1. LEGEMIDLETS NAVN

Axitinib Teva 1 mg filmdrasjerte tabletter
Axitinib Teva 3 mg filmdrasjerte tabletter
Axitinib Teva 5 mg filmdrasjerte tabletter
Axitinib Teva 7 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Axitinib Teva 1 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg aksitinib.

Axitinib Teva 3 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg aksitinib.

Axitinib Teva 5 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg aksitinib.

Axitinib Teva 7 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 7 mg aksitinib.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Axitinib Teva 1 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 33 mg laktosemonohydrat.

Axitinib Teva 3 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 99 mg laktosemonohydrat.

Axitinib Teva 5 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 165 mg laktosemonohydrat.

Axitinib Teva 7 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 231 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Axitinib Teva 1 mg filmdrasjerte tabletter
Rød, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett, omtrent 6 mm i diameter og preget med ”A7TI” på den ene siden og ”1” på den andre.

Axitinib Teva 3 mg filmdrasjerte tabletter
Rød, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett, omtrent 12 mm lang og 7 mm bred og preget med ”A7TI” på den ene siden og ”3” på den andre.

Axitinib Teva 5 mg filmdrasjerte tabletter
Rød, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett, omtrent 15 mm lang og 8 mm bred og preget med ”A7TI” på den ene siden og ”5” på den andre.

Axitinib Teva 7 mg filmdrasjerte tabletter
Rød, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett, omtrent 17 mm lang og 9 mm bred og preget med "A7TI" på den ene siden og "7" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Axitinib Teva er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC) etter at tidligere behandling med sunitinib eller et cytokin har sviktet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Axitinib Teva bør utføres av lege som har erfaring med kreftbehandling.

Dosering
Anbefalt dose med aksitinib er 5 mg to ganger daglig.

Behandlingen bør fortsette så lenge man ser klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet som ikke kan behandles med ytterligere legemidler eller dosejustering.

Dersom pasienten kaster opp eller glemmer en dose, skal det ikke tas en ekstra dose. Den neste ordinære dosen skal tas til vanlig tid.

Dosejustering

Doseøkning eller dosereduksjon anbefales basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet.

Pasienter som tolererer en startdose med aksitinib på 5 mg to ganger daglig uten bivirkninger > Grad 2 (dvs. uten alvorlige bivirkninger iht. Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] versjon 3.0) i to etterfølgende uker, kan få dosen økt til 7 mg to ganger daglig, med unntak av pasienter som har blodtrykk > 150/90 mmHg eller som blir behandlet med antihypertensiva. Ved bruk av de samme kriteriene, kan pasienter som tolererer en aksitinibdose på 7 mg to ganger daglig få dosen økt til maksimalt 10 mg to ganger daglig.

Behandling av enkelte bivirkninger kan nødvendiggjøre midlertidig eller permanent seponering av aksitinibbehandlingen og/eller dosereduksjon (se pkt. 4.4). Dersom dosereduksjon er nødvendig, kan aksitinibdosen reduseres til 3 mg to ganger daglig, og videre til 2 mg to ganger daglig.

Dosejusteringer er ikke nødvendig på bakgrunn av alder, etnisitet, kjønn eller kroppsvekt.

Samtidig bruk av sterke CYP3A4/5-hemmere
Samtidig administrering av aksitinib og sterke CYP3A4/5-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonen av aksitinib (se pkt. 4.5). Det er derfor anbefalt å bruke et annet samtidig legemiddel uten, eller med et minimalt CYP3A4/5-hemmingspotensial.

Det er ikke gjort studier på dosejustering av aksitinib hos pasienter som får sterke CYP3A4/5- hemmere. Dersom sterke CYP3A4/5-hemmere må administreres samtidig med aksitinib, anbefales en reduksjon i aksitinibdosen til omtrent halvparten (for eksempel bør startdosen reduseres fra 5 mg to ganger daglig til 2 mg to ganger daglig). Behandling av enkelte bivirkninger kan nødvendiggjøre midlertidig eller permanent seponering av aksitinibbehandlingen (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrering med sterke CYP3A4/5-hemmere avsluttes, bør man vurdere å gå tilbake til aksitinibdosen som ble gitt før oppstart av sterke CYP3A4/5-hemmere (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av sterke CYP3A4/5-induktorer

Samtidig administrering av aksitinib med sterke CYP3A4/5-induktorer kan redusere plasmakonsentrasjonen av aksitinib (se pkt. 4.5). Det er derfor anbefalt å bruke et annet samtidig legemiddel uten eller med et minimalt CYP3A4/5-induksjonspotensial.

Det er ikke gjort studier på dosejustering av aksitinib hos pasienter som får sterke CYP3A4/5- induktorer. Dersom sterke CYP3A4/5-induktorer må administreres samtidig med aksitinib, anbefales en gradvis økning av aksitinibdosen. Maksimal induksjon med høye doser av sterke CYP3A4/5- induktorer er blitt rapportert å inntreffe innen en uke etter behandling med induktoren. Dersom aksitinibdosen er økt, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn til toksisitet. Behandling av enkelte bivirkninger kan nødvendiggjøre midlertidig eller permanent seponering av aksitinibbehandlingen og/eller dosereduksjon (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrering med sterke CYP3A4/5- induktorer avsluttes, skal man umiddelbart gå tilbake til aksitinibdosen som ble gitt før oppstart av sterke CYP3A4/5-induktorer (se pkt. 4.5).

Spesielle pasientgrupper

Eldre (≥ 65 år)
Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2). Det finnes så godt som ingen data fra aksitinibbehandling av pasienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min.

Nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig ved administrering av aksitinib til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). En reduksjon av aksitinibdosen er anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) (for eksempel bør startdosen reduseres fra 5 mg to ganger daglig til 2 mg to ganger daglig). Det er ikke gjort studier med aksitinib hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), og aksitinib bør ikke brukes i denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Axitinib Teva hos barn og ungdom < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte
Aksitinib skal tas oralt. Tablettene skal tas to ganger daglig, med ca. 12 timer mellom dosene, med eller uten mat (se pkt. 5.2). De skal svelges hele med et glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor aksitinib eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spesifikke bivirkninger bør overvåkes før behandlingsstart og regelmessig under behandlingen med aksitinib, i henhold til beskrivelsen under.

Hjertesvikt
Det ble rapportert om tilfeller av hjertesvikt (inklusiv hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kardiopulmonal svikt, dysfunksjon i venstre ventrikkel, redusert ejeksjonsfraksjon og svikt i høyre ventrikkel) i kliniske studier med aksitinib til behandling av pasienter med RCC (se pkt. 4.8).

Tegn eller symptomer på hjertesvikt bør overvåkes regelmessig under hele behandlingen med aksitinib. Behandling av hjertesvikt kan kreve midlertidig avbrytelse eller permanent seponering av aksitinibbehandlingen og/eller dosereduksjon.

