ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Inlyta 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Inlyta 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Inlyta 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Inlyta 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Inlyta 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 mg axitinib.

Inlyta 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3 mg axitinib.

Inlyta 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg axitinib.

Inlyta 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7 mg axitinib.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Inlyta 1 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 33,6 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Inlyta 3 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 35,3 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Inlyta 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 58,8 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Inlyta 7 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 82,3 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Inlyta 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ερυθρού χρώματος, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με χαραγμένα τα στοιχεία «Pfizer» στη μία όψη και «1 XNB» στην άλλη όψη.

Inlyta 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ερυθρού χρώματος, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με χαραγμένα τα στοιχεία «Pfizer» στη μία όψη και «3 XNB» στην άλλη όψη.

Inlyta 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ερυθρού χρώματος, τριγωνικό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με χαραγμένα τα στοιχεία «Pfizer» στη μία όψη και «5 XNB» στην άλλη όψη.

Inlyta 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ερυθρού χρώματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο σε σχήμα ρόμβου, με χαραγμένα τα στοιχεία «Pfizer» στη μία όψη και «7 XNB» στην άλλη όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Inlyta ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC-Renal Cell Carcinoma) μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας με sunitinib ή κυτοκίνες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Inlyta θα πρέπει να διεξάγεται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση axitinib είναι 5 mg δύο φορές την ημέρα.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο παρατηρείται κλινικό όφελος ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα η οποία δεν δύναται να αντιμετωπιστεί με συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ή με προσαρμογές της δόσης.

Αν ο ασθενής κάνει εμετό ή παραλείψει μία δόση, δεν θα πρέπει να λαμβάνεται επιπλέον δόση. Η επόμενη συνταγογραφηθείσα δόση θα πρέπει να ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα.

Προσαρμογές της δόσης

Συνιστάται η αύξηση ή η μείωση της δόσης βάσει της ασφάλειας και ανοχής για κάθε ασθενή.

Στους ασθενείς που θα ανεχθούν την αρχική δόση axitinib των 5 mg δύο φορές την ημέρα χωρίς να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες > Βαθμού 2 (δηλ. χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες [Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE], έκδοση 3.0) για δύο συνεχόμενες εβδομάδες μπορεί να γίνει αύξηση της δόσης στα 7 mg δύο φορές την ημέρα εκτός και αν η αρτηριακή πίεση του ασθενή είναι > 150/90 mmHg ή εάν ο ασθενής λαμβάνει αντιυπερτασική αγωγή. Επακόλουθα, χρησιμοποιώντας τα ίδια κριτήρια, στους ασθενείς που θα ανεχθούν τη δόση των 7 mg axitinib δύο φορές την ημέρα μπορεί να γίνει αύξηση της δόσης τους στο μέγιστο των 10 mg δύο φορές την ημέρα.

Η αντιμετώπιση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή ή οριστική διακοπή και/ή μείωση της δόσης της θεραπείας με axitinib (βλ. παράγραφο 4.4). Όταν είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης, η δόση του axitinib μπορεί να μειωθεί σε 3 mg δύο φορές την ημέρα και περαιτέρω σε 2 mg δύο φορές την ημέρα.

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης με βάση την ηλικία, τη φυλή, το φύλο ή το βάρος σώματος του ασθενή.

Συγχορηγούμενοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4/5
Η συγχορήγηση του axitinib με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4/5 μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του axitinib στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Συνιστάται η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστη δυνατότητα αναστολής του CYP3A4/5.

Παρόλο που η προσαρμογή της δόσης του axitinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν

ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4/5, σε περίπτωση που είναι αναγκαίο να συγχορηγηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5, συνιστάται μείωση της δόσης του axitinib περίπου στο μισό (π.χ., η αρχική δόση θα πρέπει να μειωθεί από 5 mg δύο φορές την ημέρα σε 2 mg δύο φορές την ημέρα). Η αντιμετώπιση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με axitinib (βλ. παράγραφο 4.4). Αν διακοπεί η συγχορήγηση του ισχυρού αναστολέα, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επιστροφής στη δόση του axitinib που χρησιμοποιούνταν πριν από την έναρξη χορήγησης του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4/5 (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορηγούμενοι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4/5
Η συγχορήγηση του axitinib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/5 μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του axitinib στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Συνιστάται η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής του CYP3A4/5.

Παρόλο που η προσαρμογή της δόσης του axitinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/5, σε περίπτωση που είναι αναγκαίο να συγχορηγηθεί ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5, συνιστάται η σταδιακή αύξηση της δόσης του axitinib. Έχει αναφερθεί ότι η μέγιστη επαγωγή με υψηλές δόσεις ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4/5 λαμβάνει χώρα εντός μίας εβδομάδας θεραπείας με τον επαγωγέα. Αν αυξηθεί η δόση του axitinib, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για εκδηλώσεις τοξικότητας. Η αντιμετώπιση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή ή οριστική διακοπή και/ή μείωση της δόσης της θεραπείας με axitinib (βλ. παράγραφο 4.4). Αν διακοπεί η συγχορήγηση του ισχυρού επαγωγέα, η δόση του axitinib θα πρέπει να επανέλθει άμεσα σε αυτή που χρησιμοποιούνταν πριν από την έναρξη χορήγησης του ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4/5 (βλ. παράγραφο 4.5).

<u>*Ειδικοί πληθυσμοί*</u>

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Ουσιαστικά δεν υπάρχουν σχεδόν καθόλου διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία με axitinib σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/λεπτό.

Ηπατική δυσλειτουργία
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη χορήγηση axitinib σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Α κατά Child-Pugh). Συνιστάται μείωση της δόσης κατά τη χορήγηση axitinib σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Β κατά Child-Pugh) (π.χ. η αρχική δόση θα πρέπει να μειώνεται από 5 mg δύο φορές την ημέρα σε 2 mg δύο φορές την ημέρα). Το axitinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) και δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται στον πληθυσμό αυτό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Inlyta στα παιδιά και στους εφήβους < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

<u>Τρόπος χορήγησης</u>

Το axitinib προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές την ημέρα περίπου ανά 12 ώρες με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο axitinib ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θα πρέπει να παρακολουθούνται συγκεκριμένα συμβάματα ασφαλείας πριν την έναρξη και περιοδικά καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με axitinib, όπως περιγράφονται παρακάτω.

Επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας
Σε κλινικές μελέτες με axitinib για τη θεραπεία ασθενών με RCC, αναφέρθηκαν επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας (τα οποία περιελάμβαναν καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας) (βλ. παράγραφο 4.8).

Καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με axitinib απαιτείται περιοδική παρακολούθηση για σημεία ή συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Για την αντιμετώπιση των επεισοδίων καρδιακής ανεπάρκειας ενδέχεται να απαιτείται προσωρινή ή οριστική διακοπή και/ή μείωση της δόσης της θεραπείας με axitinib.

Υπέρταση
Σε κλινικές μελέτες με axitinib για τη θεραπεία ασθενών με RCC η υπέρταση αναφέρθηκε πολύ συχνά (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη, ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης της υπέρτασης (συστολική αρτηριακή πίεση > 150 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 100 mmHg) ήταν μέσα στον πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας με axitinib και οι αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκαν ακόμη και 4 ημέρες μετά την έναρξη του axitinib.

Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της θεραπείας με axitinib. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να λαμβάνουν όπως απαιτείται τη συνήθη αντιυπερτασική αγωγή. Σε περίπτωση εμμένουσας υπέρτασης, παρά την χρήση αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων, η δόση του axitinib θα πρέπει να ελαττωθεί. Συνιστάται η προσωρινή διακοπή της χορήγησης axitinib σε ασθενείς με σοβαρή υπέρταση και επανέναρξη της θεραπείας με χαμηλότερη δόση μόλις η αρτηριακή πίεση επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα. Αν διακοπεί η χορήγηση axitinib, οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή πρέπει να παρακολουθούνται για υπόταση (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση σοβαρής ή εμμένουσας αρτηριακής υπέρτασης και συμπτωμάτων ενδεικτικών του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) (βλέπε παρακάτω), θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διεξαγωγή μίας διαγνωστικής μαγνητικής τομογραφίας (MRI-Magnetic Resonance Image) εγκεφάλου.

Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς
Σε κλινικές μελέτες με axitinib για τη θεραπεία ασθενών με RCC αναφέρθηκαν περιστατικά υποθυρεοειδισμού και, σε μικρότερο βαθμό, υπερθυρεοειδισμού (βλ. παράγραφο 4.8).

Η θυρεοειδική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από την έναρξη και περιοδικά καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με axitinib. Ο υποθυρεοειδισμός ή ο υπερθυρεοειδισμός πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική για τη διατήρηση της ευθυρεοειδικής κατάστασης.

Αρτηριακά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια
Σε κλινικές μελέτες με axitinib αναφέρθηκαν αρτηριακά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια (συμπεριλαμβανομένου του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας) (βλ. παράγραφο 4.8).

Το axitinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που κινδυνεύουν να παρουσιάσουν ή έχουν ιστορικό αυτών των συμβάντων. Το axitinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υπέστησαν

αρτηριακό εμβολικό ή θρομβωτικό επεισόδιο εντός των προηγούμενων 12 μηνών.

Φλεβικά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια
Σε κλινικές μελέτες με axitinib αναφέρθηκαν φλεβικά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής, της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της απόφραξης/θρόμβωσης φλέβας του αμφιβληστροειδούς) (βλ. παράγραφο 4.8).

Το axitinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο για ή έχουν ιστορικό αυτών των συμβαμάτων. Το axitinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υπέστησαν φλεβικό εμβολικό ή θρομβωτικό επεισόδιο εντός των προηγούμενων 6 μηνών.

Αύξηση της αιμοσφαιρίνης ή του αιματοκρίτη
Είναι πιθανό να προκληθούν αυξήσεις της αιμοσφαιρίνης ή του αιματοκρίτη, οι οποίες αντικατοπτρίζουν τις αυξήσεις της μάζας των ερυθροκυττάρων, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με axitinib (βλ. παράγραφο 4.8, πολυκυτταραιμία). Η αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμβολικών και θρομβωτικών επεισοδίων.

Η αιμοσφαιρίνη ή ο αιματοκρίτης θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με axitinib. Αν η αιμοσφαιρίνη ή ο αιματοκρίτης αυξηθούν πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα, οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική ώστε να μειωθεί η αιμοσφαιρίνη ή ο αιματοκρίτης σε αποδεκτά επίπεδα.

Αιμορραγία
Σε κλινικές μελέτες με axitinib αναφέρθηκαν αιμορραγικά επεισόδια (βλ. παράγραφο 4.8).

Το axitinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που παρουσιάζουν ενδείξεις εγκεφαλικής μετάστασης για την οποία δεν έχουν λάβει θεραπεία ή πρόσφατης ενεργούς αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Αν οποιαδήποτε αιμορραγία χρήζει ιατρικής παρέμβασης, η δόση axitinib πρέπει να διακόπτεται προσωρινά.

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Inlyta σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και σχηματισμός συριγγίου
Σε κλινικές μελέτες με axitinib αναφέρθηκαν περιστατικά διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα και συριγγίων (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να γίνεται περιοδική παρακολούθηση των συμπτωμάτων διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα ή συριγγίων καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με axitinib.

Επιπλοκές επούλωσης τραύματος
Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την επίδραση του axitinib στην επούλωση τραύματος.

Η θεραπεία με axitinib θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Η απόφαση να ξαναρχίσει η θεραπεία με axitinib μετά την επέμβαση θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική αξιολόγηση της επαρκούς επούλωσης του τραύματος.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)
Σε κλινικές μελέτες με axitinib αναφέρθηκαν περιστατικά PRES (βλ. παράγραφο 4.8).

Το PRES είναι μία νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις, λήθαργο, σύγχυση, τύφλωση και άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές. Μπορεί επίσης να συνοδεύεται και από μέτρια έως σοβαρή υπέρταση. Είναι απαραίτητη η διεξαγωγή μαγνητικής

τομογραφίας για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του PRES. Σε ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα PRES, η χορήγηση axitinib θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή να τερματίζεται οριστικά. Δεν είναι γνωστή η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με axitinib σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως αναπτύξει PRES.

Πρωτεϊνουρία
Σε κλινικές μελέτες με axitinib αναφέρθηκαν περιστατικά πρωτεϊνουρίας συμπεριλαμβανομένης και πρωτεϊνουρίας Βαθμού σοβαρότητας 3 και 4 (βλ. παράγραφο 4.8).

Συστήνεται η παρακολούθηση της πρωτεϊνουρίας πριν από την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με axitinib. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν μέτρια έως σοβαρή πρωτεϊνουρία μειώστε τη δόση ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία με axitinib (βλ. παράγραφο 4.2). Το axitinib θα πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής αναπτύξει νεφρωτικό σύνδρομο.

Ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες
Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με axitinib για τη θεραπεία ασθενών με RCC αναφέρθηκαν ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν αυξήσεις στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), στην ασπαρτική αμινοτρανφεράση (AST) και στην χολερυθρίνη αίματος (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν παρατηρήθηκαν ταυτόχρονες αυξήσεις του ALT (> 3 φορές πάνω από το ανώτατο όριο της φυσιολογικής τιμής [ULN]) και της χολερυθρίνης (> 2 φορές πάνω από το ULN).

Σε μία κλινική μελέτη προσδιορισμού της δόσης παρατηρήθηκε ταυτόχρονη αύξηση του ALT (12 φορές πάνω από το ULN) και της χολερυθρίνης (2,3 φορές πάνω από το ULN), η οποία θεωρήθηκε ηπατοτοξικότητα σχετιζόμενη με τη θεραπεία, σε 1 ασθενή που έλαβε axitinib με δόση έναρξης τα 20 mg δύο φορές την ημέρα (4πλάσια από τη συνιστώμενη αρχική δόση).

Οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με axitinib.

Ηπατική δυσλειτουργία
Σε κλινικές μελέτες με axitinib, η συστηματική έκθεση στην axitinib ήταν περίπου διπλάσια σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Β κατά Child-Pugh) σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Συνιστάται μείωση της δόσης κατά τη χορήγηση axitinib σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Β κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.2).

Το axitinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) και δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται στον πληθυσμό αυτό.
Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών) και φυλή
Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με axitinib για τη θεραπεία ασθενών με RCC, το 34% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με axitinib ήταν ≥ 65 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν Λευκοί (77%) ή Ασιάτες (21%). Παρόλο που δεν μπορεί να αποκλειστεί η μεγαλύτερη ευαισθησία στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σε ορισμένους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και Ασιάτες ασθενείς, συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του axitinib μεταξύ των ασθενών που ήταν ηλικίας ≥ 65 και μη ηλικιωμένων ασθενών, και μεταξύ Λευκών ασθενών και ασθενών από άλλες φυλές.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία του ασθενή ή τη φυλή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Έκδοχα

Λακτόζη
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι το axitinib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4/5 και, σε μικρότερο βαθμό, από τα CYP1A2, CYP2C19 και τη γλυκουρονοσυλοτρανσφεράση της φωσφορικής ουριδίνης (UGT) 1A1.

