

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axitinib STADA 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Axitinib STADA 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Axitinib STADA 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Axitinib STADA 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Axitinib STADA 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg aksitiniibi.

Axitinib STADA 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg aksitiniibi.

Axitinib STADA 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg aksitiniibi.

Axitinib STADA 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7 mg aksitiniibi.

INN. *Axitinibum*

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Axitinib STADA 1 mg õhukese polümeerikattega tablett
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 33 mg laktoosmonohüdraati.

Axitinib STADA 3 mg õhukese polümeerikattega tablett
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 99 mg laktoosmonohüdraati.

Axitinib STADA 5 mg õhukese polümeerikattega tablett
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 166 mg laktoosmonohüdraati.

Axitinib STADA 7 mg õhukese polümeerikattega tablett
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 232 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Axitinib STADA 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Punane ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga ligikaudu 6 mm, mille ühel küljel on pimestruktuur „A7TI“ ja teisel küljel „1“.

Axitinib STADA 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Punane ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, pikkusega ligikaudu 12 mm ja laiusega ligikaudu 7 mm, mille ühel küljel on pimestruktuur „A7TI“ ja teisel küljel „3“.

Axitinib STADA 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, pikkusega ligikaudu 15 mm ja laiusega ligikaudu 8 mm, mille ühel küljel on pimetrukis „A7TI“ ja teisel küljel „5“.

Axitinib STADA 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, pikkusega ligikaudu 17 mm ja laiusega ligikaudu 9 mm, mille ühel küljel on pimetrukis „A7TI“ ja teisel küljel „7“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi ravi täiskasvanutel, kellel eelnev ravi sunitiniibi või tsütokiinidega ei ole andnud tulemusi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Axitinib STADA'ga peab läbi viima vähivastaste ravimite kasutamise kogemusega arst.

Annustamine

Soovitav aksitiniibi annus on 5 mg kaks korda ööpäevas.

Ravi tuleb jätkata seni, kuni saavutatakse kliiniline kasu või kuni ilmneb talumatu toksilisus, mida ei saa kontrolli alla teiste ravimite või annuse kohandamisega.

Kui patsient oksendab või jääb annus vahele, ei tohi lisaannust võtta. Järgmine annus tuleb võtta ettenähtud ajal.

Annuse kohandamine

Annuse suurendamist või vähendamist soovitatakse individuaalse ohutuse ja taluvuse alusel.

Patsientidel, kes taluvad aksitiniibi algannust 5 mg kaks korda ööpäevas ilma kõrvaltoimeteta, mis on suuremad kui aste 2 [st ilma tõsiste kõrvaltoimeteta, CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versiooni 3.0 kohaselt] kahel järjestikusel nädalal, võib annust suurendada kuni 7 mg kaks korda ööpäevas juhul, välja arvatud kui patsiendi vererõhk ei ole kõrgem kui 150/90 mmHg või kui patsient saab hüpertensioonivastast ravi. Seejärel võib samade kriteeriumite alusel suurendada annust maksimaalselt 10 mg kaks korda ööpäevas nendel patsientidel, kes taluvad aksitiniibi annust 7 mg kaks korda ööpäevas.

Mõne kõrvaltoime ravimine võib vajada aksitiniibiga ravi ajutist või püsivat lõpetamist ja/või annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Kui annuse vähendamine on vajalik, võib annust vähendada kuni 3 mg kaks korda ööpäevas ja edasi kuni 2 mg kaks korda ööpäevas.

Annust ei pea kohandama patsiendi vanuse, rassi, soo ega kehakaalu alusel.

Koosmanustamine tugevate CYP3A4/5 inhibiitoritega

Aksitiniibi ja tugevate CYP3A4/5 inhibiitorite koosmanustamine võib suurendada aksitiniibi plasmakontsentratsioone (vt lõik 4.5). Soovitav on valida teine sarnase toimega ravim, millel puudub või on minimaalne CYP3A4/5 inhibeeriv toime.

Kuigi ei ole uuritud aksitiniibi annuse kohandamist tugevaid CYP3A4/5 inhibiitoreid saavatel patsientidel, on soovitatav tugevate CYP3A4/5 inhibiitorite koosmanustamisel vähendada aksitiniibi annust ligikaudu poole võrra (nt algannuse 5 mg kaks korda ööpäevas võib vähendada 2 mg kaks korda ööpäevas). Mõne kõrvaltoime ravi võib vajada aksitiniibiga ravi ajutist või püsivat lõpetamist (vt lõik 4.4). Kui tugeva inhibiitori koosmanustamine lõpetatakse, tuleb kaaluda aksitiniibi sellise

annuse taaskasutamist, mis eelnes tugeva CYP3A4/5 inhibiitori kasutamisele (vt lõik 4.5).

Koosmanustamine tugevate CYP3A4/5 indutseerijatega

Aksitiniibi koosmanustamine tugevate CYP3A4/5 indutseerijatega võib vähendada aksitiniibi plasmakontsentratsioone (vt lõik 4.5). Soovitatav on valida teine sarnase toimega ravim, millel puudub või on minimaalne CYP3A4/5 indutseeriv toime.

Kuigi ei ole uuritud aksitiniibi annuse kohandamist tugevaid CYP3A4/5 indutseerijaid saavatel patsientidel, on soovitatav tugevate CYP3A4/5 indutseerijatega koosmanustamisel järk-järgult suurendada aksitiniibi annust. On teatatud, et suure annuse CYP3A4/5 indutseerijate manustamisel on saavutatud maksimaalne induktsioon ühe nädala jooksul. Kui suurendatakse aksitiniibi annust, tuleb patsienti hoolikalt jälgida võimaliku toksilisuse suhtes. Mõne kõrvaltoime ravi võib vajada aksitiniibiga ravi ajutist või püsivat lõpetamist ja/või annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Kui tugeva indutseerijaga koosmanustamine lõpetatakse, tuleb kaaluda aksitiniibi sellise annuse taaskasutamist, mis eelnes tugeva CYP3A4/5 indutseerija kasutamisele (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 aastat)

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed aksitiniibiga ravi kohta patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) patsientidel ei ole vaja aksitiniibi annust kohandada. Aksitiniibi annuse vähendamine on soovitatav mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass B) (nt algannus 5 mg kaks korda ööpäevas vähendada 2 mg kaks korda ööpäevas). Aksitiniibi ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass C) ja seetõttu ei tohi nendel patsientidel seda kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Axitinib STADA ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel alla 18 aasta ei ole hinnatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Aksitiniib on suukaudseks manustamiseks. Tablette tuleb võtta suu kaudu kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunnise vahega kas toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Need tuleb neelata tervelt koos klaasitäie veega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus aksitiniibi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Allpool kirjeldatud spetsiifilisi kõrvaltoimeid tuleb jälgida enne ja perioodiliselt ravi ajal aksitiniibiga.

