**BILAG I**

**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Inlyta 1 mg filmovertrukne tabletter
Inlyta 3 mg filmovertrukne tabletter
Inlyta 5 mg filmovertrukne tabletter
Inlyta 7 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Inlyta 1 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukken tablet indeholder 1 mg axitinib.

Inlyta 3 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukken tablet indeholder 3 mg axitinib.

Inlyta 5 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukken tablet indeholder 5 mg axitinib.

Inlyta 7 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukken tablet indeholder 7 mg axitinib.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:*

*Inlyta 1 mg filmovertrukken tablet*
Hver filmovertrukken tablet indeholder 33,6 mg lactosemonohydrat.

*Inlyta 3 mg filmovertrukken tablet*
Hver filmovertrukken tablet indeholder 35,3 mg lactosemonohydrat.

*Inlyta 5 mg filmovertrukken tablet*
Hver filmovertrukken tablet indeholder 58,8 mg lactosemonohydrat.

*Inlyta 7 mg filmovertrukken tablet*
Hver filmovertrukken tablet indeholder 82,3 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet)

Inlyta 1 mg filmovertrukne tabletter
Rød oval filmovertrukken tablet præget med ”Pfizer” på den ene side og ”1 XNB” på den anden.

Inlyta 3 mg filmovertrukne tabletter
Rød rund filmovertrukken tablet præget med ”Pfizer” på den ene side og ”3 XNB” på den anden.

Inlyta 5 mg filmovertrukne tabletter
Rød trekantet filmovertrukken tablet præget med ”Pfizer” på den ene side og ”5 XNB” på den anden.

Inlyta 7 mg filmovertrukne tabletter
Rød rombeformet filmovertrukken tablet præget med ”Pfizer” på den ene side og ”7 XNB” på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Inlyta er indiceret til behandling af voksne med fremskreden renalcellekarcinom (RCC) efter svigt af tidligere behandling med sunitinib eller cytokiner.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med Inlyta 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, med mindre patientens blodtryk er > 150/90 mmHg, eller patienten behandles med antihypertensiva. Efterfølgende kan patienter, som tåler axitinib 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 axititinib dosis gradvist. 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 behandling med en potent CYP3A4/5-induktor afbrydes, bør det overvejes at vende tilbage til den oprindelige axitinib-dosis (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 Inlyta er ikke undersøgt hos børn og unge under 18 år. Der foreligger ingen data.

Administration
Axitinib skal indtages peroralt 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 det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der skal observeres for bestemte hændelser, som beskrevet herunder, før behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen med axitinib.

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 mm Hg) inden for de første 4 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 en venøs tromboembolisk hændelse, eller som tidligere har haft en sådan. Axitinib er ikke 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 Inlyta 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 med henblik 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 (se pkt. 4.8).

PRES er en neurologisk forstyrrelse med symptomer som hovedpine, krampeanfald, apati, konfusion, synstab og andre syns- 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 afbrydes midlertidigt (se pkt. 4.2). Axitinib skal seponeres, hvis patienten udvikler nefrotisk syndrom.

Leverrelaterede bivirkninger
I et kontrolleret klinisk studie med axitinib som 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 den øvre normalgrænse).

I et klinisk dosis-respons studie 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 gangeden 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) end hos 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 over 65 år og race
I et kontrolleret klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC var 34% af patienterne over 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 over 65 år og yngre patienter eller mellem hvide patienter og patienter af andre racer.

Dosisjustering på grund af alder eller race er ikke nødvendig (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjælpestoffer

*Lactose*
Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (total lactasemangel) eller glucose/galactosemalabsorption.

*Natrium*
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. at det er 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 $C_{max}$ 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 ringe 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 $C_{max}$ med 71% i forhold til 1 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 plasma-koncentrationen 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, og 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 anvendelse af axitinib til gravide kvinder. Baseret på axitinibs farmakologiske egenskaber, kan axitinib være fosterskadende. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt 5.3). Axitinib bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med dette lægemiddel.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og op til 1 uge efter behandlingen.