Αναστολείς του CYP3A4/5
Η κετοκοναζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5, όταν χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές σε δόση των 400 mg μια φορά την ημέρα για 7 ημέρες, αύξησε τη μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και τη C_{max} της εφάπαξ από του στόματος δόσης axitinib 5 mg κατά 2 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση axitinib με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4/5 (π.χ., κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη και τελιθρομυκίνη) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του axitinib στο πλάσμα. Το γκρέιπφρουτ μπορεί επίσης να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του axitinib στο πλάσμα. Συνιστάται η επιλογή συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων με καθόλου ή ελάχιστη δυνατότητα αναστολής του CYP3A4/5. Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5, συνιστάται η προσαρμογή της δόσης του axitinib (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναστολείς του CYP1A2 και του CYP2C19
Τα CYP1A2 και CYP2C19 αποτελούν ελάσσονες οδούς (< 10%) μεταβολισμού του axitinib. Η επίδραση των ισχυρών αναστολέων αυτών των ισοενζύμων στη φαρμακοκινητική του axitinib δεν έχει μελετηθεί. Συνιστάται προσοχή λόγω του κινδύνου αύξησης των συγκεντρώσεων axitinib στο πλάσμα σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς αυτών των ισοενζύμων.

Επαγωγείς του CYP3A4/5
Η ριφαμπικίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5, όταν χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές σε δόση των 600 mg μια φορά την ημέρα για 9 ημέρες, μείωσε τη μέση AUC και τη C_{max} της εφάπαξ δόσης axitinib 5 mg κατά 79% κατά 71%, αντίστοιχα.

Η συγχορήγηση του axitinib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/5 (π.χ. ριφαμπικίνη, δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη, φαινοβαρβιτάλη και *Hypericum perforatum* [γνωστό και ως St. John's Wort]) μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του axitinib στο πλάσμα. Συνιστάται η επιλογή συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων με καθόλου ή ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής του CYP3A4/5. Αν πρέπει να συγχορηγηθεί ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5, συνιστάται η προσαρμογή της δόσης του axitinib (βλ. παράγραφο 4.2).

In vitro μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP και της UGT
In vitro μελέτες έδειξαν ότι το axitinib δεν αναστέλλει τα CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, ή UGT1A1 σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

In vitro μελέτες έδειξαν ότι το axitinib έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει το CYP1A2. Συνεπώς, η συγχορήγηση του axitinib με υποστρώματα του CYP1A2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των υποστρωμάτων του CYP1A2 (π.χ. θεοφυλλίνη).

In vitro μελέτες έδειξαν επίσης ότι το axitinib έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει το CYP2C8. Ωστόσο, η συγχορήγηση του axitinib με πακλιταξέλη, ένα γνωστό υπόστρωμα του CYP2C8, δεν οδήγησε σε αυξημένες συγκεντρώσεις της πακλιταξέλης στο πλάσμα σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, γεγονός που υποδηλώνει έλλειψη αναστολής του CYP2C8 σε κλινικό επίπεδο.

In vitro μελέτες σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα έδειξαν επίσης ότι το axitinib δεν επάγει τα CYP1A1, CYP1A2 ή CYP3A4/5. Συνεπώς, η συγχορήγηση του axitinib δεν αναμένεται να μειώσει *in vivo* τη συγκέντρωση στο πλάσμα των συγχορηγούμενων υποστρωμάτων των CYP1A1, CYP1A2 ή

CYP3A4/5.

In vitro μελέτες με P-γλυκοπρωτεΐνη
In vitro μελέτες έδειξαν ότι το axitinib αναστέλλει την P-γλυκοπρωτεΐνη. Ωστόσο, το axitinib δεν αναμένεται να αναστείλει την P-γλυκοπρωτεΐνη σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Συνεπώς, η συγχορήγηση του axitinib δεν αναμένεται να αυξήσει *in vivo* τη συγκέντρωση στο πλάσμα της διγοξίνης ή άλλων υποστρωμάτων της P-γλυκοπρωτεΐνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη
Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση του axitinib σε εγκύους. Βάσει των φαρμακολογικών του ιδιοτήτων, το axitinib μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, συμπεριλαμβανομένων των δυσπλασιών (βλ. παράγραφο 5.3). Το axitinib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωσή της.

Θηλασμός
Δεν είναι γνωστό εάν το axitinib απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το axitinib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα
Βάσει μη κλινικών ευρημάτων, το axitinib έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα στους ανθρώπους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το axitinib έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι πιθανόν να παρουσιάσουν εκδηλώσεις όπως ζάλη και/ή κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με axitinib.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας
Οι παρακάτω κίνδυνοι, συμπεριλαμβανομένων των κατάλληλων ενεργειών που πρέπει να ληφθούν, συζητούνται αναλυτικότερα στην παράγραφο 4.4: επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας, υπέρταση, δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, αρτηριακά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια, φλεβικά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια, αύξηση της αιμοσφαιρίνης ή του αιματοκρίτη, αιμορραγία, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και σχηματισμός συριγγίου, επιπλοκές επούλωσης τραύματος, σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES), πρωτεϊνουρία και αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Οι συχνότερες (≥ 20%) ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά τη θεραπεία με axitinib ήταν διάρροια, υπέρταση, κόπωση, μειωμένη όρεξη, ναυτία, σωματικό βάρος μειωμένο, δυσφωνία, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (σύνδρομο παλαμών-πελμάτων), αιμορραγία, υποθυρεοειδισμός, έμετος, πρωτεϊνουρία, βήχας και δυσκοιλιότητα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα
Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ένα συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων από 672 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν axitinib σε κλινικές μελέτες για τη θεραπεία ασθενών με RCC (βλ. παράγραφο 5.1). Συμπεριλαμβάνονται επίσης οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία στην αγορά που διαπιστώθηκαν σε κλινικές μελέτες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος, κατηγορία συχνότητας και βαθμό σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Η ισχύουσα βάση δεδομένων ασφαλείας για το axitinib είναι πολύ μικρή για την ανίχνευση σπάνιων και πολύ σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι κατηγορίες καθορίστηκαν με βάση τις απόλυτες συχνότητες στα συγκεντρωτικά δεδομένα κλινικών μελετών. Σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες με την ίδια συχνότητα παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μελέτες του RCC σε ασθενείς που έλαβαν axitinib (N = 672)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	**Κατηγορία συχνότητας**	**Ανεπιθύμητες ενέργειες[α]**	**Όλοι οι Βαθμοί[β] %**	**Βαθμού 3[β] %**	**Βαθμού 4[β] %**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Αναιμία	6,3	1,2	0,4
		Θρομβοπενία	1,6	0,1	0
		Πολυκυτταραιμία[γ]	1,5	0,1	0
	Όχι συχνές	Ουδετεροπενία	0,3	0,1	0
		Λευκοπενία	0,4	0	0
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Πολύ συχνές	Υποθυρεοειδισμός[γ]	24,6	0,3	0
	Συχνές	Υπερθυρεοειδισμός[γ]	1,6	0,1	0,1
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη	39,0	3,6	0,3
	Συχνές	Αφυδάτωση	6,7	3,1	0,3
		Υπερκαλιαιμία	2,7	1,2	0,1
		Υπερασβεστιαιμία	2,2	0,1	0,3
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία	16,2	0,7	0
		Δυσγευσία	11,5	0	0
	Συχνές	Ζάλη	9,1	0,6	0
	Όχι συχνές	Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας[ε]	0,3	0,1	0
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Εμβοές	3,1	0	0
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας[γ, δ, στ]	1,8	0,3	0,7
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση[ζ]	51,2	22,0	1,0
		Αιμορραγία[γ, δ, η]	25,7	3,0	1,0
	Συχνές	Φλεβικά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια[γ, δ, θ]	2,8	0,9	1,2
		Αρτηριακά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια[γ, δ, ι]	2,8	1,2	1,3
	Μη γνωστές	Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί	-	-	-