Südamepuudulikkuse juhud

Kliinilistes uuringutes aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel teatati südamepuudulikkuse juhtudest (sealhulgas südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, kardiopulmonaalne puudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon, vähenenud väljutusfraktsioon ja parema vatsakese puudulikkus) (vt lõik 4.8).

Südamepuudulikkuse nähtusid või sümptomeid tuleb aksitiniibiga ravi kestel perioodiliselt jälgida. Südamepuudulikkuse ravimiseks võib olla vajalik aksitiniibiga ravi ajutine katkestamine või alaline lõpetamine ja/või annuse vähendamine.

Hüpertensioon

Kliinilistes uuringutes aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel teatati väga sageli hüpertensioonist (vt lõik 4.8).

Kontrolliga kliinilises uuringus oli mediaanne hüpertensiooni (süstoolne rõhk > 150 mmHg või diastoolne rõhk >100 mmHg) algusaeg esimese kuu jooksul pärast ravi alustamist aksitiniibiga ja vererõhu tõus oli jälgitav juba 4. päeval pärast ravi algust aksitiniibiga.

Vererõhk peab enne ravi alustamist aksitiniibiga olema kontrolli all. Patsiente tuleb hüpertensiooni suhtes jälgida ja vajaduse korral kasutada antihüpertensiivset ravi. Kui hüpertensioon püsib hoolimata antihüpertensiivsete ravimite kasutamisest, tuleb aksitiniibi annust vähendada. Kui patsiendil areneb raske hüpertensioon, tuleb ravi aksitiniibiga ajutiselt katkestada ja alustada uuesti väiksema annusega, kui patsient on normotensiivne. Kui ravi aksitiniibiga katkestatakse, tuleb antihüpertensiivset ravi saavaid patsiente jälgida hüpertensiooni tekke suhtes (vt lõik 4.2).

Raske või püsiva arteriaalse hüpertensiooni ning sümptomite puhul, mis viitavad pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomile (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (vt allpool), tuleb kaaluda diagnostilist aju magnetresonantstomograafiat (MRT).

Kilpnäärme funktsiooni häired

Kliinilistes uuringutes teatati aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel sageli hüpötüreoidismi ja vähemal määral hüpertüreoidismi juhtudest (vt lõik 4.8).

Kilpnäärme funktsiooni tuleb ravi ajal aksitiniibiga jälgida enne ravi algust ja hiljem perioodiliselt. Hüpo- või hüpertüreoidismi tuleb ravida meditsiini tavapraktika kohaselt, et säilitada eutüreoidne seisund.

Arteriaalse emboolia ja tromboosi juhud

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on täheldatud arteriaalse emboolia ja tromboosi juhte (sealhulgas mööduv isheemiaatakk, müokardiinfarkt, ajuinsult ja silma võrkkesta arteri oklusioon) (vt lõik 4.8).

Aksitiniibi tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esineb nende seisundite tekkeoht või neil on juba neid seisundeid esinenud. Aksitiniibi ei ole uuritud patsientidel, kellel on eelneva 12 kuu jooksul esinenud embooliat ja tromboosi.

Venoosse emboolia ja tromboosi juhud

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud venoosse emboolia ja tromboosi juhte (sealhulgas kopsuarteri trombemboolia, süvaveenitromboos ja silma võrkkesta veeni oklusioon/tromboos) (vt lõik 4.8).

Aksitiniibi tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esineb nende seisundite tekkeoht või on juba neid seisundeid esinenud. Aksitiniibi ei ole uuritud patsientidel, kellel on eelneva 6 kuu jooksul esinenud venooset embooliat ja tromboosi.

Hemoglobiini või hematokriti väärtuste tõus

Ravi ajal aksitiniibiga võib tekkida hemoglobiini või hematokriti väärtuste tõus (vt lõik 4.8, polütsüteemia). Erütrotsüütide osakaalu suurenemine võib suurendada emboolia ja tromboosi ohtu.

Hemoglobiini ja hematokriti väärtusi tuleb ravi ajal aksitiniibiga jälgida enne ravi algust ja hiljem perioodiliselt. Kui hemoglobiin ja hematokriti väärtused tõusevad üle normväärtuse, tuleb patsiente ravida meditsiini tavapraktika kohaselt, et langetada hemoglobiin ja hematokrit rahuldava tasemeni.

Hemorraagia

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud hemorraagia juhtudest (vt lõik 4.8).

Aksitiniibi ei ole uuritud patsientidel, kellel on ravimata ajumetastaaside või hiljutise aktiivse gastrointestinaalse veritsuse tunnused, ning seda ei tohi neil kasutada. Kui veritsus nõuab meditsiinilist sekkumist, tuleb ravi aksitiniibiga ajutiselt katkestada.

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne Axitinib STADA kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Seedetrakti perforatsioon ja fistuli moodustumine

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud seedetrakti perforatsioonist ja fistulite tekkimisest (vt lõik 4.8).

Seedetrakti perforatsiooni või fistuli sümptomeid tuleb ravi ajal aksitiniibiga perioodiliselt jälgida.

Haavade paranemisega seotud tüsistused

Ametlikke uuringuid aksitiniibi toimest haavade paranemisele ei ole tehtud.

Ravi aksitiniibiga tuleb katkestada vähemalt 24 tundi enne plaanilist operatsiooni. Aksitiniibravi jätkamise otsus operatsiooni järel peab põhinema haavade paranemise adekvaatsel kliinilisel hinnangul.

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud PRES-ist (vt lõik 4.8).

PRES on neuroloogiline häire, mis võib avalduda peavalu, krampide, letargia, segasuse, pimedaksjäämise ning teiste visuaalsete ja neuroloogiliste häiretena. Esineda võib kerge kuni raske hüpertensioon. PRES-i diagnoosi kinnitamiseks on vajalik magnetresonantsuuring. PRES-i sümptomitega patsientidel tuleb kas ajutiselt või püsivalt lõpetada ravi aksitiniibiga. Aksitiniibiga ravi taasalustamise ohtus nendel patsientidel, kellel on varem esinenud PRES-i, ei ole teada.

Proteinuuria

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud proteinuuriast, sealhulgas 3. ja 4. raskusastmes (vt lõik 4.8).

Proteinuuria esinemist on soovitatav ravi ajal aksitiniibiga jälgida enne ravi algust ja hiljem perioodiliselt. Patsientidel, kellel tekib mõõdukas kuni raske proteinuuria, tuleb vähendada annust või ajutiselt katkestada ravi aksitiniibiga (vt lõik 4.2). Ravi aksitiniibiga tuleb katkestada, kui patsiendil tekib nefrootiline sündroom.

