

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Axitinib/STADA 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Axitinib/STADA 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Axitinib/STADA 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 mg αξιτινίμπης.

Axitinib/STADA 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg αξιτινίμπης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Axitinib/STADA 1 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 33 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Axitinib/STADA 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 166 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Axitinib/STADA 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ερυθρού χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο δισκίο, διαμέτρου 6 mm περίπου, με χαραγμένη την ένδειξη «A7TI» στη μία πλευρά και την ένδειξη «1» στην άλλη.

Axitinib/STADA 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ερυθρού χρώματος, ωοειδές, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο δισκίο, με μήκος 15 mm και πλάτος 8 mm περίπου, και με χαραγμένη την ένδειξη «A7TI» στη μία πλευρά και την ένδειξη «5» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Axitinib/STADA θα πρέπει να χορηγείται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση αξιτινίμπης είναι 5 mg δύο φορές ημερησίως.

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

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

Προσαρμογές της δόσης

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

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

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

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

Συγχωρηγούμενοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4/5

Η συγχωρήγηση της αξιτινίμπης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4/5 μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αξιτινίμπης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Συνιστάται η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος χωρίς ή με ελάχιστη δυνατότητα αναστολής του CYP3A4/5.

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

Συγχωρηγούμενοι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4/5

Η συγχωρήγηση της αξιτινίμπης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/5 μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της αξιτινίμπης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Συνιστάται η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος χωρίς ή με ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής του CYP3A4/5.

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

συγχορήγηση του ισχυρού επαγωγέα, η δόση της αξιτινίμπης θα πρέπει να επανέλθει αμέσως σε αυτή που χρησιμοποιούνταν πριν από την έναρξη χορήγησης του ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4/5 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Axitinib/STADA σε παιδιά και εφήβους < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

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

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θα πρέπει να παρακολουθούνται συγκεκριμένα συμβάντα ασφαλείας πριν από την έναρξη και περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με αξιτινίμπη, όπως περιγράφονται παρακάτω.

Επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας

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

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

Υπέρταση

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

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

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

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

Δυσλειτουργία θυρεοειδούς

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

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

Αρτηριακά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια

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

Η αξιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που κινδυνεύουν να παρουσιάσουν ή έχουν ιστορικό αυτών των συμβάντων. Η αξιτινίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υπέστησαν αρτηριακό εμβολικό ή θρομβωτικό επεισόδιο εντός των προηγούμενων 12 μηνών.

Φλεβικά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια

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

Η αξιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που κινδυνεύουν να παρουσιάσουν ή έχουν ιστορικό αυτών των συμβάντων. Η αξιτινίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υπέστησαν φλεβικό εμβολικό ή θρομβωτικό επεισόδιο εντός των προηγούμενων 6 μηνών.

Αύξηση της αιμοσφαιρίνης ή του αιματοκρίτη

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

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

Αιμορραγία

Σε κλινικές μελέτες με αξιτινίμη, αναφέρθηκαν αιμορραγικά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.8).

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

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

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

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και σχηματισμός συριγγίου

Σε κλινικές μελέτες με αξιτινίμη αναφέρθηκαν περιστατικά διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα και σχηματισμού συριγγίων (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να γίνεται περιοδική παρακολούθηση των συμπτωμάτων διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα ή του συριγγίου καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με αξιτινίμη.

Επιπλοκές επούλωσης τραυμάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αναφορικά με την επίδραση της αξιτινίμης στην επούλωση τραύματος.

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

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Σε κλινικές μελέτες με αξιτινίμη, αναφέρθηκαν συμβάντα PRES (βλέπε παράγραφο 4.8).

Το σύνδρομο PRES είναι μία νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από πονοκέφαλο, επιληπτικές κρίσεις, λήθαργο, σύγχυση, τύφλωση και άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές. Μπορεί επίσης να συνοδεύεται και από μέτρια έως σοβαρή υπέρταση. Είναι απαραίτητη η διεξαγωγή μαγνητικής τομογραφίας για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του συνδρόμου PRES. Σε ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα PRES, η χορήγηση αξιτινίμης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή να τερματίζεται οριστικά. Δεν είναι γνωστή η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με αξιτινίμη σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως παρουσιάσει σύνδρομο PRES.