Amning
Det er ukendt, om axitinib udskilles i human mælk. Virkning på det ammede 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 eller betjene maskiner

Axitinib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der bør dog udvises forsigtighed ved bilkørsel eller betjening af maskiner, hvis patienten oplever svimmelhed eller træthed under behandling med axitinib.

## 4.8 Bivirkninger

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

De hyppigste bivirkninger (≥20%), som ses ved behandling med axitinib er diarré, hypertension, træthed, nedsat appetit, kvalme, vægttab, dysfoni, palmo-plantar erytrodysæstesi (hånd- og fodsyndrom), blødning, hypotyreose, opkastning, proteinuri, hoste og obstipation.

Skema over bivirkninger

Skema 1 viser bivirkninger set i et poolet datasæt for 672 patienter med RCC behandlet med axitinib i kliniske studier (se pkt. 5.1). Bivirkninger, som er blevet identificeret i kliniske studier efter markedsføring, er også inkluderet.

Bivirkninger er anført efter organklasse, hyppighed og grad af alvorlighed.
Hyppighederne 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 forhåndenværende data). Den nuværende database over axitinib er for lille til at påvise sjældne og meget sjældne bivirkninger.

Kategorierne er tildelt på basis af absolutte hyppigheder i de poolede data fra de kliniske studier. Bivirkninger med samme hyppighed er angivet i faldende orden indenfor hver organklasse.

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

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning[a]** | **Alle grader[b] %** | **Grad[b] 3 %** | **Grad[b] 4 %** |
|---|---|---|---|---|---|
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Anæmia | 6,3 | 1,2 | 0,4 |
| | | Trombocytopeni | 1,6 | 0,1 | 0 |
| | | Polycytæmi[c] | 1,5 | 0,1 | 0 |
| | Ikke almindelig | Neutropeni | 0,3 | 0,1 | 0 |
| | | Leukopeni | 0,4 | 0 | 0 |
| Det endokrine system | Meget almindelig | Hypotyreose[c] | 24,6 | 0,3 | 0 |
| | Almindelig | Hypertyreose[c] | 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 syndrom[e] | 0,3 | 0,1 | 0 |
| Øre og labyrint | Almindelig | Tinnitus | 3,1 | 0 | 0 |
| Hjerte | Almindelig | Hjertesvigt[c, d, f] | 1,8 | 0,3 | 0,7 |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Hypertension[g] | 51,2 | 22,0 | 1,0 |
| | | Blødning[c, d, h] | 25,7 | 3,0 | 1,0 |
| | Almindelig | Venøse tromboemboliske hændelser[c, d, i] | 2,8 | 0,9 | 1,2 |
| | | Arterielle tromboemboliske hændelser[c, d, j] | 2,8 | 1,2 | 1,3 |
| | Ikke kendt | Aneurismer og arterielle dissektioner[d] | - | - | - |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget almindelig | Dyspnø[d] | 17,1 | 3,6 | 0,6 |
| | | Hoste | 20,4 | 0,6 | 0 |
| | | Dysfoni | 32,7 | 0 | 0,1 |
| | Almindelig | Orofaryngeal 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 |

| Systemorganklasse | Hyppighed | Bivirkning[a] | Alle grader[b] % | Grad[b] 3 % | Grad[b] 4 % |
|---|---|---|---|---|---|
| | Almindelig | Øvre abdominale smerter | 9,4 | 0,9 | 0 |
| | | Flatulens | 4,5 | 0 | 0 |
| | | Hæmorider | 3,3 | 0 | 0 |
| | | Glossodyni | 2,8 | 0 | 0 |
| | | Gastrointestinal perforation og fistler[c, k] | 1,9 | 0,9 | 0,3 |
| Lever og galdeveje | Almindelig | Hyperbilirubinæmi<br>Cholecystitis[n] | 1,3<br>1,0 | 0,1<br>0,6 | 0,1<br>0,1 |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Palmo-plantar erytrodysæstesi (hånd-og fodsyndrom) | 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 |
| | | Ekstremitetssmerter | 14,1 | 1,0 | 0,3 |
| | Almindelig | Myalgi | 8,2 | 0,6 | 0,1 |
| Nyrer og urinveje | Meget almindelig | Proteinuri[l] | 21,1 | 4,8 | 0,1 |
| | Almindelig | Nyresvigt[m] | 1,6 | 0,9 | 0,1 |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Meget almindelig | Træthed | 45,1 | 10,6 | 0,3 |
| | | Asteni[d] | 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 alanin-aminotransferase | 6,5 | 1,2 | 0 |
| | | Stigning i amylase | 3,4 | 0,6 | 0,4 |
| | | Stigning i aspartat-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] Bivirkningerne er anført efter behandlingsrelateret hyppighed uanset årsag