Κατηγορία οργανικού συστήματος	**Κατηγορία συχνότητας**	**Ανεπιθύμητες ενέργειες[α]**	**Όλοι οι Βαθμοί[β] %**	**Βαθμού 3[β] %**	**Βαθμού 4[β] %**
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Δύσπνοια[δ]	17,1	3,6	0,6
		Βήχας	20,4	0,6	0
		Δυσφωνία	32,7	0	0,1
	Συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος	7,4	0	0
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Διάρροια	55,4	10,1	0,1
		Έμετος	23,7	2,7	0,1
		Ναυτία	33,0	2,2	0,1
		Κοιλιακό άλγος	14,7	2,5	0,3
		Δυσκοιλιότητα	20,2	1,0	0
		Στοματίτιδα	15,5	1,8	0
		Δυσπεψία	11,2	0,1	0
	Συχνές	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	9,4	0,9	0
		Μετεωρισμός	4,5	0	0
		Αιμορροΐδες	3,3	0	0
		Γλωσσοδυνία	2,8	0	0
		Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και συρίγγιο[γ,ια]	1,9	0,9	0,3
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Υπερχολερυθριναιμία	1,3	0,1	0,1
	Συχνές	Χολοκυστίτιδα[ιδ]	1,0	1,6	0,1
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (σύνδρομο παλαμών πελμάτων)	32,1	7,6	0
		Εξάνθημα	14,3	0,1	0
		Ξηροδερμία	10,1	0,1	0
	Συχνές	Κνησμός	6,0	0	0
		Ερύθημα	3,7	0	0
		Αλωπεκία	5,7	0	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία	17,7	1,9	0,3
		Άλγος στα άκρα	14,1	1,0	0,3
	Συχνές	Μυαλγία	8,2	0,6	0,1
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Πρωτεϊνουρία[ιβ]	21,1	4,8	0,1
	Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια[ιγ]	1,6	0,9	0,1
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	45,1	10,6	0,3
		Ασθένεια[δ]	13,8	2,8	0,3
		Φλεγμονή βλεννογόνου	13,7	1,0	0

Κατηγορία οργανικού συστήματος	**Κατηγορία συχνότητας**	**Ανεπιθύμητες ενέργειες[α]**	**Όλοι οι Βαθμοί[β] %**	**Βαθμού 3[β] %**	**Βαθμού 4[β] %**
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Μειωμένο σωματικό βάρος	32,7	4,9	0
	Συχνές	Λιπάση αυξημένη	3,7	0,7	0,7
		Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	6,5	1,2	0
		Αμυλάση αυξημένη	3,4	0,6	0,4
		Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	6,1	1,0	0
		Αλκαλική φωσφατάση αυξημένη	4,8	0,3	0
		Κρεατινίνη αυξημένη	5,7	0,4	0
		Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αυξημένη	7,9	0	0

[α] Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται με βάση τη συχνότητα εμφάνισής τους κατά τη θεραπεία και ανεξαρτήτως αιτιολογίας.

[β] Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ, έκδοση 3.0.

[γ] Βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών».

[δ] Αναφέρθηκαν θανατηφόρες περιπτώσεις (Βαθμού 5).

[ε] Συμπεριλαμβανομένης λευκοεγκεφαλοπάθειας.

[στ] Συμπεριλαμβανομένων καρδιακής ανεπάρκειας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιοπνευμονικής ανεπάρκειας, μειωμένου κλάσματος εξώθησης, δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας και ανεπάρκειας δεξιάς κοιλίας.

[ζ] Συμπεριλαμβανομένων επιταχυνόμενης υπέρτασης, αυξημένης αρτηριακής πίεσης, υπέρτασης και υπερτασικής κρίσης.

[η] Συμπεριλαμβανομένων παράτασης του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, αιμορραγίας του πρωκτού, αιμορραγίας αρτηρίας, παρουσίας αίματος στα ούρα, αιμορραγίας κεντρικού νευρικού συστήματος, εγκεφαλικής αιμορραγίας, παράτασης του χρόνου πήξης, αιμορραγίας του επιπεφυκότα, μωλωπισμού, αιμορραγικής διάρροιας, δυσλειτουργικής αιμορραγίας της μήτρας, επίσταξης, γαστρικής αιμορραγίας, αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα, αιμορραγίας των ούλων, αιματέμεσης, αιματοχεσίας, μείωσης του αιματοκρίτη, αιματώματος, αιματουρίας, μείωσης της αιμοσφαιρίνης, αιμόπτυσης, αιμορραγίας, αιμορραγίας της στεφανιαίας αρτηρίας, αιμορραγίας του ουροποιητικού, αιμορροϊδικής αιμορραγίας, αιμόστασης, αυξημένης τάσης για εκχυμώσεις, αύξησης του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου, αιμορραγίας του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, μέλαινας, πετεχειών, φαρυγγικής αιμορραγίας, παράτασης του χρόνου προθρομβίνης, πνευμονικής αιμορραγίας, πορφύρας, αιμορραγίας από το ορθό, μείωσης ερυθρών αιμοσφαιρίων, νεφρικής αιμορραγίας, σκληριδικής αιμορραγίας, οσχεϊκής αιματοκήλης, σπληνικού αιματώματος, γραμμοειδούς αιμορραγίας, υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, αιμορραγίας της γλώσσας, αιμορραγίας του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και κολπικής αιμορραγίας.

[θ] Συμπεριλαμβανομένων συνδρόμου Budd-Chiari, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, θρόμβωσης σφαγίτιδος, πυελικής φλεβικής θρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής, απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς, θρόμβωσης φλέβας αμφιβληστροειδούς, θρόμβωσης υποκλειδίου φλέβας, φλεβικής θρόμβωσης και φλεβικής θρόμβωσης άκρου.

[ι] Συμπεριλαμβανομένων οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, εμβολής, εμφράγματος του μυοκαρδίου, απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας και παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου.

[ια] Η διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και τα συρίγγια περιλαμβάνουν τους εξής προτεινόμενους όρους: κοιλιακό απόστημα, απόστημα του πρωκτού, συρίγγιο του πρωκτού, συρίγγιο, γαστρεντερική αναστομωτική διαρροή, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, διάτρηση του παχέος εντέρου, οισοφαγοβρογχικό συρίγγιο και περιτονίτιδα.

[ιβ] Η πρωτεϊνουρία περιλαμβάνει τους παρακάτω προτιμώμενους όρους: πρωτεΐνη ούρων, παρουσία πρωτεΐνης ούρων και πρωτεϊνουρία.

[ιγ] Συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας

[ιδ] Η χολοκυστίτιδα περιλαμβάνει οξεία χολοκυστίτιδα, χολοκυστίτιδα, χολοκυστίτιδα λοιμώδη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4)
Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με axitinib (N = 359) για τη θεραπεία ασθενών με RCC, αναφέρθηκαν επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν axitinib, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας (0,6%), της καρδιοαναπνευστικής ανεπάρκειας (0,6%), της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (0,3%) και της ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας (0,3%). Ανεπιθύμητες ενέργειες καρδιακής ανεπάρκειας Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν axitinib. Θανατηφόρα καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν axitinib.

Σε μελέτες μονοθεραπείας με axitinib (N = 672) για τη θεραπεία ασθενών με RCC, αναφέρθηκαν επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας (τα οποία περιελάμβαναν καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας) στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν axitinib. Βαθμού 3/4 επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας αναφέρθηκαν στο 1,0% των ασθενών, ενώ επεισόδια θανατηφόρας καρδιακής ανεπάρκειας αναφέρθηκαν στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν axitinib.

Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.4)
Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με axitinib για τη θεραπεία ασθενών με RCC αναφέρθηκε υποθυρεοειδισμός στο 20,9% των ασθενών και υπερθυρεοειδισμός στο 1,1% των ασθενών. Αναφέρθηκε θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) αυξημένη ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 5,3% των ασθενών που έλαβαν axitinib. Κατά τη διάρκεια εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας σε ασθενείς που είχαν TSH < 5 μU/mL πριν από τη θεραπεία, σημειώθηκαν αυξήσεις της TSH έως ≥ 10 μU/mL στο 32,2% των ασθενών που έλαβαν axitinib.

Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες με axitinib (N = 672) για τη θεραπεία ασθενών με RCC, αναφέρθηκε υποθυρεοειδισμός στο 24,6% των ασθενών που έλαβαν axitinib. Υπερθυρεοειδισμός αναφέρθηκε στο 1,6% των ασθενών που έλαβαν axitinib.

Φλεβικά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια (βλ. παράγραφο 4.4)
Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με axitinib για τη θεραπεία ασθενών με RCC αναφέρθηκαν φλεβικές εμβολικές και θρομβωτικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο 3,9% των ασθενών που έλαβαν axitinib, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (2,2%), της απόφραξης/θρόμβωσης αμφιβληστροειδικής φλέβας (0,6%) και της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (0,6%). Βαθμού 3/4 φλεβικές εμβολικές και θρομβωτικές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 3,1% των ασθενών που έλαβαν axitinib. Θανατηφόρα πνευμονική εμβολή αναφέρθηκε σε έναν ασθενή (0,3%) που έλαβε axitinib.

Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες με axitinib (N = 672) για τη θεραπεία ασθενών με RCC, αναφέρθηκαν φλεβικά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια στο 2,8% των ασθενών που έλαβαν axitinib. Βαθμού 3 φλεβικά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια αναφέρθηκαν στο 0,9% των ασθενών. Βαθμού 4 φλεβικά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια αναφέρθηκαν στο 1,2% των ασθενών. Θανατηφόρα φλεβικά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια αναφέρθηκαν στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν axitinib.

Αρτηριακά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια (βλ. παράγραφο 4.4)
Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με axitinib για τη θεραπεία ασθενών με RCC αναφέρθηκαν αρτηριακές εμβολικές και θρομβωτικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο 4,7% των ασθενών που έλαβαν axitinib, συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου (1,4%), του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (0,8%) και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (0,6%). Αρτηριακές εμβολικές και θρομβωτικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3/4 αναφέρθηκαν στο 3,3% των ασθενών που έλαβαν axitinib. Ένα θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αναφέρθηκαν το καθένα σε έναν ασθενή (0,3%). Σε μελέτες μονοθεραπείας με axitinib (N = 850) αναφέρθηκαν αρτηριακά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια (συμπεριλαμβανομένου του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου)

στο 5,3% των ασθενών που έλαβαν axitinib.

Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες με axitinib (N = 672) για τη θεραπεία ασθενών με RCC, αναφέρθηκαν αρτηριακά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια στο 2,8% των ασθενών που έλαβαν axitinib. Βαθμού 3 αρτηριακά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια αναφέρθηκαν στο 1,2% των ασθενών. Βαθμού 4 αρτηριακά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια αναφέρθηκαν στο 1,3% των ασθενών. Θανατηφόρα αρτηριακά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια αναφέρθηκαν στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν axitinib.

Πολυκυτταραιμία (βλ. Αύξηση της αιμοσφαιρίνης ή του αιματοκρίτη στην παράγραφο 4.4)
Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με axitinib για τη θεραπεία ασθενών με RCC αναφέρθηκε πολυκυτταραιμία στο 1,4% των ασθενών που έλαβαν axitinib. Κατά τη διάρκεια εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας ανιχνεύτηκε αύξηση της αιμοσφαιρίνης πάνω από το ULN στο 9,7% των ασθενών που έλαβαν axitinib. Σε τέσσερις κλινικές μελέτες με axitinib για τη θεραπεία ασθενών με RCC (N = 537) παρατηρήθηκε αύξηση της αιμοσφαιρίνης πάνω από το ULN στο 13,6% των ασθενών που έλαβαν axitinib.

Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες με axitinib (N = 672) για τη θεραπεία ασθενών με RCC, αναφέρθηκε πολυκυτταραιμία στο 1,5% των ασθενών που έλαβαν axitinib.

Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)
Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με axitinib για τη θεραπεία ασθενών με RCC από την οποία αποκλείστηκαν ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις για τις οποίες δεν είχαν λάβει θεραπεία, αναφέρθηκαν αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο 21,4% των ασθενών που έλαβαν axitinib. Οι αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που έλαβαν axitinib συμπεριλάμβαναν επίσταξη (7,8%), αιματουρία (3,6%), αιμόπτυση (2,5%), αιμορραγία του ορθού (2,2%), ουλορραγία (1,1%), γαστρορραγία (0,6%), εγκεφαλική αιμορραγία (0,3%) και αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα (0,3%). Αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού $\geq$ 3 αναφέρθηκαν στο 3,1% των ασθενών που έλαβαν axitinib (συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλικής αιμορραγίας, της γαστρορραγίας, της αιμορραγίας του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και της αιμόπτυσης). Θανατηφόρος αιμορραγία αναφέρθηκε σε έναν ασθενή (0,3%) που έλαβε axitinib (γαστρορραγία). Σε μελέτες μονοθεραπείας με axitinib (N = 850) αναφέρθηκε αιμόπτυση στο 3,9% των ασθενών. Αιμόπτυση Βαθμού $\geq$ 3 αναφέρθηκε στο 0,5% των ασθενών.

Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες με axitinib (N = 672) για τη θεραπεία ασθενών με RCC, αιμορραγικά επεισόδια αναφέρθηκαν στο 25,7% των ασθενών που έλαβαν axitinib. Βαθμού 3 αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 3% των ασθενών. Βαθμού 4 αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 1% των ασθενών, ενώ θανατηφόρος αιμορραγία αναφέρθηκε στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν axitinib.

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και σχηματισμός συριγγίου (βλ. παράγραφο 4.4)
Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με axitinib για τη θεραπεία ασθενών με RCC αναφέρθηκαν επεισόδια τύπου διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν axitinib, συμπεριλαμβανομένου του πρωκτικού συριγγίου (0,6%), του συριγγίου (0,3%) και της διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα (0,3%). Σε μελέτες μονοθεραπείας με axitinib (N = 850), αναφέρθηκαν επεισόδια τύπου διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα στο 1,9% των ασθενών και θανατηφόρα διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα σε έναν ασθενή (0,1%).

Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες με axitinib (N = 672) για τη θεραπεία ασθενών με RCC, αναφέρθηκαν διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και συρίγγιο στο 1,9% των ασθενών που έλαβαν axitinib.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

μέσω:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία με axitinib.

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με axitinib για τη θεραπεία ασθενών με RCC, ένας ασθενής έλαβε κατά λάθος μία δόση 20 mg δύο φορές την ημέρα για 4 ημέρες και παρουσίασε ζάλη (Βαθμού 1).

Σε μία κλινική μελέτη προσδιορισμού της δόσης με axitinib, άτομα που έλαβαν αρχικές δόσεις των 10 mg δύο φορές την ημέρα ή 20 mg δύο φορές την ημέρα παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες που περιελάμβαναν υπέρταση, επιληπτικές κρίσεις σχετιζόμενες με υπέρταση και θανατηφόρο αιμόπτυση.

Σε περιπτώσεις που υπάρχει υποψία υπερδοσολογίας, πρέπει να διακόπτεται το axitinib και να χορηγείται υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EK01

Μηχανισμός δράσης
Το axitinib είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης των υποδοχέων των αγγειακών ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων VEGFR-1, VEGFR-2 και VEGFR-3. Αυτοί οι υποδοχείς εμπλέκονται στην παθολογική αγγειογένεση, στην αύξηση του όγκου και στη μεταστατική εξέλιξη του καρκίνου. Έχει δειχθεί ότι το axitinib αναστέλλει ισχυρά τον μεσολαβούμενο από το VEGF πολλαπλασιασμό και επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το axitinib ανέστειλε τη φωσφορυλίωση του VEGFR-2 στην αγγείωση των ξενομοσχευματικών όγκων που εξέφραζε το στόχο *in vivo* και προκάλεσε καθυστέρηση της αύξησης του όγκου, υποστροφή του όγκου και αναστολή της εμφάνισης μεταστάσεων σε πολλά πειραματικά μοντέλα καρκίνου.