Πρωτεϊνουρία

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

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

Ηπατικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

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

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

Οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με αξιτινίμη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε κλινικές μελέτες με αξιτινίμη, η συστηματική έκθεση στην αξιτινίμη ήταν περίπου διπλάσια σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική

ηπατική λειτουργία. Συνιστάται μείωση της δόσης κατά τη χορήγηση αξιτινίμης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.2).

Η αξιτινίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών) και φυλή

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με αξιτινίμη για τη θεραπεία ασθενών με RCC, το 34% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αξιτινίμη ήταν ≥ 65 ετών. Οι ασθενείς ήταν στην πλειοψηφία τους λευκοί (77%) ή Ασιάτες (21%). Παρόλο που δεν μπορεί να αποκλειστεί η μεγαλύτερη ευαισθησία στην εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε ορισμένους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και Ασιάτες ασθενείς, συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της αξιτινίμης μεταξύ των ασθενών που ήταν ηλικίας ≥ 65 και μη ηλικιωμένων ασθενών, και μεταξύ λευκών ασθενών και ασθενών από άλλες φυλές.

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

Έκδοχα

Λακτόζη

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

Νάτριο

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

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Αναστολείς του CYP3A4/5

Η κετοконаζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5, όταν χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές σε δόση των 400 mg μια φορά την ημέρα για 7 ημέρες, αύξησε τη μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και τη C_{max} της εφάπαξ από του στόματος δόσης αξιτινίμης 5 mg κατά 2 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Η συγχορήγηση αξιτινίμης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4/5 (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη και τελοθρομυκίνη) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αξιτινίμης στο πλάσμα.

Το γκρέιπφρουτ μπορεί επίσης να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αζιτινίμπης στο πλάσμα. Συνιστάται η επιλογή συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων χωρίς ή με ελάχιστη δυνατότητα αναστολής του CYP3A4/5. Αν πρέπει να συγχωρηγηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5, συνιστάται η προσαρμογή της δόσης αζιτινίμπης (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναστολείς του CYP1A2 και του CYP2C19

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

Επαγωγείς του CYP3A4/5

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

Η συγχωρήγηση της αζιτινίμπης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/5 (π.χ. ριφαμπικίνη, δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη, φαινοβαρβιτάλη και Υπερικόν το διάτρητον [γνωστό και ως St. John's Wort]) μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της αζιτινίμπης στο πλάσμα. Συνιστάται η επιλογή συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων χωρίς ή με ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής του CYP3A4/5. Αν πρέπει να συγχωρηγηθεί ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5, συνιστάται η προσαρμογή της δόσης της αζιτινίμπης (βλ. παράγραφο 4.2).

In vitro μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP και της UGT

In vitro μελέτες έδειξαν ότι η αζιτινίμπη δεν αναστέλλει τα CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, ή UGT1A1 σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

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

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

In vitro μελέτες σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα έδειξαν επίσης ότι η αζιτινίμπη δεν επάγει τα CYP1A1, CYP1A2 ή CYP3A4/5. Συνεπώς, η συγχωρήγηση της αζιτινίμπης δεν αναμένεται να μειώσει *in vivo* τη συγκέντρωση στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων υποστρωμάτων των CYP1A1, CYP1A2 ή CYP3A4/5.

In vitro μελέτες με P-γλυκοπρωτεΐνη

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

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

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αζιτινίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η αζιτινίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

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

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

Οι συχνότερες ($\geq 20\%$) ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν μετά από τη θεραπεία με αζιτινίμπη ήταν διάρροια, υπέρταση, κόπωση, μειωμένη όρεξη, ναυτία, μειωμένο σωματικό βάρος, δυσφωνία, σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (σύνδρομο παλαμών-πελμάτων), αιμορραγία, υποθυρεοειδισμός, έμετος, πρωτεϊνουρία, βήχας και δυσκοιλιότητα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ένα συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων από 672 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αζιτινίμπη σε κλινικές μελέτες για τη θεραπεία ασθενών με RCC (βλ. παράγραφο 5.1). Συμπεριλαμβάνονται επίσης οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρουσιάστηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά και διαπιστώθηκαν σε κλινικές μελέτες.