Hypertensjon

I kliniske studier med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble det svært ofte rapportert om hypertensjon (se pkt. 4.8).

I en kontrollert klinisk studie var median latenstid for hypertensjon (systolisk blodtrykk > 150 mmHg eller diastolisk blodtrykk > 100 mmHg) innen den første måneden etter behandlingsstart med aksitinib, og blodtrykksøkninger er sett så tidlig som fire dager etter oppstart av aksitinib.

Blodtrykket bør være godt kontrollert før behandlingsstart med aksitinib. Pasienter bør overvåkes med hensyn til hypertensjon, og om nødvendig gis standard antihypertensiv behandling. I tilfelle vedvarende hypertensjon, til tross for bruk av antihypertensiva, bør aksitinibdosen reduseres. For pasienter som utvikler alvorlig hypertensjon, bør behandlingen midlertidig seponeres og gjenopptas med en lavere dosering når pasienten er normotensiv. Dersom behandlingen med aksitinib avbrytes, må pasienter som behandles med antihypertensiva overvåkes for hypotensjon (se pkt. 4.2).

Ved kraftig eller vedvarende arteriell hypertensjon og symptomer som tyder på posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) (se under), bør det vurderes å ta et diagnostisk magnetisk resonanstomografi (MR)-bilde av hjernen.

Funksjonsforstyrrelser i skjoldbruskkjertelen
I kliniske studier med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble det rapportert om tilfeller av hypotyreoidisme og, i noe mindre grad, hypertyreoidisme (se pkt. 4.8).

Skjoldbruskkjertelfunksjonen bør overvåkes før oppstart og regelmessig under hele behandlingen med aksitinib. Hypotyreoidisme eller hypertyreoidisme skal behandles i henhold til standard medisinsk praksis for å opprettholde eutyroid tilstand.

Arterielle emboliske og trombotiske hendelser
Arterielle emboliske og trombotiske hendelser (inkludert transient iskemisk anfall, hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og retinal arterieokklusjon) er rapportert i kliniske studier med aksitinib (se pkt. 4.8).

Aksitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har en risiko for eller som tidligere har opplevd slike hendelser. Det er ikke gjort studier med aksitinib hos pasienter som har hatt en arteriell embolisk eller trombotisk hendelse i løpet av de foregående 12 månedene.

Venøse emboliske og trombotiske hendelser
Venøse emboliske og trombotiske hendelser (inkludert lungeemboli, dyp venetrombose og retinal veneokklusjon/trombose) er rapportert i kliniske studier med aksitinib (se pkt. 4.8).

Aksitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har en risiko for eller som tidligere har opplevd slike hendelser. Det er ikke gjort studier med aksitinib hos pasienter som har hatt en venøs embolisk eller trombotisk hendelse i løpet av de foregående 6 månedene.

Økning av hemoglobin eller hematokrit
Økning i hemoglobin eller hematokrit reflekterer økning i røde blodceller og kan oppstå ved behandling med aksitinib (se pkt. 4.8, polycytemi). En økning i røde blodceller kan øke risikoen for emboliske og trombotiske hendelser.

Hemoglobin eller hematokrit skal måles før oppstart og regelmessig under hele behandlingen med aksitinib. Dersom man ser en økning i hemoglobin eller hematokrit utover normalt nivå, skal pasientene behandles i henhold til standard medisinsk praksis for å senke hemoglobin eller hematokrit til et akseptabelt nivå.

Blødning
Blødninger har vært rapportert i kliniske studier med aksitinib (se pkt. 4.8).

Det er ikke gjort studier med aksitinib hos pasienter som har ubehandlede hjernemetastaser eller nylig aktiv gastrointestinal blødning, og aksitinib bør ikke brukes hos disse pasientene. Dersom en blødning medfører behov for medisinsk behandling skal man foreta et midlertidig avbrudd i aksitinibdosen.

Aneurismer og arteriedisseksjoner
Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med Axitinib Teva må denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

Gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse
Det har vært rapportert om tilfeller av gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse i kliniske studier med aksitinib (se pkt. 4.8).

Det bør utføres en regelmessig overvåking for symptomer på gastrointestinal perforasjon eller fisteldannelse under behandling med aksitinib.

Komplikasjoner ved sårtilheling
Det er ikke gjort formelle studier på effekten av aksitinib på sårtilheling.

Behandling med aksitinib bør seponeres minst 24 timer før planlagte kirurgiske inngrep. Avgjørelsen om å gjenoppta behandling med aksitinib etter kirurgi bør baseres på en klinisk vurdering av tilfredsstillende sårtilheling.

Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)
Tilfeller av PRES er sett i kliniske studier med aksitinib (se pkt. 4.8).

PRES er en nevrologisk lidelse som kan fremtre med hodepine, kramper/anfall, letargi, forvirring, blindhet og andre visuelle og nevrologiske forstyrrelser. Lett til alvorlig hypertensjon kan også forekomme. Magnetresonanstomografi (MR) er nødvendig for å bekrefte PRES-diagnosen. Hos pasienter med tegn eller symptomer på PRES, skal aksitinibbehandlingen midlertidig avbrytes eller seponeres permanent. Sikkerhet ved reintroduksjon av aksitinibbehandling hos pasienter som tidligere har hatt PRES, er ikke kjent.

Proteinuri
Proteinuri, også av alvorlighetsgrad 3 og 4, er sett i kliniske studier med aksitinib (se pkt. 4.8).

Det anbefales å undersøke pasienten med hensyn til proteinuri før og regelmessig under hele behandlingen med aksitinib. Ved utvikling av moderat til alvorlig proteinuri bør dosen reduseres, eller behandlingen med aksitinib bør avbrytes midlertidig (se pkt. 4.2). Ved utvikling av nefrotisk syndrom må behandling med aksitinib avsluttes.

Leverrelaterte bivirkninger
Det ble rapportert om leverrelaterte bivirkninger i en kontrollert klinisk studie med aksitinib-behandling av pasienter med RCC. De vanligst rapporterte leverrelaterte bivirkningene inkluderte økt nivå av alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), og bilirubin (se pkt. 4.8). Det ble ikke sett sammenfallende økninger av ALAT (> 3 ganger øvre normalnivå [ULN]) og bilirubin (> 2 ganger ULN).

I en klinisk dosefinnende studie ble det sett samtidig økning av ALAT (12 ganger ULN) og bilirubin (2,3 ganger ULN), ansett som legemiddelrelatert hepatotoksisitet, hos en pasient som fikk aksitinib med en startdose på 20 mg to ganger daglig (4 ganger den anbefalte startdosen).

Leverfunksjonen skal overvåkes før behandlingsstart og regelmessig under hele aksitinib-behandlingen.

Nedsatt leverfunksjon
I kliniske studier med aksitinib var systemisk eksponering for aksitinib omtrent 2 ganger høyere hos individer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), sammenliknet med individer med normal leverfunksjon. Dosereduksjon anbefales ved administrering av aksitinib til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) (se pkt. 4.2).