Maksaga seonduvad kõrvaltoimed

Kontrolliga kliinilises uuringus on kirjeldatud aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel maksaga seonduvaid kõrvaltoimeid. Sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse ja vere bilirubiinisisalduse suurenemine (vt lõik 4.8). Samaaegset ALAT [> 3 korda üle normi ülemise piiri (ULN) aktiivsuse] ja bilirubiinisisalduse (> 2 korda ULN) suurenemist ei ole täheldatud.

Annuse kohandamise kliinilises uuringus täheldati ühel patsiendil, kellele manustati aksitiniibi algannuses 20 mg kaks korda ööpäevas (neljakordne soovitatav algannus), samaaegset ALAT-i (12 korda ULN) aktiivsuse ja bilirubiinisisalduse (2,3 korda ULN) suurenemist, mida loeti ravimiga seotud maksatoksilisuseks.

Maksafunktsioonide teste tuleb ravi ajal aksitiniibiga jälgida enne ravi algust ja hiljem perioodiliselt.

Maksakahjustus

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes leiti, et aksitiniibi sisaldus plasmas mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass B) oli kaks korda suurem, kui normaalse maksafunktsiooniga isikutel. Mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) patsientidel soovitatakse aksitiniibi annust vähendada (vt lõik 4.2).

Aksitiniibi ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass C) ja seetõttu ei tohi seda sellel patsiendirühmal kasutada.

Eakad (≥ 65 aasta) ja rass

Aksitiniibi kontrolliga kliinilises uuringus oli 34% aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest vanuses ≥ 65 aastat. Enamik patsientidest olid valgest rassist (77%) või asiaadid (21%). Kuigi ei saa välistada vanematel patsientidel ja asiaatidel suuremat kõrvaltoimete tekkimise riski, ei esinenud ≥ 65 -aastaste ja nooremate ning valgest rassist ja asiaatidest patsientide vahel üldiselt suuri erinevusi aksitiniibi ohutuses ning efektiivsuses.

Patsiendi vanuse ja rassi alusel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Abiained

Laktoos

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro andmed viitavad, et aksitiniib metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4/5 ning vähemal määral CYP1A2, CYP2C19 ja uridiindifosfaat-glükuronosüül-transferaas (UGT) 1A1 kaudu.

CYP3A4/5 inhibiitorid

CYP3A4/5 tugev inhibiitor ketokonasool, mida manustati 400 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul, suurendas tervetel vabatahtlikel 5 mg suukaudse aksitiniibi keskmist kõveraallust pindala (AUC) 2 korda ja C_{max} suurenes 1,5 korda. Aksitiniibi koosmanustamine CYP3A4/5 tugevate inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, erütromütsiin, atasanaviir, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir ja telitromütsiin) võib suurendada aksitiniibi plasmakontsentratsiooni.

Ka greipfruit võib suurendada aksitiniibi plasmakontsentratsioone. Soovitatav on valida selline ravim, millel puudub või on minimaalne CYP3A4/5 inhibeeriv toime. Kui tugeva CYP3A4/5 inhibiitori koosmanustamine on vajalik, tuleb aksitiniibi annust kohandada (vt lõik 4.2).

CYP1A2 ja CYP2C19 inhibiitorid

CYP1A2 ja CYP2C19 moodustavad väiksema osa ($< 10\%$) aksitiniibi metabolismist. Nende isoensüümide tugevate inhibeerijate toimet aksitiniibi farmakokineetikale ei ole uuritud. Nende isoensüümide tugevaid inhibiitoreid kasutavad patsiendid peavad olema ettevaatlikud, sest esineb oht aksitiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemiseks.

CYP3A4/5 indutseerijad

CYP3A4/5 tugev indutseerija rifampitsiin, mida manustati 600 mg üks kord ööpäevas 9 päeva jooksul, vähendas tervetel vabatahtlikel 5 mg ühekordse suukaudse annuse aksitiniibi keskmist AUC-d 79% ja C_{max} vähenes 71%.

Aksitiniibi koosmanustamine CYP3A4/5 tugevate indutseerijatega (nt rifampitsiin, deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifabutiin, rifapentiin, fenobarbitaal ja *Hypericum perforatum* [naistepuna]) võib vähendada aksitiniibi plasmakontsentratsiooni. Soovitatav on valida selline ravim, millel puudub või on minimaalne CYP3A4/5 indutseeriv toime. Kui tugeva CYP3A4/5 indutseerija koosmanustamine on vajalik, tuleb aksitiniibi annust kohandada (vt lõik 4.2).

CYP ja UGT inhibeerimise ning indutseerimise *in vitro* uuringud

In vitro uuringud näitasid, et aksitiniib ei inhibeeri CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ega UGT1A1 terapeutiliste plasmakontsentratsioonide juures.

In vitro uuringud näitasid, et aksitiniibil on CYP1A2 inhibeeriv toime. Seetõttu võib aksitiniibi koosmanustamisel CYP1A2 substraatidega suureneada CYP1A2 substraatide (nt teofülliin) plasmakontsentratsioon.

In vitro uuringud näitasid, et aksitiniibil on CYP2C8 inhibeeriv toime. Kuid aksitiniibi koosmanustamine CYP2C8 substraadi paklitakseeliga ei suurendanud paklitakseeli plasmakontsentratsioone kaugelearenenud vähiga patsientidel, viidates CYP2C8 kliiniliselt olulise inhibeerimise puudumisele.

Inimese maksarakkude *in vitro* uuringud näitasid samuti, et aksitiniib ei indutseeri CYP1A1, CYP1A2 ega CYP3A4/5. Seepärast ei tohiks aksitiniibi koosmanustamine CYP1A1, CYP1A2 või CYP3A4/5 substraatidega plasmakontsentratsiooni *in vivo* vähendada.

In vitro uuringud P-glükoproteiiniga

In vitro uuringud näitasid, et aksitiniib inhibeeri P-glükoproteiini. Kuid aksitiniib ei tohiks P-glükoproteiini terapeutiliste plasmakontsentratsioonide juures inhibeeri. Seega ei peaks aksitiniibi koosmanustamine suurendama digoksiini või teiste P-glükoproteiini substraatide plasmakontsentratsioone *in vivo*.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed aksitiniibi kasutamisest rasedatel. Arvestades aksitiniibi farmakoloogilisi omadusi, võib selle manustamine rasedatele põhjustada kahju lootele. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas väärarenguid (vt lõik 5.3). Aksitiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise seisund nõuab ravi selle ravimpreparaadiga.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni nädal pärast ravi kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Ei ole teada, kas aksitiniib eritub rinnapiima. Ohtu imikule ei saa välistada. Aksitiniibi ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Mittekliiniliste tulemuste alusel on aksitiniibil inimese reproduktiivset funktsiooni ja fertiilsust kahjustav toime (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Aksitiniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal võivad nad kogeda selliseid toimeid nagu peeringlus ja/või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lõigus 4.4 on käsitletud üksikasjalikumalt järgmisi riske, sealhulgas sobivaid rakendatavaid meetmeid: südamepuudulikkuse juhud, hüpertensioon, kilpnäärme funktsiooni häired, arteriaalse trombemboolia juhud, venoosse trombemboolia juhud, hemoglobiini või hematokriti väärtuste tõus, hemorraagia, seedetrakti perforatsioon ja fistuli moodustumine, haavade paranemisega seotud tüsistused, PRES, proteinuuria ja maksaensüümide aktiivuse suurenemine.

