

Axita

Axitinib INN

COMPOSITION

Axita 1 Tablet: Each film coated tablet contains Axitinib INN 1 mg.
Axita 5 Tablet: Each film coated tablet contains Axitinib INN 5 mg.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Axitinib has been shown to inhibit receptor tyrosine kinases including vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR)-1, VEGFR-2, and VEGFR-3 at therapeutic plasma concentrations. These receptors are implicated in pathologic angiogenesis, tumor growth and cancer progression. VEGF-mediated endothelial cell proliferation and survival were inhibited by Axitinib in vitro and in mouse models. Axitinib was shown to inhibit tumor growth and phosphorylation of VEGFR-2 in tumor xenograft mouse models.

Pharmacodynamics

The effect of a single oral dose of Axitinib (5 mg) in the absence and presence of 400 mg Ketoconazole on the QTc interval was evaluated in a randomized, single-blinded, two-way crossover study in 35 healthy subjects. No large changes in mean QTc interval (i.e. >20 ms) from placebo were detected up to 3 hours post-dose. However, small increases in mean QTc interval (i.e. <10 ms) cannot be ruled out.

Pharmacokinetics

The population pharmacokinetic analysis pooled data from 17 trials in healthy subjects and patients with cancer. A two-compartment disposition model with first-order absorption and lag-time adequately describes the Axitinib concentration-time profile.

Absorption and Distribution:

Following single oral 5-mg dose administration, the median T_{max} ranged from 2.5 to 4.1 hours. Based on the plasma half-life, steady state is expected within 2 to 3 days of dosing. Dosing of Axitinib at 5 mg twice daily resulted in approximately 1.4-fold accumulation compared to administration of a single dose. At steady state, Axitinib exhibits approximately linear pharmacokinetics within the 1-mg to 20-mg dose range. The mean absolute bioavailability of Axitinib after an oral 5 mg dose is 58%. Compared to overnight fasting, administration of Axitinib with a moderate fat meal resulted in 10% lower AUC and a high fat, high-calorie meal resulted in 19% higher AUC. Axitinib can be administered with or without food. Axitinib is highly bound (>99%) to human plasma proteins with preferential binding to albumin and moderate binding to $\alpha\alpha$ -1-acid glycoprotein. In patients with advanced RCC, at the 5 mg twice daily dose in the fed state, the geometric mean (CV%) C_{max} and AUC₀₋₂₄ were 27.8 (79%) ng/mL and 265 (77%) ng.h/mL, respectively. The geometric mean (CV%) clearance and apparent volume of distribution were 38 (80%) L/h and 160 (105%) L, respectively.

Metabolism and Elimination: The plasma half life of Axitinib ranges from 2.5 to 6.1 hours. Axitinib is metabolized primarily in the liver by CYP3A4/5 and to a lesser extent by CYP1A2, CYP2C19, and UGT1A1. Following oral administration of a 5-mg radioactive dose of Axitinib, approximately 41% of the radioactivity was recovered in feces and approximately 23% was recovered in urine. Unchanged Axitinib, accounting for 12% of the dose, was the major component identified in feces. Unchanged Axitinib was not detected in urine; the Carboxylic Acid and Sulfoxide metabolites accounted for the majority of radioactivity in urine. In plasma, the N-glucuronide metabolite represented the predominant radioactive component (50% of circulating radioactivity) and unchanged Axitinib and the Sulfoxide metabolite each accounted for approximately 20% of the circulating radioactivity. The Sulfoxide and N-glucuronide metabolites show approximately \geq 400-fold less in vitro potency against VEGFR-2 compared to Axitinib.

INDICATION

Axitinib is indicated for the treatment of advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) after failure of one prior systemic therapy.

DOSE AND ADMINISTRATION

Recommended Dosing

The recommended starting oral dose of Axitinib is 5 mg twice daily. Administer Axitinib doses approximately 12 hours apart with or without food. Axitinib should be swallowed whole with a glass of water.

If the patient vomits or misses a dose, an additional dose should not be taken. The next prescribed dose should be taken at the usual time.