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

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

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

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις ^α	Όλοι οι Βαθμοί ^β %	Βαθμού 3 ^β %	Βαθμού 4 ^β %
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Αναιμία	6,3	1,2	0,4
		Θρομβοκυταροπενία	1,6	0,1	0
		Πολυκυτταραιμία ^γ	1,5	0,1	0
	Όχι συχνές	Ουδετεροπενία	0,3	0,1	0
		Λευκοπενία	0,4	0	0
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Πολύ συχνές	Υποθυροειδισμός ^γ	24,6	0,3	0
	Συχνές	Υπερθυροειδισμός ^γ	1,6	0,1	0,1
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη	39,0	3,6	0,3
	Συχνές	Αφυδάτωση	6,7	3,1	0,3
		Υπερκαλιαιμία	2,7	1,2	0,1
		Υπερασβεσταιμία	2,2	0,1	0,3
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Πονοκέφαλος	16,2	0,7	0
		Δυσγευσία	11,5	0	0
	Συχνές	Ζάλη	9,1	0,6	0
	Όχι συχνές	Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας ^ε	0,3	0,1	0
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Εμβοές	3,1	0	0
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας ^{γ, δ, στ}	1,8	0,3	0,7
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση ^ς	51,2	22,0	1,0
		Αιμορραγία ^{γ, δ, η}	25,7	3,0	1,0
	Συχνές	Φλεβικά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια ^{γ, δ, θ}	2,8	0,9	1,2
		Αρτηριακά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια ^{γ, δ, ι}	2,8	1,2	1,3
	Μη γνωστές	Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί ^δ	-	-	-
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Δύσπνοια ^δ	17,1	3,6	0,6
		Βήχας	20,4	0,6	0
		Δυσφωνία	32,7	0	0,1
	Συχνές	Στοματοφαρυγγικός πόνος	7,4	0	0
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Διάρροια	55,4	10,1	0,1
		Έμετος	23,7	2,7	0,1
		Ναυτία	33,0	2,2	0,1
		Κοιλιακός πόνος	14,7	2,5	0,3
		Δυσκοιλιότητα	20,2	1,0	0
		Στοματίτιδα	15,5	1,8	0
		Δυσπεψία	11,2	0,1	0
	Συχνές	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	9,4	0,9	0
		Μετεωρισμός	4,5	0	0
		Αιμορροΐδες	3,3	0	0
		Γλωσσοδυνία	2,8	0	0
		Διάρρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και συρίγγιο ^{γ, ια}	1,9	0,9	0,3
Διαταραχές του ήπατος και των	Συχνές	Υπερχολερυθριναιμία	1,3	0,1	0,1

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις ^α	Όλοι οι Βαθμοί ^β %	Βαθμού 3 ^β %	Βαθμού 4 ^β %
χοληφόρων		Χολοκυστίτιδα ^δ	1,0	0,6	0,1
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (παλαμών-πελμάτων)	32,1	7,6	0
		Εξάνθημα	14,3	0,1	0
		Ξηροδερμία	10,1	0,1	0
	Συχνές	Κνησμός	6,0	0	0
		Ερύθημα	3,7	0	0
		Αλωπεκία	5,7	0	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία	17,7	1,9	0,3
		Πόνος στα άκρα	14,1	1,0	0,3
	Συχνές	Μυαλγία	8,2	0,6	0,1
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Πρωτεϊνουρία ^β	21,1	4,8	0,1
	Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια ^γ	1,6	0,9	0,1
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση	45,1	10,6	0,3
		Εξασθένιση ^δ	13,8	2,8	0,3
		Φλεγμονή βλεννογόνου	13,7	1,0	0
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Μειωμένο βάρος	32,7	4,9	0
	Συχνές	Αυξημένη λιπάση	3,7	0,7	0,7
		Αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση	6,5	1,2	0
		Αυξημένη αμυλάση	3,4	0,6	0,4
		Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	6,1	1,0	0
		Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση	4,8	0,3	0
		Αυξημένη κρεατινίνη	5,7	0,4	0
		Αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη	7,9	0	0

^α Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται με βάση τη συχνότητα εμφάνισής τους κατά τη θεραπεία και ανεξαρτήτως αιτιολογίας.