[b] *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, version 3.0

[c] Se beskrivelse af udvalgte bivirkninger i punktet herunder

[d] Dødelige tilfælde (Grad 5) er set

[e] Inklusive leukoencefalopati

[f] Inklusive hjertesvigt, kronisk venstresidig hjerteinsufficiens, kardiopulmonalt svigt, nedsat uddrivningfraktion, venstre ventrikeldysfunktion og højre ventrikelsvigt

[g] Inklusive accelereret hypertension, blodtryksstigning, hypertension og hypertensiv krise

[h] Inklusive forlængelse af aktiveret partiel tromboplastin-tid, anal blødning, arteriel blødning, blod i urinen, blødning i centralnervesystemet, hjerneblødning, forlænget koagulationstid, konjunktival blødning, kontusion, hæmoragisk diarré, dysfunktionel uterinblødning, epistaxis, gastrisk blødning, gastrointestinal blødning, gingival blødning, hæmatemese, hæmatokesi, nedsat hæmatokrit, hæmatom, hæmaturi, nedsat hæmoglobin, hæmoptyse, blødning, blødning i koronararterie, blødning i urinvejen, hæmorideblødning, hæmostase, øget tendens til blå mærker, stigning i INR (*international normalised ratio*), nedre gastrointestinal blødning, melæna, petekkier, faryngealblødning, forlænget protrombintid, pulmonal blødning, purpura, rektalblødning, nedsat antal røde blodlegemer, renalblødning, skleralblødning, skrotal hæmatocele, milthæmatom, splinthæmoragi, subaraknoidalblødning, tungeblødning, øvre gastrointestinal blødning og vaginal blødning.

[i] Inklusive Budd-Chiari's syndrom, dyb venetrombose, vena jugularis trombose, bækkenvenetrombose, lungeemboli, retinalveneokklusion, retinalvenetrombose, vena subclavia trombose, venøs trombose og trombose i ekstremitetvene

[j] Inklusive akut myokardieinfarkt, emboli, myokardieinfarkt, retinalarterieokklusion og transitorisk cerebral iskæmi
[k] Gastrointestinal perforation og fistler inkluderer følgende termer: abdominal absces, anal absces, anal fistel, fistel, gastrointestinal anastomose lækage, gastrointestinal perforation, tyktarmsperforation, øsofagobronkial fistel og peritonitis
[l] Proteinuri inkluderer følgende termer: protein i urinen, protein til stede i urinen og proteinuri
[m] Inklusive akut nyresvigt
[n] Cholecystitis inkluderer akut cholecystitis, cholecystitis, infektiøs cholecystitis

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

*Hjertesvigt* (se pkt. 4.4)
I et kontrolleret klinisk studie med axitinib (N = 359) til behandling af patienter med RCC blev der rapporteret tilfælde af hjertesvigt hos 1,7 % af patienterne, der fik axitinib, herunder hjertesvigt (0,6 %), kardiopulmonalt svigt (0,6%), venstre ventrikeldysfunktion (0,3 %) og højre ventrikelsvigt (0,3 %). Grad 4 hjertesvigt blev rapporteret hos 0,6 % af patienterne, der fik axitinib. Dødeligt hjertesvigt blev rapporteret hos 0,6 % af patienterne, der fik axitinib.

I studier med axitinib givet som monoterapi (N = 672) 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) hos 1,8 % af patienterne, der fik axitinib. Grad 3/4 hjertesvigt blev rapporteret hos 1,0 % af patienterne, og dødeligt hjertesvigt blev rapporteret hos 0,3 % af patienterne, der fik axitinib.