Enamlevinud ($\geq 20\%$) kõrvaltoimed pärast ravi aksitiniibiga olid kõhulahtisus, hüpertensioon, väsimus, vähenenud söögiisu, iiveldus, kehakaalu vähenemine, düsfoonia, palmoplantaarne erütrodüsesteesia (käe-jala) sündroom, hemorraagia, hüpotüreoidism, oksendamine, proteinuuria, köha ja kõhukinnisus.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed 672 patsiendi koondandmete kogumi järgi neerurakk-kartsinoomiga patsientide kohta, keda raviti aksitiniibiga (vt lõik 5.1). Need hõlmavad ka turuletulekujärgselt kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa, esinemissageduse ja raskusastmete alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Praegune aksitiniibi ohutuse andmebaas on liiga väike selleks, et tuvastada harva ja väga harva esinevad kõrvaltoimed.

Kategooriad on määratud kliinilistes uuringutes saadud absoluutsetele esinemissageduste koondandmetele põhinedes. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Neerurakk-kartsinoomi uuringutes teatatud kõrvaltoimed aksitiniibiga ravitud patsientidel (N = 672)

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed ^a	Kõik astmed ^b %	Aste 3 ^b %	Aste 4 ^b %
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia	6,3	1,2	0,4
		Trombotsütopeenia	1,6	0,1	0
		Polütsüteemia ^c	1,5	0,1	0
	Aeg-ajalt	Neutropeenia	0,3	0,1	0
		Leukopeenia	0,4	0	0
Endokriinsüsteemi häired	Väga sage	Hüpotüreoidism ^c	24,6	0,3	0
	Sage	Hüpertüreoidism ^c	1,6	0,1	0,1
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine	39,0	3,6	0,3
	Sage	Dehüdratsioon	6,7	3,1	0,3
		Hüperkaleemia	2,7	1,2	0,1
		Hüperkaltseemia	2,2	0,1	0,3
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu	16,2	0,7	0
		Maitsetundlikkuse häired	11,5	0	0
	Sage	Pearinglus	9,1	0,6	0
	Aeg-ajalt	Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom ^c	0,3	0,1	0
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Tinnitus	3,1	0	0
Südame häired	Sage	Südamepuudulikkuse juhud ^{c, d, f}	1,8	0,3	0,7
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon ^g	51,2	22,0	1,0
		Hemorraagia ^{c, d, h}	25,7	3,0	1,0
	Sage	Venoosse emboolia ja tromboosi	2,8	0,9	1,2

		juhud ^{c,d,i}			
		Arteriaalse emboolia ja tromboosi juhud ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
	Teadmata	Aneurüsmid ja arteridisseksioonid	-	-	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Düspnoe ^d	17,1	3,6	0,6
		Köha	20,4	0,6	0
		Düsfoonia	32,7	0	0,1
	Sage	Orofarügeaalne valu	7,4	0	0
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus	55,4	10,1	0,1
		Oksendamine	23,7	2,7	0,1
		Iiveldus	33,0	2,2	0,1
		Kõhuvalu	14,7	2,5	0,3
		Kõhukinnisus	20,2	1,0	0
		Stomatiit	15,5	1,8	0
		Düspepsia	11,2	0,1	0
	Sage	Valu ülakõhus	9,4	0,9	0
		Meteorism	4,5	0	0
		Hemorroidid	3,3	0	0
		Keelevalu	2,8	0	0
		Seedetrakti perforatsioon ja fistul ^{c,k}	1,9	0,9	0,3
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hüperbilirubineemia	1,3	0,1	0,1
		Koletsüstiit ⁿ	1,0	0,6	0,1
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Palmoplantaarne erütrodüsdeesia (käe- jala sündroom)	32,1	7,6	0
		Lööve	14,3	0,1	0
		Naha kuivus	10,1	0,1	0
	Sage	Sügelus	6,0	0	0
		Erüteem	3,7	0	0
		Alopeetsia	5,7	0	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia	17,7	1,9	0,3
		Jäsemevalu	14,1	1,0	0,3
	Sage	Müalgia	8,2	0,6	0,1
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Proteинуuria ^l	21,1	4,8	0,1
	Sage	Neerupuudulikkus ^m	1,6	0,9	0,1
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	45,1	10,6	0,3
		Asteenia ^d	13,8	2,8	0,3
		Limaskesta põletik	13,7	1,0	0
Uuringud	Väga sage	Kehakaalu langus	32,7	4,9	0
	Sage	Lipaasi aktiivsuse suurenemine	3,7	0,7	0,7
		Alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine	6,5	1,2	0
		Amülaasi aktiivsuse suurenemine	3,4	0,6	0,4
		Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	6,1	1,0	0
		Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	4,8	0,3	0
		Kreatiniinisalduse suurenemine	5,7	0,4	0

		Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine	7,9	0	0
--	--	--	-----	---	---

^a Ravi ajal tekkinud kõrvaltoimed on esitatud esinemissageduse järgi kõikidel põhjustel.

^b Riikliku Vähiinstituudi CTCAE, versioon 3.0

^c Vt valitud kõrvaltoimete kirjelduste lõiku.

^d On täheldatud surmaga lõppenud (aste 5) juhte.

^e Sealhulgas leukoentsefalopaatia.

^f Sealhulgas südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, kardiopulmonaalne puudulikkus, väljutusfraktsiooni langus, vasaku vatsakese funktsioonihäire ja parema vatsakese funktsioonihäire.

^g Sealhulgas maliigne hüpertensioon, vererõhu tõus, hüpertensioon ja hüpertensiivne kriis.

^h Sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, anaalne verejooks, arteriaalne verejooks, vere sisaldumine uriinis, kesknärvisüsteemi verejooks, ajuverejooks, hüübimisaja pikenemine, konjunktiivverejooks, põrutus, verine kõhulahtisus, düsfunktsionaalne emakaverejooks, epistaksis, maoverejooks, seedetrakti verejooks, igemete veritsus, veriokse, veriöö, hematokriti taseme langus, hematoom, hematuria, hemoglobiinitaseme langus, verirõga, verejooks, pärgarteri verejooks, kuseteede verejooks, hemorroidide verejooks, hemostaas, suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks, rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu tõus, seedetrakti alaosa verejooks, mustroo, petehhiad, neelu verejooks, protrombiiniaja pikenemine, kopsuverejooks, purpur, rektaalne verejooks, vere punaliblede arvu vähenemine, neerude verejooks, skleera verejooks, munandikoti hematotseele, põrna hematoom, leegikujuline verejooks küüne all, subarahnoidaalne verejooks, keele verejooks, seedetrakti ülaosa verejooks ja tupeverejooks.