^β Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες αντιδράσεις του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ, έκδοση 3.0.

^γ Βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων».

^δ Αναφέρθηκαν θανατηφόρα περιστατικά (Βαθμού 5).

^ε Συμπεριλαμβανομένης της λευκοεγκεφαλοπάθειας.

^{στ} Συμπεριλαμβανομένων της καρδιακής ανεπάρκειας, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, της καρδιοπνευμονικής ανεπάρκειας, του μειωμένου κλάσματος εξώθησης, της δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας και της ανεπάρκειας δεξιάς κοιλίας.

^ζ Συμπεριλαμβανομένων της επιταχυνόμενης υπέρτασης, της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, της υπέρτασης και της υπερτασικής κρίσης.

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

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

- ι Συμπεριλαμβανομένων του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, της εμβολής, εμφράγματος του μυοκαρδίου, της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας και του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου.
- ια Η διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και τα συρίγγια περιλαμβάνουν τους εξής προτιμώμενους όρους: κοιλιακό απόστημα, απόστημα του πρωκτού, συρίγγιο του πρωκτού, συρίγγιο, γαστρεντερική αναστομωτική διαρροή, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, διάτρηση του παχέος εντέρου, οισοφαγοβρογχικό συρίγγιο και περιτονίτιδα.
- ιβ Η πρωτεϊνουρία περιλαμβάνει τους παρακάτω προτιμώμενους όρους: πρωτεΐνη ούρων, παρουσία πρωτεΐνης ούρων και πρωτεϊνουρία.
- ιγ Συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.
- ιδ Η χολοκυστίτιδα περιλαμβάνει οξεία χολοκυστίτιδα, χολοκυστίτιδα, λοιμώδη χολοκυστίτιδα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4)

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

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

Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.4)

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

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

Φλεβικά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια (βλ. παράγραφο 4.4)

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

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

Αρτηριακά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια (βλ. παράγραφο 4.4)

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με αξιτινίμη για τη θεραπεία ασθενών με RCC αναφέρθηκαν αρτηριακές εμβολικές και θρομβωτικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο 4,7% των ασθενών που έλαβαν αξιτινίμη,

συμπεριλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου (1,4%), του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (0,8%) και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (0,6%). Βαθμού 3/4 αρτηριακές εμβολικές και θρομβωτικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 3,3% των ασθενών που έλαβαν αξιτινίμη. Ένα θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αναφέρθηκαν έκαστο σε έναν ασθενή (0,3%). Σε μελέτες μονοθεραπείας με αξιτινίμη (N = 850) αναφέρθηκαν αρτηριακά εμβολικά και θρομβωτικά επεισόδια (συμπεριλαμβανομένων του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) στο 5,3% των ασθενών που έλαβαν αξιτινίμη.

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

Πολυκυτταραιμία (βλ. Αύξηση της αιμοσφαιρίνης ή του αιματοκρίτη στην παράγραφο 4.4)

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

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

Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

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

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

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και σχηματισμός συριγγίου (βλ. παράγραφο 4.4)

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

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Κύπρος:

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

Ελλάδα:

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

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία με αξιτινίμη.

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

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

Σε περιπτώσεις που υπάρχει υποψία υπερδοσολογίας, πρέπει να διακόπτεται η αξιτινίμη και να παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

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

Επίδραση στο διάστημα QTc

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αξιτινίμπης αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3. Ασθενείς (N = 723) με προχωρημένο RCC που παρουσίασαν πρόοδο της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των σχημάτων που περιείχαν sunitinib, bevacizumab, temsirolimus ή κυτοκίνη, τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν αξιτινίμπη (N = 361) ή sorafenib (N = 362). Το πρωτεύον τελικό σημείο, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS), αξιολογήθηκε μέσω τυφλοποιημένου, ανεξάρτητου κεντρικού ελέγχου.

