

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Axitinib Accord 1 mg potahované tablety
Axitinib Accord 3 mg potahované tablety
Axitinib Accord 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Axitinib Accord 1 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1mg axitinibu.

Axitinib Accord 3 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3 mg axitinibu.

Axitinib Accord 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg axitinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Axitinib Accord 1 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 54,2 mg laktosy.

Axitinib Accord 3 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 32,5 mg laktosy.

Axitinib Accord 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 54,2 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Axitinib Accord 1 mg potahované tablety

Červená modifikovaná bikonvexní potahovaná tableta ve tvaru tobolky s vyraženým „S14“ na jedné straně a hladká na druhé straně. Velikost tablety je přibližně $9,1 \pm 0,2$ mm x $4,6 \pm 0,2$ mm.

Axitinib Accord 3 mg potahované tablety

Červená bikonvextní potahovaná tableta kulatého tvaru s vyraženým „S95“ na jedné straně a hladká na druhé straně. Velikost tablety je přibližně $5,3 \pm 0,3$ mm x $2,6 \pm 0,3$ mm.

Axitinib Accord 5 mg potahované tablety

Červená bikonvexní potahovaná tableta trojúhelníkového tvaru s vyraženým „S15“ na jedné straně a hladká na druhé straně. Velikost tablety je přibližně $6,4 \pm 0,3$ mm x $6,3 \pm 0,3$ mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Axitinib Accord je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem (RCC) po selhání předchozí léčby sunitinibem nebo cytokiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Axitinib Accord má být vedena lékařem se zkušenostmi s podáváním protinádorové terapie.

Dávkování

Doporučená dávka axitinibu je 5 mg dvakrát denně.

Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud se nevyskytne netolerovatelná toxicita, kterou nelze zvládnout souběžně podávanými léčivými přípravky nebo úpravou dávky.

Pokud pacient zvrací nebo vynechá dávku, nemá se podávat dodatečná dávka. Další předepsaná dávka se má vzít v obvyklou dobu.

Úprava dávky

Zvýšení nebo snížení dávky se doporučuje na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti.

Pacientům, kteří snášejí zahajovací dávku axitinibu 5 mg dvakrát denně bez nežádoucích účinků > stupně 2 (t.j. bez závažných nežádoucích účinků podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky [CTCAE] verze 3.0) dva po sobě následující týdny, lze zvýšit dávku na 7 mg dvakrát denně, pokud není krevní tlak pacienta vyšší než 150/90 mmHg nebo pokud není pacient léčen antihypertenzivy. Dále může být za použití stejných kritérií pacientům, kteří snášejí dávku 7 mg dvakrát denně, zvýšena dávka na maximální dávku 10 mg dvakrát denně. Pro zvýšenou dávku 7 mg jsou k dispozici další přípravky.

Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné nebo trvalé vysazení axitinibu a/nebo snížení dávky axitinibu (viz bod 4.4). Pokud je nutné snížení dávky, může být dávka axitinibu snížena na 3 mg dvakrát denně a dále na 2 mg dvakrát denně.

Úprava dávky není nutná z důvodu věku, rasy, pohlaví nebo tělesné hmotnosti pacienta.

Souběžně podávané silné inhibitory CYP3A4/5

Souběžné podávání axitinibu se silnými inhibitory CYP3A4/5 může zvýšit plazmatickou koncentraci axitinibu (viz bod 4.5). Doporučuje se, aby byl souběžně podáván alternativní léčivý přípravek s žádným nebo minimálním potenciálem pro inhibici CYP3A4/5.

Přestože úprava dávky axitinibu nebyla u pacientů léčených silnými inhibitory CYP3A4/5 hodnocena, pokud musí být silný inhibitor CYP3A4/5 souběžně podáván, doporučuje se snížení dávky axitinibu přibližně na polovinu (např. zahajovací dávka má být snížena z 5 mg dvakrát denně na 2 mg dvakrát denně). Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné nebo trvalé vysazení axitinibu (viz bod 4.4). Pokud je souběžné podávání silného inhibitoru ukončeno, je nutno zvážit návrat k dávce axitinibu používané před zahájením podávání silného inhibitoru CYP3A4/5 (viz bod 4.5).

Souběžně podávané silné induktory CYP3A4/5

Souběžné podávání axitinibu se silnými induktory CYP3A4/5 může snížit plazmatickou koncentraci axitinibu (viz bod 4.5). Doporučuje se, aby byl souběžně podáván alternativní léčivý přípravek s žádným nebo minimálním potenciálem pro indukci CYP3A4/5.