ⁱ Sealhulgas Buddi-Chiari sündroom, süvaveenitromboos, kägiveeni tromboos, vaagnapiirkonna veenitromboos, kopsuarterite trombemboolia, reetina veeni sulgus, reetina veeni tromboos, rangluualuse veeni tromboos, veenitromboos ja jäseme veenitromboos.

^j Sealhulgas äge müokardiinfarkt, emboolia, müokardiinfarkt, reetina arteri sulgus ja mööduv isheemiline atakk. ^k Seedetrakti perforatsioon ja fistul hõlmavad järgmisi eelistatavaid termineid: kõhuõõne abstsess, anaalne abstsess, anaalne fistul, fistul, seedetrakti anastomoosi leke, seedetrakti perforatsioon, jämesoole perforatsioon, söögitoru-bronhide fistul ja peritoniit.

^l Proteiinuuria hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: valk uriinis, valgu sisaldumine uriinis ja proteiinuuria.

^m Sealhulgas äge neerupuudulikkus.

ⁿ Koletsüstiit hõlmab: äge koletsüstiit, koletsüstiit, nakkuslik koletsüstiit.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südamepuudulikkuse juhud (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus aksitiniibiga (N = 359) ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel teatati südamepuudulikkuse juhtudest 1,7%-l aksitiniibi saanud patsientidest, sealhulgas südamepuudulikkus (0,6%), kardiopulmonaalne puudulikkus (0,6%), vasaku vatsakese düsfunktsioon (0,3%) ja parema vatsakese puudulikkus (0,3%). 4. astme südamepuudulikkusega seotud kõrvaltoimetest teatati 0,6%-l aksitiniibi saanud patsientidest. Surmaga lõppenud südamepuudulikkusest teatati 0,6%-l aksitiniibi saanud patsientidest.

Monoteraapia uuringutes aksitiniibiga (N = 672) ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel teatati südamepuudulikkuse juhtudest (sealhulgas südamepuudulikkus, kongestiivne südamepuudulikkus, kardiopulmonaalne puudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon, vähenenud väljutusfraktsioon ja parema vatsakese puudulikkus) 1,8%-l aksitiniibi saanud patsientidest. 3/4 astme südamepuudulikkuse juhtudest teatati 1,0%-l aksitiniibi saanud patsientidest ja surmaga lõppenud südamepuudulikkuse juhtudest teatati 0,3%-l aksitiniibi saanud patsientidest.

Kilpnäärme funktsiooni häired (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus teatati aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest hüpotüreoidismi 20,9%-l ja hüpertüreoidismi 1,1%-l. Kilpnääret stimuleeriva hormooni (*Thyroid Stimulating Hormone*, TSH) sisalduse suurenemist teatati kõrvaltoimena 5,3%-l aksitiniibiga ravi saavatest patsientidest. Rutiinsete laboratoorsete hindamiste käigus täheldati, et patsientidel, kellel enne ravi oli TSH < 5 µRÜ/ml, tõusis TSH ravi korral aksitiniibiga 32,2%-l patsientidest kuni ≥ 10 µRÜ/ml.

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672)

koondandmete kohaselt esines hüpertüreoidismi 24,6%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi. Hüpertüreoidismi esines 1,6%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Venoosse emboolia ja tromboosijuhud (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus teatati 3,9%-l aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest venoosse emboolia ja tromboosi juhtudest, sealhulgas kopsuarteri trombemboolia (2,2%), silma võrkkesta veeni oklusioon/tromboos (0,6%) ja süvaveenide tromboos (0,6%). Astmega 3/4 venoosset embooliat ja tromboosi teatati 3,1%-l aksitiniibiga ravi saavatest patsientidest. Surmaga lõppenud kopsuarteri trombembooliast teatati ühel aksitiniibiga ravitud patsiendil (0,3%).

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines venoosse emboolia ja tromboosi juhtusid 2,8%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi. 3. astme venoosse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 0,9%-l patsientidest. 4. astme venoosse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 1,2%-l patsientidest. Surmaga lõppenud venoosse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 0,1%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Arteriaalse emboolia ja tromboosi juhud (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus neerurakk-kartsinoomiga patsientidel esines arteriaalset embooliat ja tromboosi kõrvaltoimena 4,7% aksitiniibiga ravitud patsientidest, sealhulgas müokardiinfarkti (1,4%), mööduvat isheemilist atakki (0,8%) ja ajuinsulti (0,6%). 3,3%-l aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest teatati astmega 3/4 arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtudest. Surmaga lõppenud ägedast müokardiinfarktist ja ajuinsuldist teatati kummastki ühel patsiendil (0,3%). Aksitiniibi monoterapia uuringutes (N = 850) teatati 5,3%-l aksitiniibiga ravi saavatest patsientidest kõrvaltoimena arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtudest (sealhulgas mööduv isheemiline atakk, müokardiinfarkt ja ajuinsult).

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtusid 2,8%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi. 3. astme arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 1,2%-l patsientidest. 4. astme arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 1,3%-l patsientidest. Surmaga lõppenud arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 0,3%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Polütsüteemia (vt hemoglobiini- või hematokritisalduse suurenemine lõigus 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus teatati 1,4%-l aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest polütsüteemiast. Rutiinsete laboratoorsete hindamiste käigus tuvastati hemoglobiini tõus üle ULN 9,7%-l aksitiniibiga ravi saanud patsientidel. Neljas kliinilises uuringus teatati 13,6%-l aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga (N = 537) patsientidest hemoglobiinitaseme tõusust üle ULN.

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines polütsüteemiat 1,5%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Hemorraagia (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus, kuhu ei kaasatud ravimata ajumetastaasidega patsiente, teatati 21,4% - l aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest kõrvaltoimena hemorraagiast. Aksitiniibiga ravitud patsientidel esinesid hemorraagiliste kõrvaltoimetena muu hulgas ninaverejooks (7,8%), hematuuria (3,6%), veriköha (2,5%), rektaalne verejooks (2,2%), igemete veritsemine (1,1%), maoverejooks (0,6%), ajuverejooks (0,3%) ja seedetrakti alaosa verejooks (0,3%). Astmega ≥ 3 hemorraagiat täheldati 3,1%-l aksitiniibiga ravitud patsientidest (sealhulgas ajuverejooks, maoverejooks, verejooks seedetrakti alumises osas ja veriköha). Surmaga lõppenud hemorraagiat teatati ühel aksitiniibiga ravitud patsiendil (0,3%) (maoverejooks). Aksitiniibi monoterapia uuringutes (N = 850) täheldati 3,9%-l aksitiniibiga ravitud patsientidest veriköha, ≥ 3 astme veriköha esines 0,5% patsientidest.