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και τη συνολική επιβίωση (OS).

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

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

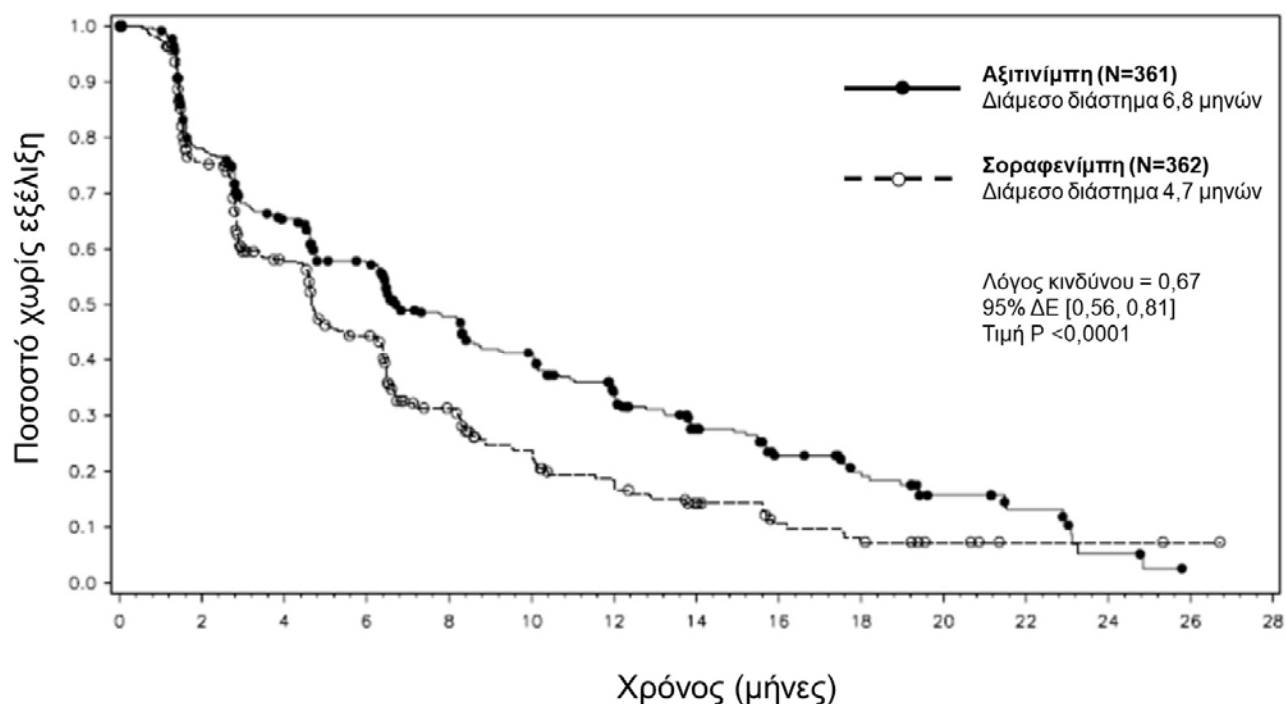
Πίνακας 2. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας

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

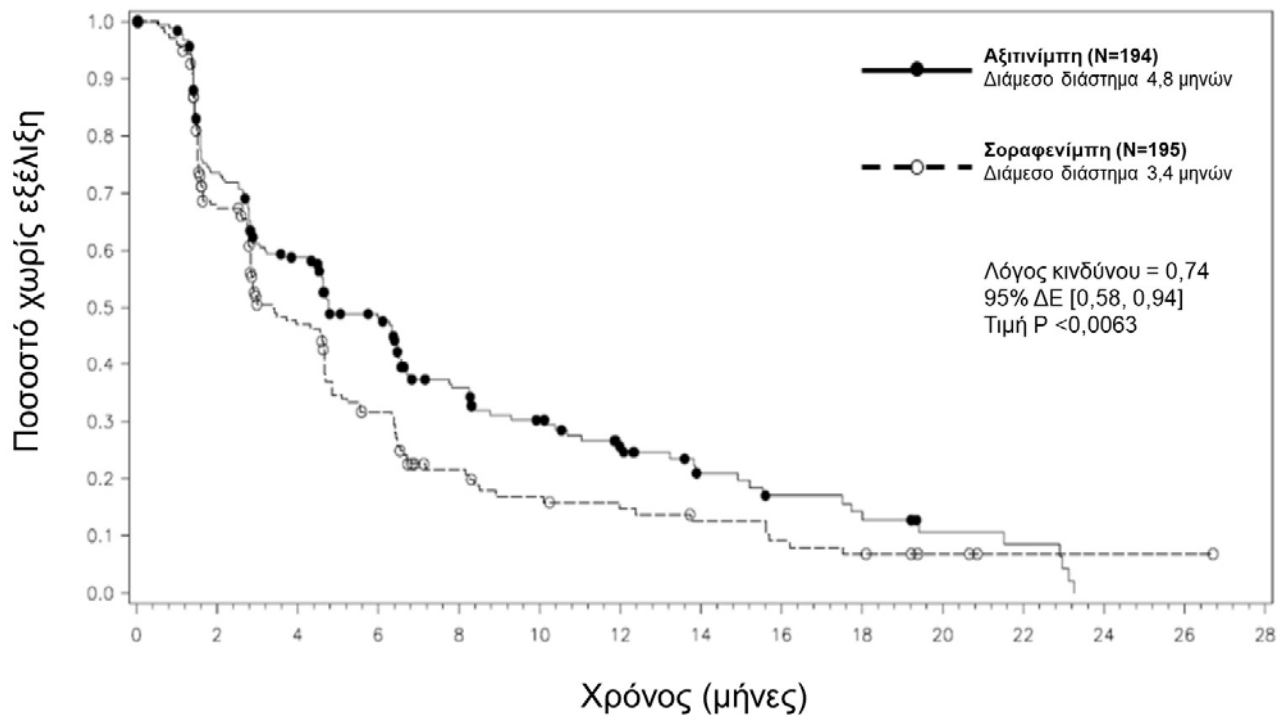
CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, HR = Αναλογία κινδύνου (αζιτινίμη/sorafenib), ITT: Πρόθεση για θεραπεία, NE: δεν μπορεί να εκτιμηθεί, NS: μη στατιστικά σημαντικό, ORR: Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS: Συνολική επιβίωση, PFS: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη.

- α Χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την εξέλιξη της νόσου ή τον θάνατο ανεξαρτήτως αιτιολογίας, όποιο από τα δύο συμβεί πρώτο. Καταληκτική ημερομηνία: 03 Ιουνίου 2011.
- β Κατόπιν αξιολόγησης με ανεξάρτητο ακτινολογικό έλεγχο βάσει των Κριτηρίων Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης επί Συμπαγών Όγκων (RECIST).
- γ Μονόπλευρη τιμή-ρ από δοκιμασία log-rank της θεραπείας στρωματοποιημένη με βάση την κατάσταση απόδοσης κατά ECOG και την προηγούμενη θεραπεία.
- δ Καταληκτική ημερομηνία: 01 Νοεμβρίου 2011.
- ε Καταληκτική ημερομηνία: 31 Αυγούστου 2010.
- στ Για το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) χρησιμοποιείται ο λόγος κινδύνου. Ένας λόγος κινδύνου > 1 έδειξε μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στο σκέλος θεραπείας με αζιτινίμη, ενώ ένας λόγος κινδύνου < 1 έδειξε μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στο σκέλος θεραπείας με sorafenib.
- ζ Μονόπλευρη τιμή-ρ από δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel της θεραπείας στρωματοποιημένη με βάση την κατάσταση απόδοσης κατά ECOG και την προηγούμενη θεραπεία.
- η Μονόπλευρη τιμή-ρ από δοκιμασία log-rank της θεραπείας στρωματοποιημένη με βάση την κατάσταση απόδοσης κατά ECOG.
- θ Μονόπλευρη τιμή-ρ από δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel της θεραπείας στρωματοποιημένη με βάση την κατάσταση απόδοσης κατά ECOG.