Επίδραση στο διάστημα QTc
Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά διασταυρούμενη μελέτη, χορηγήθηκε σε 35 υγιή άτομα εφάπαξ από του στόματος δόση axitinib (5 mg) μόνη ή σε συνδυασμό με 400 mg κετοκοναζόλης για 7 ημέρες. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι όταν η έκθεση του axitinib στο πλάσμα ήταν έως και δύο-φορές μεγαλύτερη από τα θεραπευτικά επίπεδα που αναμενόταν μετά από δόση 5 mg, δεν προκλήθηκε κλινικά σημαντική παράταση του διαστήματος QT.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του axitinib αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3. Ασθενείς (N = 723) με προχωρημένο RCC που παρουσίασαν πρόοδο της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των σχημάτων που περιείχαν sunitinib, bevacizumab, temsirolimus ή κυτοκίνη, τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν axitinib (N = 361) ή sorafenib (N = 362). Το πρωτεύον τελικό σημείο, η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS), αξιολογήθηκε μέσω τυφλοποιημένου, ανεξάρτητου κεντρικού ελέγχου. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και την

ολική επιβίωση (OS).

Από τους ασθενείς που εισήχθησαν σε αυτήν τη μελέτη, 389 ασθενείς (53,8%) είχαν λάβει μία προηγούμενη θεραπεία με sunitinib, 251 ασθενείς (34,7%) είχαν λάβει μία προηγούμενη θεραπεία με κυτοκίνες (ιντερλευκίνη-2 ή ιντερφερόνη-α), 59 ασθενείς (8,2%) είχαν λάβει μία προηγούμενη θεραπεία με bevacizumab και 24 ασθενείς (3,3%) είχαν λάβει μία προηγούμενη θεραπεία με temsirolimus. Τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων που έλαβαν axitinib και sorafenib ως προς την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, την κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), τη γεωγραφική περιοχή και την προηγούμενη θεραπεία.

Στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών και τις δύο κύριες υποομάδες (προηγούμενης θεραπείας με sunitinib και προηγούμενης θεραπείας με κυτοκίνες) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα για το axitinib έναντι του sorafenib για το πρωτεύον τελικό σημείο της PFS (βλ. Πίνακα 2 και Σχήματα 1, 2 και 3). Το μέγεθος του αποτελέσματος στη διάμεση ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS) ήταν διαφορετικό για τις υποομάδες με βάση την προηγούμενη θεραπεία. Δύο από τις υποομάδες ήταν πολύ μικρές για να δώσουν αξιόπιστα αποτελέσματα (προηγούμενης θεραπείας με temsirolimus ή bevacizumab). Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκελών ως προς την ολική επιβίωση (OS) στο συνολικό πληθυσμό ή στις υποομάδες με προηγούμενη θεραπεία.

Πίνακας 2. Δεδομένα για την αποτελεσματικότητα

Τελικό σημείο / πληθυσμός μελέτης	**axitinib**	**sorafenib**	**HR (95% CI)**	**τιμή-p**
Συνολική ITT	**N = 361**	**N = 362**		
Διάμεση PFS [α,β] σε μήνες (95% CI)	6,8 (6,4, 8,3)	4,7 (4,6, 6,3)	0,67 (0,56,0,81)	< 0,0001[γ]
Διάμεση OS [δ] σε μήνες (95% CI)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	NS
ORR [β, ε] % (95% CI)	19,4 (15,4, 23,9)	9,4 (6,6, 12,9)	2,06[στ] (1,41, 3,00)	0,0001[ζ]
Προηγούμενη θεραπεία με sunitinib	**N = 194**	**N = 195**		
Διάμεση PFS [α,β] σε μήνες (95% CI)	4,8 (4,5, 6,5)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,58, 0,94)	0,0063[η]
Διάμεση OS [δ] σε μήνες (95% CI)	15,2 (12,8, 18,3)	16,5 (13,7, 19,2)	1,00 (0,78, 1,27)	NS
ORR [β, ε] % (95% CI)	11,3 (7,2, 16,7)	7,7 (4,4, 12,4)	1,48[στ] (0,79, 2,75)	NS
Προηγούμενη θεραπεία με κυτοκίνες	**N = 126**	**N = 125**		
Διάμεση PFS [α,β] σε μήνες (95% CI)	12,0 (10,1, 13,9)	6,6 (6,4, 8,3)	0,52 (0,38, 0,72)	< 0,0001[η]
Διάμεση OS [δ] σε μήνες (95% CI)	29,4 (24,5, NE)	27,8 (23,1, 34,5)	0,81 (0,56, 1,19)	NS
ORR [β, ε] % (95% CI)	32,5 (24,5, 41,5)	13,6 (8,1, 20,9)	2,39[στ] (1,43-3,99)	0,0002[θ]

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, HR = Σχετικός κίνδυνος (axitinib/sorafenib), ITT: Πρόθεση για θεραπεία, NE: δε μπορεί να εκτιμηθεί, NS: μη στατιστικά σημαντικό, ORR: Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS: Ολική επιβίωση , PFS: Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση.

[α] Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την υποτροπή της νόσου ή το θάνατο ανεξαρτήτως αιτιολογίας, όποιο από τα δύο συμβεί πρώτο. Ημερομηνία αποκοπής: 03 Ιουνίου 2011.

[β] Κατόπιν αξιολόγησης με ανεξάρτητο ακτινολογικό έλεγχο βάσει των Κριτηρίων Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης επί Συμπαγών Όγκων (RECIST).

[γ] Μονόπλευρη τιμή-p από δοκιμασία log-rank της θεραπείας στρωματοποιημένη με βάση την κατάσταση ικανότητας κατά ECOG και την προηγούμενη θεραπεία.

[δ] Ημερομηνία αποκοπής: 01 Νοεμβρίου 2011.

[ε] Ημερομηνία αποκοπής: 31 Αυγούστου 2010.

[στ] Για το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) χρησιμοποιείται ο λόγος κινδύνου. Ένας λόγος κινδύνου > 1 έδειξε μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στο σκέλος θεραπείας με axitinib, ενώ ένας λόγος κινδύνου < 1 έδειξε μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στο σκέλος θεραπείας με sorafenib.

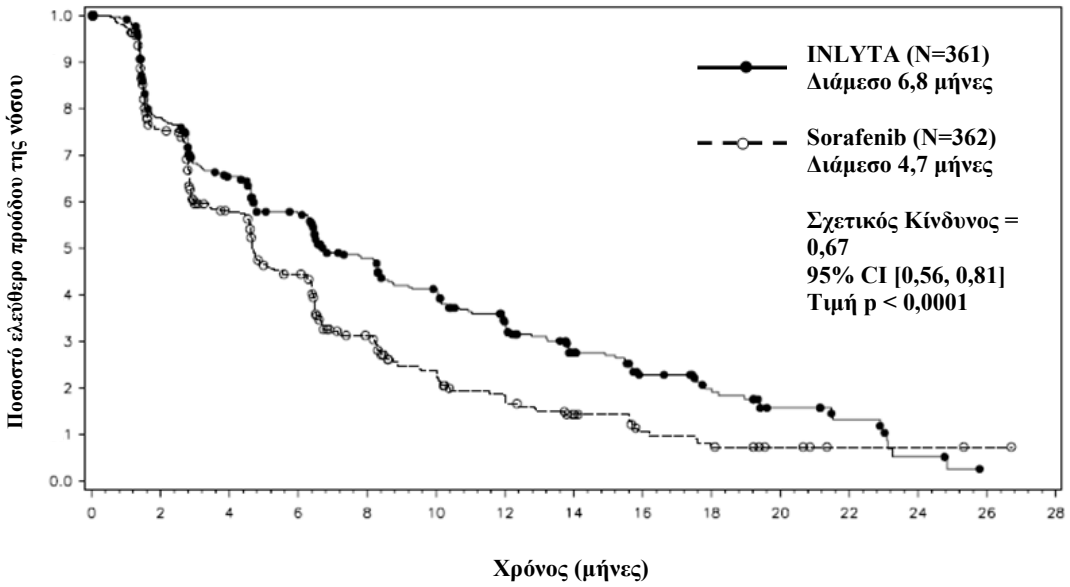
[ζ] Μονόπλευρη τιμή-p από δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel της θεραπείας στρωματοποιημένη με βάση την

κατάσταση ικανότητας κατά ECOG και την προηγούμενη θεραπεία.