*Thyroideadysfunktion* (se pkt. 4.4)
I et klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC, så man hypotyreose hos 20,9% af patienterne og hypertyreose hos 1,1% af patienterne. Stigning i thyreoidea-stimulerende hormon (TSH) blev set som bivirkning hos 5,3% af patienterne i behandling med axitinib. Ved rutinemæssige laboratorieundersøgelser sås stigninger i TSH til ≥10 µU/ml hos 32,2% af de axitinib-behandlede patienter, som havde TSH <5 µU/ml før behandlingsstart.

I poolede kliniske studier med axitinib (N = 672) til behandling af RCC blev der rapporteret hypotyreose hos 24,6% af de patienter, der fik axitinib, og hypertyreose hos 1,6% af de patienter, 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, herunder lungeemboli (2,2%), retinalveneokklusion (trombose) (0,6%) og dyb venetrombose (0,6%). Grad 3/4 venøse tromboemboliske hændelse blev rapporteret hos 3,1% af patienterne i behandling med axitinib. Dødelig lungeemboli blev set hos 1 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 hændelser blev rapporteret hos 0,9%, grad 4 hos 1,2% og dødelige venøse tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos 0,1% af de patienter, der fik axitinib.

*Arterielle tromboemboliske 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 de patienter,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. Et letalt akut myokardieinfarkt og et cerebrovaskulært tilfælde blev hver især rapporteret hos 1 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.

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 hændelser blev rapporteret hos 1,2%, grad 4 hos 1,3% og dødelige arterielle 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 klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC, så man polycytæmi hos 1,4% af patienterne. Ved rutinemæssige laboratorieundersøgelser fandt man hæmoglobinniveauer over det normale hos 9,7% af patienterne i behandling med 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 i behandling med 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 i behandling med 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 bivirkninger blev rapporteret hos 3%, grad 4 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 klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC sås hændelser med gastrointestinal perforation hos 1,7% af patienterne i behandling med 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

## 4.9 Overdosering

Der er ingen specifik antidot for overdosering med axitinib.

I et klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC, fik 1 patient uforvarende en dosis på 20 mg 2 gange dagligt i 4 dage og oplevede svimmelhed (grad 1).

I et klinisk dosis-respons studie med axitinib observerede man hos forsøgspersoner, der modtog startdoser på 10 mg eller 20 mg 2 gange dagligt, bivirkninger omfattende hypertension, kramper i forbindelse med hypertension og dødelig hæmoptyse. mg

Ved mistanke om overdoseringer bør behandlingen ophøre og understøttende behandling iværksættes.

# 5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

## 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme
Axitinib er en potent og selektiv hæmmer af VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Receptorerne (VEGFR1, VEGFR2 og VEGF3). Disse receptorer er involveret i den patologiske angiogenese, tumorvækst og metastatisk cancerprogression. Det er blevet vist, at axitinib er en potent hæmmer af endotelcellers proliferation og –overlevelse, der medieres via VEGF. 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 cytokin-holdige 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 interferon-alfa), 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, progressionsfri overlevelse (se skema 2 og figur 1, 2 og 3). Forlængelsen af den mediane progressionfri overlevelse 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 samlet overlevelse mellem armene i den samlede population eller i undergrupperne afhængigt af tidligere behandling.

**Skema 2. Effekt**

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

CI = 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.