Dose Modification Guidelines

Dose increase or reduction is recommended based on individual safety and tolerability. Over the course of treatment, patients who tolerate Axitinib for at least two consecutive weeks with no adverse reactions >Grade 2 (according to the Common Toxicity Criteria for Adverse Events [CTCAE]), are nonotensive, and are not receiving anti-hypertension medication, may have their dose increased. When a dose increase from 5 mg twice daily is recommended, the Axitinib dose may be increased to 7 mg twice daily, and further to 10 mg twice daily using the same criteria.

Over the course of treatment, management of some adverse drug reactions may require temporary interruption or permanent discontinuation and/or dose reduction of Axitinib therapy. If dose reduction from 5 mg twice daily is required, the recommended dose is 3 mg twice daily. If additional dose reduction is required, the recommended dose is 2 mg twice daily.

Strong CYP3A4/5 Inhibitors: The concomitant use of strong CYP3A4/5 inhibitors should be avoided (e.g., Ketoconazole, Itraconazole, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodone, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, and Voriconazole). Selection of an alternate concomitant medication with no or minimal CYP3A4/5 inhibition potential is recommended. Although Axitinib dose adjustment has not been studied in patients receiving strong CYP3A4/5 inhibitors, if a strong CYP3A4/5 inhibitor must be co-administered, a dose decrease of Axitinib by approximately half is recommended, as this dose reduction is predicted to adjust the Axitinib area under the plasma concentration vs time curve (AUC) to the range observed without inhibitors. The subsequent doses can be increased or decreased based on individual safety and tolerability. If co-administration of the strong inhibitor is discontinued, the Axitinib dose should be returned (after 3 - 5 half-lives of the inhibitor) to that used prior to initiation of the strong CYP3A4/5 inhibitor.

Hepatic Impairment: No starting dose adjustment is required when administering Axitinib to patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A). Based on the pharmacokinetic data, the Axitinib starting dose should be reduced by approximately half in patients with baseline moderate hepatic impairment (Child Pugh class B). The subsequent doses can be increased or decreased based on individual safety and tolerability. Axitinib has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

CONTRAINDICATIONS

None

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypertension including hypertensive crisis has been observed. Blood pressure should be well-controlled prior to initiating Axitinib. Monitor for hypertension and treat as needed. For persistent hypertension despite use of anti-hypertensive medications, reduce the Axitinib dose.
- Arterial and venous thrombotic events have been observed and can be fatal. Use with caution in patients who are at increased risk for these events.
- Hemorrhagic events, including fatal events, have been reported. Axitinib has not been studied in patients with evidence of untreated brain metastasis or recent active gastrointestinal bleeding and should not be used in those patients.
- Cardiac failure has been observed and can be fatal. Monitor for signs or symptoms of cardiac failure throughout treatment with Axitinib.
- Gastrointestinal perforation and fistula, including death, have occurred. Use with caution in patients at risk for gastrointestinal perforation or fistula.
- Hypothyroidism requiring thyroid hormone replacement has been reported. Monitor thyroid function before initiation of and periodically throughout, treatment with Axitinib.
- Stop Axitinib at least 24 hours prior to scheduled surgery.
- Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) has been observed.

Permanently discontinue Axitinib if signs or symptoms of RPLS occur.

- Monitor for proteinuria before initiation of and periodically throughout, treatment with Axitinib. For moderate to severe proteinuria, reduce the dose or temporarily interrupt treatment with Axitinib.
- Liver enzyme elevation has been observed during treatment with Axitinib. Monitor ALT, AST and bilirubin before initiation of and periodically throughout treatment with Axitinib.
- The starting dose of Axitinib should be decreased if used in patients with moderate hepatic impairment. Axitinib has not been studied in patients with severe hepatic impairment.
- Axitinib can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on its mechanism of action. Women of childbearing potential should be advised of the potential hazard to the fetus and to avoid becoming pregnant while receiving Axitinib.

ADVERSE REACTIONS

The most common (\geq 20%) adverse reactions are diarrhea, hypertension, fatigue, decreased appetite, nausea, dysphonia, palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-foot syndrome), weight decreased, vomiting, asthenia and constipation.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS:

Pregnancy & Lactation: Axitinib can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on its mechanism of action. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women using Axitinib. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving Axitinib. If this drug is used during pregnancy or if a patient becomes pregnant while receiving this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. It is not known whether Axitinib is excreted in human milk. Depending on the importance of the drug to the mother, decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug.