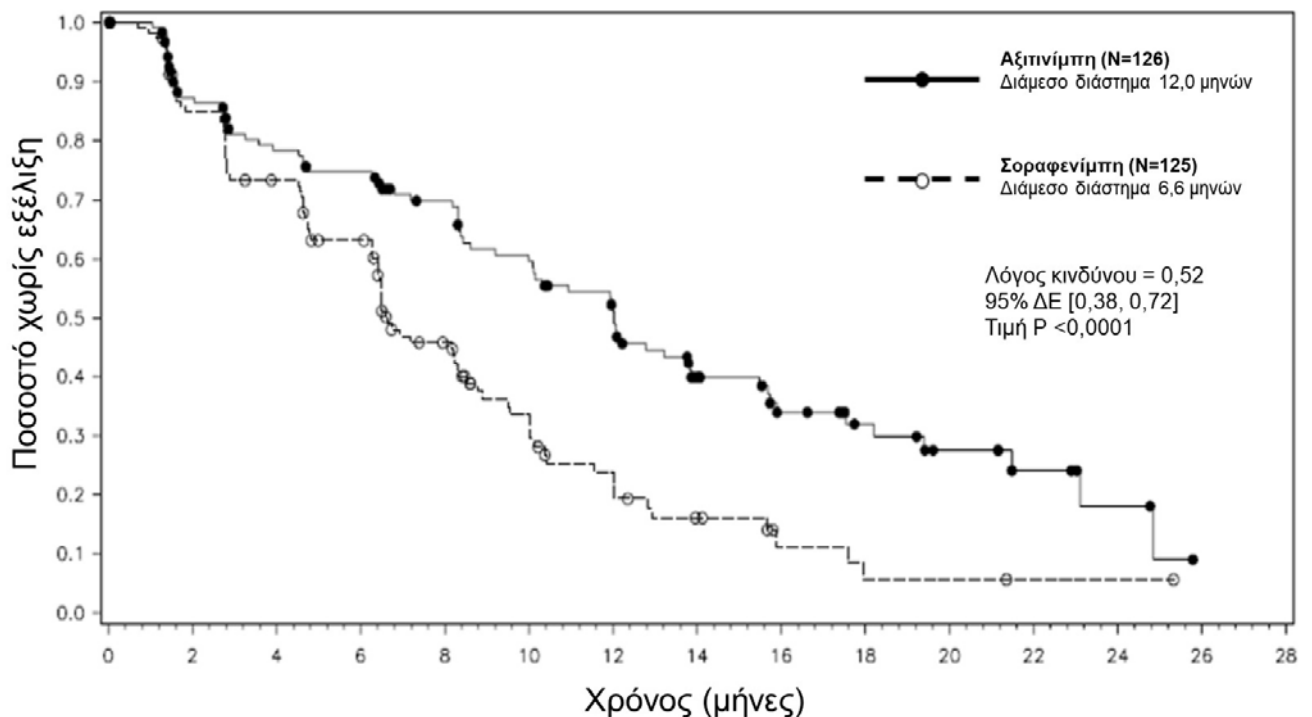
Σχήμα 1. Καμπύλη Kaplan-Meier για επιβίωση χωρίς εξέλιξη βάσει ανεξάρτητης αξιολόγησης για τον συνολικό πληθυσμό



Σχήμα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier για επιβίωση χωρίς εξέλιξη βάσει ανεξάρτητης αξιολόγησης για την υποομάδα προηγούμενης θεραπείας με sunitinib



Σχήμα 3. Καμπύλη Kaplan-Meier για επιβίωση χωρίς εξέλιξη βάσει ανεξάρτητης αξιολόγησης για την υποομάδα προηγούμενης θεραπείας με κυτοκίνες



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το προϊόν αναφοράς που περιέχει αξτινίμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία καρκινώματος του νεφρού και της νεφρικής πυέλου (εξαιρούνται το νεφροβλάστωμα,

η νεφροβλαστωμάτωση, το διαυγοκυτταρικό σάρκωμα, το μεσοβλαστικό νέφρωμα, το μυελοειδές νεφρικό καρκίνωμα και ο ραβδοειδής όγκος νεφρού) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση και κατανομή

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

Η μέση C_{max} και AUC αυξήθηκαν αναλογικά στο δοσολογικό εύρος μεταξύ 5 και 10 mg αξιτινίμπης.