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines hemorraagia juhtusid 25,7%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

3. astme hemorraagilisi kõrvaltoimeid esines 3%-l patsientidest. 4. astme hemorraagilisi kõrvaltoimeid esines 1%-l patsientidest ja surmaga lõppenud hemorraagiat esines 0,4%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Seedetrakti perforatsioon ja fistuli moodustumine (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus täheldati 1,7% aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest kõrvaltoimena seedetrakti perforatsiooni-tüüpi nähte, sealhulgas anaalfistul (0,6%), fistul (0,3%) ja seedetrakti perforatsioon (0,3%). Aksitiniibi monoterapia uuringutes (N = 850) täheldati 1,9%-l patsientidest seedetrakti perforatsiooni-tüüpi nähte ja surmaga lõppenud seedetrakti perforatsiooni täheldati ühel patsiendil (0,1%).

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines seedetrakti perforatsiooni ja fistulit 1,9%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Aksitiniibi üleannustamisele puudub spetsiifiline ravi.

Kontrolliga kliinilises uuringus täheldati aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest ühel pearinglust (aste 1). See patsient sai kogemata 4 päeva jooksul 20 mg annuse kaks korda ööpäevas.

Aksitiniibi annuse kohandamise kliinilises uuringus leiti, et ravimit algannuses 10 mg või 20 mg kaks korda ööpäevas saanud ravialustest esines kõrvaltoimena hüpertensiooni, hüpertensiooniga seotud krampe ja surmaga lõppevat verikõha.

Üleannustamise kahtluse korral tuleb ravi aksitiniibiga katkestada ja rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EK01

Toimemehhanism

Aksitiniib on tugev selektiivne vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori retseptorite (VEGFR)-1, VEGFR-2 ja VEGFR-3 türosiinkinaasi inhibiitor. Need retseptorid on seotud patoloogilise angiogeneesiga, tuumori kasvu ja vähi metastaaside arenguga. On näidatud, et aksitiniib pärsib tugevalt VEGF-seotud endoteelirakkude paljunemist ja elulemust. Aksitiniib pärssis VEGFR-2 fosforüülimist siirdatud kasvaja veresoontes, mis ekspresseeris *in vivo* sihtmärki ning põhjustas tuumori arengu pidurdumise, regressiooni ja metastaaside pidurdumise mitmetes kasvaja mudelites.

Mõju QTc-intervallile

Randomiseeritud 2-suunalises ristuvast uuringus manustati 35 tervele vabatahtlikule suukaudselt ühekordne annus aksitiniibi (5 mg) koos ketokonasooliga (7 päeva 400 mg) või ilma. Selle uuringu tulemused näitasid, et aksitiniibi plasmakontsentratsioon oli kuni 2 korda suurem kui terapeutiliselt eeldatav 5 mg annuse manustamise järel, kuid see ei kutsunud esile olulist QT-intervalli

pikenemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Aksitiniibi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud avatud mitmekeskuselises III faasi uuringus. Kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiga patsiendid (N = 723), kelle haigus oli progresseerunud ravi ajal või pärast ravi lõppu ühe süsteemse ravimiga (sealhulgas sunitiniibi, bevatsizumabi, temsiroliimust või tsütokiini sisaldav raviskeem), randomiseeriti (1:1) aksitiniibi (N = 361) või sorafeniibi (N = 362) rühma. Esmase tulemusnäitaja, progressioonivaba elulemuse (*Progression-free Survival*, PFS) hindamine oli sõltumatu tsentraliseeritud pimemeetodil. Teised tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastuse määr (*Objective Response Rate*, ORR) ja üldine elulemus (*Overall Survival*, OS).

Selles uuringus osalenud patsientidest olid 389 (53,8%) varem saanud ühe sunitiniibipõhise ravikuuri, 251 (34,7%) ühe tsütokiinipõhise ravikuuri (interleukiin-2 või interferoon alfa), 59 (8,2%) ühe bevatsizumabipõhise ravikuuri ja 24 (3,3%) ühe temsiroliimusepõhise ravikuuri. Demograafilised lähteandmed ja haigustunnused olid aksitiniibi- ja sorafeniibirühmade vahel sarnased vanuse, soo, rassi, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoori, geograafilise piirkonna ja eelneva ravi suhtes.

Üldises patsientide populatsioonis ja kahes peamises alarühmas (varasema sunitiniibraviga ja varasema tsütokiinraviga) esines statistiliselt oluline aksitiniibi paremus sorafeniibi ees esmase tulemusnäitaja progressioonivaba elulemuse osas (vt tabel 2 ning joonised 1, 2 ja 3). Mõju tugevus keskmisele progressioonivabale elulemusele oli erinev eelneva raviga alarühmades. Kaks alarühma olid liiga väikesed, et anda usaldusväärseid tulemusi (varasem ravi temsiroliimusega või varasem ravi bevatsizumabiga). Statistiliselt olulist erinevust elulemuses ravirühmade vahel üldpopulatsioonis ega alarühmades ei esinenud.

Tabel 2. Tõhususe tulemusnäitajad

Tulemusnäitaja/uuringu-populatsioon	Aksitiniib	Sorafeniib	HR (95% CI)	p-väärtus
Üldine ITT	N=361	N=362		
Mediaan PFS ^{a,b} kuudes (95% CI)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c
Mediaan OS ^d kuudes (95% CI)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (95% CI)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Varasem ravi sunitiniibiga	N=194	N=195		
Mediaan PFS ^{a,b} kuudes (95% CI)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
Mediaan OS ^d kuudes (95% CI)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (95% CI)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	NS
Varasem ravi tsütokiiniga	N=126	N=125		
Mediaan PFS ^{a,b} kuudes (95% CI)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 ^h
Mediaan OS ^d kuudes (95% CI)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (95% CI)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43...3,99)	0,0002 ⁱ

CI = usaldusintervall, HR = riskitiheduste suhe, *hazard ratio* (aksitiniib/sorafeniib); ITT: ravikavatsuslik populatsioon; NE: ei ole võimalik hinnata; NS: ei ole statistiliselt oluline; ORR: objektiivne ravivastuse määr; OS: üldine elulemus; PFS: progressioonivaba elulemus.

^a Aeg randomiseerimisest kuni progresseerumise või surmani ükskõik mis põhjusel olenevalt sellest, kumb esineb enne. Andmete kogumise lõpukuupäev: 3. juuni 2011.

^b Hinnatud sõltumatu radioloogi poolt soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) kohaselt.

^c Ühepoolne p-väärtus ravi logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna ECOG staatuse ja varasema ravi alusel.

^d Piirkuupäev: 1. november 2011.

^e Piirkuupäev: 31. august 2010.

