0
		Hemorroider	3,3	0	0
		Glossodyn	2,8	0	0
		Gastrointestinal perforation och fistel ^{e,k}	1,9	0,9	0,3
Lever och gallvägar	Vanliga	Hyperbilirubinemi	1,3	0,1	0,1
		Kolecystit ⁿ	1,0	0,6	0,1
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Palmar-plantar erytrodysestesi (handfot-syndrom)	32,1	7,6	0
		Utslag	14,3	0,1	0
		Torr hud	10,1	0,1	0
	Vanliga	Pruritus	6,0	0	0
		Erytem	3,7	0	0
		Alopeci	5,7	0	0
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi	17,7	1,9	0,3
		Smärtor i extremiteterna	14,1	1,0	0,3
	Vanliga	Myalgi	8,2	0,6	0,1
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Proteinuri ^l	21,1	4,8	0,1
	Vanliga	Njursvikt ^m	1,6	0,9	0,1
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet	45,1	10,6	0,3
		Asteni ^d	13,8	2,8	0,3
		Inflammerade slemhinnor	13,7	1,0	0
Undersökningar	Mycket vanliga	Viktminskning	32,7	4,9	0
	Vanliga	Förhöjt lipas	3,7	0,7	0,7
		Förhöjt ALAT	6,5	1,2	0
		Förhöjt amylas	3,4	0,6	0,4
		Förhöjt ASAT	6,1	1,0	0
		Förhöjt alkaliskt fosfat	4,8	0,3	0
		Förhöjt kreatinin	5,7	0,4	0
		Förhöjt tyeoideastimulerande hormon	7,9	0	0

a Biverkningsreaktionerna är ordnade efter med vilken frekvens de uppkommit under behandling, alla orsaker.

- b National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0
- c Se avsnittet "Beskrivning av ett urval biverkningar" nedan.
- d Fatala (grad 5) fall rapporterades.
- e Inklusiva leukoencefalopati.
- f Inklusiva hjärtsvikt, kongestiv hjärtsvikt, hjärtlungsvikt, minskad ejektionsfraktion, vänsterkammardysfunktion och högerkammarsvikt.
- g Inklusiva accelererad hypertoni, förhöjt blodtryck, hypertoni och hypertensiva kriser.
- h Inklusiva förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, blödning från ändtarmen, arteriell blödning, förekomst av blod i urinen, blödning i centrala nervsystemet, cerebral blödning, förlängd koagulationstid, konjunktival blödning, kontusion, blodig diarré, onormal livmoderblödning, epistaxis, ventrikelblödning, gastrointestinal blödning, gingival blödning, hematemes, hematokezi, minskat hematokritvärde, hematom, hematuri, minskat hemoglobinvärde, hemoptys, blödning, blödning från kranskärl, blödning i urinvägarna, hemorrojdblödning, hemostas, ökad benägenhet för blåmärken, förhöjt INR-värde, blödning i de nedre delarna av magtarmkanalen, melena, petekier, faryngeal blödning, förlängd protrombintid, lungblödning, purpura, rektal blödning, minskat antal röda blodkroppar, njurbldning, skleral blödning, skrotal hematocele, mjälthematom, splinterblödning, subaraknoidalblödning, blödning från tungan, blödning i de övre delarna av magtarmkanalen och vaginal blödning.
- i Inklusiva Budd-Chiaris syndrom, djup ventrombos, halsvenstrombos, bäckenventrombos, lungembolism, näthinnevensocklusion, näthinnevenstrombos, ventrombos i nyckelbensvenen, ventrombos och ventrombos i en extremitet.
- j Inklusiva akut hjärtattack, emboli, hjärtattack, näthinneartärsocklusion och transitorisk ischemisk attack.
- k Gastrointestinal perforation och fistel inkluderar följande föredragna termer: bukabscess, analabscess, analfistel, fistel, anastomosläckage, gastrointestinal perforation, tjocktarmsperforation, esofagobronkial fistel och peritonit.
- l Proteinuri inkluderar följande föredragna termer: äggvita i urinen, förekomst av äggvita i urinen och proteinuri.
- m Inklusiva akut njursvikt.
- n Kolecystit inkluderar akut kolecystit, kolecystit, infektiös kolecystit.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Hjärtsviktshändelser (se avsnitt 4.4)