Pediatric Use: The safety and effectiveness of Axitinib in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use: No overall differences in safety or effectiveness of Axitinib were observed between elderly and younger patients.

Hepatic Impairment: No starting dose adjustment is required when administering Axitinib to patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A). A starting dose decrease is recommended when administering Axitinib to patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B). Axitinib has not been studied in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).

Renal Impairment: No starting dose adjustment is needed for patients with pre-existing mild to severe renal impairment. Caution should be used in patients with end-stage renal disease (CL_{cr} <15 mL/min).

DRUG INTERACTIONS

In vitro data indicate that Axitinib is metabolized primarily by CYP3A4/5 and, to a lesser extent CYP1A2, CYP2C19 and uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

CYP3A4/5 Inhibitors

Co-administration of Ketoconazole, a strong inhibitor of CYP3A4/5, increased the plasma exposure of Axitinib in healthy volunteers. Co-administration of Axitinib with strong CYP3A4/5 inhibitors should be avoided. Grapefruit or grapefruit juice may also increase Axitinib plasma concentrations and should be avoided. Selection of concomitant medication with no or minimal CYP3A4/5 inhibition potential is recommended. If a strong CYP3A4/5 inhibitor must be coadministered, the Axitinib dose should be reduced.

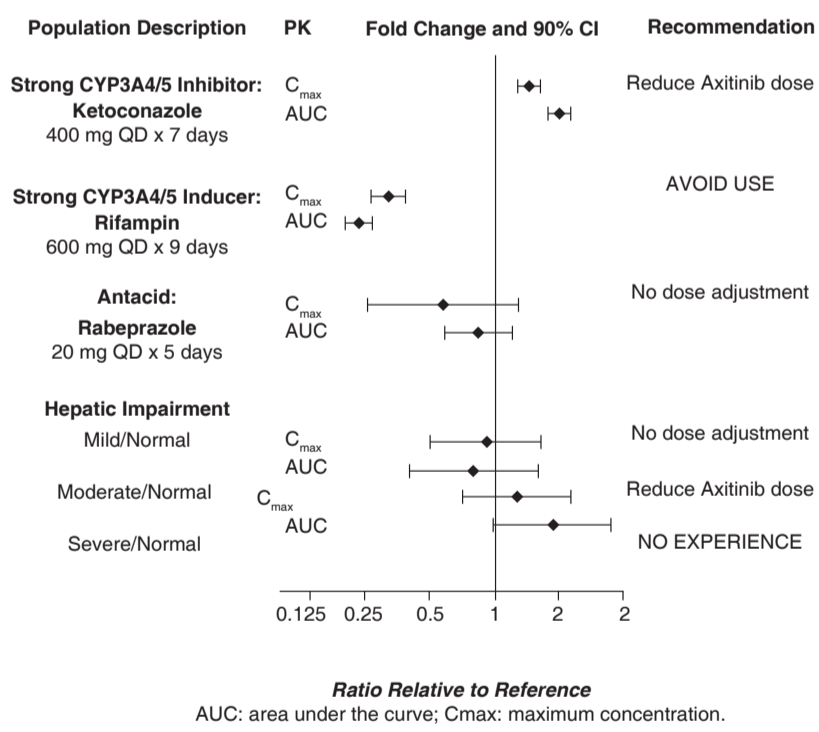
CYP3A4/5 Inducers

Co-administration of Rifampin, a strong inducer of CYP3A4/5, reduced the plasma exposure of Axitinib in healthy volunteers. Co-administration of Axitinib with strong CYP3A4/5 inducers (e.g., Rifampin, Dexamethasone, Phenytoin, Carbamazepine, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital, and St. John's wort) should be avoided. Selection of concomitant medication with no or minimal CYP3A4/5 induction potential is recommended. Moderate CYP3A4/5 inducers (e.g., Bosentan, Efavirenz, Etravirine, Modafinil, and Nafcillin) may also reduce the plasma exposure of Axitinib and should be avoided if possible.

DRUG-DRUG INTERACTIONS

Effects of Other Drugs on Axitinib: Axitinib is metabolized primarily in the liver by CYP3A4/5. Additionally, the aqueous solubility of Axitinib is pH dependent, with higher pH resulting in lower solubility. The effects of a strong CYP3A4/5 inhibitor, a strong CYP3A4/5 inducer, and an antacid on the pharmacokinetics of Axitinib are presented in the below Figure.

Impact of Co-administered Drugs and Hepatic Impairment on Axitinib Pharmacokinetics



Effects of Axitinib on other Drugs: In vitro studies demonstrated that Axitinib has the potential to inhibit CYP1A2 and CYP2C8. However, co-administration of Axitinib with Paclitaxel, a CYP2C8 substrate, did not increase plasma concentrations of Paclitaxel in patients.

In vitro studies indicated that Axitinib does not inhibit CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, or UGT1A1 at therapeutic plasma concentrations. In vitro studies in human hepatocytes indicated that Axitinib does not induce CYP1A1, CYP1A2, or CYP3A4/5. Axitinib is an inhibitor of the efflux transporter P-glycoprotein (P-gp) in vitro. However, Axitinib is not expected to inhibit P-gp at therapeutic plasma concentrations.

OVERDOSAGE

There is no specific treatment for Axitinib overdose. In cases of suspected overdose, Axitinib should be withheld and supportive care instituted.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

Storage Conditions

Store below 30°C, dry place and away from light. Keep out of the reach of children.

Presentation & Packaging

Axita 1 Tablet: Each commercial box contains 20 Tablets in Alu-Alu Blister Pack.

Axita 5 Tablet: Each commercial box contains 20 Tablets in Alu-Alu Blister Pack.

Manufactured By

Beacon Pharmaceuticals PLC

Bhaluka, Mymensingh, Bangladesh

1300001337

এক্সিটা

এক্সিটিনিব আইএনএন

উপকরণঃ

এক্সিটা ১ ট্যাবলেটঃ প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে রয়েছে এক্সিটিনিব আইএনএন ১ মিলিগ্রাম।

এক্সিটা ৫ ট্যাবলেটঃ প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে রয়েছে এক্সিটিনিব আইএনএন ৫ মিলিগ্রাম।

ক্লিনিকাল ফার্মাকোলজিঃ

কার্যপদ্ধতিঃ

এক্সিটিনিব টাইরোসিন কাইনেজ রিসেপ্টর যেমন: এন্ডোথেলিয়াল গ্রোথ ফ্যাক্টর রিসেপ্টর (VEGFR-1, VEGFR-2 এবং VEGFR-3) কে থেরাপিউটিক প্রাঞ্জমা ধনমাত্রায় ইনহিবিট করে। এ রিসেপ্টরগুলো প্যাথোলজিক এনজিওজেনেসিস, টিউমার বৃদ্ধি এবং ক্যান্সার ক্রমবৃদ্ধিতে ভূমিকা রাখে।

সেবনবিধি ও মাত্রাঃ

এক্সিটিনিবের নির্ধারিত গ্রাহনিক ডোজ হচ্ছে ৫ মিলিগ্রাম দু'বার ১২ ঘণ্টার বিরতিতে খাবারের সাথে অথবা খাবার ব্যতীত। এক্সিটিনিব ট্যাবলেট পানির সাথে পুরোটাই গ্রহণ করতে হবে।

যদি রোগী বমি করে কিংবা ডোজ মিস করে তাহলে অতিরিক্ত কোনো ডোজ গ্রহণ করা উচিত নয়। পরবর্তী নির্ধারিত ডোজ প্রকৃত সময়েই গ্রহণ করতে হবে।

ফার্মাকোকাইনেটিক্সঃ

শোষণ এবং বিতরণঃ

একটি ৫ মিলিগ্রাম ডোজ সেবনে median T_{max} ২.৫ থেকে ৪.১ ঘণ্টার মধ্যে থাকে। প্রাঞ্জমা অর্ধায়ু ত্বিতিতে, ডোজ গ্রহণের ২ থেকে ৩ দিনের মধ্যে স্থিতিস্থাপক বিন্যাস থাকে। ৫ মিলিগ্রাম এক্সিটিনিব সেবনের জৈব উপলভ্যতা ৫৮% এক্সিটিনিব খাবারের সাথে অথবা খাবার ব্যতীত সেবন করা যায়। ৫ মিলিগ্রাম দু'বার সেবনের ফলে, Advanced RCC এর রোগীর Geometric mean C_{max} এবং AUC₀₋₂₄ ছিল যথাক্রমে ২৭.৮ (৭৯%) ng/mL এবং ২৬৫ (৭৭%) ng/mL.

বিশপাকঃ

এক্সিটিনিব লিভারে CYP3A4/5 দ্বারা বিশপাক হয়। স্বল্পমাত্রায় CYP1A2, CYP2C19 এবং UGT1A1 দ্বারাও বিশপাক হয়।

বর্জনঃ

এক্সিটিনিবের প্রাঞ্জমা অর্ধায়ু ২.৫ থেকে ৬.১ ঘণ্টার মধ্যে বিন্যাস থাকে। ৫ মিলিগ্রাম এক্সিটিনিবের তেজস্ক্রিয় ডোজ গ্রহণের পরে প্রায় ৪১% তেজস্ক্রিয়তার অধিক্ত মূশে এবং প্রায় ২৩% তেজস্ক্রিয়তার অধিক্ত মূশে পাওয়া গিয়েছে।

নির্দেশনাঃ

এক্সিটা (এক্সিটিনিব) ট্যাবলেট নিম্নোক্ত রোগের চিকিৎসার জন্য নির্দেশিতঃ

এডভান্সড রেনাল সেল কারসিনোমা (সিস্টেমিক থেরাপির পূর্বে)

প্রতিনির্দেশনাঃ

নাই।

সতর্কতা ও সাবধানতাঃ

এক্সিটিনিব সেবনের পূর্বে উচ্চ রক্তচাপ, আর্টেরিয়াল ও ডেন্সাস থ্রম্বোসিস, হেমোরাজ, ফসফোরাস, গ্যাস্ট্রোইন্টেস্টিনাল পারফোরেশন, হাইপোপাইইরোজিম নিয়ন্ত্রণ করতে হবে।

নির্ধারিত সার্জারির ২৪ ঘণ্টা পূর্বে এক্সিটিনিব সেবন বন্ধ করতে হবে।

এক্সিটিনিবের ব্যবহার লিভার এনজাইমের মাত্রা বৃদ্ধি করে। এক্সিটিনিব সেবনের পূর্বে ALT, AST I bilirubin এর মাত্রা মনিটর করতে হবে।

মাঝারি মাত্রার লিভার বৈকল্যতার ক্ষেত্রে এক্সিটিনিবের গ্রাহনিক ডোজ হ্রাস করতে হবে। তীব্র লিভার বৈকল্যতার ক্ষেত্রে এক্সিটিনিব ব্যবহার বন্ধ করতে হবে।

এক্সিটিনিব গর্ভবতী নারীর ক্ষেত্রে ক্ষতি করতে পারে। এক্সিটিনিব ব্যবহারকালীন সময়ে গর্ভধারণ পরিহার করতে হবে।

বিকল্প প্রভাবঃ

ডায়রিয়া, উচ্চ রক্তচাপ, অবসাদ, স্ফুধামন্দ্যা, বমিভাব, বমি, কঠে সমস্যা (কর্কশতা), হ্যাড ফুট সিনড্রোম, দুর্বলতা, কোষ্ঠকাঠিন্য।

নির্দিষ্ট জনসংখ্যার উপর ব্যবহারঃ

গর্ভবস্থা এবং জন্যাদানকালঃ গর্ভবতী নারীর ক্ষেত্রে এক্সিটিনিব ক্ষেত্রে ক্ষতি করতে পারে। গর্ভবতী নারীর ক্ষেত্রে এক্সিটিনিব ব্যবহারের কোন পর্যাপ্ত তথ্য নেই। এক্সিটিনিব মাতৃদুগ্ধ হতে নিঃসারিত হয় কী না সে ব্যাপারে তথ্য নেই। মায়ের ক্ষেত্রে গুচ্ছের গুরুত্বের ওপর নির্ভর করে সিদ্ধান্ত নিতে হবে গুচ্ছ প্রত্যাহার করতে হবে কী না।