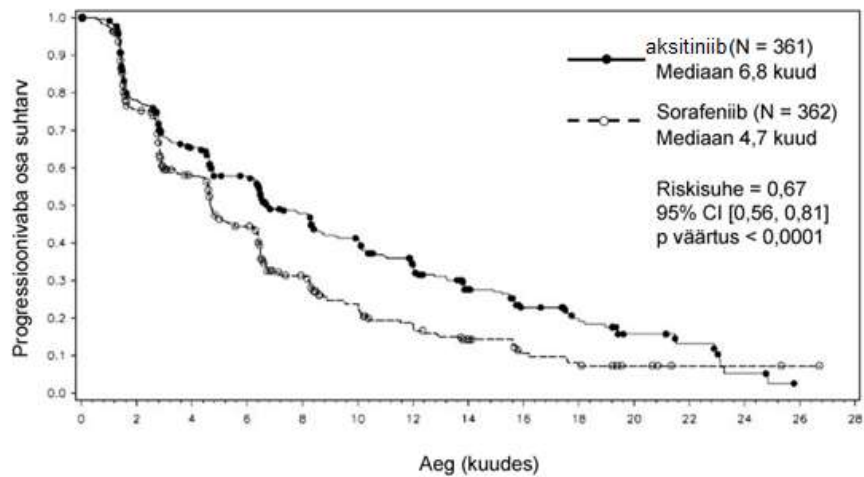
^f ORR-i jaoks kasutatakse suhtelist riski. Suhteline risk > 1 näitas suuremat ravivastuse tõenäosust aksitiniibi rühmas; suhteline risk < 1 näitas suuremat ravivastuse tõenäosust sorafeniibi rühmas.

^g Ühepoolne p-väärtus Cochran-Manteli-Haenszeli testist, stratifitseerituna ECOG staatuse ja varasema ravi alusel.

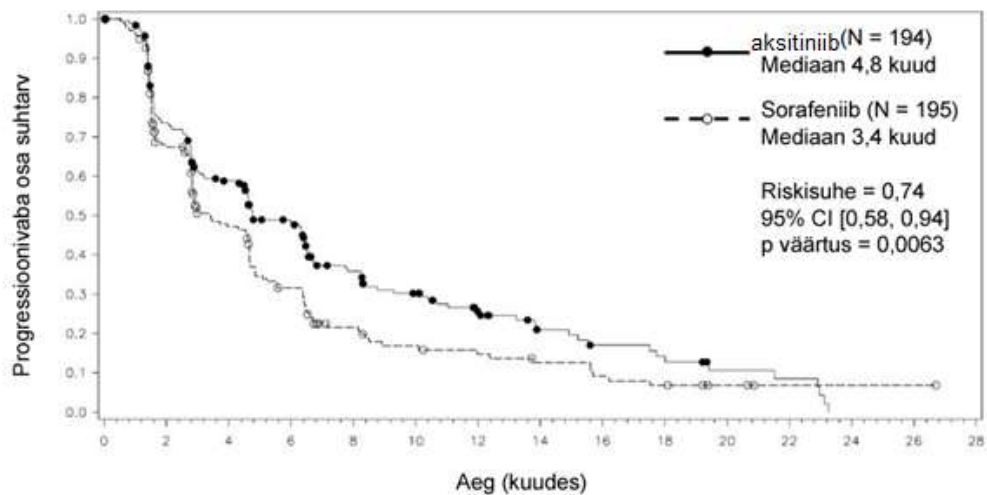
^h Ühepoolne p-väärtus logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna ECOG staatuse alusel.

i Ühepoolne p-väärtus Cochran-Mantel-Haenszeli testist, stratifitseerituna ECOG staatuse alusel.

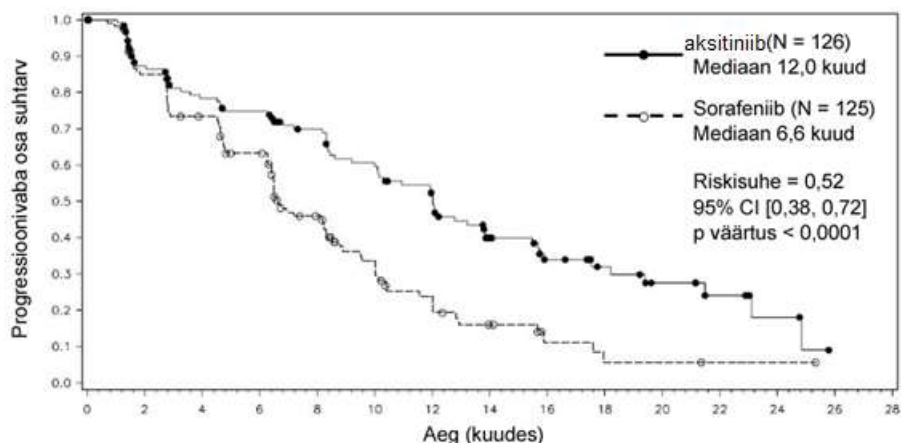
Joonis 1. Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver üldise populatsiooni sõltumatu hindamise järgi



Joonis 2. Varasema sunitiniibiga ravi alarühma Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver sõltumatu hindamise järgi



Joonis 3. Varasema tsütokiinravi alarühma Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver sõltumatu hindamise järgi



Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada aksitiniibiga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta neeru- või neeruvaagna kartsinoomi (välja arvatud nefroblastoom, nefroblastomatoos, selgerakuline sarkoom, mesoblastiline nefroom ja neeru rabdoidtuumor) puhul (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aksitiniibi tablettide suukaudse manustamise järel on keskmine absoluutne biosaadavus 58% võrreldes veenisese manustamisega. Aksitiniibi poolväärtusaeg plasmas on 2,5...6,1 tundi. Aksitiniibi 5 mg annuse manustamine kaks korda ööpäevas tõi kaasa kahekordse akumuleerumise võrreldes ühekordse annusega. Arvestades aksitiniibi lühikest poolväärtusaega, saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 2...3 päevaga algannuse manustamisest.

Imendumine ja jaotumine

Aksitiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 4 tunniga aksitiniibi suukaudse manustamise järel, keskmine T_{max} vahemikus 2,5...4,1 tundi. Aksitiniibi manustamine koos keskmiselt rasvase toiduga tõi kaasa 10% madalama plasmataseme kui tühja kõhuga manustamisel. Manustamine koos suure rasvasisalduse ja kaloririkka toiduga tõi kaasa 19% kõrgema plasmataseme. Aksitiniibi võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

Keskmine C_{max} ja AUC suurenesid proportsionaalselt aksitiniibi annusega vahemikus 5...10 mg. *In vitro* aksitiniibi seondumine inimese plasmavalkudega on > 99% eelistusega albumiiniga ja mõõdukas α_1 -happelise glükoproteiiniga. Täiskõhuga manustamisel 5 mg 2 korda ööpäevas olid geomeetriline keskmine C_{max} ja 24 tunni AUC kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel vastavalt 27,8 ng/ml ja 265 ng/h/ml. Geomeetriline keskmine kliirens ja näiline jaotusruumala vastavalt 38 l/h ja 160 l.