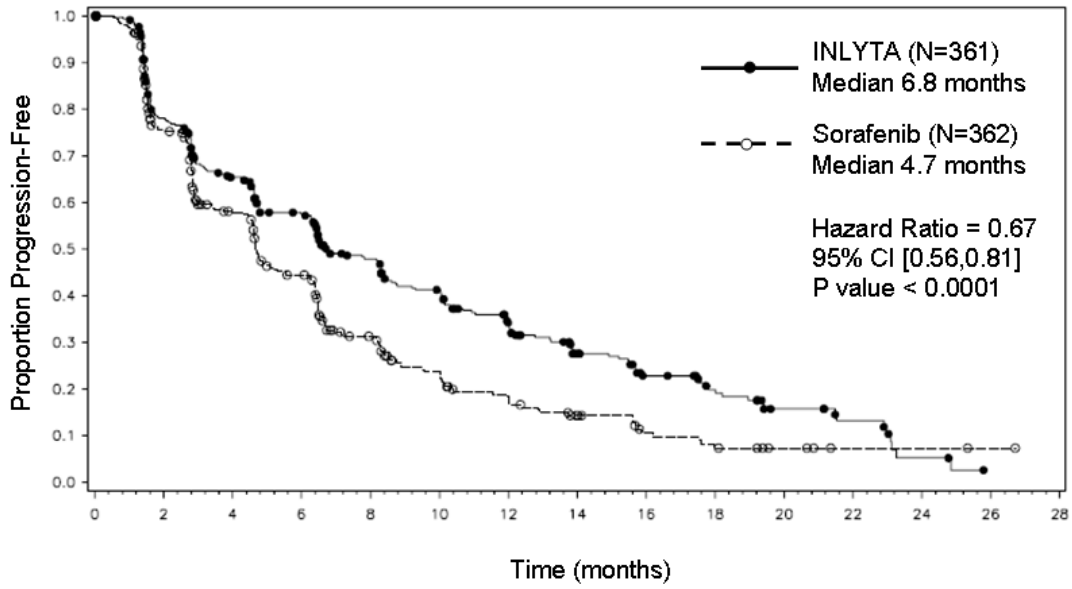
f. Risiko-ratio bruges for ORR. En risiko-ratio >1 indikerer større sandsynlighed for response i axitinib-armen; En risiko-ratio <1 indikerer større sandsynlighed for response i sorafenib-armen.

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

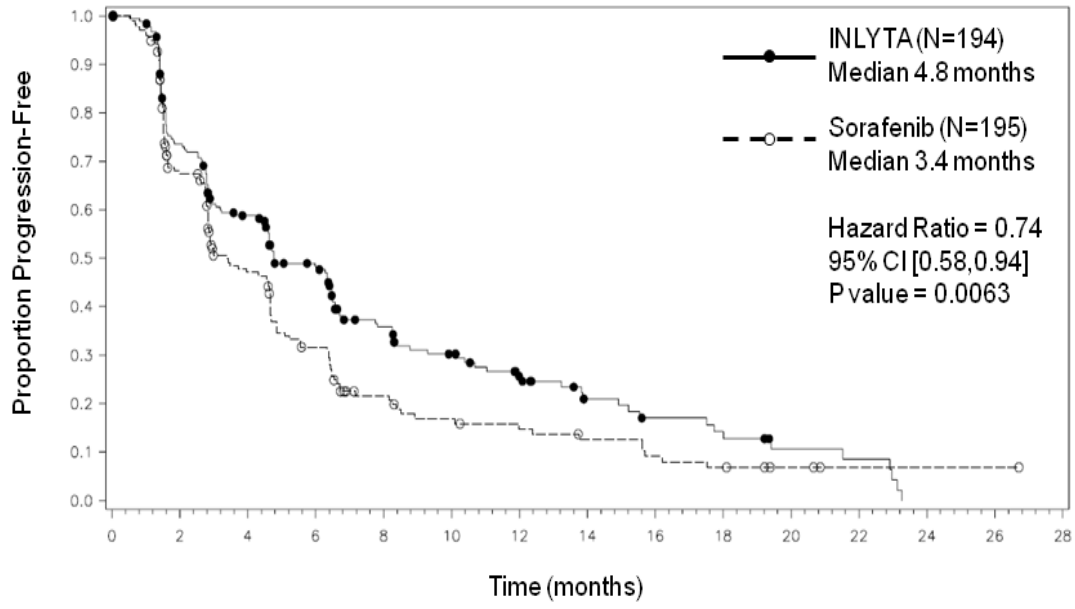
h. Én-sidet p-værdi fra en log-rank test af behandling stratificeret efter ECOG performance status