Přestože úprava dávky axitinibu nebyla u pacientů léčených silnými induktory CYP3A4/5 hodnocena, pokud musí být silný induktor CYP3A4/5 souběžně podáván, doporučuje se postupné zvyšování dávky axitinibu. Bylo hlášeno, že k maximální indukci při podávání vysokých dávek silných induktorů CYP3A4/5 dochází v průběhu jednoho týdne léčby induktory. Pokud je dávka axitinibu zvýšena, má být pacient pečlivě monitorován z hlediska toxicity. Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné nebo trvalé vysazení a/nebo snížení dávky axitinibu (viz bod 4.4). Pokud je souběžné podávání silného induktoru ukončeno, je nutno se okamžitě vrátit k dávce axitinibu používané před zahájením podávání silného induktoru CYP3A4/5 (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let): Není nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). Nejsou k dispozici prakticky žádné údaje týkající se léčby axitinibem u pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min.

Porucha funkce jater

Při podávání axitinibu pacientům s lehkou poruchou jater (třída A dle Childa a Pugh) není nutná úprava dávky. Pokud je axitinib podáván pacientům se středně těžkou poruchou jater (třída B dle Childa a Pugh), doporučuje se snížení dávky (např. zahajovací dávka má být snížena z 5 mg dvakrát denně na 2 mg dvakrát denně). Axitinib nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) a u této populace se nemá používat (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Axitinib Accord u dětí a dospívajících ve věku < 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Axitinib se užívá perorálně. Tablety se užívají dvakrát denně v přibližně 12hodinovém odstupu, s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Mají se spolknout celé a zapít sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na axitinib nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Specifické bezpečnostní příhody je nutno sledovat před zahájením podávání axitinibu a pravidelně v průběhu jeho podávání, jak je uvedeno níže.

Srdeční selhání

V klinických studiích s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny případy srdečního selhání (včetně srdečního selhání, městnavého srdečního selhání, kardiopulmonálního selhání, dysfunkce levé komory, snížené ejekční frakce a selhání pravé komory) (viz bod 4.8).

Známky a příznaky srdečního selhání je třeba během léčby axitinibem pravidelně sledovat. Léčba srdečního selhání může vyžadovat dočasné nebo trvalé vysazení a/nebo snížení dávky axitinibu.

Hypertenze

V klinických studiích s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byla velmi často hlášena hypertenze (viz bod 4.8).

V kontrolované klinické studii byla střední doba nástupu hypertenze (systolický krevní tlak > 150 mmHg nebo diastolický krevní tlak > 100 mmHg) v průběhu prvního měsíce po zahájení léčby axitinibem a zvýšení krevního tlaku bylo zjištěno dokonce již po 4 dnech po zahájení léčby axitinibem.

Před zahájením podávání axitinibu má být dobře kontrolován krevní tlak. U pacienta má být monitorována hypertenze a léčena standardními antihypertenzivy. V případě hypertenze přetrvávající navzdory podávání antihypertenziv má být dávka axitinibu snížena. U pacientů, u kterých se vyvine závažná hypertenze, přerušete dočasně podávání axitinibu a až bude pacient normotenzní, znovu zahajte léčbu s nižší dávkou. Při přerušení podávání axitinibu mají být pacienti léčení antihypertenzivy monitorováni pro možnou hypotenzi (viz bod 4.2).

V případě závažné nebo přetrvávající arteriální hypertenze a symptomů ukazujících na syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) (viz níže), je nutno zvážit diagnostické zobrazení mozku magnetickou rezonancí (MRI).

Dysfunkce štítné žlázy

V klinických studiích s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny případy hypotyreózy a v menší míře hypertyreózy (viz bod 4.8).

Funkci štítné žlázy je nutno monitorovat před zahájením podávání axitinibu a pravidelně v průběhu jeho podávání. Hypotyreóza nebo hypertyreóza mají být léčeny podle standardní léčebné praxe, aby byl zachován eutyroidní stav.

Arteriální tromboembolické příhody

V klinických studiích s axitinibem byly hlášeny arteriální tromboembolické příhody (včetně tranzitorní ischemické ataky, infarktu myokardu, cerebrovaskulární příhody a okluze retinální arterie) (viz bod 4.8).

S opatrností má být axitinib používán u pacientů s rizikem těchto příhod a u pacientů, kteří je prodělali. Axitinib nebyl hodnocen u pacientů, kteří prodělali arteriální tromboembolickou příhodu v uplynulých 12 měsících.

Venózní tromboembolické příhody

V klinických studiích s axitinibem byly hlášeny venózní tromboembolické příhody (včetně plicní embolie, hluboké žilní trombózy a okluze/trombózy retinální vény) (viz bod 4.8).

S opatrností má být axitinib používán u pacientů s rizikem těchto příhod a u pacientů, kteří je prodělali. Axitinib nebyl hodnocen u pacientů, kteří prodělali venózní tromboembolickou příhodu v uplynulých 6 měsících.

Zvýšení hodnot hemoglobinu nebo hematokritu

Během léčby axitinibem může dojít ke zvýšení hodnot hemoglobinu nebo hematokritu, jako důsledek zvýšení celkového počtu erytrocytů (viz bod 4.8, polycytemie). Zvýšení celkového počtu erytrocytů může zvýšit riziko tromboembolických příhod.

Hodnoty hemoglobinu nebo hematokritu je nutno monitorovat před zahájením podávání axitinibu a pravidelně v průběhu jeho podávání. Pokud se hodnoty hemoglobinu nebo hematokritu zvýší nad normální hodnotu, mají být pacienti léčení podle standardní léčebné praxe ke snížení hodnoty hemoglobinu nebo hematokritu na přijatelnou úroveň.

Krvácení

V klinických studiích s axitinibem byly hlášeny krvácivé příhody (viz bod 4.8).

Axitinib nebyl hodnocen u pacientů s prokázanými neléčenými mozkovými metastázami nebo s recentním aktivním gastrointestinálním krvácením, a u těchto pacientů nemá být podáván. Pokud jakékoli krvácení vyžaduje léčebný zásah, má být podávání axitinibu přechodně přerušeno.

Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Axitinib Accord toto riziko pečlivě zvážit.

Gastrointestinální perforace a tvorba píštělí

V klinických studiích s axitinibem byly hlášeny příhody gastrointestinální perforace a píštělí (viz bod 4.8).

Príznaky gastrointestinální perforace a píštěle musí být pravidelně monitorovány po celou dobu léčby axitinibem.

Komplikace hojení ran

Nebyly provedeny žádné oficiální studie vlivu axitinibu na hojení ran.

Léčba axitinibem má být vysazena nejméně 24 hodin před plánovaným operačním výkonem. Rozhodnutí o opětovném nasazení axitinibu po operačním výkonu má být učiněno podle klinického posouzení dostatečného hojení rány.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

V klinických studiích s axitinibem byly hlášeny případy PRES (viz bod 4.8).

PRES je neurologická porucha, která se může projevit bolestí hlavy, epileptickými záchvaty, letargií, zmateností, oslepnutím a dalšími poruchami vidění a neurologickými poruchami. Může být přítomna lehká až těžká hypertenze. Zobrazení magnetickou resonancí je nezbytné pro potvrzení diagnózy PRES. U pacientů s příznaky nebo známkami PRES je třeba přechodně přerušit léčbu axitinibem nebo ji trvale vysadit. Bezpečnost opětovného zahájení léčby axitinibem u pacientů, u kterých se dříve vyskytl PRES, není známa.

Proteinurie

V klinických studiích s axitinibem byla hlášena proteinurie včetně proteinurie závažnosti stupně 3 a 4 (viz bod 4.8).

Proteinurii je nutno monitorovat před zahájením podávání axitinibu a pravidelně v průběhu jeho podávání. U pacientů, u nichž se vyvine středně těžká až těžká proteinurie, je třeba snížit dávku axitinibu nebo přechodně axitinib vysadit (viz bod 4.2). Léčba axitinibem má být přerušena, pokud u pacienta dojde k rozvoji nefrotického syndromu.

Nežádoucí účinky související s játry

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny nežádoucí účinky související s játry. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky související s játry patří zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubinu v krvi (viz bod 4.8). Nebylo pozorováno současné zvýšení ALT (více než 3násobné překročení horní hranice normálu [ULN]) a bilirubinu (více než 2násobek ULN).

V klinické studii zjišťující dávku bylo pozorováno u 1 pacienta, který dostával axitinib v zahajovací dávce 20 mg dvakrát denně (4násobek doporučené zahajovací dávky) současné zvýšení ALT (12násobek ULN) a bilirubinu (2,3násobek ULN), posouzené jako hepatotoxicita související s léčbou.

Jaterní testy je nutno monitorovat před zahájením podávání axitinibu a pravidelně v průběhu jeho podávání.

Porucha funkce jater

V klinických studiích s axitinibem byla systémová expozice axitinibu přibližně dvakrát vyšší u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) v porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí. Když je axitinib podáván pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh), doporučuje se snížení dávky (viz bod 4.2).

Axitinib nebyl hodnocen u pacientů se těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) a nemá být používán pro tyto pacienty.

Starší osoby (≥ 65 let) a rasa

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC bylo 34 % pacientů léčených axitinibem ve věku ≥ 65 let. Většina pacientů byli běloši (77 %) nebo Asijci (21 %). Přestože u starších pacientů a Asijců nelze vyloučit vyšší náchylnost k rozvoji nežádoucích účinků, nebyly vcelku pozorovány větší rozdíly v bezpečnosti a účinnosti axitinibu mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a mladšími, ani mezi bělochy a pacienty jiných ras.

Není nutná úprava dávky podle věku či rasy pacienta (viz body 4.2 a 5.2).

Pomocné látky

Laktosa

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Údaje *in vitro* ukazují, že axitinib je metabolizován hlavně cytochromem CYP3A4/5 a v menší míře cytochromy CYP1A2, CYP2C19 a uridin difosfát-glukuronosyltransferázou (UGT) 1A1.

Inhibitory CYP3A4/5

Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4/5, podávaný v dávce 400 mg jednou denně po 7 dnů zvyšoval po jedné perorální dávce 5 mg axitinibu u zdravých dobrovolníků průměrnou plochu pod křivkou (AUC) 2násobně a $C_{\max}$ 1,5násobně. Souběžné podávání axitinibu a silných inhibitorů CYP3A4/5 (např. ketokonazolu, itrakonazolu, klarithromycinu, erythromycinu, atazanaviru, indinaviru, nefazodonu, nelfinaviru, ritonaviru, sachinaviru a telithromycinu) může zvyšovat plasmatickou koncentraci axitinibu. Grapefruit může také zvýšit plasmatickou koncentraci axitinibu. Doporučuje se, aby byly souběžně podávány léčivé přípravky s žádným nebo minimálním potenciálem pro inhibici CYP3A4/5. Pokud musí být silný inhibitor CYP3A4/5 souběžně podáván, doporučuje se úprava dávky axitinibu (viz bod 4.2).

Inhibitory CYP1A2 a CYP2C19

CYP1A2 a CYP2C19 představují méně významné cesty (< 10 %) v metabolismu axitinibu. Účinek silných inhibitorů těchto isoenzymů na farmakokinetiku axitinibu nebyl hodnocen. Je nutná opatrnost vzhledem k riziku zvýšení plasmatické koncentrace axitinibu u pacientů užívajících silné inhibitory těchto isoenzymů.

Induktory CYP3A4/5

Rifampicin, silný induktor CYP3A4/5, podávaný v dávce 600 mg jednou denně po 9 dnů, snižoval po jedné dávce 5 mg axitinibu u zdravých dobrovolníků střední AUC o 79 % a C_{max} o 71 %.

Souběžné podávání axitinibu se silnými induktory CYP3A4/5 (např. rifampicinem, dexamethasonem, fenytoinem, karbamazepinem, rifabutinem, rifapentinem, fenobarbitalem a třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*)) může snížit plasmatickou koncentraci axitinibu. Doporučuje se, aby byly souběžně podávány léčivé přípravky s žádným nebo minimálním potenciálem pro indukci CYP3A4/5.

Pokud musí být silný induktor CYP3A4/5 souběžně podáván, doporučuje se úprava dávky axitinibu (viz bod 4.2).

Studie inhibice a indukce CYP a UGT *in vitro*

Studie *in vitro* ukázaly, že axitinib v terapeutické plasmatické koncentraci neinhibuje CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ani UGT1A1.

Studie *in vitro* ukázaly, že axitinib má potenciál pro inhibici CYP1A2. Proto může souběžné podávání axitinibu se substráty CYP1A2 vést ke zvýšení plasmatické koncentrace substrátů CYP1A2 (např. theofylinu).

Studie *in vitro* také ukázaly, že axitinib má potenciál pro inhibici CYP2C8. Souběžné podávání axitinibu s paklitaxelem, známým substrátem CYP2C8, však nevedlo ke zvýšení plasmatické koncentrace paklitaxelu u pacientů s pokročilou malignitou, což ukazuje na chybění klinické inhibice CYP2C8.

Studie *in vitro* na lidských hepatocytech také ukázaly, že axitinib neindukuje CYP1A1, CYP1A2 ani CYP3A4/5. Proto se neočekává, že by souběžné podávání axitinibu snižovalo plasmatickou koncentraci souběžně podávaných substrátů CYP1A1, CYP1A2 či CYP3A4/5 *in vivo*.

Studie *in vitro* s P-glykoproteinem

Studie *in vitro* ukázaly, že axitinib inhibuje P-glykoprotein. Neočekává se však, že by axitinib v terapeutické plasmatické koncentraci inhiboval P-glykoprotein. Proto se neočekává, že by souběžné podávání axitinibu zvyšovalo plasmatickou koncentraci digoxinu či jiných substrátů P-glykoproteinu *in vivo*.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití axitinibu u těhotných žen neexistují žádné údaje. Na základě farmakologických vlastností axitinibu může při podání těhotným ženám dojít k poškození plodu. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu včetně vzniku malformací (viz bod 5.3). Axitinib nemá být používán v těhotenství, pokud léčbu tímto léčivým přípravkem nevyžaduje klinický stav ženy.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a 1 týden po jejím skončení používat účinnou antikoncepční metodu.

Kojení

Není známo, zda se axitinib vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Axitinib nemá být u kojících žen používán.

Fertilita

Na základě neklinických zjištění má axitinib u člověka potenciál pro narušení reprodukčních funkcí a fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Axitinib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je nutno upozornit, že se u nich během léčby axitinibem mohou vyskytnout příhody, jako jsou např. závratě a/nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Následující rizika a příslušná opatření jsou podrobněji probrána v bodu 4.4: srdeční selhání, hypertenze, dysfunkce štítné žlázy, arteriální tromboembolické příhody, venózní tromboembolické příhody, zvýšení hodnot hemoglobinu nebo hematokritu, krvácení, gastrointestinální perforace a tvorba píštělí, komplikace hojení ran, PRES, proteinurie a zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Nejčastější ($\geq 20\%$) nežádoucí účinky pozorované po léčbě axitinibem byl průjem, hypertenze, únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, pokles tělesné hmotnosti, dysfonie, syndrom palmoplantární erytrodysestézie (syndrom ruka-noha), krvácení, hypotyreóza, zvracení, proteinurie, kašel a zácpa.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené v souhrnném souboru dat od 672 pacientů léčených axitinibem v klinických studiích hodnotících léčbu pacientů s RCC (viz bod 5.1). Rovněž jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů, četnosti a stupně závažnosti. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Současná bezpečnostní databáze pro axitinib je příliš malá a nelze zjistit vzácné a velmi vzácné nežádoucí účinky.

Kategorie byly vytvořeny na základě absolutní četnosti v údajích ze souhrnných klinických studií. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky se stejnou četností seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené ve studiích s RCC u pacientů léčených axitinibem (n = 672)

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky ^a	Všechny stupně ^b %	Stupeň 3 ^b %	Stupeň 4 ^b %
Poruchy krevního a lymfatického systému	Časté	Anémie	6,3	1,2	0,4
		Trombocytopenie	1,6	0,1	0
		Polycytemie ^c	1,5	0,1	0
	Méně časté	Neutropenie	0,3	0,1	0
		Leukopenie	0,4	0	0
Endokrinní poruchy	Velmi časté	Hypotyreóza ^c	24,6	0,3	0
	Časté	Hypertyreóza ^c	1,6	0,1	0,1
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu	39,0	3,6	0,3
	Časté	Dehydratace	6,7	3,1	0,3
		Hyperkalemie	2,7	1,2	0,1
		Hyperkalcemie	2,2	0,1	0,3
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy	16,2	0,7	0
		Poruchy chuti	11,5	0	0
	Časté	Závratě	9,1	0,6	0
	Méně časté	Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie ^c	0,3	0,1	0
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinnitus	3,1	0	0
Srdeční poruchy	Časté	Srdeční selhání ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze ^g	51,2	22,0	1,0
		Krvácení ^{c, d, h}	25,7	3,0	1,0

	Časté	Venózní tromboembolie ^{c, d, i}	2,8	0,9	1,2
		Arteriální tromboembolie ^{c, d, j}	2,8	1,2	1,3
	Není známo	Aneurysma a arteriální disekce ^d			

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky ^a	Všechny stupně ^b %	Stupeň 3 ^b %	Stupeň 4 ^b %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Dyspnoe ^d	17,1	3,6	0,6
		Kašel	20,4	0,6	0
		Dysfonie	32,7	0	0,1
	Časté	Orofaryngeální bolest	7,4	0	0
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem	55,4	10,1	0,1
		Zvracení	23,7	2,7	0,1
		Nauzea	33,0	2,2	0,1
		Bolest břicha	14,7	2,5	0,3
		Zácpa	20,2	1,0	0
		Stomatitida	15,5	1,8	0
		Dyspepsie	11,2	0,1	0
		Bolest v epigastriu	9,4	0,9	0
	Časté				
		Flatulence	4,5	0	0
		Hemoroidy	3,3	0	0
		Glosodynne	2,8	0	0
		Gastrointestinální perforace a píštěl ^{c, k}	1,9	0,9	0,3
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hyperbilirubinemie	1,3	0,1	0,1
		Cholecystitida ⁿ	1,0	0,6	0,1
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Syndrom palmoplantární erytrodysestézie (syndrom ruka-noha)	32,1	7,6	0
		Vyrážka	14,3	0,1	0
		Suchá kůže	10,1	0,1	0
	Časté	Svědění	6,0	0	0
		Erytém	3,7	0	0
		Alopecie	5,7	0	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie	17,7	1,9	0,3
		Bolest končetin	14,1	1,0	0,3
	Časté	Myalgie	8,2	0,6	0,1
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Proteinurie ^l	21,1	4,8	0,1
	Časté	Renální selhání ^m	1,6	0,9	0,1
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	45,1	10,6	0,3
		Astenie ^d	13,8	2,8	0,3
		Zánět sliznic	13,7	1,0	0
Vyšetření	Velmi časté	Pokles tělesné hmotnosti	32,7	4,9	0
	Časté	Zvýšení lipázy	3,7	0,7	0,7
		Zvýšení alaninaminotransferázy	6,5	1,2	0
		Zvýšení amylázy	3,4	0,6	0,4
		Zvýšení aspartátaminotransferázy	6,1	1,0	0

	Zvýšení alkalické fosfatázy	4,8	0,3	0
	Zvýšení kreatininu	5,7	0,4	0
	Zvýšení TSH	7,9	0	0

^aNežádoucí účinky podle frekvence všech událostí během léčby

^bObecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), verze 3.0

^cViz bod Popis vybraných nežádoucích účinků

^dByly hlášeny fatální případy (stupeň 5)

^eVčetně leukoencefalopatie

^fVčetně srdečního selhání, městnavého srdečního selhání, kardiopulmonálního selhání, snížení ejekční frakce, dysfunkce levé komory a selhání pravé komory

^gVčetně akcelerované hypertenze, zvýšení krevního tlaku, hypertenze a hypertenzní krize

^hVčetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, análního krvácení, arteriálního krvácení, přítomnosti krve v moči, krvácení do centrálního nervového systému, krvácení do mozku, prodlouženého koagulačního času, krvácení do spojivky, kontuze, hemoragického průjmu, dysfunkčního děložního krvácení, epistaxe, krvácení do žaludku, gastrointestinálního krvácení, krvácení z dásní, hematemaze, hematochezie, snížení hematokritu, hematomu, hematurie, snížení hemoglobinu, hemoptýzy, krvácení, krvácení z koronární arterie, krvácení z močového traktu, hemoroidálního krvácení, hemostázy, zvýšené náchylnosti k tvoření modřin, zvýšeného INR (*international normalized ratio*), krvácení

z dolní části gastrointestinálního traktu, meleny, petechií, krvácení z faryngu, prodloužení protrombinového času, plicního krvácení, purpury, krvácení z rektu, sníženého počtu erytrocytů, renálního krvácení, krvácení do sklery, skrotální hematokély, hematomu sleziny, třískovité hemoragie, subarachnoidálního krvácení, krvácení jazyka, krvácení v horní části gastrointestinálního traktu a vaginálního krvácení.

ⁱVčetně Buddova-Chiariho syndromu, hluboké žilní trombózy, trombózy *vena jugularis*, žilní trombózy pánve, plicní embolie, okluze retinální věny, trombózy retinální věny, trombózy *vena subclavia*, žilní trombózy a žilní trombózy končetiny

^jVčetně akutního infarktu myokardu, embolizace, infarktu myokardu, okluze retinální arterie a tranzitorní ischemické ataky

^kGastrointestinální perforace a píštěl zahrnuje následující preferované termíny: abdominální absces, anální absces, anální píštěl, píštěl, gastrointestinální anastomotické prosakování, gastrointestinální perforace, perforace tračníku, ezofagobronchiální píštěl a peritonitida

^lProteinurie zahrnuje následující preferované termíny: bílkovina v moči, přítomnost bílkoviny v moči a proteinurie

^mVčetně akutního renálního selhání

ⁿCholecystitida zahrnuje akutní cholecystitidu, cholecystitidu, infekční cholecystitidu

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční selhání (viz bod 4.4)

V kontrolované klinické studii s axitinibem (n = 359) při léčbě pacientů s RCC byly u 1,7 % pacientů užívajících axitinib hlášeny případy srdečního selhání, včetně srdečního selhání (0,6 %), kardiopulmonálního selhání (0,6 %), dysfunkce levé komory (0,3 %) a selhání pravé komory (0,3 %). Srdeční selhání stupně 4 bylo hlášeno u 0,6 % pacientů užívajících axitinib. Srdeční selhání vedoucí k úmrtí bylo hlášeno u 0,6 % pacientů užívajících axitinib.

Ve studiích s monoterapií axitinibem (n = 672) při léčbě pacientů s RCC byly u 1,8 % pacientů užívajících axitinib hlášeny případy srdečního selhání (včetně srdečního selhání, městnavého srdečního selhání, kardiopulmonálního selhání, dysfunkce levé komory, snížené ejekční frakce a selhání pravé komory). Srdeční selhání stupně 3/4 bylo hlášeno u 1,0 % pacientů a srdeční selhání vedoucí k úmrtí bylo hlášeno u 0,3 % pacientů užívajících axitinib.

Dysfunkce štítné žlázy (viz bod 4.4)

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byla hlášena hypotyreóza v 20,9 % případů a hypertyreóza v 1,1 % případů. Zvýšení tyreotropního hormonu (TSH) bylo hlášeno jako nežádoucí účinek u 5,3 % pacientů léčených axitinibem. Při rutinním laboratorním vyšetření u pacientů, kteří měli před léčbou TSH < 5 µU/ml, došlo ke zvýšení TSH na ≥ 10 µU/ml u 32,2 % pacientů léčených axitinibem.

V souhrnných klinických studiích s axitinibem (n = 672) při léčbě pacientů s RCC byla hlášena hypotyreóza u 24,6 % pacientů léčených axitinibem. Hypertyreóza byla hlášena u 1,6 % pacientů léčených axitinibem.

Venózní tromboembolické příhody (viz bod 4.4)

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny venózní tromboembolické nežádoucí účinky u 3,9 % pacientů léčených axitinibem, včetně plicní embolie (2,2 %), okluze/trombózy retinální vény (0,6 %) a hluboké žilní trombózy (0,6 %). Venózní tromboembolické nežádoucí účinky stupně 3/4 byly hlášeny u 3,1 % pacientů léčených axitinibem. Fatální plicní embolie byla hlášena u jednoho pacienta (0,3 %) léčeného axitinibem.

V souhrnných klinických studiích s axitinibem (n = 672) při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny venózní tromboembolické příhody u 2,8 % pacientů léčených axitinibem. Venózní tromboembolické příhody stupně 3 byly hlášeny u 0,9 % pacientů. Venózní tromboembolické příhody stupně 4 byly hlášeny u 1,2 % pacientů. Fatální venózní tromboembolické příhody byly hlášeny u 0,1 % pacientů léčených axitinibem.

Arteriální tromboembolické příhody (viz bod 4.4)

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny arteriální tromboembolické nežádoucí účinky u 4,7 % pacientů léčených axitinibem, včetně infarktu myokardu (1,4 %), tranzitorní ischemické ataky (0,8 %) a cerebrovaskulární příhody (0,6 %). Arteriální tromboembolické nežádoucí účinky stupně 3/4 byly hlášeny u 3,3 % pacientů léčených axitinibem. Fatální akutní infarkt myokardu a cévní mozková příhoda byly hlášeny každá u jednoho pacienta (0,3 %) léčeného axitinibem. Ve studiích s monoterapií axitinibem (n = 850) byly hlášeny arteriální tromboembolické nežádoucí účinky u 5,3 % pacientů léčených axitinibem.

V souhrnných klinických studiích s axitinibem (n = 672) při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny arteriální tromboembolické příhody u 2,8 % pacientů léčených axitinibem. Arteriální tromboembolické příhody stupně 3 byly hlášeny u 1,2 % pacientů. Arteriální tromboembolické příhody stupně 4 byly hlášeny u 1,3 % pacientů. Fatální arteriální tromboembolické příhody byly hlášeny u 0,3 % pacientů léčených axitinibem.

Polycytemie (viz Zvýšení hodnot hemoglobinu nebo hematokritu v bodu 4.4)

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byla hlášena polycytemie jako nežádoucí účinek u 1,4 % pacientů léčených axitinibem. Při rutinním laboratorním vyšetření byla zjištěna hodnota hemoglobinu zvýšená nad ULN u 9,7 % pacientů léčených axitinibem. Ve čtyřech klinických studiích s axitinibem při léčbě pacientů s RCC (n = 537) byla pozorována hodnota hemoglobinu zvýšená nad ULN u 13,6 % pacientů léčených axitinibem.

V souhrnných klinických studiích s axitinibem (n = 672) při léčbě pacientů s RCC byla hlášena polycytemie u 1,5 % pacientů léčených axitinibem.

Krvácení (viz bod 4.4)

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC s vyloučením pacientů s neléčenými mozkovými metastázami bylo hlášeno krvácení jako nežádoucí účinek u 21,4 % pacientů léčených axitinibem. Krvácivé nežádoucí účinky u pacientů léčených axitinibem byly epistaxe (7,8 %),

hematurie (3,6 %), hemoptýza (2,5 %), krvácení z rekta (2,2 %), krvácení z dásní (1,1 %), krvácení do žaludku (0,6 %), krvácení do mozku (0,3 %) a krvácení z dolní části gastrointestinálního traktu (0,3 %). Krvácivé nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly hlášeny u 3,1 % pacientů léčených axitinibem (včetně krvácení do mozku, krvácení do žaludku, krvácení z dolní části gastrointestinálního traktu a hemoptýzy). Fatální krvácení bylo hlášeno u jednoho pacienta (0,3 %) léčeného axitinibem (krvácení do žaludku). Ve studiích s monoterapií axitinibem (n = 850) byla hemoptýza jako nežádoucí účinek hlášena u 3,9 % pacientů. Hemoptýza stupně ≥ 3 byla hlášena u 0,5 % pacientů.