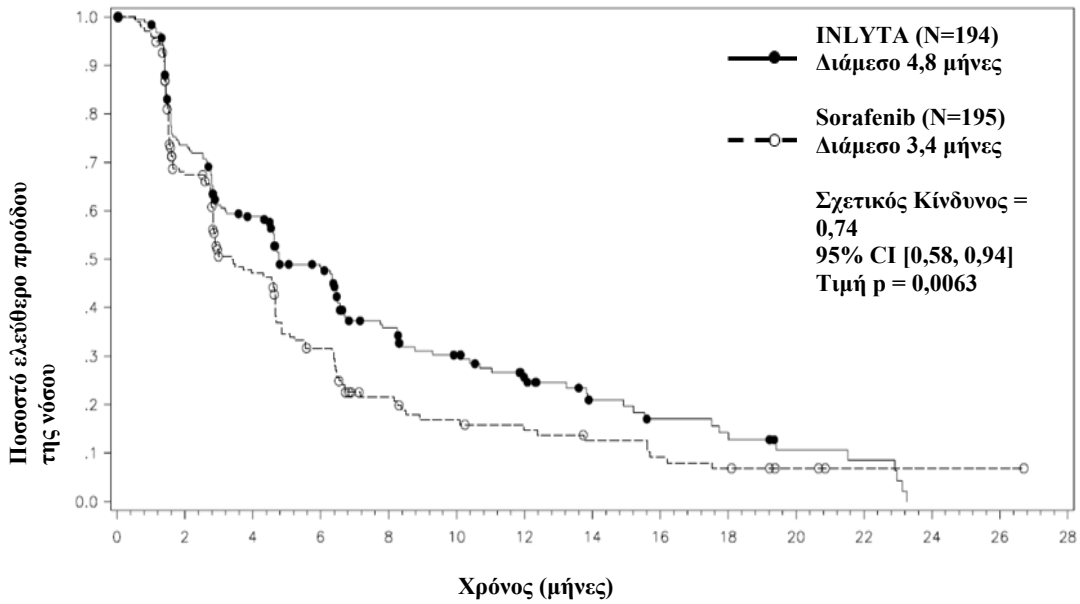
η Μονόπλευρή τιμή-p από δοκιμασία log-rank της θεραπείας στρωματοποιημένη με βάση την κατάσταση ικανότητας κατά ECOG.

θ Μονόπλευρη τιμή-p από δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel της θεραπείας στρωματοποιημένη με βάση την κατάσταση ικανότητας κατά ECOG.

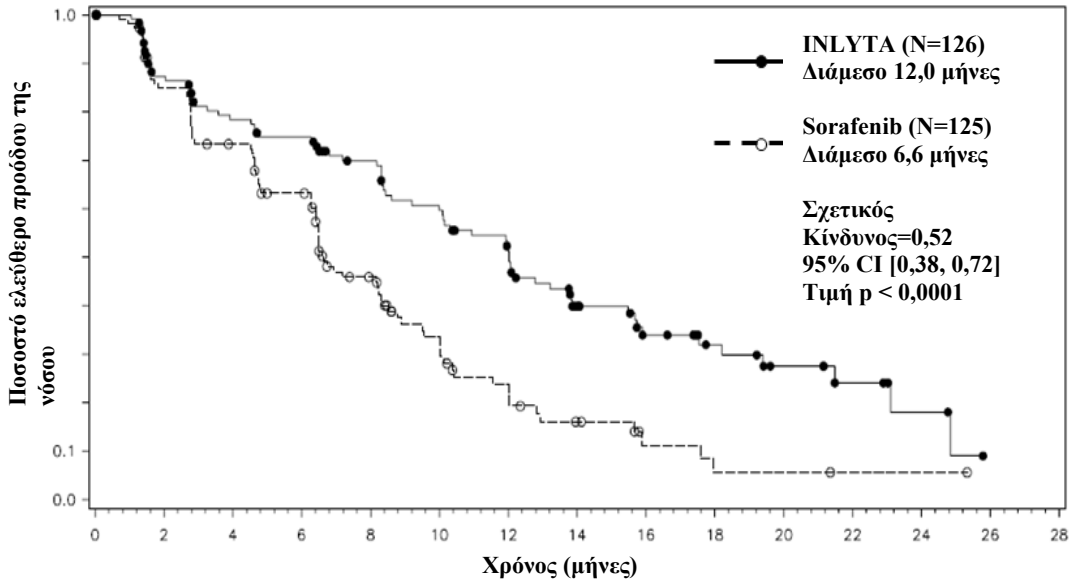
Σχήμα 1. Καμπύλη ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης κατά Kaplan-Meier βάσει ανεξάρτητης αξιολόγησης για το συνολικό πληθυσμό



Σχήμα 2. Καμπύλη ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης κατά Kaplan-Meier βάσει ανεξάρτητης αξιολόγησης για την υποομάδα προηγούμενης θεραπείας με sunitinib



Σχήμα 3. Καμπύλη ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης κατά Kaplan-Meier βάσει ανεξάρτητης αξιολόγησης για την υποομάδα προηγούμενης θεραπείας με κυτοκίνες



Παιδιατρικός πληθυσμός
Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την axitinib σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος και της νεφρικής πυέλου (εξαιρώντας το νεφροβλάστωμα, τη νεφροβλαστωμάτωση, το διαυγοκυταρρικό σάρκωμα, το μεσοβλαστικό νέφρωμα, το νεφρικό μυελικό καρκίνωμα και το ραβδοειδή όγκο του νεφρού) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από στόματος χορήγηση των δισκίων axitinib, η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 58% σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του axitinib στο πλάσμα κυμαίνεται από 2,5 έως 6,1 ώρες. Η χορήγηση axitinib σε δόση των 5 mg δύο φορές την ημέρα προκάλεσε μικρότερη από διπλάσια συσσώρευση σε σύγκριση με τη χορήγηση εφάπαξ δόσης. Βάσει του σύντομου χρόνου ημίσειας ζωής του axitinib αναμένεται να επιτευχθεί σταθερή κατάσταση εντός 2 έως 3 ημερών από την αρχική δόση.

Απορρόφηση και κατανομή
Οι μέγιστες συγκεντρώσεις axitinib στο πλάσμα επιτυγχάνονται γενικώς μέσα σε 4 ώρες από την από στόματος χορήγηση axitinib, ενώ ο διάμεσος T_{max} κυμαίνεται από 2,5 έως 4,1 ώρες. Η χορήγηση axitinib με ένα γεύμα μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά οδήγησε σε 10% χαμηλότερη έκθεση σε σύγκριση με την ολονύκτια νηστεία. Ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας οδήγησε σε 19% υψηλότερη έκθεση σε σύγκριση με την ολονύκτια νηστεία. Το axitinib μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Η μέση C_{max} και AUC αυξήθηκαν αναλογικά στο δοσολογικό εύρος μεταξύ 5 και 10 mg axitinib. Η *in vitro* δέσμευση του axitinib στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι > 99% με επιλεκτική δέσμευση στη λευκωματίνη και μέτρια δέσμευση στην α_1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Στη δόση των 5 mg δύο φορές την ημέρα σε κατάσταση σίτισης, η γεωμετρική μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η 24ωρη AUC ήταν 27,8 ng/mL και 265 ng.h/mL, αντίστοιχα, σε ασθενείς με προχωρημένο RCC. Η γεωμετρική μέση κάθαρση από του στόματος και ο γεωμετρικός μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής ήταν 38 λίτρα/ώρα και 160 λίτρα, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή
Το axitinib μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ από το CYP3A4/5 και σε μικρότερο βαθμό από τα CYP1A2, CYP2C19 και UGT1A1.