Biotransformatsioon ja eritumine

Aksitiniibi metaboliseeritakse peamiselt maksas CYP3A4/5 ning vähemal määral CYP1A2, CYP2C19 ja UGT1A1 poolt.

5 mg suukaudse aksitiniibi radioaktiivse annuse manustamise järel tuvastati 30...60% radioaktiivsusest roojas ja 23% uriinis. 12% manustatud annusest (muutumatu kujul) oli peamine tuvastatud komponent roojas. Muutumatu kujul aksitiniibi uriinis ei tuvastatud; karboksüülhappe ja sulfoksiidi metaboliidid moodustasid uriinis suurema osa radioaktiivsusest. Plasmas moodustasid peamise radioaktiivse komponendi N-glükuroniidi metaboliidid (50% ringlevast radioaktiivsusest) ning muutmata aksitiniibi ja sulfoksiidi metaboliidid moodustasid ligikaudu 20% ringlevast

radioaktiivsusest.

Sulfoksiidi ja N-glükuroniidi metaboliidid omavad *in vitro* ligikaudu 400 ja 8000 korda väiksemat toimet VEGFR-2 suhtes kui aksitiniib.

Patsientide erirühmad

Eakad, sugu ja rass

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs kaugelearenenud kasvajaga (sealhulgas kaugelearenenud neerurakk-kartsinoom) patsientidel ja tervetel vabatahtlikel näitas, et vanusel, sool, kehakaalul, rassist, neerufunktsioonil, UGT1A1 ega CYP2C19 genotüübil ei ole kliiniliselt olulist mõju.

Lapsed

Aksitiniibi ei ole uuritud alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Maksakahjustus

In vitro ja *in vivo* andmed viitavad, et aksitiniibi metaboliseeritakse peamiselt maksas.

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega oli aksitiniibi plasmakontsentratsioon üksikannuse manustamisel kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) isikutel sarnane ja mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) isikutel ligikaudu kaks korda suurem. Aksitiniibi ei ole uuritud raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) isikutel ja seetõttu ei tohi seda selles patsientide rühmas kasutada (vt lõik 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“).

Neerukahjustus

Aksitiniib ei ole muutumatul kujul uriinis tuvastatav.

Aksitiniibi ei ole neerukahjustusega patsientidel uuritud. Neerurakk-kartsinoomiga patsientide aksitiniibravi kliinilistes uuringutes jäid uuringust välja need patsiendid, kelle seerumi kreatiniinisaldus oli 1,5 korda suurem kui ULN või arvutuslik kreatiniini kliirens <60 ml/min. Populatsiooni farmakokineetilised uuringud näitasid, et aksitiniibi kliirens ei olnud neerukahjustusega patsientidel muutunud ja aksitiniibi annuse kohandamine ei ole vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Peamised toksilisuse leiud hiirtel ja koertel 9 kuu korduvannuse manustamise järel olid seotud seedetrakti, vereloome, reproduktiivsüsteemi, skeletisüsteemi ja hammastega, kusjuures täheldatava kahjuliku toimeta annus (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) on ligikaudu samaväärne või väiksem, kui on eeldatav plasmataase (AUC) inimestel soovitusliku kliinilise algannuse korral.

Kartsinogeensus

Aksitiniibiga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud.

Genotoksilisus

Aksitiniib ei olnud tavapärastes *in vitro* uuringutes mutageenne ega klastogeenne. Märkatav suurenemine polüploidisuses oli täheldatav *in vitro* kontsentratsiooni > 0,22 mikrogrammi/ml juures. Väiketuumaliste polükromaatiliste erütrotsüütide arvu suurenemist *in vivo* täheldati kahjuliku toimeta annuse (NOAEL) puhul, mis ületas 69 korda inimesel eeldatava plasmakontsentratsiooni. Genotoksilisuse leide ei loeta inimestel kasutatavate annuste puhul kliiniliselt olulisteks.

Reproduktsioonitoksilisus

Aksitiniibiga seotud leiud munandites ja munandimanustes hõlmasid muuhulgas organite vähenenud kaalu, atroofiat või degeneratsiooni, suguvõimeliste rakkude vähenemist, hüpospermiat või ebanormaalselt seemnerakkude kuju ning vähenenud spermatoosoidide tihedust ja arvu. Need tulemused olid täheldatavad hiirtel 12-kordse inimesele sobiva annuse juures ja koertel väiksema

annuse juures kui inimesele manustatav annus. 57-kordse inimestel kasutatava annuse juures ei esinenud isastel hiirtel toimet paaritumisele ega fertiilsusele. Tulemused emastel loomadel näitasid hilinenud seksuaalset küpsust, vähenenud või puuduvat kollakeha, emaka kaalu vähenemist ja emaka atroofiat inimestele sobivatele annustele lähedaste annuste juures. Vähenenud fertiilsust ja loote elulemust täheldati emastel hiirtel kõikide annuste juures, ka väikseima, 10-kordse inimestel kasutatava annuse juures.

Tiinetel hiirtel esinesid aksitiniibi plasmatasemete korral, mis olid madalamad inimesel täheldatavast, suulaelõhe ja skeletimuutuste tekkeriski suurenemine, sealhulgas hilinenud luustumine. Perinataalse ja postnataalse arengutoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Toksilisus noorloomadel

Kui hiirtele ja koertele manustati ligikaudu 6-kordne inimestel kasutatav aksitiniibi annus vähemalt 1 kuu jooksul, täheldati pöörduvat kasvuplaadi düsplaasiat. Osaliselt pöörduvat hambakaariest täheldati nendel hiirtel, kellele manustati rohkem kui 1 kuu jooksul inimestele eeldatavalt sobiva annusega sarnast annust. Noorloomadel ei ole teisi lastel tekkida võivaid toksilisi toimeid uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Tableti polümeerikate

Hüpromelloos
Laktoosmonohüdraat
Titaandioksiid (E 171)
Punane raudoksiid (E 172)
Triatsetiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

oPA/alumiinium/PV/alumiiniumblister, milles paiknevad õhukese polümeerikattega tabletid. Üks pakend sisaldab 14, 28, 56 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

oPA/alumiinium/PVC/alumiiniumist perforeeritud üksikannuse blister, milles paiknevad õhukese polümeerikattega tabletid. Üks pakend sisaldab 14x1, 28x1, 56x1 või 60x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7 MÜÜGILOA HOIDJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

8 MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

1 mg: 1106323
3 mg: 1105023
5 mg: 1105123
7 mg: 1105223

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.04.2023

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2023