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

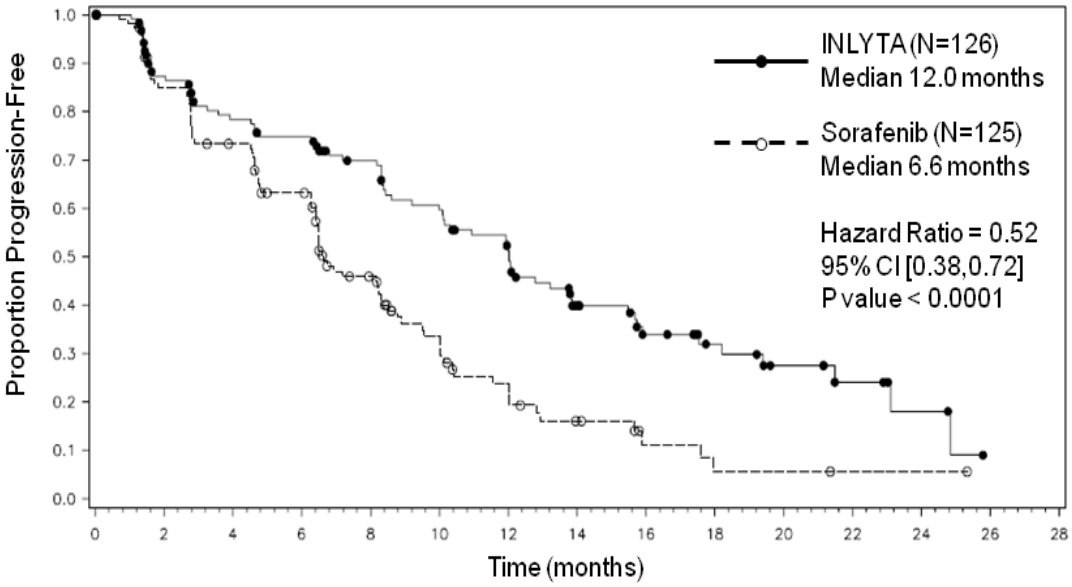
**Figur 1 Kaplan-Meier kurve over progressionsfri overlevelse udfra uafhængig vurdering i den samlede population.**




**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 $T_{max}$ 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 $C_{max}$ 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 $\alpha_1$-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 under 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 normal grænse 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 Prækliniske 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 mikrog/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 eksponerings niveauer.

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 toksicitets-undersøgelser i unge dyr med henblik på pædiatriske patienter.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne
Mikrokrystallinsk cellulose
Lactosemonohydrat
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Tabletfilmovertræk
Hypromellose 2910 (15 mPa·s)
Titandioxid (E171)
Lactosemonohydrat
Triacetin (E1518)
Rød jernoxid (E172)

### 6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

3 år.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Inlyta 1 mg filmovertrukken tablet
Aluminium/aluminiums blister indeholdende 14 filmovertrukne tabletter. Hver pakning indeholder 28 eller 56 filmovertrukne tabletter.

HDPE beholder med silicagel tørrekapsel og polypropylenlåg indeholdende 180 filmovertrukne tabletter.

Inlyta 3 mg filmovertrukken tablet
Aluminium/aluminiums blister indeholdende 14 filmovertrukne tabletter. Hver pakning indeholder 28 eller 56 filmovertrukne tabletter.

HDPE beholder med silicagel tørrekapsel og polypropylenlåg indeholdende 60 filmovertrukne tabletter.

Inlyta 5 mg filmovertrukken tablet
Aluminium/aluminiums blister indeholdende 14 filmovertrukne tabletter. Hver pakning indeholder 28 eller 56 filmovertrukne tabletter.

HDPE beholder med silicagel tørrekapsel og polypropylenlåg indeholdende 60 filmovertrukne tabletter.

Inlyta 7 mg filmovertrukken tablet
Aluminium/aluminiums blister indeholdende 14 filmovertrukne tabletter. Hver pakning indeholder 28 eller 56 filmovertrukne tabletter.

HDPE beholder med silicagel tørrekapsel og polypropylenlåg indeholdende 60 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### 6.6 Regler for bortskaffelse

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

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Inlyta 1 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/12/777/001
EU/1/12/777/002
EU/1/12/777/003

Inlyta 3 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/12/777/007
EU/1/12/777/008
EU/1/12/777/009

Inlyta 5 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/12/777/004
EU/1/12/777/005
EU/1/12/777/006

Inlyta 7 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/12/777/010
EU/1/12/777/011
EU/1/12/777/012

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 3. september 2012
Dato for seneste fornyelse: 22. maj 2017

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

29. juli 2021

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.