I en kontrollerad klinisk studie av axitinib (n = 359) för behandling av patienter med RCC rapporterades hjärtsviktshändelser hos 1,7 % av de patienter som fick axitinib, däribland hjärtsvikt (0,6 %), hjärtlungsvikt (0,6 %), vänsterkammardysfunktion (0,3 %) och högerkammarsvikt (0,3 %). Hjärtsviktsrelaterade biverkningar av grad 4 rapporterades hos 0,6 % av de patienter som fick axitinib. Hjärtsvikt med dödlig utgång rapporterades hos 0,6 % av de patienter som fick axitinib.

I studier av axitinib som monoterapi (n = 672) för behandling av patienter med RCC rapporterades hjärtsviktshändelser (däribland hjärtsvikt, kongestiv hjärtsvikt, hjärtlungsvikt, vänsterkammardysfunktion, minskad ejektionsfraktion samt högerkammarsvikt) hos 1,8 % av de patienter som fick axitinib. Hjärtsviktshändelser av grad 3/4 rapporterades hos 1,0 % och hjärtsviktshändelser med dödlig utgång rapporterades hos 0,3 % av de patienter som fick axitinib.

Rubbningar i sköldkörtelfunktionen (se avsnitt 4.4)

I en kontrollerad klinisk studie av axitinib för behandling av patienter med RCC rapporterades hypotyreos hos 20,9 % av patienterna och hypertyreos hos 1,1 % av patienterna. Ökning av TSH (tyreoideastimulerande hormon) rapporterades som en biverkning hos 5,3 % av de patienter som fick axitinib. Vid rutinmässiga laboratorieanalyser sågs ökningar av TSH till $\geq 10 \mu\text{E/ml}$ hos 32,2 % av de patienter vars TSH-värden var $<5 \mu\text{E/ml}$ före behandlingen.

I poolade kliniska studier med axitinib (n = 672) för behandling av patienter med RCC rapporterades hypotyreos hos 24,6 % av de patienter som fick axitinib. Hypertyreos rapporterades hos 1,6 % av de patienter som fick axitinib.

Venösa emboliska och trombotiska händelser (se avsnitt 4.4)

I en kontrollerad klinisk studie av axitinib för behandling av patienter med RCC rapporterades venösa emboliska och trombotiska händelser hos 3,9 % av de patienter som fick axitinib, inklusive lungemboli (2,2 %), näthinnevensocklusion/-trombos (0,6 %) och djup ventrombos (0,6 %). Venösa emboliska och trombotiska händelser av grad 3/4 rapporterades hos 3,1 % av patienterna som fick axitinib. Fatal lungemboli rapporterades hos en patient (0,3 %) som fick axitinib.

I poolade kliniska studier med axitinib (n = 672) för behandling av patienter med RCC rapporterades venösa emboliska och trombotiska händelser hos 2,8 % av de patienter som fick axitinib. Venösa emboliska och trombotiska händelser av grad 3 rapporterades hos 0,9 % av patienterna. Venösa

emboliska och trombotiska händelser av grad 4 rapporterades hos 1,2 % av patienterna. Fatale venösa emboliska och trombotiska händelser rapporterades hos 0,1 % av de patienter som fick axitinib.

Arteriella emboliska och trombotiska händelser (se avsnitt 4.4)

I en kontrollerad klinisk studie av axitinib för behandling av patienter med RCC rapporterades arteriella emboliska och trombotiska händelser hos 4,7 % av patienterna som fick axitinib, däribland hjärtinfarkt (1,4 %), transitorisk ischemisk attack (0,8 %) och cerebrovaskulär händelse (0,6 %). Arteriella emboliska och trombotiska händelser av grad 3/4 rapporterades hos 3,3 % av de patienter som fick axitinib. En fatal akut hjärtinfarkt och en cerebrovaskulär händelse rapporterades hos en patient vardera (0,3 %). I kliniska studier av axitinib som monoterapi (n = 850) rapporterades arteriella emboliska och trombotiska händelser (däribland transitorisk ischemisk attack, hjärtinfarkt och cerebrovaskulär händelse) hos 5,3 % av patienterna som fick axitinib.