Η *in vitro* δέσμευση της αξιτινίμπης στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι > 99% με επιλεκτική δέσμευση στη λευκωματίνη και μέτρια δέσμευση στην α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Στη δόση των 5 mg δύο φορές την ημέρα σε κατάσταση σίτισης, η γεωμετρική μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η 24ωρη AUC ήταν 27,8 ng/mL και 265 ng.h/mL, αντίστοιχα, σε ασθενείς με προχωρημένο RCC. Η γεωμετρική μέση κάθαρση από το στόματος και ο γεωμετρικός μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής ήταν 38 L/h και 160 L, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η αξιτινίμπη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ από το CYP3A4/5 και σε μικρότερο βαθμό από τα CYP1A2, CYP2C19 και UGT1A1.

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

Οι σουλφοξειδικοί και N-γλυκουρονιδικοί μεταβολίτες παρουσιάζουν περίπου 400 και 8.000 φορές μικρότερη *in vitro* δραστηριότητα, αντίστοιχα, έναντι του VEGFR-2 σε σύγκριση με την αξιτινίμπη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι, φύλο και φυλή

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιτινίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας < 18 ετών.

Ηπατική δυσλειτουργία

In vitro και *in vivo* δεδομένα δείχνουν ότι η αξιτινίμνη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ.

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν ανιχνεύτηκε στα ούρα αμετάβλητη αξιτινίμνη.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

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

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με την αξιτινίμνη.

Γονοτοξικότητα

Η αξιτινίμνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος στις συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας *in vitro*. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της πολυπλοειδίας *in vitro* σε συγκεντρώσεις > 0,22 μg/mL, και αύξηση των μικροπυρήνων σε πολυχρωματικά ερυθροκύτταρα *in vivo*, με επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρείται καμία επίδραση (NOEL) 69 φορές υψηλότερο από την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση. Τα ευρήματα γονοτοξικότητας δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικά στα επίπεδα έκθεσης που παρατηρούνται στους ανθρώπους.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

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

Εγκυμονούντα ποντίκια που εκτέθηκαν στην αξιτινίμνη είχαν αυξημένη εμφάνιση δυσπλασιών υπερωιοσχιστίας και σκελετικών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένης της καθυστερημένης οστεοποίησης, σε επίπεδα έκθεσης

χαμηλότερα από την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας στην περιγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

Ευρήματα τοξικότητας σε ανώριμα ζώα

Παρατηρήθηκε αναστρέψιμη σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία σε ποντίκια και σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε αζιτινίμη για τουλάχιστον 1 μήνα σε επίπεδα έκθεσης περίπου 6 φορές υψηλότερα από την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση. Παρατηρήθηκε μερικώς αναστρέψιμη τετηδόνα σε ποντίκια που λάμβαναν θεραπεία για περισσότερο από 1 μήνα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με την αναμενόμενη ανθρώπινη έκθεση. Δεν έχουν εκτιμηθεί άλλες τοξικότητες σε νεαρά ζώα οι οποίες εγείρουν πιθανή ανησυχία για παιδιατρικούς ασθενείς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου με λεπτό υμένιο δισκίο

Υπρομελλόζη

Μονοϋδρική λακτόζη

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)

Τριακετίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες οΡΑ/Aluminium/PVC/Aluminium που περιέχουν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 14, 28, 56 ή 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Διάτρητες κυψέλες οΡΑ/Aluminium/PVC/Aluminium μοναδιαίας δόσης που περιέχουν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 14x1, 28x1, 56x1 ή 60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel,
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:

Κύπρος:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ελλάδα:

Κύπρος:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

Ελλάδα:

Κύπρος

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα:

Κύπρος: