

 6. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Axitinib "Stada", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32646

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Axitinib "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Axitinib "Stada" 1 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 mg axitinib.

Axitinib "Stada" 3 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 3 mg axitinib.

Axitinib "Stada" 5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg axitinib.

Axitinib "Stada" 7 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 7 mg axitinib.

Hjælpestof(er) med kendt effekt

Axitinib "Stada" 1 mg filmovertrukket tablet

Hver filmovertrukket tablet indeholder 33 mg lactosemonohydrat.

Axitinib "Stada" 3 mg filmovertrukket tablet

Hver filmovertrukket tablet indeholder 99 mg lactosemonohydrat.

Axitinib "Stada" 5 mg filmovertrukket tablet

Hver filmovertrukket tablet indeholder 166 mg lactosemonohydrat.

Axitinib "Stada" 7 mg filmovertrukket tablet

Hver filmovertrukket tablet indeholder 232 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Axitinib "Stada" 1 mg filmovertrukne tabletter

Rød farve, rund bikonveks overtrukket tablet, ca. 6 mm i diameter og præget med "A7TI" på den ene side og "1" på den anden.

Axitinib "Stada" 3 mg filmovertrukne tabletter

Rød, oval bikonveks overtrukket tablet, ca. 12 mm lang og 7 mm bred og præget med "A7TI" på den ene side og "3" på den anden.

Axitinib "Stada" 5 mg filmovertrukne tabletter

Rød, oval bikonveks overtrukket tablet, ca. 15 mm lang og 8 mm bred og præget med "A7TI" på den ene side og "5" på den anden.

Axitinib "Stada" 7 mg filmovertrukne tabletter

Rød, oval bikonveks overtrukket tablet, ca. 17 mm lang og 9 mm bred og præget med "A7TI" på den ene side og "7" på den anden.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Axitinib "Stada" er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskredent nyrecellekarcinom (RCC) efter svigt af tidligere behandling med sunitinib eller et cytokin.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Axitinib "Stada" bør forestås af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod cancer.

Dosering

Den anbefalede dosis er 5 mg axitinib 2 gange dagligt.

Behandling fortsættes så længe, der findes klinisk indikation herfor, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet, som ikke kan behandles adækvat med anden medicin eller dosisjustering.

Hvis patienten kaster op eller springer en dosis over, må der ikke tages endnu en dosis. Den næste ordinerede dosis bør tages til sædvanlig tid.

Dosisjusteringer

Det anbefales at nedsætte eller øge dosis på baggrund af individuel sikkerhed og tolerabilitet.

Patienter, som tåler en startdosis på 5 mg 2 gange daglig i 2 på hinanden følgende uger, uden bivirkninger > Grad 2 (dvs. uden alvorlige bivirkninger i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 3.0), kan få øget dosis til 7 mg 2 gange dagligt, medmindre patientens blodtryk er > 150/90 mmHg, eller patienten behandles med antihypertensiva. Efterfølgende kan patienter, som tåler axitinib dosis 7 mg 2 gange dagligt, få øget deres dosis til højst 10 mg 2 gange dagligt ud fra de samme kriterier.

Håndteringen af nogle af bivirkningerne kan kræve midlertidig eller permanent afbrydelse af behandlingen og/eller dosisnedsættelse af axitinib (se pkt. 4.4). Hvis dosisnedsættelse er nødvendigt, kan dosis nedsættes til 3 mg 2 gange dagligt og yderligere ned til 2 mg 2 gange dagligt.

Dosisjusteringer i forhold til patientens alder, race, køn eller legemsvægt er ikke nødvendig.

*Samtidig anvendelse af potente CYP3A4/5-hæmmere*

Samtidig anvendelse af axitinib og potente CYP3A4/5-hæmmere kan øge plasmakoncentrationen af axitinib (se pkt. 4.5). Det anbefales at vælge anden samtidig medicin uden eller med minimalt CYP3A4/5-hæmmende potentiale.

Selvom dosisjustering af axitinib ikke er undersøgt hos patienter i behandling med potente CYP3A4/5-hæmmere, anbefales det at reducere axitinib-dosis til ca. halvdelen (f.eks. bør startdosis nedsættes fra 5 mg 2 gange dagligt til 2 mg 2 gange dagligt), hvis axitinib skal administreres sammen med en kraftig CYP/3A4/5-hæmmer. Håndteringen af nogle af bivirkningerne kan kræve midlertidig eller permanent afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.4). Hvis samtidig behandling med en potent CYP3A4/5-hæmmer afbrydes, bør det overvejes at vende tilbage til den oprindelige axitinib-dosis (se pkt. 4.5).

*Samtidig anvendelse af potente CYP3A4/5-induktorer*

Samtidig anvendelse af axitinib og potente CYP3A4/5-induktorer kan nedsætte plasmakoncentrationen af axitinib (se pkt. 4.5). Det anbefales at vælge anden samtidig medicin uden eller med minimalt CYP3A4/5-inducerende potentiale.

Selvom dosisjustering af axitinib ikke er undersøgt hos patienter i behandling med potente CYP3A4/5-induktorer, anbefales det at øge axitinib dosis gradvist, hvis en stærk CYP3A4/5 skal administreres samtidig. Maksimal induktion med CYP3A4/5-induktorer er set indenfor 1 uges behandling med induktoren. Hvis dosis af axitinib øges, skal patienten overvåges nøje for toksicitet. Håndtering af nogle af bivirkningerne kan kræve midlertidig eller permanent afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration af den stærke inducer afbrydes, skal axitinib-dosis straks vende tilbage til den dosis, der blev brugt før påbegyndelse af den stærke CYP3A4/5-inducer (se pkt. 4.5).

Særlige patientgrupper

*Ældre (≥65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Der er stort set ingen tilgængelige data vedrørende axitinib-behandling af patienter med en kreatin-clearance under 15 ml/min.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A). Det anbefales at nedsætte dosis ved behandling af patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) (f.eks. fra startdosis på 5 mg 2 gange dagligt til 2 mg 2 gange dagligt). Axitinib er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) og bør ikke anvendes til denne gruppe patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Axitinib "Stada" er ikke undersøgt hos børn og unge under 18 år. Der foreligger ingen data.

Administration

Axitinib skal indtages oralt. Tabletten skal tages 2 gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum. Tabletterne kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). De skal synkes hele med et glas vand.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for axitinib eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der bør overvåges for specifikke sikkerhedshændelser før påbegyndelse af og periodisk under behandling med axitinib som beskrevet nedenfor.

Hjertesvigt

I kliniske studier med axitinib til behandling af patienter med RCC blev der rapporteret hændelser med hjertesvigt (herunder hjertesvigt, kongestivt hjertesvigt, kardiopulmonalt svigt, venstre ventrikeldysfunktion, nedsat uddrivningsfraktion og højre ventrikelsvigt) (se pkt. 4.8).

Under hele behandlingen med axitinib skal der periodisk monitoreres for symptomer på hjertesvigt.

Håndtering af hjertesvigt kan kræve midlertidig eller permanent afbrydelse af behandlingen og/eller dosisnedsættelse af axitinib.

Hypertension

I kliniske studier med axitinib til behandling af patienter med RCC, blev hypertension meget hyppigt rapporteret (se pkt. 4.8).

I et kontrolleret klinisk studie lå den mediane tid til udvikling af hypertension (systolisk blodtryk >150 mmHg eller diasystolisk blodtryk >100 mmHg) inden for de første måneder efter behandlingsstart med axitinib, og der er set blodtryksstigninger så tidligt som 4 dage efter behandlingsstart.

Blodtrykket skal være velkontrolleret, inden behandlingen med axitinib initieres. Patienternes blodtryk skal kontrolleres og om nødvendigt behandles med standard antihypertensiv behandling. Ved persisterende hypertension, på trods af antihypertensiv behandling, bør dosis af axitinib reduceres.

Hos patienter, som udvikler alvorlig hypertension, bør behandlingen med axitinib afbrydes midlertidigt og genstartes ved en lavere dosis, når patienten er normotensiv. Hvis behandlingen med axitinib afbrydes, bør blodtrykket kontrolleres med henblik på hypotension hos patienter i antihypertensiv behandling (se pkt. 4.2).

I tilfælde af alvorlig eller vedvarende arteriel hypertension og symptomer på posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) (se nedenfor), bør det overvejes, om der skal foretages en diagnostisk magnetisk resonans (MR) scanning af hjernen.

Thyroidea-dysfunktion

I kliniske studier med axitinib til behandling af patienter med RCC, blev der set tilfælde af hypotyreose, og i mindre udstrækning hypertyreose (se pkt. 4.8).

Thyroideafunktionen skal kontrolleres før initiering af behandlingen og periodisk under hele behandlingen. Hypotyreose eller hypertyreose skal behandles efter gældende medicinsk praksis for at opretholde euthyroid tilstand.

Arterielle emboliske og trombotiske hændelser

Der er set arterielle tromboemboliske hændelser (herunder transitorisk cerebral iskæmi, myokardieinfarkt, cerebrovaskulært tilfælde og nethindearterieokklusion) i kliniske studier med axitinib (se pkt. 4.8).

Axitinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for eller som tidligere har haft en arteriel tromboembolisk hændelse. Axitinib er ikke undersøgt hos patienter, som har haft arterielle tromboemboliske hændelser inden for de sidste 12 måneder.

Venøse emboliske og trombotiske hændelser

Der er set venøse tromboemboliske hændelser (herunder lungeemboli, dyb venetrombose og retinal vene okklusion/trombose) i kliniske studier med axitinib (se pkt. 4.8).

Axitinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for eller som tidligere har haft sådanne hændelser. Axitinib er ikke blevet undersøgt hos patienter, som har haft venøse tromboemboliske hændelser inden for de sidste 6 måneder.

Stigning i hæmoglobin eller hæmatokrit

Behandling med axitinib kan medføre stigning i hæmoglobin eller hæmatokrit, som tegn på en øget mængde røde blodlegemer (se pkt. 4.8 polycytæmi). En øget mængde røde blodlegemer kan øge risikoen for emboliske og trombotiske hændelser.

Hæmoglobin og hæmatokrit skal kontrolleres før initiering og periodisk under hele behandlingen med axitinib. Hvis hæmoglobin- eller hæmatokritniveauet stiger til over det normale, skal patienten behandles efter gældende medicinsk praksis for at nedsætte hæmoglobin eller hæmatokrit til et acceptabelt niveau.

Blødning

Blødning er set i kliniske studier med axitinib (se pkt. 4.8).

Axitinib er ikke undersøgt hos patienter med ubehandlede hjernemetastaser eller nylig gastrointestinal blødning og bør ikke anvendes til disse patienter. Hvis der opstår blødning, som kræver medicinsk intervention, skal axitinib-behandlingen midlertidigt afbrydes.

Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med Axitinib "Stada" bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

Gastrointestinal perforation og fisteldannelse

Der er set gastrointestinal perforation og fistler i kliniske studier med axitinib (se pkt. 4.8).

Der skal monitoreres for symptomer på gastrointestinal perforation og fistler under hele behandlingen med axitinib.

Komplikationer til sårheling

Der er ikke udført studier af virkningen af axitinib på sårheling.

Behandlingen med axitinib skal afbrydes mindst 24 timer før planlagt operation. Beslutning om at genoptage behandlingen bør baseres på klinisk vurdering af tilfredsstillende sårheling.

Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Der er set PRES i kliniske studier ved behandling med axitinib (se pkt. 4.8).

PRES er en neurologisk forstyrrelse med symptomer som hovedpine, anfald, sløvhed, forvirring, blindhed og andre synsforstyrrelser og neurologiske forstyrrelser. Der ses også mild til alvorlig hypertension. Det er nødvendigt at MR-skanne patienten for at stille PRES-diagnosen.

Behandlingen med axitinib skal afbrydes midlertidigt eller permanent hos patienter med symptomer på PRES. Sikkerheden ved genoptagelse af behandlingen hos patienter, som har haft PRES, kendes ikke.

Proteinuri

Der er rapporteret proteinuri, herunder grad 3- og 4-proteinuri, i kliniske studier med axitinib (se pkt. 4.8).

Det anbefales at monitorere for proteinuri før og regelmæssigt under behandlingen med axitinib. Hos patienter, der udvikler moderat til svær proteinuri, skal dosis reduceres eller behandlingen med axitinib afbrydes midlertidigt (se pkt. 4.2). Axitinib skal seponeres, hvis patienten udvikler nefrotisk syndrom.

Leverrelaterede bivirkninger

I et kontrolleret klinisk studie med axitinib for behandling af patienter med RCC er der set leverrelaterede bivirkninger. De hyppigst indberettede leverrelaterede bivirkninger var stigning i alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) og plasma-bilirubin (se pkt. 4.8).

Der blev ikke observeret samtidig stigning af ALAT (>3 gange den øvre normalgrænse [ULN]) og bilirubin (>2 gange ULN).

I et klinisk dosis-responsstudie sås en samtidig stigning af ALAT (12 gange ULN) og bilirubin (2,3 gange ULN), vurderet til at være lægemiddelrelateret levertoksicitet, hos 1 patient ved en startdosis på 20 mg 2 gange dagligt (4 gange den anbefalede daglige dosis).

Leverfunktionen skal kontrolleres før initiering af behandlingen og regelmæssigt under hele behandlingen med axitinib.

Nedsat leverfunktion

I kliniske studier var den systemiske exposure for axitinib ca. 2 gange højere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Dosisreduktion anbefales til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) (se pkt. 4.2).

Axitinib er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) og bør ikke anvendes til denne gruppe patienter.

Ældre (≥ 65 år) og race

I et kontrolleret klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC var 34 % af patienterne ≥ 65 år gamle. Hovedparten af patienterne var hvide (77 %) eller asiater (21 %). Selvom større følsomhed for udvikling af bivirkninger ikke kan udelukkes hos nogle ældre patienter og asiatiske patienter, blev der ikke fundet nogen større forskel i sikkerhed og virkning mellem patienter ≥ 65 år gamle og yngre patienter eller mellem hvide patienter og patienter af andre racer.

Der kræves ingen dosisjustering på basis af patientens alder eller race (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjælpestoffer

*Laktose*

Dette lægemiddel indeholder laktose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total laktasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, det vil sige i det væsentlige "natriumfrit".

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*In vitro* data antyder, at axitinib primært metaboliseres via CYP3A4/5 og i mindre udstrækning via CYP1A2, CYP2C19 og uridindiphosphat-glucuronosyltranferase (UGT) 1A1.

CYP3A4/5-hæmmere

Ketoconazol, en potent hæmmer af CYP3A4/5, administreret i doser på 400 mg 1 gang dagligt i 7 dage, øgede middelarealet under kurven (AUC) 2 gange og Cmax 1,5 gange i forhold til 1 enkelt oral dosis på 5 mg hos raske forsøgspersoner. Samtidig administration af axitinib og potente CYP3A4/5-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, erythromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir og telithromycin) kan øge plasmakoncentrationen af axitinib.

Grapefrugt kan også øge plasmakoncentrationen af axitinib. Det anbefales at vælge lægemidler med ingen eller minimalt CYP3A4/5-hæmmende potentiale ved samtidig administration.

Dosisjustering anbefales, hvis det er nødvendigt med samtidig administration af en potent CYP3A4/5-hæmmer (se pkt. 4.2).

CYP1A2 og CYP2C19-hæmmere

CYP1A2 og CYP2C19 bidrager mindre (<10 %) til metaboliseringen af axitinib. Virkningen af potente hæmmere af disse isoenzymer på farmakokinetikken af axitinib er ikke undersøgt. Forsigtighed bør udvises, hos patienter der tager potente hæmmere af disse isoenzymer, på grund af risikoen for stigning i plasmakoncentrationen af axitinib.

CYP3A4/5-induktorer

Rifampicin, en potent induktor af CYP3A4/5, administreret i doser på 600 mg 1 gang dagligt i 9 dage, reducerede AUC med 79 % og Cmax med 71 % i forhold til én enkelt oral dosis på 5 mg hos raske forsøgspersoner.

Samtidig administration af axitinib og potente CYP3A4/5-induktorer (f.eks. rifampicin, dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital og perikon) kan nedsætte plasmakoncentrationen af axitinib. Det anbefales at vælge lægemidler med ringe eller minimalt CYP3A4/5-inducerende potentiale ved samtidig administration. Dosisjustering anbefales, hvis det er nødvendigt med samtidig administration af en potent CYP3A4/5-induktor (se pkt. 4.2).

*In vitro* studier af CYP- og UGT-hæmning og -induktion

*In vitro* studier antyder, at axitinib ikke hæmmer CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 eller UGT1A1 ved terapeutiske plasmakoncentrationer.

*In vitro* studier antyder, at axitinib er en potentiel hæmmer af CYP1A2. Samtidig administration af axitinib og CYP1A2-substrater kan medføre en stigning i koncentrationen af CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin).

*In vitro* studier antyder, at axitinib er en potentiel hæmmer af CYP2C8. Samtidig administration af axitinib og paclitaxel, et kendt CYP2C8-substrat, medførte dog ingen stigning i plasmakoncentrationen af paclitaxel hos patienter med fremskreden cancer, hvilket antyder manglende klinisk CYP2C8-hæmning.

*In vitro* studier med humane hepatocytter viste, at axitinib ikke inducerede CYP1A1, CYP1A2 eller CYP3A4/5. Samtidig administration af axitinib forventes ikke at reducere plasmakoncentrationen af CYP1A1, CYP1A2 eller CYP3A4/5 substrater *in vivo*.

In vitro studier med P-glykoprotein

*In vitro* studier antyder, at axitinib hæmmer P-glykoprotein. Men samtidig administration af axitinib forventes ikke at hæmme P-glykoprotein ved terapeutiske plasma­koncentrationer, Det forventes derfor ikke, at samtidig administration af axitinib vil medføre en stigning i plasmakoncentrationen af digoxin eller andre P-glykoprotein­substrater *in vivo*.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data vedrørende brugen af axitinib til gravide kvinder. Baseret på de farmakologiske egenskaber af axitinib kan det forårsage fosterskader, når det administreres til en gravid kvinde. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet, herunder misdannelser (se pkt. 5.3). Axitinib bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med dette lægemiddel.

Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge effektiv prævention under og op til 1 uge efter behandlingen.

Amning

Det vides ikke, om axitinib udskilles i modermælk. Virkning på det ammende barn kan ikke udelukkes. Axitinib må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

På baggrund af ikke-kliniske fund, kan axitinib potentielt indvirke på human reproduktion og fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Axitinib har mindre indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør informeres om, at de kan opleve hændelser såsom svimmelhed og/eller træthed under behandling med axitinib.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Følgende risici og håndteringen heraf diskuteres mere indgående i pkt. 4.4: hjertesvigt, hypertension, thyreoidea dysfunktion, arterielle tromboemboliske hændelser, venøse tromboemboliske hændelser, forhøjet hæmoglobin eller hæmatokrit, blødning, gastrointestinal perforation og fisteldannelse, komplikationer ved sårheling, PRES, proteinuri og stigning af leverenzymer.

De mest almindelige (≥ 20 %) bivirkninger observeret efter behandling med axitinib var diarré, hypertension, træthed, nedsat appetit, kvalme, vægttab, dysfoni, palmar-plantar erythrodysæstesi (hånd-fod) syndrom, blødning, hypothyroidisme, proteinuri, opkastning, hoste og forstoppelse.

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 1 viser bivirkninger rapporteret i et samlet datasæt af 672 patienter, som fik axitinib i kliniske undersøgelser til behandling af patienter med RCC (se pkt. 5.1). Bivirkninger, som er blevet identificeret i kliniske studier efter markedsføring, er også inkluderet.

Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse, frekvenskategori og sværhedsgrad. Hyppighedskategorier er defineret som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1 /1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data). Den nuværende sikkerhedsdatabase for axitinib er for lille til at påvise sjældne og meget sjældne bivirkninger.

Kategorier er blevet tildelt baseret på absolutte frekvenser i de samlede data fra kliniske undersøgelser. Inden for hver systemorganklasse præsenteres bivirkninger med samme hyppighed i rækkefølge efter faldende alvor.

**Tabel 1. Bivirkninger set i RCC-studier hos patienter behandlet med axitinib (N=672)**

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninga** | **Alle graderb** **%** | **Gradb 3** **%** | **Gradb 4** **%** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Anaæmi | 6.3 | 1.2 | 0.4 |
| Thrombocytopeni | 1.6 | 0.1 | 0 |
| Polycytæmic | 1.5 | 0.1 | 0 |
| Ikke almindelig | Neutropeni | 0.3 | 0.1 | 0 |
| Leukopeni | 0.4 | 0 | 0 |
| Det endokrine system | Meget almindelig | Hypotyreosec | 24.6 | 0.3 | 0 |
| Almindelig  | Hypertyreosec | 1.6 | 0.1 | 0.1 |
| Metabolisme og ernæring | Meget almindelig | Nedsat appetit  | 39.0 | 3.6 | 0.3 |
| Almindelig  | Dehydrering | 6.7 | 3.1 | 0.3 |
| Hyperkaliæmi | 2.7 | 1.2 | 0.1 |
| Hyperkalcæmi | 2.2 | 0.1 | 0.3 |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine | 16.2 | 0.7 | 0 |
| Dysgeusi | 11.5 | 0 | 0 |
| Almindelig | Svimmelhed  | 9.1 | 0.6 | 0 |
| Ikke almindelig | Posterior reversibelt encefalopatisk syndrome | 0.3 | 0.1 | 0 |
| Øre og labyrint | Almindelig | Tinnitus | 3.1 | 0 | 0 |
| Hjerte | Almindelig | Hjertesvigtc,d,f | 1.8 | 0.3 | 0.7 |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Hypertensiong | 51.2 | 22.0 | 1.0 |
| Blødningc,d,h | 25.7 | 3.0 | 1.0 |
| Almindelig | Venøse embolisk og trombotisk hændelsec,d,i | 2.8 | 0.9 | 1.2 |
| Arterial embolisk og trombotisk hændelserc,d,j | 2.8 | 1.2 | 1.3 |
| Ikke kendt | Aneurismer og arterielledissektionerd | - | - | - |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget almindelig | Dyspnød | 17.1 | 3.6 | 0.6 |
| Hoste | 20.4 | 0.6 | 0 |
| Dysfomi | 32.7 | 0 | 0.1 |
| Almindelig | Oropharyngeal smerte | 7.4 | 0 | 0 |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig  | Diarré | 55.4 | 10.1 | 0.1 |
| Opkastning  | 23.7 | 2.7 | 0.1 |
| Kvalme | 33.0 | 2.2 | 0.1 |
| Abdominale smerter | 14.7 | 2.5 | 0.3 |
| Obstipation  | 20.2 | 1.0 | 0 |
| Stomatitis | 15.5 | 1.8 | 0 |
| Dyspepsi | 11.2 | 0.1 | 0 |
| Almindelig | Øvre abdominal smerter | 9.4 | 0.9 | 0 |
| Flatulens | 4.5 | 0 | 0 |
| Hæmorider | 3.3 | 0 | 0 |
| Glossodyni | 2.8 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal perforation og fistlerc,k | 1.9 | 0.9 | 0.3 |
| Lever og galdeveje | Almindelig | Hyperbilirubinaæmi | 1.3 | 0.1 | 0.1 |
| Cholecystitisn | 1.0 | 0.6 | 0.1 |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Palmo-plantar erytrodysæstesi (hån dog fod syndrom) | 32.1 | 7.6 | 0 |
| Udslæt  | 14.3 | 0.1 | 0 |
| Tør hud  | 10.1 | 0.1 | 0 |
| Almindelig | Pruritus | 6.0 | 0 | 0 |
| Erytem | 3.7 | 0 | 0 |
| Alopeci | 5.7 | 0 | 0 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget almindelig | Artralgi | 17.7 | 1.9 | 0.3 |
| Ekstremitssmerter | 14.1 | 1.0 | 0.3 |
| almindelig | Myalgia | 8.2 | 0.6 | 0.1 |
| Nyrer og urinveje | Meget almindelig | Proteinuril | 21.1 | 4.8 | 0.1 |
| Almindelig | Nyresvigtm | 1.6 | 0.9 | 0.1 |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Træthed  | 45.1 | 10.6 | 0.3 |
| Astenid | 13.8 | 2.8 | 0.3 |
| Slimhindeinflammation  | 13.7 | 1.0 | 0 |
| Undersøgelser | Meget almindelig | Vægttab  | 32.7 | 4.9 | 0 |
| Almindelig  | Stigning i lipase | 3.7 | 0.7 | 0.7 |
| Stigning i alanine aminotransferase | 6.5 | 1.2 | 0 |
| Stigning i amylase | 3.4 | 0.6 | 0.4 |
| Stigning i aspartate aminotransferase  | 6.1 | 1.0 | 0 |
| Stigning i basisk fosfatase  | 4.8 | 0.3 | 0 |
| Stigning i kreatinin | 5.7 | 0.4 | 0 |
| Stigning i TSH | 7.9 | 0 | 0 |

a Bivirkninger er anført efter behandlingsrelateret hyppighed uanset årsag.