Μετά από χορήγηση ραδιενεργού δόσης axitinib 5 mg από το στόμα, 30-60% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και 23% στα ούρα. Το αμετάβλητο axitinib, που αντιστοιχούσε στο 12% της δόσης, ήταν το κύριο συστατικό που ταυτοποιήθηκε στα κόπρανα. Στα ούρα δεν ανιχνεύτηκε αμετάβλητο axitinib, ενώ το καρβοξυλικό οξύ και οι σουλφοξειδικοί μεταβολίτες αντιστοιχούσαν στο μεγαλύτερο ποσοστό ραδιενέργειας στα ούρα. Στο πλάσμα, ο N-γλυκουρονιδικός μεταβολίτης ήταν το κύριο ραδιενεργό συστατικό (50% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας) και το αμετάβλητο axitinib και ο σουλφοξειδικός μεταβολίτης αντιστοιχούσαν στο 20% περίπου της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας το καθένα.

Οι σουλφοξειδικοί και N-γλυκουρονιδικοί μεταβολίτες παρουσιάζουν περίπου 400 και 8000 φορές μικρότερη *in vitro* ισχύ, αντίστοιχα, έναντι του VEGFR-2 σε σύγκριση με το axitinib.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι, φύλο και φυλή
Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμών σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο (συμπεριλαμβανομένου του προχωρημένου RCC) και υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου, του βάρους σώματος, της φυλής, της νεφρικής λειτουργίας, του γονότυπου του UGT1A1 ή του γονότυπου του CYP2C19.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Το axitinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας < 18 ετών.

Ηπατική δυσλειτουργία
In vitro και *in vivo* δεδομένα δείχνουν ότι το axitinib μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ.

Σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η συστηματική έκθεση μετά από εφάπαξ δόση axitinib ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Α κατά Child-Pugh) και υψηλότερη (περίπου διπλάσια) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Β κατά Child-Pugh). Το axitinib δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) και δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται στον πληθυσμό αυτό (βλ. παράγραφο 4.2 για συστάσεις προσαρμογής της δόσης).

Νεφρική δυσλειτουργία
Στα ούρα δεν ανιχνεύτηκε αμετάβλητο axitinib.

Το axitinib δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Σε κλινικές μελέτες με axitinib για τη θεραπεία ασθενών με RCC, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 1,5 φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια (ULN) ή εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης < 60 mL/λεπτό. Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμών έδειξαν ότι η κάθαρση του axitinib δεν μεταβλήθηκε σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία και έτσι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του axitinib.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων
Τα μείζονος σημασίας ευρήματα τοξικότητας σε ποντίκια και σκύλους μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση για διάστημα έως 9 μήνες ήταν στο γαστρεντερικό, αιμοποιητικό, αναπαραγωγικό, σκελετικό και οδοντικό σύστημα, ενώ το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρείται καμία δυσμενής επίδραση (NOAEL- No Observed Adverse Effect Levels) ήταν περίπου ισοδύναμο με ή χαμηλότερο από την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση έναρξης (βάσει των επιπέδων AUC).

Καρκινογένεση
Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με το axitinib.

Γονοτοξικότητα
Το axitinib δεν ήταν μεταλλαξιογόνο και δεν προκάλεσε ρήξη των χρωμοσωμάτων όταν αξιολογήθηκε με συμβατικές *in vitro* δοκιμασίες γονοτοξικότητας. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της πολυπλοειδίας *in vitro* σε συγκεντρώσεις > 0,22 μg/mL, και αύξηση των μικροπυρήνων σε πολυχρωματικά ερυθροκύτταρα *in vivo*, με επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρείται καμία επίδραση (NOEL) 69 φορές υψηλότερο από την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση. Τα ευρήματα γονοτοξικότητας δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικά στα επίπεδα έκθεσης που παρατηρούνται στους ανθρώπους.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή
Τα σχετιζόμενα με το axitinib ευρήματα στους όρχεις και την επιδιδυμίδα περιελάμβαναν μειωμένο βάρος των οργάνων, ατροφία ή εκφύλιση, μειωμένο αριθμό βλαστικών κυττάρων, υποσπερμία ή ανώμαλες μορφές σπερματοζωαρίων, μειωμένη πυκνότητα σπέρματος και μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε ποντίκια σε επίπεδα έκθεσης περίπου 12 φορές υψηλότερα από την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση και σε σκύλους σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη σύζευξη ή στη γονιμότητα των αρσενικών ποντικών σε επίπεδα έκθεσης περίπου 57 φορές υψηλότερα από την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση. Τα ευρήματα στα θηλυκά περιελάμβαναν σημεία καθυστερημένης σεξουαλικής ωρίμανσης, μειωμένο αριθμό ή απουσία ωχρών σωματίων, μειωμένο βάρος και ατροφία μήτρας σε έκθεση σχεδόν ισοδύναμη με την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση. Παρατηρήθηκε μειωμένη γονιμότητα και βιωσιμότητα του εμβρύου σε θηλυκά ποντίκια σε όλες τις δόσεις ελέγχου, με επίπεδα έκθεσης στη χαμηλότερη δόση περίπου 10 φορές υψηλότερα από την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση.

Εγκυμονούντα ποντίκια που εκτέθηκαν στο axitinib είχαν αυξημένη εμφάνιση δυσπλασιών υπερωιοσχιστίας και σκελετικών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένης της καθυστερημένης οστεοποίησης, σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας στην περιγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

Ευρήματα τοξικότητας σε ανώριμα ζώα
Παρατηρήθηκε αναστρέψιμη σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία σε ποντίκια και σκύλους όπου χορηγήθηκε axitinib για τουλάχιστον 1 μήνα σε επίπεδα έκθεσης περίπου 6 φορές υψηλότερα από την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση. Παρατηρήθηκε μερικώς αναστρέψιμη τερηδόνα σε ποντίκια που λάμβαναν θεραπεία για περισσότερο από 1 μήνα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση. Δεν έχουν εκτιμηθεί άλλες τοξικότητες για πιθανή ανησυχία σε παιδιατρικούς ασθενείς, σε νεαρά ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μονοϋδρική λακτόζη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου με λεπτό υμένιο
Υπρομελλόζη 2910 (15 mPa·s)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Μονοϋδρική λακτόζη
Τριακετίνη (E1518)
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Inlyta 1 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου που περιέχει 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αποξηραντική γέλη πυριτίου και πώμα από πολυπροπυλένιο που περιέχει 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Inlyta 3 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου που περιέχει 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αποξηραντική γέλη πυριτίου και πώμα από πολυπροπυλένιο που περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Inlyta 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου που περιέχει 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αποξηραντική γέλη πυριτίου και πώμα από πολυπροπυλένιο που περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Inlyta 7 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου που περιέχει 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αποξηραντική γέλη πυριτίου και πώμα από πολυπροπυλένιο που περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Inlyta 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/777/001
EU/1/12/777/002
EU/1/12/777/003

Inlyta 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/777/007
EU/1/12/777/008
EU/1/12/777/009

Inlyta 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/777/004
EU/1/12/777/005
EU/1/12/777/006

Inlyta 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/12/777/010
EU/1/12/777/011
EU/1/12/777/012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 3 Σεπτεμβρίου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

07/2021

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.