I poolade kliniska studier med axitinib (n = 672) för behandling av patienter med RCC rapporterades arteriella emboliska och trombotiska händelser hos 2,8 % av de patienter som fick axitinib. Arteriella emboliska och trombotiska händelser av grad 3 rapporterades hos 1,2 % av patienterna. Arteriella emboliska och trombotiska händelser av grad 4 rapporterades hos 1,3 % av patienterna. Fatale arteriella och trombotiska händelser rapporterades hos 0,3 % av de patienter som fick axitinib.

Polycytemi (se Förhöjt hemoglobin- eller hematokritvärde i avsnitt 4.4)

I en kontrollerad klinisk studie av axitinib för behandling av patienter med RCC rapporterades polycytemi hos 1,4 % av de patienter som fick axitinib. Rutinmässiga laboratorieanalyser detekterade förhöjt hemoglobin som låg över ULN hos 9,7 % av de patienter som fick axitinib. I fyra kliniska studier av axitinib för behandling av patienter med RCC (n = 537) rapporterades förhöjt hemoglobinvärde som låg över ULN hos 13,6 % av de patienter som fick axitinib.

I poolade kliniska studier med axitinib (n = 672) för behandling av patienter med RCC rapporterades polycytemi hos 1,5 % av de patienter som fick axitinib.

Blödning (se avsnitt 4.4)

I en kontrollerad klinisk studie av axitinib för behandling av patienter med RCC, där patienter med obehandlade hjärnmetastaser var exkluderade, rapporterades blödningar hos 21,4 % av de patienter som fick axitinib. Blödningseffekterna hos de patienter som behandlades med axitinib innefattade epistaxis (7,8 %), hematuri (3,6 %), hemoptys (2,5 %), rektal blödning (2,2 %), gingival blödning (1,1 %), ventrikelblödning (0,6 %), cerebral blödning (0,3 %) och blödning i de nedre delarna av magtarmkanalen (0,3 %). Blödningseffekter av grad ≥ 3 rapporterades hos 3,1 % av de patienter som fick axitinib (däribland cerebral blödning, ventrikelblödning, blödning i de nedre delarna av magtarmkanalen och hemoptys). Fatal blödning rapporterades hos en patient (0,3 %) som fick axitinib (ventrikelblödning). I studier av axitinib som monoterapi (n = 850) rapporterades hemoptys hos 3,9 % av patienterna, hemoptys av grad ≥ 3 rapporterades hos 0,5 % av patienterna.

I poolade kliniska studier med axitinib (n = 672) för behandling av patienter med RCC rapporterades blödning hos 25,7 % av de patienter som fick axitinib. Blödningseffekter av grad 3 rapporterades hos 3 % av patienterna. Blödningseffekter av grad 4 rapporterades hos 1 % av patienterna. Fatal blödning rapporterades hos 0,4 % av de patienter som fick axitinib.

Gastrointestinal perforation och fistelbildning (se avsnitt 4.4)

I en kontrollerad klinisk studie av axitinib för behandling av patienter med RCC rapporterades händelser av typen gastrointestinal perforation hos 1,7 % av patienterna som fick axitinib, inklusive analfistel (0,6 %), fistel (0,3 %) och gastrointestinal perforation (0,3 %). I studier av axitinib som monoterapi (n = 850) rapporterades händelser av typen gastrointestinal perforation hos 1,9 % av patienterna och fatal gastrointestinal perforation hos en patient (0,1 %).

I poolade kliniska studier med axitinib (n = 672) för behandling av patienter med RCC rapporterades gastrointestinal perforation och fistel hos 1,9 % av de patienter som fick axitinib.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av axitinib.

I en kontrollerad klinisk studie av axitinib för behandling av patienter med RCC fick en patient oavsiktligt en dos om 20 mg två gånger dagligen under 4 dagar och kände yrsel (grad 1).

I en klinisk dosundersökningsstudie med axitinib fick de patienter som erhöll startdoser på 10 mg två gånger dagligen eller 20 mg två gånger dagligen biverkningar som hypertoni, kramper kopplade till hypertoni, samt fatal hemoptys.

Vid misstänkt överdosering ska behandlingen med axitinib avbrytas och stödjande behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01EK01.

Verkningsmekanism

Axitinib är en potent och selektiv tyrosinkinashämmare för vaskulära endoteliala tillväxtfaktorreceptorer (VEGFR-1, VEGFR-2 och VEGFR-3). Dessa receptorer deltar i den patologiska angiogenesisen, tumörtillväxten och metastasutvecklingen vid cancer. Axitinib har visats ha en starkt hämmande effekt på VEGF-medierad endotelcellsproliferation och -överlevnad. Axitinib hämmade fosforyleringen av VEGFR-2 i kärlen i xenograftumörer som uttryckte målproteinet *in vivo* och resulterade i långsammare tumörtillväxt, tumörregression och hämrad metastasutveckling i flera experimentella cancermodeller.

Effekt på QTc-intervallet

I en randomiserad 2-vägs överkorsningsstudie fick 35 friska försökspersoner en peroral singeldos av axitinib (5 mg) i 7 dagar, med eller utan 400 mg ketokonazol. Resultaten av denna studie visar att en plasmaexponering för axitinib som är upp till dubbelt så hög som den förväntade terapeutiska nivån efter en 5 mg-dos inte medförde någon kliniskt signifikant QT-intervallförlängning.

Klinisk effekt och säkerhet

Axitinibs säkerhet och effekt undersöktes i en randomiserad, öppen, multicenterstudie i fas 3. Patienter (n = 723) med framskriden RCC, vars sjukdom hade progredierat under eller efter en tidigare systemisk behandling, däribland sunitinib-, bevacizumab-, temsirolimus- och cytokininnehållande regimer, randomiserades (1:1) till att få axitinib (n = 361) eller sorafenib (n = 362). Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS). Utvärdering skedde genom en blindad oberoende central granskning. Sekundära effektmått var objektiv responsfrekvens (ORR) och total överlevnad (OS).

Av de patienter som skrevs in i studien hade 389 (53,8 %) fått en tidigare sunitibbaserad behandling, 251 (34,7 %) hade fått en tidigare cytokinbaserad behandling (interleukin-2 eller interferon-alfa), 59 (8,2 %) hade fått en tidigare bevacizumabbaserad behandling och 24 patienter (3,3 %) hade fått en tidigare temsirolimusbaserad behandling. Demografiska data och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen var desamma för axitinib- och sorafenibgrupperna vad avser ålder, kön, ras, ECOG-status (Eastern Cooperative Oncology Group), geografiskt område och tidigare behandling.

I den totala patientpopulationen och i de två huvudsgrupperna (tidigare behandling med sunitinib respektive tidigare behandling med cytokin) förelåg en statistiskt signifikant fördel för axitinib framför sorafenib avseende det primära effektmåttet PFS (se tabell 2 och figur 1, 2 och 3). Effekten på median-PFS skilde sig åt i subgrupperna, indelade efter typ av tidigare behandling. Två av subgrupperna var för små för att ge tillförlitliga resultat (tidigare behandling med temsirolimus respektive tidigare behandling med bevacizumab). Man såg inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna avseende total överlevnad i totalpopulationen eller i subgrupperna, indelade efter tidigare behandling.

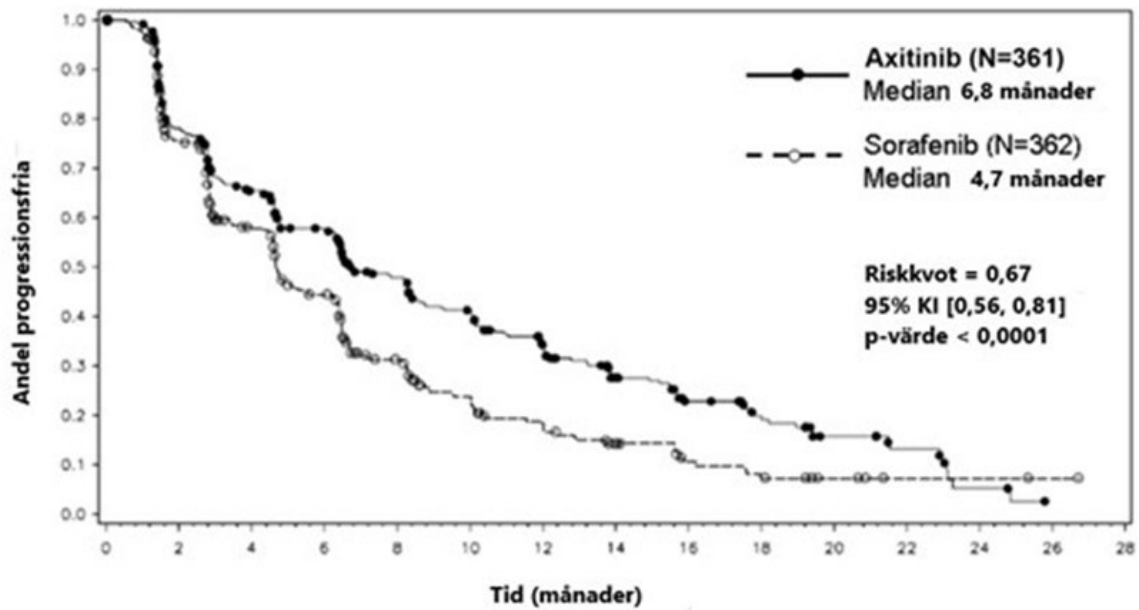
Tabell 2. Effekresultat

Effektmått/studiepopulation	axitinib	sorafenib	HR (95% KI)	p-värde
ITT totalt	N = 361	N = 362		
Median-PFS ^{a,b} i månader (95% KI)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	<0,0001 ^c
Median OS ^d i månader (95% KI)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (95% KI)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Tidigare sunitinibbehandling	n = 194	n = 195		
Median-PFS ^{a,b} i månader (95% KI)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
Median OS ^d i månader (95% KI)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (95% KI)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	NS
Tidigare cytokinbehandling	n = 126	n = 125		
Median-PFS ^{a,b} i månader (95% KI)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	<0,0001 ^h
Median OS ^d i månader (95% KI)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (95% KI)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43-3,99)	0,0002 ⁱ

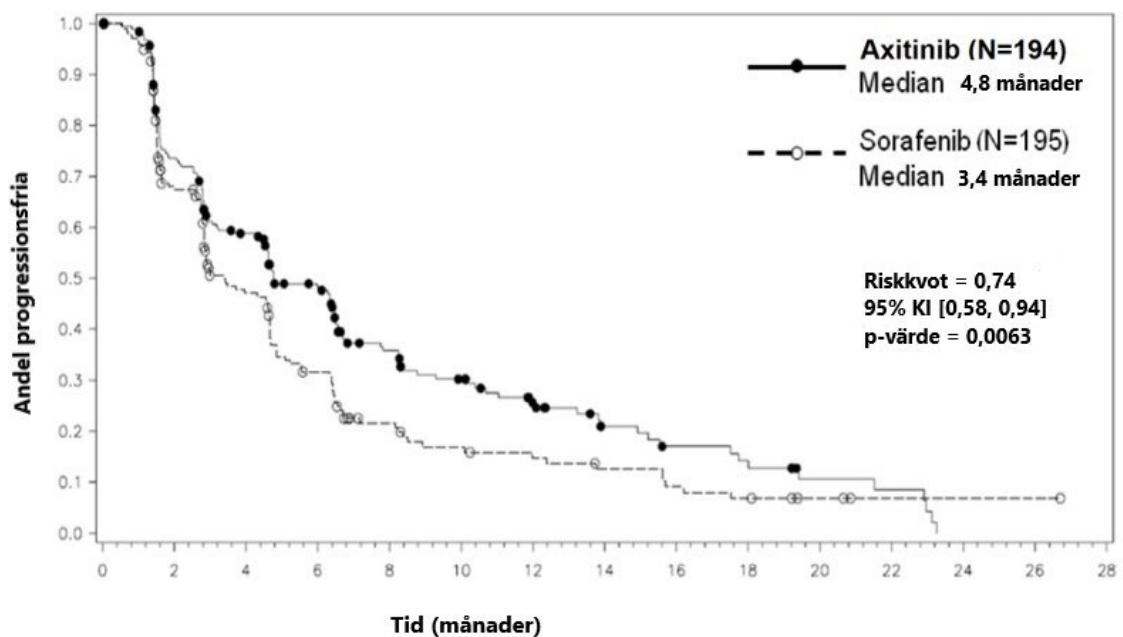
KI = konfidensintervall, HR = riskkvot (axitinib/sorafenib); ITT: Intent-to-treat; NE: kan ej beräknas; NS: ej statistiskt signifikant; ORR: objektiv responsfrekvens; OS: total överlevnad; PFS: progressionsfri överlevnad.

- a Tid från randomisering till progression eller död av någon orsak, vilket som inträffar först. Brytdatum: 3 juni 2011.
- b Bedömning genom oberoende radiologisk granskning i enlighet med RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).
- c Ensidigt p-värde från ett log-rank test av behandlingen indelad efter ECOG-status och tidigare behandling.
- d Brytdatum: 1 november 2011.
- e Brytdatum: 31 augusti 2010.
- f Riskkvot (RR) används för ORR. Riskkvot >1 innebär större sannolikhet för respons i axitinibarmen, riskkvot <1 innebär större sannolikhet för respons i sorafenibarmen.
- g Ensidigt p-värde från ett Cochran-Mantel-Haenszel-test av behandlingen indelad efter ECOG-status och tidigare behandling.
- h Ensidigt p-värde från ett log-rank test av behandlingen indelad efter ECOG-status.
- i Ensidigt p-värde från ett Cochran-Mantel-Haenszel-test av behandlingen indelad efter ECOG-status.

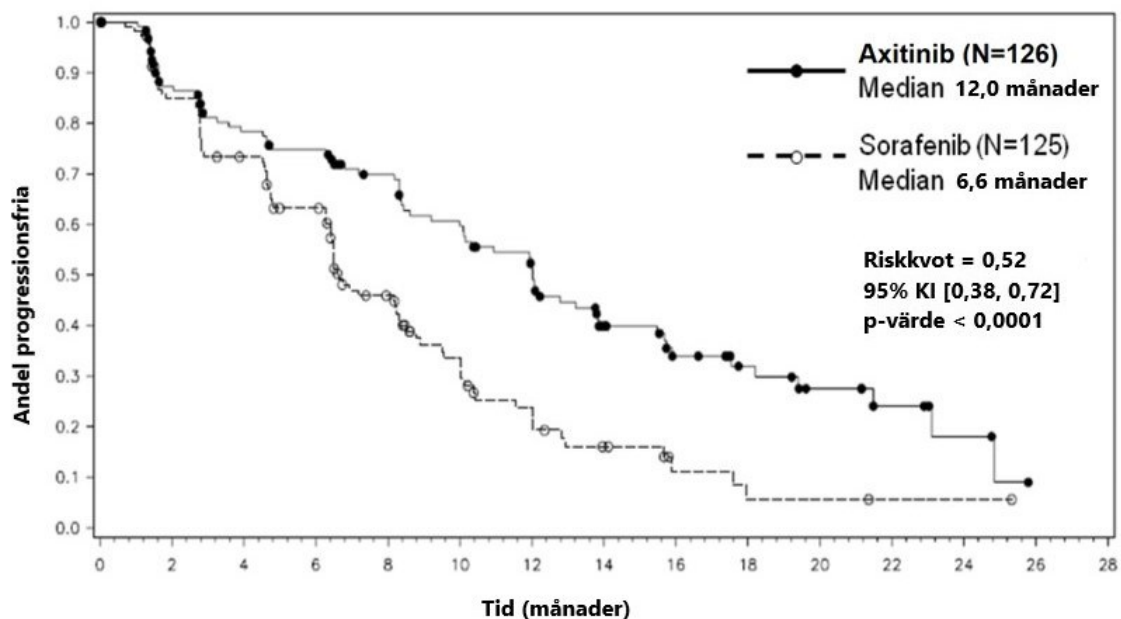
Figur 1. Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad enligt oberoende bedömning, för totalpopulationen