Det er ikke gjort studier med aksitinib til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), og aksitinib skal ikke brukes hos denne pasientgruppen.

Eldre (≥ 65 år) og etnisitet
I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC var 34 % av pasientene som fikk aksitinib ≥ 65 år. De fleste pasientene var hvite (77 %) eller asiatiske (21 %). Det kan ikke utelukkes at enkelte eldre pasienter og asiatiske pasienter har en større sensitivitet for bivirkninger, men samlet sett er det imidlertid ingen større forskjeller i sikkerhet og effekt av aksitinib mellom pasienter som var ≥ 65 år og yngre pasienter, og mellom hvite pasienter og pasienter av andre etnisiteter.

Dosejustering er ikke nødvendig på bakgrunn av pasientens alder eller etnisitet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjelpestoffer

Laktose
Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-data indikerte at aksitinib hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4/5, og i mindre grad via CYP1A2, CYP2C19 og uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1.

CYP 3A4/5-hemmere
Ketokonazol, en sterk hemmer av CYP3A4/5, gitt i en dose på 400 mg én gang daglig i 7 dager, økte gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) til det dobbelte, og økte C_{max} med 50 % etter en oral enkeltdose på 5 mg aksitinib hos friske frivillige. Samtidig administrering av aksitinib og sterke CYP3A4/5-hemmere (for eksempel ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, erytromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir og telitromycin) kan øke plasmakonsentrasjonen av aksitinib. Grapefrukt kan også øke plasmakonsentrasjonen av aksitinib. Ved samtidig behandling med andre legemidler anbefales det å velge legemidler med intet eller minimalt potensiale for hemming av CYP3A4/5. Dosejustering av aksitinib anbefales dersom det er behov for å gi en sterk CYP3A4/5-hemmer samtidig (se pkt. 4.2).

CYP1A2- og CYP2C19-hemmere
CYP1A2 og CYP2C19 utgjør mindre viktige mekanismer for metabolisering av aksitinib (< 10 %). Effekten av sterke hemmere av disse isoenzymene på farmakokinetikken til aksitinib er ikke undersøkt. Forsiktighet bør utvises grunnet risiko for økt plasmakonsentrasjon av aksitinib hos pasienter som får sterke hemmere av disse isoenzymene.

CYP3A4/5-induktorer
Rifampicin, en sterk induktor av CYP3A4/5, gitt med en dosering på 600 mg én gang daglig i 9 dager, reduserte gjennomsnittlig AUC med 79 % og C_{max} med 71 % etter en enkeltdose på 5 mg aksitinib hos friske frivillige.

Samtidig administrering av aksitinib med sterke CYP3A4/5-induktorer (for eksempel rifampicin, deksametason, fenytoin, karbamazepin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital og *Hypericum perforatum* [johannesurt]) kan redusere plasmakonsentrasjonen av aksitinib. Ved samtidig administrering anbefales et legemiddel med intet eller minimalt potensiale for induksjon av CYP3A4/5. Ved behov for samtidig behandling med en sterk CYP3A4/5-induktor, anbefales en dosejustering av aksitinib (se pkt. 4.2).

In vitro-studier av CYP- og UGT-hemming og -induksjon
In vitro-studier indikerte at aksitinib ikke hemmer CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 eller UGT1A1 ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner.

In vitro-studier indikerte at aksitinib har et potensiale for hemming av CYP1A2. Samtidig administrering av aksitinib med CYP1A2-substrater kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av CYP1A2-substrater (for eksempel teofyllin).

In vitro-studier indikerte også at aksitinib har et potensiale for hemming av CYP2C8. Samtidig administrering av aksitinib og paklitaksel, et kjent CYP2C8-substrat, førte imidlertid ikke til økte plasmakonsentrasjoner av paklitaksel hos pasienter med avansert kreft, noe som indikerer at det ikke foreligger en klinisk CYP2C8-hemming.

In vitro-studier på humane hepatocytter indikerte også at aksitinib ikke induserer CYP1A1, CYP1A2 eller CYP3A4/5. Det er derfor ikke forventet noen reduksjon av plasmakonsentrasjonen av CYP1A1-, CYP1A2- eller CYP3A4/5-substrater *in vivo* ved samtidig administrering av aksitinib.

In vitro-studier med P-glykoprotein
In vitro-studier indikerte at aksitinib hemmer P-glykoprotein. Det er imidlertid ikke forventet at aksitinib fører til hemming av P-glykoprotein ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner. Det er derfor ikke forventet noen økning av plasmakonsentrasjonen av digoksin eller andre P-glykoprotein- substrater *in vivo* ved samtidig administrering av aksitinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det finnes ingen data på bruk av aksitinib hos gravide kvinner. Basert på dets farmakologiske egenskaper, kan aksitinib gi fosterskade dersom det gis til gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, inklusiv misdannelser (se pkt. 5.3). Aksitinib bør ikke brukes under graviditet, med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med dette legemidlet påkrevd.
Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker antikonsepsjon under behandling og i inntil 1 uke etter behandling.

Amming
Det er ikke kjent om aksitinib utskilles i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Aksitinib bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet
Basert på prekliniske funn har aksitinib et potensiale for å svekke reproduksjonsfunksjon og fertilitet hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aksitinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at de kan oppleve svimmelhet og/eller fatigue (utmattelse) under behandling med aksitinib.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Følgende risikoer, inkludert nødvendige tiltak, er diskutert nærmere i pkt. 4.4: hjertesvikt, hypertensjon, funksjonsforstyrrelser i skjoldbruskkjertelen, arterielle tromboemboliske hendelser, venøse tromboemboliske hendelser, forhøyet hemoglobin eller hematokrit, blødning, gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse, komplikasjoner med sårtilhelingen, PRES, proteinuri og forhøyede leverenzymer.

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) som ble sett etter behandling med aksitinib var diaré, hypertensjon, fatigue (utmattelse), redusert appetitt, kvalme, vektreduksjon, dysfoni, palmar-plantar erytrodysestesi (hånd-fot-syndrom), blødning, hypotyreoidisme, brekninger, proteinuri, hoste og forstoppelse.

Bivirkningstabell
Tabell 1 viser bivirkninger rapportert i et samlet datasett fra 672 pasienter som fikk aksitinib i kliniske studier til behandling av RCC (se pkt. 5.1). Bivirkninger etter markedsføring som er identifisert i kliniske studier, er også inkludert.

Bivirkningene er angitt etter organklassesystem, frekvenskategori og alvorlighetsgrad. Frekvenskategorier er definert som svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne

(≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Sikkerhetsdatabasen for aksitinib er på nåværende tidspunkt for liten til å fange opp sjeldne og svært sjeldne bivirkninger.
Kategoriene er basert på absolutte frekvenser i de samlede dataene fra de kliniske studiene. Innenfor hver organklasse er bivirkninger med samme frekvens angitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i RCC-studier med pasienter som fikk aksitinib (n = 672)

Organklasse-system	**Frekvens-kategori**	**Bivirkninger [a]**	**Alle grader[b] %**	**Grad 3[b] %**	**Grad 4[b] %**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi	6,3	1,2	0,4
		Trombocytopeni	1,6	0,1	0
		Polycytemi[c]	1,5	0,1	0
	Mindre vanlige	Nøytropeni	0,3	0,1	0
		Leukopeni	0,4	0	0
Endokrine sykdommer	Svært vanlige	Hypotyreoidisme[c]	24,6	0,3	0
	Vanlige	Hypertyreoidisme[c]	1,6	0,1	0,1
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Redusert appetitt	39,0	3,6	0,3
	Vanlige	Dehydrering	6,7	3,1	0,3
		Hyperkalemi	2,7	1,2	0,1
		Hyperkalsemi	2,2	0,1	0,3
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine	16,2	0,7	0
		Dysgeusi	11,5	0	0
	Vanlige	Svimmelhet	9,1	0,6	0
	Mindre vanlige	Posterior reversibelt encefalopati-syndrom[e]	0,3	0,1	0
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Tinnitus	3,1	0	0
Hjertesykdommer	Vanlige	Hjertesvikt[c,d,f]	1,8	0,3	0,7
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypertensjon[g]	51,2	22,0	1,0
		Blødning[c,d,h]	25,7	3,0	1,0
	Vanlige	Venøse emboliske og trombotiske hendelser[c,d,i]	2,8	0,9	1,2
		Arterielle emboliske og trombotiske hendelser[c,d,j]	2,8	1,2	1,3
	Ikke kjent	Aneurismer og arteriedisseksjoner	-	-	-
Sykdommer i respi-rasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Dyspné[d]	17,1	3,6	0,6
		Hoste	20,4	0,6	0
		Dysfoni	32,7	0	0,1
	Vanlige	Orofaryngeal smerte	7,4	0	0
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré	55,4	10,1	0,1
		Brekninger	23,7	2,7	0,1
		Kvalme	33,0	2,2	0,1
		Abdominalsmerte	14,7	2,5	0,3
		Forstoppelse	20,2	1,0	0
		Stomatitt	15,5	1,8	0

		Dyspepsi	11,2	0,1	0
	Vanlige	Smerte i øvre del av abdomen	9,4	0,9	0
		Flatulens	4,5	0	0
		Hemorroider	3,3	0	0
		Glossodyni	2,8	0	0
		Gastrointestinal perforasjon og fistler[c,k]	1,9	0,9	0,3
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hyperbilirubinemi	1,3	0,1	0,1
		Kolecystitt[n]	1,0	0,6	0,1
Hud- og underhuds-sykdommer	Svært vanlige	Palmar-plantar erytrodysestesi (hånd-fot-syndrom)	32,1	7,6	0
		Utslett	14,3	0,1	0
		Tørr hud	10,1	0,1	0
	Vanlige	Pruritus	6,0	0	0
		Erytem	3,7	0	0
		Alopesi	5,7	0	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi	17,7	1,9	0,3
		Smerter i ekstremitetene	14,1	1,0	0,3
	Vanlige	Myalgi	8,2	0,6	0,1
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Proteinuri[l]	21,1	4,8	0,1
	Vanlige	Nyresvikt[m]	1,6	0,9	0,1
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Svært vanlige	Fatigue (utmattelse)	45,1	10,6	0,3
		Asteni[d]	13,8	2,8	0,3
		Slimhinne-inflammasjon	13,7	1,0	0

Organklasse-system	Frekvens-kategori	Bivirkninger [a]	Alle grader[b] %	Grad 3[b] %	Grad 4[b] %
Undersøkelser	Svært vanlige	Vektreduksjon	32,7	4,9	0
	Vanlige	Økt lipase	3,7	0,7	0,7
		Økt alanin-aminotranferase	6,5	1,2	0
		Økt amylase	3,4	0,6	0,4
		Økt aspartat-aminotransferase	6,1	1,0	0
		Økt alkalinfosfatase	4,8	0,3	0
		Økt kreatinin	5,7	0,4	0
		Økt tyroid-stimulerende hormon	7,9	0	0

[a] Bivirkninger er listet i henhold til behandlingsrelatert hyppighet av alle årsaker.
[b] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versjon 3.0.
[c] Se 'Beskrivelse av utvalgte bivirkninger'.
[d] Dødelige (Grad 5) tilfeller ble rapportert.
[e] Inkludert leukoencefalopati.
[f] Inkludert hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kardiopulmonal svikt, redusert ejeksjonsfraksjon, dysfunksjon i venstre ventrikkel og svikt i høyre ventrikkel.
[g] Inkludert akselerert hypertensjon, økt blodtrykk, hypertensjon og hypertensiv krise.
[h] Inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid, analblødning, arteriell blødning, blod i urinen, blødning i sentralnervesystemet, hjerneblødning, forlenget koagulasjonstid, konjunktivalblødning, kontusjon, hemoragisk diaré, dysfunksjonell uterinblødning, neseblødning, gastrisk blødning, gastrointestinal blødning, tannkjøttblødning, hematemese, blod i avføringen, redusert hematokrit, hematom, hematuri, redusert hemoglobin, hemoptyse, blødning, blødning i koronararterie, blødning i urinveier, hemoroidal blødning, hemostase, økt tendens til blåmerker, økt internasjonal normalisert verdi, blødning i nedre del av gastrointestinalkanalen, melaena, petekkier, blødning i svelget, forlenget protrombintid, pulmonal blødning, purpura, rektalblødning, redusert antall røde blodceller, nyreblødning, sklerablødning, blodansamling i pungen, hematom i milten, splintblødning, subaraknoidalblødning, tungeblødning, blødning i øvre gastrointestinalkanal og vaginalblødning.
[i] Inkludert Budd-Chiari-syndrom, dyp venetrombose, halsvenetrombose, bekkenvenetrombose, lungeemboli, retinal veneokklusjon, retinal venetrombose, subklaviavenetrombose, venetrombose og venetrombose i ekstremitet.
[j] Inkludert akutt myokardinfarkt, emboli, myokardinfarkt, retinal arterieokklusjon og transient iskemisk anfall.
[k] Gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse inkluderer følgende foretrukne begreper: abdominal abscess, analabscess, analfistel, fistel, gastrointestinal anastomotisk lekkasje, gastrointestinal perforasjon, tykktarmsperforasjon, øsofagobronkial fistel og peritonitt.
[l] Proteinuri inkluderer følgende foretrukne begreper: protein i urinen, tilstedeværelse av protein i urinen og proteinuri.
[m] Inkludert akutt nyresvikt.
[n] Kolecystitt inkluderer akutt kolecystitt, kolecystitt, kolecystitt forsårsaket av en infeksjon.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjertesvikt (se pkt. 4.4)
I en kontrollert klinisk studie med aksitinib (n = 359) til behandling av pasienter med RCC ble hjertesvikt rapportert hos 1,7 % av pasientene som fikk aksitinib, inkludert hjertesvikt (0,6 %), kardiopulmonal svikt (0,6 %), dysfunksjon i venstre ventrikkel (0,3 %) og svikt i høyre ventrikkel (0,3 %). Grad 4 hjertesviktbivirkninger ble rapportert hos 0,6 % av pasientene som fikk aksitinib. Dødelig hjertesvikt ble rapportert hos 0,6 % av pasientene som fikk aksitinib.

I studier med aksitinib som monoterapi (n = 672) til behandling av pasienter med RCC ble det rapportert om hjertesvikt (inklusiv hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kardiopulmonal svikt, dysfunksjon i venstre ventrikkel, redusert ejeksjonsfraksjon og svikt i høyre ventrikkel) hos 1,8 % av pasientene som fikk aksitinib. Grad 3/4 hjertesvikt ble rapportert hos 1,0 % av pasientene, og tilfeller av dødelig hjertesvikt ble rapportert hos 0,3 % av pasientene som fikk aksitinib.

Funksjonsforstyrrelser i skjoldbruskkjertelen (se pkt. 4.4)
I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble hypotyreoidisme rapportert hos 20,9 % av pasientene, og hypertyreoidisme ble rapportert hos 1,1 % av pasientene.
Økning i tyreoidstimulerende hormon (TSH) ble rapportert som en bivirkning hos 5,3 % av pasientene som fikk aksitinib. Under rutinemessige laboratorievurderinger hos pasienter som hadde TSH < 5 mikroU/ml før behandling, forekom økninger av TSH til ≥10 mikroU/ml hos 32,2 % av pasientene som fikk aksitinib.

I samlede kliniske studier med aksitinib (n = 672) til behandling av pasienter med RCC ble hypotyreoidisme rapportert hos 24,6 % av pasientene som fikk aksitinib. Hypertyreoidisme ble rapportert hos 1,6 % av pasientene som fikk aksitinib.

Venøse emboliske og trombotiske hendelser (se pkt. 4.4)
I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble venøse emboliske og trombotiske bivirkninger rapportert hos 3,9 % av pasientene som fikk aksitinib, inkludert lungeemboli (2,2 %), retinal veneokklusjon/trombose (0,6 %) og dyp venetrombose (0,6 %). Grad 3/4 venøse emboliske og trombotiske bivirkninger ble rapportert hos 3,1 % av pasientene som fikk aksitinib. Dødelig lungeemboli ble rapportert hos én pasient (0,3 %) som fikk aksitinib.

I samlede kliniske studier med aksitinib (n = 672) til behandling av pasienter med RCC ble venøse emboliske og trombotiske hendelser rapportert hos 2,8 % av pasientene som fikk aksitinib. Grad 3 venøse emboliske og trombotiske hendelser ble rapportert hos 0,9 % av pasientene. Grad 4 venøse emboliske og trombotiske hendelser ble rapportert hos 1,2 % av pasientene. Dødelige venøse emboliske og trombotiske hendelser ble rapportert hos 0,1 % av pasientene som fikk aksitinib.

Arterielle emboliske og trombotiske hendelser (se pkt. 4.4)
I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble det rapportert om arterielle emboliske og trombotiske bivirkninger hos 4,7 % av pasientene som fikk aksitinib, inkludert hjerteinfarkt (1,4 %), transient iskemisk anfall (0,8 %) og hjerneslag (0,6 %). Det ble rapportert om grad 3/4 arterielle emboliske og trombotiske bivirkninger hos 3,3 % av pasientene som fikk aksitinib. Et dødelig akutt hjerteinfarkt og et hjerneslag ble rapportert hos én pasient hver (0,3 %). I studier med aksitinib som monoterapi (n = 850) ble det rapportert om arterielle emboliske og trombotiske bivirkninger (inklusiv transient iskemisk anfall, hjerteinfarkt og hjerneslag) hos 5,3 % av pasientene som fikk aksitinib.

I samlede kliniske studier med aksitinib (n = 672) til behandling av pasienter med RCC ble arterielle emboliske og trombotiske hendelser rapportert hos 2,8 % av pasientene som fikk aksitinib. Grad 3 arterielle emboliske og trombotiske hendelser ble rapportert hos 1,2 % av pasientene. Grad 4 arterielle emboliske og trombotiske hendelser ble rapportert hos 1,3 % av pasientene. Dødelige arterielle emboliske og trombotiske hendelser ble rapportert hos 0,3 % av pasientene som fikk aksitinib.

Polycytemi (se Økning av hemoglobin eller hematokrit i pkt. 4.4)
I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble polycytemi rapportert hos 1,4 % av pasientene som fikk aksitinib. Rutinemessige laboratorievurderinger avdekket forhøyet hemoglobin over ULN hos 9,7 % av pasientene som fikk aksitinib. I fire kliniske studier med aksitinib til behandling av pasienter med RCC (n = 537), ble forhøyet hemoglobin over ULN sett hos 13,6 % av pasientene som fikk aksitinib.

I samlede kliniske studier med aksitinib (n = 672) til behandling av pasienter med RCC ble polycytemi rapportert hos 1,5 % av pasientene som fikk aksitinib.

Blødning (se pkt. 4.4)
I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC, der pasienter med ubehandlede hjernemetastaser var ekskludert, ble blødningsbivirkninger rapportert hos 21,4 % av alle pasienter som fikk aksitinib. Blødningsbivirkningene hos pasienter behandlet med aksitinib inkluderte neseblødning (7,8 %), hematuri (3,6 %), hemoptyse (2,5 %), rektalblødning (2,2 %), tannkjøttblødning (1,1 %), gastrisk blødning (0,6 %), hjerneblødning (0,3 %) og blødning i nedre del av gastrointestinal-kanalen (0,3 %). Grad ≥ 3 blødningsbivirkninger ble rapportert hos 3,1 % av pasientene som fikk aksitinib (inklusiv hjerneblødning, gastrisk blødning, blødning i nedre del av gastrointestinalkanalen og hemoptyse). Blødning med dødelig utfall

ble rapportert hos én pasient (0,3 %) som fikk aksitinib (gastrisk blødning). I studier med aksitinib som monoterapi (n = 850), ble hemoptyse rapportert hos 3,9 % av pasientene; Grad ≥ 3 hemoptyse ble rapportert hos 0,5 % av pasientene.

I samlede kliniske studier med aksitinib (n = 672) til behandling av pasienter med RCC ble blødningshendelser rapportert hos 25,7 % av pasientene som fikk aksitinib. Grad 3 blødningsbivirkninger ble rapportert hos 3 % av pasientene. Grad 4 blødningsbivirkninger ble rapportert hos 1 % av pasientene, og dødelig blødning ble rapportert hos 0,4 % av pasientene som fikk aksitinib.

Gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse (se pkt. 4.4)
I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble gastrointestinal perforasjon-liknende hendelser rapportert hos 1,7 % av pasientene som fikk aksitinib, inkludert analfistel (0,6 %), fistel (0,3 %) og gastrointestinal perforasjon (0,3 %). I studier med aksitinib som monoterapi (n = 850) ble gastrointestinal perforasjon-liknende hendelser rapportert hos 1,9 % av pasientene, og dødelig gastrointestinal perforasjon ble rapportert hos én pasient (0,1 %).

I samlede kliniske studier med aksitinib (n = 672) til behandling av pasienter med RCC ble gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse rapportert hos 1,9 % av pasientene som fikk aksitinib.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av aksitinib.

I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC opplevde én pasient svimmelhet (grad 1) etter at det ved et uhell ble gitt en dose på 20 mg to ganger daglig i 4 dager.

I en klinisk dosefinnende studie med aksitinib fikk individer som ble gitt startdoser på 10 mg to ganger daglig eller 20 mg to ganger daglig, bivirkninger som inkluderte hypertensjon, kramper/anfall assosiert med hypertensjon og dødelig hemoptyse.

Ved mistenkt overdose bør aksitinibbehandling stoppes og støttende behandling igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EK01

Virkningsmekanisme
Aksitinib er en potent og selektiv tyrosinkinasehemmer av vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptorene VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3. Disse reseptorene er involvert i patologisk angiogenese, tumorvekst og metastaseprogresjon ved kreft. Det er vist at aksitinib er en potent hemmer av VEGF- mediert endotelcelleproliferasjon og overlevelse. Aksitinib hemmet fosforyleringen av VEGFR-2 i xenograft tumorvaskulatur, som uttrykte målet *in vivo* og førte til forsinket tumorvekst, samt tilbakegang og hemming av metastaser i mange eksperimentelle kreftmodeller.

Effekt på QTc-intervall
I en randomisert, toveis 'crossover' studie, ble 35 friske frivillige gitt en oral enkeltdose aksitinib (5 mg), med og uten 400 mg ketokonazol, i 7 dager. Resultatene av denne studien indikerte at plasmaeksponeringer for aksitinib på inntil det dobbelte av de forventede terapeutiske nivåene etter en 5 mg dose, ikke ga klinisk signifikant forlengelse av QT-intervallet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av aksitinib ble vurdert i en randomisert, åpen, multisenter fase 3-studie. Pasienter med avansert RCC (n = 723) hvor sykdommen hadde progrediert ved eller etter en tidligere systemisk behandling, inkludert regimer som omfattet sunitinib, bevacizumab, temsirolimus eller cytokiner, ble randomisert (1:1) til å få aksitinib (n = 361) eller sorafenib (n = 362). Det primære endepunktet, progresjonsfri overlevelse (PFS), ble vurdert ved bruk av en blindet uavhengig sentral gjennomgang. Sekundære endepunkter omfattet objektiv responsrate (ORR) og total overlevelse (OS).

Av pasientene som ble inkludert i denne studien, hadde 389 (53,8 %) tidligere fått én sunitinib-basert behandling. 251 pasienter (34,7 %) hadde tidligere fått én cytokin-basert behandling (interleukin-2 eller interferon-alfa). 59 pasienter (8,2 %) hadde tidligere fått én bevacizumab-basert behandling, og 24 pasienter (3,3 %) hadde tidligere fått én temsirolimus-basert behandling. Det var tilsvarende demografi- og sykdomskarakteristika i aksitinib- og sorafenib-gruppene med hensyn til alder, kjønn, etnisitet, funksjonsstatus i henhold til Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), geografisk område og tidligere behandling.

I den samlede pasientpopulasjonen og i de to største undergruppene (tidligere sunitinibbehandling og tidligere cytokinbehandling), medførte aksitinib en statistisk signifikant fordel framfor sorafenib for det primære endepunktet PFS (se tabell 2 og figur 1, 2 og 3). Det var forskjellige grader av median PFS-effekt i undergruppene ved tidligere behandling. To av undergruppene var for små til å gi pålitelige resultater (tidligere temsirolimusbehandling eller tidligere bevacizumabbehandling). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene med hensyn til OS i den samlede populasjonen, eller i undergruppene ved tidligere behandling.

Tabell 2. Effektresultater

Endepunkt / studiepopulasjon	aksitinib	sorafenib	HR (95 % KI)	p-verdi
Total ITT	**n = 361**	**n = 362**		
Median PFS[a,b], i måneder (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 måneder (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]
Tidligere sunitinibbehandling	**n = 194**	**n = 195**		
Median PFS[a,b], i måneder (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 måneder (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
Tidligere cytokinbehandling	**n = 126**	**n = 125**		
Median PFS[a,b], i måneder (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 måneder (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=Hazard ratio (aksitinib/sorafenib); ITT: Intent-to-treat; NE: ikke målbart; NS: ikke statistisk signifikant; ORR: objektiv responsrate; OS: total overlevelse; PFS: progresjonsfri overlevelse.

[a] Tid fra randomisering til progresjon eller død, uansett årsak, det som inntreffer først. 'Cut-off'-dato: 3. juni 2011.

[b] Vurdert ved uavhengig radiologivurdering i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST).

[c] Ensidig p-verdi fra en log-rank-test for behandling stratifisert ved ECOG funksjonsstatus og tidligere behandling.

[d] 'Cut-off'-dato: 1. november 2011.

[e] 'Cut-off'-dato: 31. august 2010.

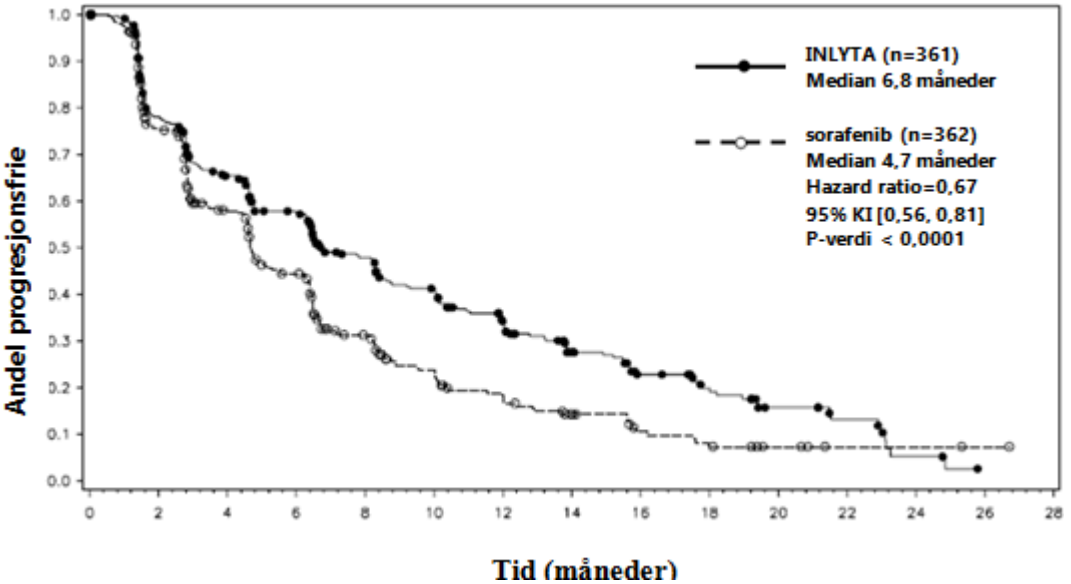
[f] Risk ratio er brukt for ORR. En risk ratio > 1 indikerte en høyere sannsynlighet for å respondere i aksitinib-gruppen, en risk ratio < 1 indikerte en høyere sannsynlighet for å respondere i sorafenib-gruppen.

[g] Ensidig p-verdi fra Cochran-Mantel-Haenszel test for behandling stratifisert av ECOG aktivitetsstatus og tidligere behandling.

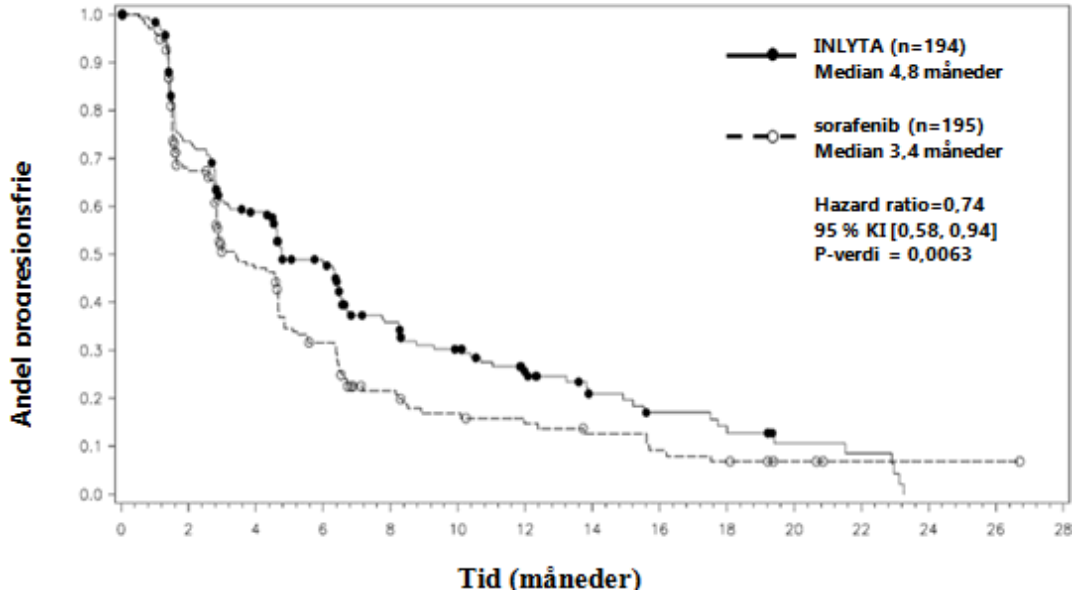
[h] Ensidig p-verdi fra en log-rank test for behandling stratifisert ved ECOG funksjonsstatus.

[i] Ensidig p-verdi fra Cochran-Mantel-Haenszel test for behandling stratifisert ved ECOG funksjonsstatus.

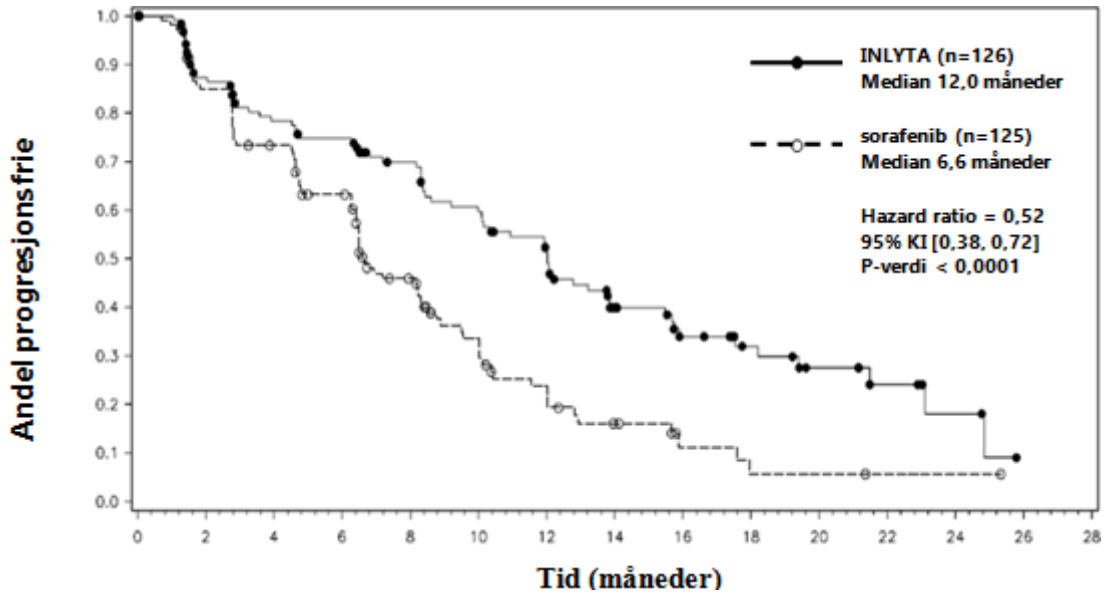
Figur 1. Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse ved uavhengig vurdering for den samlede populasjonen



Figur 2. Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse ved uavhengig vurdering for den foregående sunitinib-subgruppen



Figur 3. Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse ved uavhengig vurdering for den foregående cytokin-undergruppen



Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med aksitinib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av nyre- og nyrebekkenkarsinom (unntatt nefroblastom, nefroblastomatose, klarcelle-sarkom, mesoblastisk nefrom, renalt medullakarsinom og rhabdoid tumor i nyrene) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter oral administrering av aksitinib tabletter er gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet 58 % sammenliknet med intravenøs administrering. Halveringstiden til aksitinib i plasma varierer fra 2,5 til 6,1 timer. Dosering av 5 mg aksitinib to ganger daglig resulterte i mindre enn doblet akkumulering sammenliknet med administrering av en enkeltdose. Basert på den korte halveringstiden til aksitinib er steady-state forventet innen 2 til 3 dager etter første dose.

Absorpsjon og distribusjon
Maksimal plasmakonsentrasjon av aksitinib oppnås hovedsakelig innen 4 timer etter oral administrering av aksitinib, med median t_{max} varierende fra 2,5 til 4,1 timer. Administrering av aksitinib med et måltid med moderat fettinnhold resulterte i 10 % lavere eksponering sammenliknet med fasting over natten. Et måltid med høyt kalori- og fettinnhold resulterte i 19 % høyere eksponering sammenliknet med fasting over natten. Aksitinib kan tas med eller uten mat (se pkt. 4.2).

Gjennomsnittlig C_{max} og AUC økte proporsjonalt over et dosespekter fra 5 til 10 mg aksitinib. *In vitro* binding av aksitinib til humane plasmaproteiner er > 99 %, fortrinnsvis til albumin, og moderat binding til α_1-syre-glykoprotein. Ved dosering av 5 mg to ganger daglig ved matinntak er geometrisk gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon og 24-timers AUC henholdsvis 27,8 ng/ml og 265 ng/time/ml hos pasienter med avansert RCC. Gjennomsnittlig geometrisk oral clearance og tilsynelatende distribusjonsvolum var henholdsvis 38 l/time og 160 l.

Biotransformasjon og eliminasjon
Aksitinib metaboliseres primært i lever via CYP3A4/5 og i mindre grad via CYP1A2, CYP2C19 og UGT1A1.

Etter oral administrering av en 5 mg radioaktiv dose med aksitinib ble 30-60 % av radioaktivt materiale gjenfunnet i feces og 23 % i urin. Uendret aksitinib, som utgjorde 12 % av dosen, var hovedkomponenten som ble identifisert i feces. Uendret aksitinib ble ikke gjenfunnet i urin, karboksylsyre- og sulfoksidmetabolitter utgjorde hoveddelen av radioaktiviteten i urin. I plasma utgjorde N-glukuronidmetabolitten den dominerende radioaktive komponenten (50 % av sirkulerende radioaktivitet). Uendret aksitinib og sulfoksidmetabolitten utgjorde hver ca. 20 % av den sirkulerende radioaktiviteten.

Sulfoksid -og N-glukuronidmetabolitter hadde henholdsvis ca. 400 og 8000 ganger lavere aktivitet mot VEGFR-2 enn aksitinib *in vitro*.

Spesielle populasjoner

Eldre, kjønn og etnisitet
Populasjonsfarmakokinetiske analyser av data fra pasienter med avansert kreft (inklusiv avansert RCC) og friske frivillige indikerer at det ikke er klinisk relevante effekter av alder, kjønn, kroppsvekt, etnisitet, nyrefunksjon, UGT1A1-genotype eller CYP2C19-genotype.

Pediatrisk populasjon
Aksitinib er ikke undersøkt hos pasienter under 18 år.

Nedsatt leverfunksjon
In vitro og *in vivo*-data indikerer at aksitinib primært metaboliseres i lever.

Sammenliknet med individer med normal leverfunksjon var systemisk eksponering etter en enkeltdose aksitinib omtrent den samme som eksponeringen hos individer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A), og høyere (ca. det dobbelte) hos individer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B). Aksitinib er ikke undersøkt hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) og skal ikke brukes i denne populasjonen (se pkt. 4.2 for anbefalinger om dosejustering).

Nedsatt nyrefunksjon
Det er ikke funnet uendret aksitinib i urin.

Aksitinib er ikke undersøkt hos individer med nedsatt nyrefunksjon. I kliniske studier med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble pasienter med serumkreatinin > 1,5 ganger ULN eller beregnet kreatininclearance < 60 ml/min ekskludert. Populasjonsfarmakokinetiske analyser har vist at aksitinibclearance var uendret hos individer med nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering av aksitinib er påkrevd.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering
Hovedfunnene vedrørende toksisitet hos mus og hunder etter gjentatt dosering i inntil 9 måneder var av gastrointestinal, hematopoietisk eller reproduktiv art, samt i skjelett og tannsystem, med nivå for ingen observerte skadelige effekter (NOAEL) som var omtrent lik eller under forventet human eksponering ved den anbefalte kliniske startdosen (basert på AUC-nivåer).

Karsinogenitet
Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med aksitinib.

Gentoksisitet
Aksitinib var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksisitetsanalyser *in vitro*. En signifikant økning i polyploidi ble sett *in vitro* ved konsentrasjoner > 0,22 mikrog/ml. Det ble sett en økning av mikrokjerneholdige polykromatiske erytrocytter *in vivo*, med nivå for ingen observerte skadelige effekter (NOAEL) som var 69 ganger høyere enn forventet human eksponering. Gentoksisitetsfunnene er ikke ansett som klinisk relevante ved humane eksponeringsnivåer.

Reproduksjonstoksisitet
Aksitinibrelaterte funn i testis og epididymis omfattet redusert organvekt, atrofi eller degenerasjon, redusert antall germinale celler, hypospermi eller abnorme sædformer, samt reduksjon i spermtetthet og -antall. Disse funnene ble gjort hos mus ved eksponeringsnivåer som var omtrent 12 ganger høyere enn forventet human eksponering, og hos hunder ved eksponeringsnivåer under den forventede humane eksponering. Det var ingen effekt på parring eller fertilitet hos hannmus ved eksponeringsnivåer som var omtrent 57 ganger høyere enn forventet human eksponering. Funn hos hunner inkluderte tegn på forsinket seksuell modning, redusert antall eller fravær av lutemceller, redusert uterusvekt og uterusatrofi ved eksponeringer som omtrent tilsvarte forventet human eksponering. Nedsatt fertilitet og levedyktighet av embryo ble sett hos hunnmus ved alle undersøkte doser, med eksponeringsnivåer ved laveste dose som var omtrent 10 ganger forventet human eksponering.

Drektige mus som ble eksponert for aksitinib viste en økt forekomst av ganespalte-misdannelser og skjelettvariasjoner, inkludert forsinket ossifisering, ved eksponeringsnivåer under forventet human eksponering. Det er ikke utført toksisitetsstudier på perinatal og postnatal utvikling.

Toksisitetsfunn hos umodne dyr
Reversibel fyseal dysplasi ble sett hos mus og hunder som fikk aksitinib i minst 1 måned, ved eksponeringsnivåer som var omtrent seks ganger den forventede humane eksponering. Karies, som var delvis reversibelt, ble sett hos mus som ble behandlet i mer enn 1 måned ved eksponeringsnivåer omtrent som forventet human eksponering. Andre toksisiteter som kan være et potensielt problem hos pediatriske pasienter, er ikke undersøkt hos unge dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne
Cellulose, mikrokrystallinsk
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Tablettfilmdrasjering
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Laktosemonohydrat
Triacetin (E1518)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/Al/PVC/Al (Al/Al) blistere og perforerte endoseblistere pakket i kartong.
Pakningsstørrelser på 56, 60, 56 x 1 og 120 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg: 23-15516
3 mg: 23-15517
5 mg: 23-15518
7 mg: 23-15519

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. juni 2024

10. OPPDATERINGSDATO

11.06.2024