শিশুদের ক্ষেত্রে ব্যবহারঃ শিশুদের ক্ষেত্রে এক্সিটিনিবের নিরাপদ ও কার্যকারিতার কোন প্রতিষ্ঠিত তথ্য নেই।

বয়স্ক ব্যক্তিদের ক্ষেত্রে ব্যবহারঃ বয়স্ক ও বয়স্ক ব্যক্তিদের ক্ষেত্রে এক্সিটিনিবের নিরাপদ ও কার্যকারিতার কোন সাময়িক পার্থক্য পাওয়া যায়নি।

লিভার বৈকল্যের ক্ষেত্রেঃ সেসব রোগীর মৃদু লিভার বৈকল্য (Child-Pugh class A) আছে তাদের ক্ষেত্রে এক্সিটিনিবের গ্রাহনিক ডোজ সমন্বয়ের প্রয়োজন নেই। যেসব রোগীর মাঝারি লিভার বৈকল্য (Child-Pugh class B) রয়েছে তাদের ক্ষেত্রে এক্সিটিনিবের গ্রাহনিক ডোজ হ্রাসের পরামর্শ দেয়া হচ্ছে। তীব্র লিভার বৈকল্যের (Child-Pugh class C) ক্ষেত্রে এক্সিটিনিবের কোন সুনির্দিষ্ট পরীক্ষা নেই।

কিডনি বৈকল্যের ক্ষেত্রেঃ সেসব রোগীর মৃদু থেকে তীব্র কিডনি বৈকল্য রয়েছে তাদের ক্ষেত্রে এক্সিটিনিবের গ্রাহনিক ডোজ সমন্বয়ের প্রয়োজন নেই। চূড়ান্ত পর্যায়ের কিডনি রোগের (CL_{cr} <15 mL/min) ক্ষেত্রে সাবধানতা অবলম্বন করতে হবে।

অন্যান্য গুচ্ছের সাথে প্রতিক্রিয়াঃ

কিটোকোনাজল একটি strong CYP3A4/5 inhibitor হওয়ায় এক্সিটিনিব ব্যবহারকালীন সময়ে পরিহার করতে হবে।

আঙ্গুর বা আঙ্গুরের রস পরিহার করা উচিত।

এক্সিটিনিব ব্যবহারের সাথে strong CYP3A4/5 inducers যেমন রিফাম্পিন, ডেন্সামিথাসোন, ফেনাইটোয়িন, কার্বামাজেপিন, রিফাবিউটিন, রিফাপেনটিন, ফেনোবারবিটালের ব্যবহার পরিহার করতে হবে।

মাত্রাতিরিক্ত সেবনঃ

এক্সিটিনিবের মাত্রাতিরিক্ত সেবনের কোনো সুনির্দিষ্ট চিকিৎসা নেই। মাত্রাতিরিক্ত সেবনের ক্ষেত্রে এক্সিটিনিব স্থগিত রাখার সঙ্গে সহায়ক চিকিৎসা ব্যবস্থা গ্রহণ করতে হবে।

সংরক্ষণঃ

৩০° সে. তাপমাত্রার নিচে, শুকনো স্থানে ও আলো থেকে দূরে রাখুন। সফল গুচ্ছ শিশুদের নাশালের বাইরে রাখুন।

সরবরাহঃ

এক্সিটা ১ ট্যাবলেটঃ প্রতিটি বাণিজ্যিক মোড়কে আছে ২০ টি ট্যাবলেট অ্যালু-অ্যালু ক্লিন্টার প্যাকে।

এক্সিটা ৫ ট্যাবলেটঃ প্রতিটি বাণিজ্যিক মোড়কে আছে ২০ টি ট্যাবলেট অ্যালু-অ্যালু ক্লিন্টার প্যাকে।

বিস্তারিত ইংরেজী অংশে দেখুন

প্রস্তুতকারক

বীকন ফার্মাসিউটিক্যালস্ পিএলসি

ভালুকা, ময়মনসিংহ, বাংলাদেশ