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

c Se afsnittet beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

d Fatale tilfælde (grad 5) blev rapporteret.

e Inklusive leukoencefalopti.

f Inklusive hjertesvigt, kongestivt hjertesvigt, kardiopulmonært svigt, nedsat ejektionsfraktion, venstre ventrikulær dysfunktion og højre ventrikelsvigt.

g Inklusive accelereret hypertension, øget blodtryk, hypertension og hypertensiv krise.

h Inklusive forlængelse af aktiveret partiel tromboplastin-tid, anal blødning, arteriel blødning, tilstedeværende af blod i urin, blødning i centralnervesystemet, hjerneblødning, forlænget koagulationstid, konjunktival blødning, kontusion, blodig diarré, unormal uterin blødning, næseblod, maveblødning, gastrointestinal blødning, tandkødsblødning, hæmatemese, hæmatochezi, hæmatokrit nedsat, hæmatom, hæmaturi, hæmoglobin nedsat, hæmoglobin, hæmoral urinvejsblødning, hæmororhage, hæmoral tractus, hæmoral tractus, haemorhage. til blå mærker, øget INR, lavere gastrointestinal blødning, melena, petechiae, pharyngeal blødning, protrombintid forlænget, pulmonal blødning, purpura, rektal blødning, nedsat antal røde blodlegemer, nyreblødning, skleral blødning, scrotal hæmatocele blødning, subaraknoidal blødning, blødning fra tungen, blødning i de øvre dele af mave-tarmkanalen og vaginal blødning.

j Inklusive akut myokardieinfarkt, emboli, myokardieinfarkt, retinal arterieokklusion og forbigående iskæmisk anfald.

k Gastrointestinal perforation og fistler omfatter følgende termer: abdominal absces, anal fistel, fistel, gastrointestinal fistel, anastomose lækage, gastrointestinal perforation, tyktarmsperforation, øsofagobronkial fistel og peritonitis.

l Proteinuri omfatter følgende termer: protein i urin, protein tilstede i urinen og proteinuri.

m Herunder akut nyresvigt

n Kolecystitis omfatter akut cholecystitis, cholecystitis, infektiøs cholecystitis.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Hjertesvigt hændelser (se pkt. 4.4)*

I et kontrolleret klinisk studie med axitinib (N = 359) til behandling af patienter med RCC blev der rapporteret hjertesvigt hos 1,7 % af patienterne, der fik axitinib, inklusive hjertesvigt (0,6 %), hjertesvigt (0,6 %), venstre ventrikel dysfunktion (0,3 %) og højre ventrikelsvigt (0,3 %). Grad 4 hjertesvigt bivirkninger blev rapporteret hos 0,6 % af patienterne, der fik axitinib. Fatalt hjertesvigt blev rapporteret hos 0,6 % af patienterne, der fik axitinib.

I monoterapistudier med axitinib (N = 672) til behandling af patienter med RCC blev hjertesvigt (inklusive hjertesvigt, kongestivt hjertesvigt, hjertesvigt, venstre ventrikulær dysfunktion, nedsat ejektionsfraktion og højre ventrikelsvigt) rapporteret hos 1,8 % patienter, der får axitinib. Grad 3/4 hjerteinsufficiens blev rapporteret hos 1,0 % af patienterne, og fatale hjertesvigtshændelser blev rapporteret hos 0,3 % af patienterne, der fik axitinib.

*Thyroideadysfunktion (se pkt. 4.4)*

I et kontrolleret klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC blev hypothyroidisme rapporteret hos 20,9 % af patienterne, og hyperthyroidisme blev rapporteret hos 1,1 % af patienterne. Forøget thyreoideastimulerende hormon (TSH) blev rapporteret som en bivirkning hos 5,3 % af patienterne, der fik axitinib. Under rutinemæssige laboratorievurderinger, hos patienter, som havde TSH < 5 μU/ml før behandling, forekom forhøjelser af TSH til ≥ 10 μU/mL hos 32,2 % af patienterne, der fik axitinib.

I poolede kliniske studier med axitinib (N = 672) til behandling af patienter med RCC blev hypothyroidisme rapporteret hos 24,6 % af patienterne, der fik axitinib. Hyperthyroidisme blev rapporteret hos 1,6 % af patienterne, der fik axitinib.

*Venøse tromboemboliske hændelser (se pkt. 4.4)*

I et klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC, blev der rapporteret venøse tromboemboliske hændelser hos 3,9 % af patienterne, der fik axitinib, herunder lungeemboli (2,2 %), retinal vene okklusion/trombose (0,6 %) og dyb venetrombose (0,6 %). Grad 3/4 venøse tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos 3,1 % af patienterne i behandling med axitinib. Dødelig lungeemboli blev set hos én patient (0,3 %) i behandling med axitinib.

I poolede kliniske studier med axitinib (N = 672) til behandling af RCC blev der rapporteret venøse tromboemboliske hændelser hos 2,8 % af de patienter, der fik axitinib. Grad 3 venøse tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos 0,9 % af patienterne. Grad 4 venøse tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos 1,2 % af patienterne. Dødelige venøse tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos 0,1 % af de patienter, der fik axitinib.

*Arterielle emboliske og trombotiske hændelser (se pkt. 4.4)*

I et klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC, blev der rapporteret arterielle tromboemboliske bivirkninger hos 4,7 % af patienterne, der fik axitinib, herunder myokardieinfarkt (1,4 %), transitorisk cerebral iskæmi (0,8 %) og cerebrovaskulære hændelser (0,6 %). Der blev rapporteret arterielle tromboemboliske hændelser af grad 3/4 hos 3,3 % af patienterne, der fik axitinib. Et fatalt akut myokardieinfarkt og et cerebrovaskulært tilfælde blev hver især rapporteret hos én patient (0,3 %). I studier med axitinib givet som monoterapi (N = 850) så man arterielle tromboemboliske bivirkninger (herunder transitoriske iskæmisk anfald, myokardieinfarkt og cerebrovaskulære hændelser) hos 5,3 % af patienterne, der fik axitinib.

I poolede kliniske studier med axitinib (N = 672) til behandling af RCC blev der rapporteret arterielle tromboemboliske hændelser hos 2,8 % af de patienter, der fik axitinib. Grad 3 arterielle tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos 1,2 % af patienterne. Grad 4 arterielle tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos 1,3 % af patienterne. Dødelig artérielle tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos 0,3 % af de patienter, der fik axitinib.

*Polycytæmi (stigning i hæmoglobin eller hæmatokrit se pkt. 4.4)*

I et kontrolleret klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC, så man polycytæmi hos 1,4 % af patienterne, der fik axitinib. Ved rutinemæssige laboratorie­undersøgelser fandt man hæmoglobinniveauer over det normale hos 9,7 % af patienterne, der fik axitinib. I fire kliniske studier med axitinib til behandling af patienter med RCC (N = 537) så man hæmoglobinniveauer over det normale hos 13,6 % af patienterne, der fik axitinib.

I poolede kliniske studier med axitinib (N = 672) til behandling af patienter med RCC blev der rapporteret polycytæmi hos 1,5 % af de patienter, der fik axitinib.

*Blødning* (se pkt. 4.4)

I et klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC, hvor patienter med ubehandlede hjernemetastaser var blevet ekskluderet, blev der rapporteret blødnings­relaterede bivirkninger hos 21,4 % af patienterne, der fik axitinib. Bivirkningerne hos patienter i behandling med axitinib inkluderede epistaxis (7,8 %), hæmaturi (3,6 %), hæmoptyse (2,5 %), rektalblødning (2,2 %), gingival blødning (1,1 %), gastrisk blødning (0,6 %), hjerneblødning (0,3 %) og nedre gastrointestinal blødning (0,3 %). Blødningsrelaterede bivirkninger Grad ≥3 blev set hos 3,1 % af patienterne i behandling med axitinib (herunder hjerneblødning, gastrisk blødning, nedre gastrointestinal blødning og hæmoptyse). Dødelig blødning sås hos 1 patient (0,3 %) i behandling med axitinib (gastrisk blødning). I studier med axitinib givet som monoterapi (N = 850) så man hæmoptyse hos 3,9 % af patienterne; hæmoptyse af Grad ≥3 blev rapporteret hos 0,5 % af patienterne.

I poolede kliniske studier med axitinib (N = 672) til behandling af RCC blev der rapporteret blødningsrelaterede hændelser hos 25,7 % af de patienter, der fik axitinib. Grad 3 blødningsrelaterede bivirkninger blev rapporteret hos 3 %. Grad 4 blødningsrelaterede bivirkninger blev rapporteret hos 1 %, og dødelige blødningsrelaterede bivirkninger blev rapporteret hos 0,4 % af de patienter, der fik axitinib.

*Gastrointestinal perforation og fisteldannelse* (se pkt. 4.4)

I et kontrolleret klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC sås hændelser med gastrointestinal perforation hos 1,7 % af patienterne, der fik axitinib, herunder analfistler (0,6 %), fistler (0,3 %) og gastrointestinal perforation (0,3 %). I studier med axitinib givet som monoterapi (N = 850), sås hændelser med gastrointestinal perforation hos 1,9 % af patienterne og dødelig gastrointestinal perforation sås hos 1 patient (0,1 %).

I poolede kliniske studier med axitinib (N = 672) til behandling af RCC blev der rapporteret gastrointestinal perforation og fistler hos 1,9 % af de patienter, der fik axitinib.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen specifik behandling for overdosering af axitinib.

I et kontrolleret klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC fik en patient utilsigtet en dosis på 20 mg to gange dagligt i 4 dage og oplevede svimmelhed (grad 1).

I et klinisk dosisfindende studie med axitinib oplevede forsøgspersoner, der fik startdoser på 10 mg to gange dagligt eller 20 mg to gange dagligt, bivirkninger, som inkluderede hypertension, kramper forbundet med hypertension og fatal hæmotyse.

I tilfælde af mistanke om overdosering bør axitinib tilbageholdes og støttende behandling iværksættes.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Protein-tyrosinkinase-hæmmer, ATC-kode: L01EK01.

Virkningsmekanisme

Axitinib er en potent og selektiv hæmmer af vaskulær endotelial vækstfaktor receptorer (VEGFR)-1, VEGFR-2 og VEGFR-3. Disse receptorer er involveret i den patologiske angiogenese, tumorvækst og metastatisk cancerprogression. Axitinib har vist sig kraftigt at hæmme VEGF-medierede endotelcellers spredning og -overlevelse. Axitinib hæmmede fosforyleringen af VEGF-2 i xenotransplanteret tumorvaskulatur *in vivo* og medførte forsinket tumorvækst, regression og hæmning af metastasering i flere forsøgsmodeller af cancer.

Virkning på QTc-interval

I et randomiseret overkrydsningsforsøg, fik 35 raske forsøgspersoner en enkeltdosis axitinib (5 mg) med og uden samtidig dosering af 400 mg ketokonazol i 7 dage. Resultatet af studiet indicerede, at en plasmaeksponering op til 2 gange det forventede terapeutisk niveau efter en 5 mg dosis ikke medførte en klinisk signifikant forlængelse af QT-intervallet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerhed og virkning af axitinib er blevet undersøgt i et ublindet, multicenter fase 3-studie.

Patienterne (N = 723) med fremskreden RCC, hvis sygdom havde progredieret under eller efter én tidligere systemisk behandling, herunder sunitinib-, bevacizumab-, temsirolimus-, eller cytokinholdige behandlingsregimer, blev randomiseret (1:1) til behandling med axitinib (N = 361) eller sorafenib (N = 362). Det primære endepunkt, progressionsfri overlevelse (PFS), blev vurderet ved en uafhængig, blindet, central gennemgang. Sekundære endepunkter omfatter objektiv responsrate (ORR) og samlet overlevelse (OS).

I dette studie havde 389 af de inkluderede patienter (53,8 %) tidligere fået sunitinibbaseret behandling, 251 patienter (34,7 %) havde tidligere fået cytokinbaseret behandling (interleukin-2 eller interferonalfa), 59 patienter (8,2 %) havde tidligere fået bevacizumab­baseret behandling og 24 (3,3 %) patienter havde tidligere fået temsirolimusbaseret behandling. Demografi og sygdomskarakteristika ved behandlingsstart var sammenlignelige mellem axitinib og sorafenib grupperne med hensyn til alder, køn, race, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status, geografisk område og tidligere behandling.

I den samlede patientpopulation og de to største undergrupper (tidligere sunitinib behandling og tidligere cytokin behandling) var der en statistisk signifikant fordel for axitinib overfor sorafenib i forhold til det primære endepunkt af PFS (se skema 2 og figur 1, 2 og 3).

Forlængelsen af den mediane PFS effekt var forskellig i de to undergrupper afhængigt af den tidligere behandling. To af undergrupperne var for små til at give pålidelige resultater (tidligere temsirolimus behandling eller bevacizumab behandling). Der var ingen statistisk signifikant forskel i OS mellem armene den samlede population eller i undergrupperne afhængigt af tidligere behandling.

**Tabel 2. Effekt resultater**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Endepunkt/****studiepopulation** | **axitinib** | **sorafenib** | **HR****(95 % CI)** | **p-værdi** |
| **Overall ITT** | **N = 361** | **N = 362** |  |  |
| Median PFSa,b i måneder(95 % CI) | 6,8 (6,4-8,3) | 4,7 (4,6-6,3) | 0,67 (0,56-0,81) | <0,0001c |
| Median OSd i måneder(95 % CI) | 20,1 (16,7-23,4) | 19,2 (17,5-22,3) | 0,97 (0,80-1,17) | IS |
| ORRb,e % (95 % CI) | 19,4 (15,4-23,9) | 9,4 (6,6-12,9) | 2,06f (1,41-3,00) | 0,0001g |
| **Tidligere sunitinib behandling** | **N = 194** | **N = 195** |  |  |
| Median PFSa,b i måneder(95 % CI) | 4,8 (4,5-6,5) | 3,4 (2,8-4,7) | 0,74 (0,58-0,94) | 0,0063h |
| Median OSd i måneder(95 % CI) | 15,5 (12,8-18,3) | 16,5 (13,7-19,2) | 1,00 (0,78-1,27) | IS |
| ORRb,e % (95 % CI) | 11,3 (7,2-16,7) | 7,7 (4,4-12,4) | 1,48f (0,75-2,75) | IS |
| **Tidligere cytokinbehandling** | **N = 126** | **N = 125** |  |  |
| Median PFSa,b i måneder(95 % CI) | 12,0 (10,1-13,9) | 6,6 (6,4-8,3) | 0,52 (0,35-0,72) | <0,0001h |
| Median OSd i måneder(95 % CI) | 29,4 (24,5-IE) | 27,8 (23,1-34,5) | 0,81 (0,56-1,19) | IS |
| ORRb,e % (95 % CI) | 32,5 (24,5-41,5) | 13,6 (8,1-20,9) | 2,39f (1,43-3,99) | 0,0002i |

CI = Confidence interval; HR=Hazard ratio (axitinib/sorafenib); IE: Ikke estimerbart; IS: Ikke significant; ITT: Intent-to-treat; ORR: Objective response rate; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival

a. Tid fra randomisering til progression eller død af alle årsager, afhængigt af hvilken hændelse, der indtræder først. Cutoff date: 3. juni 2011.

b. Vurderet ved uafhængig radiologisk gennemgang i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST).

c. Én-sidet p-værdi fra en log-rank test af behandling stratificeret efter ECOG performance status og tidligere behandling.

d. Cutoff date: 1. november 2011.

e. Cutoff date: 31. august 2010.

f. Risiko-ratio bruges for ORR. En risiko-ratio >1 indikerer større sandsynlighed for response i axitinib-armen; En risiko-ratio <1 indikerer større sandsynlighed for response i sorafenib-armen.

g. Én-sidet p-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel test af behandling stratificeret efter ECOG performance status og tidligere behandling.

h. Én-sidet p-værdi fra en log-rank test af behandling stratificeret efter ECOG performance status

i. Én-sidet p-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel test af behandling stratificeret efter ECOG performance status og tidligere behandling.

**Figur 1 Kaplan-Meier kurve over progressionsfri overlevelse udfra uafhængig vurdering i den samlede population.**

****

**Figur 2 Kaplan-Meier kurve over progressionsfri overlevelse udfra uafhængig vurdering i undergruppen med tidligere sunitinib-behandling.**

****

**Figur 3 Kaplan-Meier kurve over progressionsfri overlevelse udfra uafhængig vurdering i undergruppen med tidligere cytokin-behandling.**

****

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med axitinib i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af nyre- og nyrebækkenkarcinom (eksklusive nefroblastom, nefroblastomatose, clear-cell-sarkom, mesoblastisk nefrom, nyremarvskarcinom og rabdoid tumor i nyren) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Sammenlignet med intravenøs administration er den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed 58 % efter oral administration af axitinib tabletter. Plasmahalveringstiden varierer fra 2,5 til 6,1 timer.

Akkumuleringen var mindre end det dobbelte ved indgift af 5 mg axitinib 2 gange dagligt

sammenlignet med administration af 1 enkelt dosis. På baggrund af den korte halveringstid af axitinib, forventes steady state at indtræde indenfor 2-3 dage efter den første dosis.

Absorption og fordeling

Maksimal axitinib-plasmakoncentration nås almindeligvis indenfor 4 timer efter oral administration af axitinib med median Tmax varierende fra 2,5 til 4,1 timer. Administration af axitinib sammen med et moderat fedtrigt måltid medfører 10 % mindre eksposure sammenlignet med faste natten over. Et meget fedtrigt, kalorierigt måltid medfører 19 % højere eksposure sammenlignet med faste natten over.

Axitinib kan tages med eller uden mad (se pkt. 4.2).

Det gennemsnitlige Cmax og AUC stiger proportionalt i doseringsområdet 5 til 10 mg axitinib. *In vitro* er den humane proteinbindingsgrad af axitinib >99 % med overvejende binding til albumin og moderat binding til α1-syre-glykoprotein. Ved doseringen 5 mg 2 dagligt til ikke-fastende patienter med RCC er den gennemsnitlige peak-plasmakoncentration og 24-timers AUC henholdsvis 27,8 ng/ml og 265 ng.time/ml. Gennemsnitlig oral clearance og tilsyneladende fordelingsvolumen er henholdsvis 38 l/time og 160 l.

Biotransformation og elimination

Axitinib metaboliseres primært i leveren af CYP3A4/5 og i mindre grad af CYP1A2, CYP2C19 og UGT1A1.

Efter oral administration af en dosis på 5 mg radioaktivt axitinib genfindes 30-60 % af radioaktiviteten i fæces og 23 % i urinen. Uomdannet axitinib (svarende til 12 % af dosis) var hovedkomponenten identificeret i fæces. Der genfindes ikke uomdannet axitinib i urinen; carboxylsyre og sulfoxidmetabolitter er ansvarlige for størstedelen af radioaktiviteten i urin. N-glucoronid-metabolitter udgør størstedelen af radioaktiviteten (50 % af cirkulerende radioaktivitet) i plasma og uomdannet axitinib og sulfoxid-metabolitter udgør hver ca. 20 % af den cirkulerende radioaktivitet.

Sulfoxid- og N-glucoronidmetabolitter er henholdsvis ca. 400 gange og 8000 gange mindre potente *in vitro* i forhold til VEGFR-2 sammenlignet med axitinib.

Særlige populationer

*Ældre, køn og race*

Farmakokinetiske populationsundersøgelser hos patienter med fremskreden cancer (herunder fremskreden RCC) og raske frivillige antyder, at der ikke er klinisk relevante forskelle pga. af alder, køn, legemsvægt, race, nyrefunktion, UGT1A1-genotype eller CYP2C19-genotype.

*Pædiatrisk population*

Axitinib er ikke undersøgt hos patienter ˂ 18 år.

*Nedsat leverfunktion*

*In vitro* og *in vivo* data tyder på, at axitinib hovedsageligt metaboliseres i leveren.

Systemisk eksposure efter enkeltdosis axitinib var sammenlignelig hos patienter med normal leverfunktion og patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh class A) og højere (ca. to gange) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh class B). Axitinib er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh class C) og bør ikke anvendes til denne gruppe patienter (se pkt. 4.2 om dosisjustering).

*Nedsat nyrefunktion*

Uomdannet axitinib genfindes ikke i urin.

Axitinib er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med serumkreatinin >1,5 gange den øvre normalgrænse eller beregnet kreatininclearance <60 ml/min blev ekskluderet fra de kliniske studier. Farmakokinetiske populations­undersøgelser har vist, at axitinib-clearance ikke er påvirket hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering af axitinib er ikke nødvendig.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Gentagne dosistoksicitetsforsøg

Alvorlige toksicitetsfund i mus og hunde efter gentagne doser i op til 9 måneder er gastrointestinale, hæmatopoietiske, reproduktive, knogle- og tandpåvirkninger med No Observed Adverse Effect Levels (NOAEL) generelt ækvivalent med eller under forventet human eksponering ved anbefalet klinisk startdosis (baseret på AUC).

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitets-studier med axitinib.

Genotoksicitet

Axitinib er ikke mutagent eller klastogent i konventionelle studier *in vitro*. En signifikant stigning i polyploidi ses *in vitro* ved koncentrationer > 0,22 μg/ml, og en stigning i mikronuclære polykromatiske erytrocytter ses in vivo med No Observed Effect Level (NOEL) 69 gange forventet human eksponering. Genotoksicitetsfund anses ikke for klinisk relevante ved de humane eksponeringsniveauer.

Reproduktionstoksicitet

Axitinib-relaterede fund i testikler og epididymis omfatter nedsat organvægt, atrofi eller degeneration, nedsat antal germinalceller, hypospermi eller abnorme spermstadier og nedsat sædkvalitet og densitet. Disse fund blev set hos mus ved doser ca. 12 gange human-terapeutiske doser og hos hunde ved doser lavere end human-terapeutiske doser. Der sås ingen virkning på parringsevne og fertilitet hos hanmus ved doser ca. 57 gange human-terapeutiske doser. Fund hos hunner omfatter tegn på forsinket seksuel modning, reduceret eller manglende corpora lutea, nedsat uterusvægt og uterinatrofi ved doser svarende til human-terapeutiske doser. Nedsat fertilitet og embryo-levedygtighed ses hos hunmus ved alle testede doser med laveste dosis ca. 10 gange højere end human-terapeutiske doser.

Drægtige mus eksponeret for axitinib udviste stigning i ganespalte og skeletforandringer, herunder forsinket ossifikation ved doser under human-terapeutiske doser. Der er ikke udført perinatale og postnatale udviklingstoksicitet-studier.

Toksicitetsfund i unge dyr

Reversibel epifysedysplasi ses hos mus og hunde efter indgift af axitinib i mindst 1 måned med doser ca. seks gange human-terapeutiske doser. Delvis reversibel dentalcaries ses hos mus behandlet i mere end 1 måned med doser svarende til human-terapeutiske doser. Der er ikke foretaget andre toksicitetsundersøgelser i unge dyr med henblik på pædiatriske patienter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Tabletfilmovertræk

Hypromellose

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E 171)

Rød jernoxid (E 172)

Triacetin

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

oPA/Aluminium/PVC/Aluminium blister indeholdende filmovertrukne tabletter.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 56 eller 60 filmovertrukne tabletter.

oPA/Aluminium/PVC/Aluminium perforerede enkeltdosisblister med filmovertrukne tabletter.

Pakningsstørrelser: 14×1, 28×1, 56×1 eller 60×1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er muligvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

Stada Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 mg: 66670

3 mg: 66671

5 mg: 66672

7 mg: 66673

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. maj 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. maj 2024