Figur 2. Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad enligt oberoende bedömning, för subgruppen tidigare sunitinibbehandling



Figur 3. Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad enligt oberoende bedömning, för subgruppen tidigare cytokinbehandling



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller axitinib för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av cancer i njurar och njurbäcken (exklusive nefroblastom, nefroblastomatos, klarcellssarkom, mesoblastiskt nefrom, medullärt karcinom och rabdoid tumör i njuren) (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering av axitinibtabletter är den genomsnittliga biotillgängligheten 58 % jämfört med vid intravenös administrering. Axitinibs halveringstid i plasma varierar från 2,5 till 6,1 timmar. När axitinib 5 mg gavs två gånger dagligen resulterade detta i mindre än en dubbling av ackumuleringen jämfört med vid en singeldos. Baserat på axitinibs korta halveringstid förväntas steady state uppnås inom 2–3 dagar efter den första dosen.

Absorption och distribution

Maximal koncentration av axitinib i plasma uppnås vanligen inom 4 timmar efter oral administrering med median T_{max} mellan 2,5 och 4,1 timmar. När axitinib administrerades tillsammans med måltid med måttlig fetthalt resulterade det i 10 % lägre exponering jämfört med vid administrering efter nattlig fasta. En måltid med högt fett- och kaloriinnehåll resulterade i 19 % högre exponering jämfört med administrering efter nattlig fasta. Axitinib kan tas med eller utan föda (se avsnitt 4.2).

Genomsnittlig C_{max} och AUC ökade proportionellt över doseringsintervallet 5 till 10 mg axitinib.

In vitro-bindning av axitinib till humana plasmaproteiner är >99 %, med preferens för albumin och måttlig bindning till surt alfa-1-glykoprotein. Vid dosen 5 mg två gånger dagligen med måltid, var det geometriska medelvärdet för maximal plasmakoncentration och 24-timmars AUC 27,8 ng/ml respektive 265 ng/ml/tim. hos patienter med avancerad RCC. Geometriskt medelvärde för oral clearance och skenbar distributionsvolym var 38 l/tim. respektive 160 l.

Metabolism och eliminering

Axitinib metaboliseras främst i levern av CYP3A4/5 och i mindre utsträckning av CYP1A2, CYP2C19 och UGT1A1.

Efter oral administrering av en 5 mg radioaktivt axitinibdos återfanns 30-60 % av radioaktiviteten i feces och 23 % i urinen. Oförändrat axitinib, motsvarande 12 % av dosen, var den viktigaste komponent som återfanns i feces. Inget oförändrat axitinib återfanns i urinen. Karboxylsyra- och sulfoxidmetaboliter stod för huvuddelen av radioaktiviteten i urinen. I plasma utgjorde N-glukuronidmetaboliten den främsta radioaktiva komponenten (50 % av cirkulerande radioaktivitet) medan oförändrat axitinib och sulfoxidmetaboliten var och en stod för ungefär 20 % av den cirkulerande radioaktiviteten.

Sulfoxid- och N-glukuronidmetaboliterna visar ungefär 400 gånger respektive 8 000 gånger lägre potens mot VEGF-2 *in vitro*, jämfört med axitinib.

Särskilda populationer

Äldre, kön och etnicitet

Populationsfarmakokinetiska analyser av patienter med framskriden cancer (däribland avancerad RCC) och friska frivilliga visar att ålder, kön, kroppsvikt, etnicitet, njurfunktion, UTG1A1-genotyp eller CYP2C19-genotyp inte har någon kliniskt relevant effekt.

Pediatrik population

Axitinib har inte studerats hos barn <18 år.

Nedsatt leverfunktion

In vitro- och *in vivo*-data tyder på att axitinib främst metaboliseras i levern.

Vid jämförelse hos patienter med normal leverfunktion var den systemiska exponeringen efter en singeldos av axitinib densamma hos personer med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) och högre (ungefär fördubblad) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Axitinib har inte studerats hos personer med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och ska inte användas i denna population (se avsnitt 4.2 för rekommendationer om dosjustering).

Nedsatt njurfunktion

Oförändrat axitinib detekteras inte i urinen.

Axitinib har inte studerats hos personer med nedsatt njurfunktion. I kliniska studier av axitinib för behandling av patienter med RCC, exkluderades patienter med serumkreatinin >1,5 x ULN eller beräknad kreatininclearance på <60 ml/min. Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att clearance av axitinib inte förändrades hos personer med nedsatt njurfunktion och ingen justering av axitinibdosen krävs.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepede doser

De viktigaste toxicitetsreaktionerna hos mus och hund efter upprepad dosering i upp till 9 månader var gastrointestinala, hematopoetiska, reproduktiva, skeletala och dentala, med NOEL (No Observed Adverse Effect Levels) ungefär motsvarande eller under förväntad exponering hos människa vid den rekommenderade kliniska startdosen (baserat på AUC-nivåerna).

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier med axitinib har inte utförts.

Gentoxicitet

Axitinib var inte mutagen eller klastogen i konventionella gentoxicitetsanalyser *in vitro*. En signifikant ökning av polyploidi observerades *in vitro* vid koncentrationer på >0,22 µg/ml och en ökning av polykromatiska erythrocyter med mikrokärnor sågs *in vivo* med NOEL (No Observed Effect Level) 69 gånger den förväntade exponeringen hos människa. Resultaten avseende genotoxicitet anses inte kliniskt relevanta vid de exponeringsnivåer som observerats hos människa.

Reproduktionstoxicitet

Axitinibrelaterade fynd i testiklar och bitestiklar är lägre organvikt, atrofi eller degeneration, sänkt antal germinalceller, hypospermi eller onormal spermieform, samt lägre spermietäthet och -antal. Dessa fynd observerades hos mus vid exponeringar på cirka 12 gånger den förväntade exponeringen hos människa, och hos hund vid exponeringar som ligger under den förväntade hos människa. Man såg ingen effekt på parningsförmåga eller fertilitet hos hanmöss vid exponeringar som är cirka 57 gånger den förväntade exponeringen hos människa. Fynd hos honmöss var bl.a. tecken på senare könsmognad, färre eller inga gulkroppar, lägre uterusvikt och uterusatrofi vid exponeringar ungefär motsvarande den förväntade exponeringen hos människa. Nedsatt fertilitet och försämrade embryööverlevnad observerades hos honmöss vid samtliga testade doser, med exponeringar som vid den lägsta dosen är ungefär 10 gånger den förväntade exponeringen hos människa.

Dräktiga möss som exponerades för axitinib visade en ökad frekvens missbildningar i form av gomspalt och skelettvariationer, däribland fördröjd benbildning, vid exponeringsnivåer som låg under den förväntade hos människa. Inga perinatale och postnatale studier av utvecklingstoxicitet har genomförts.

Toxicitetsfynd hos immatura djur

Reversibel fyseal dysplasi observerades hos mus och hund som fick axitinib under minst en månad vid exponeringsnivåer som var ungefär sex gånger högre än den förväntade exponeringen hos människa. Partiellt reversibel tandkaries observerades hos mus som behandlades längre tid än en månad vid exponeringsnivåer motsvarande den förväntade exponeringen hos människa. Andra toxiska reaktioner som kan vara av särskild betydelse för pediatrika patienter har inte utvärderats hos juvenila djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering av tablett

Hypromellos
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

oPA/Aluminium/PVC/Aluminium blister innehållande filmdragerade tabletter. Varje förpackning innehåller 14, 28, 56 eller 60 eller filmdragerade tabletter.

oPA/Aluminium/PVC/Aluminium perforerade endos blister innehållande filmdragerade tabletter. Varje förpackning innehåller 14x1, 28x1, 56x1 eller 60x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg: 39921
3 mg: 39922
5 mg: 39923
7 mg: 39924

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.2.2023