V souhrnných klinických studiích s axitinibem (n = 672) při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny krvácivé příhody u 25,7 % pacientů léčených axitinibem. Krvácivé nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny u 3 % pacientů. Krvácivé nežádoucí účinky stupně 4 byly hlášeny u 1 % pacientů a fatální krvácení bylo hlášeno u 0,4 % pacientů léčených axitinibem.

Gastrointestinální perforace a tvorba píštěle (viz bod 4.4)

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byly u 1,7 % pacientů léčených axitinibem hlášeny nežádoucí účinky typu gastrointestinální perforace, včetně análních píštělí (0,6 %), píštělí (0,3 %) a gastrointestinální perforace (0,3 %). Ve studiích s monoterapií axitinibem (n = 850) byly hlášeny nežádoucí účinky typu gastrointestinální perforace u 1,9 % pacientů a fatální gastrointestinální perforace byla hlášena u jednoho pacienta (0,1 %).

V souhrnných klinických studiích s axitinibem (n = 672) při léčbě pacientů s RCC byly hlášeny gastrointestinální perforace a píštěle u 1,9 % pacientů léčených axitinibem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Na předávkování axitinibem neexistuje specifická léčba.

V kontrolované klinické studii s axitinibem při léčbě pacientů s RCC užíval jeden pacient nedoplněnou dávku 20 mg dvakrát denně po 4 dny a vyskytly se u něj závratě (stupeň 1).

V klinické studii zjišťující dávku axitinibu došlo u subjektů, které užívaly zahajovací dávku 10 mg dvakrát denně nebo 20 mg dvakrát denně k nežádoucím účinkům, mezi něž patřila hypertenze, epileptické záchvaty související s hypertenzí a fatální hemoptýza.

V případech podezření na předávkování musí být podávání axitinibu pozastaveno a zavedena podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EK01

Mechanismus účinku

Axitinib je silný a selektivní inhibitor tyrosinkinázových receptorů vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR)-1, VEGFR-2 a VEGFR-3. Tyto receptory se účastní na patologické

angiogenezi, růstu tumoru a progresi metastatického procesu u malignit. Bylo prokázáno, že axitinib je silný inhibitor proliferace a přežívání endotelových buněk zprostředkovaných VEGF. Axitinib inhiboval fosforylaci VEGFR-2 v cévách xenogenních nádorových štěpů, které exprimovaly receptory *in vivo* a vedl v mnoha experimentálních modelech malignity ke zpomalení růstu a regresi nádoru a inhibici metastáz.

Účinek na interval QTc

V randomizované studii typu dvoucestně zkřížené byla 35 zdravým dobrovolníkům podána jedna perorální dávka axitinibu (5 mg) bez současného podávání ketokonazolu nebo po 7 dnech podávání 400 mg ketokonazolu. Výsledky této studie ukázaly, že ke klinicky významnému prodloužení intervalu QT nevedla plasmatická expozice axitinibu až dvojnásobně vyšší, než je terapeutická úroveň koncentrace předpokládaná po dávce 5 mg.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost axitinibu byla hodnocena v randomizované otevřené, multicentrické studii fáze 3. Pacienti (n = 723) s pokročilým RCC, jejichž onemocnění progredovalo během či po skončení jedné předchozí systémové léčby zahrnující režimy obsahující sunitinib, bevacizumab, temsirolimus nebo cytokin, byli randomizováni (1:1) k léčbě axitinibem (n = 361) nebo sorafenibem (n = 362). Primární cílový parametr, doba přežití bez progresu (PFS), byl hodnocen pomocí centrálního zaslepeného nezávislého hodnocení. Sekundární cílové parametry zahrnovaly výskyt objektivní odpovědi (ORR) a celkové přežití (OS).

Z pacientů zařazených do této studie absolvovalo 389 pacientů (53,8 %) jednu předchozí léčbu se sunitinibem, 251 pacientů (34,7 %) jednu předchozí léčbu s cytokiny (interleukin-2 nebo interferon-alfa), 59 pacientů (8,2 %) jednu předchozí léčbu s bevacizumabem a 24 pacientů (3,3 %) jednu předchozí léčbu s temsirolimem. Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly u skupiny s axitinibem a u skupiny se sorafenibem podobné, co se týče věku, pohlaví, rasy, stavu výkonnosti podle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), geografické oblasti a předchozí léčby.

V celkové populaci pacientů a ve dvou hlavních podskupinách (předchozí léčba sunitinibem a předchozí léčba cytokinem) měl v primárním cílovém parametru PFS významnou převahu axitinib v porovnání se sorafenibem (viz tabulku 2 a obrázky 1, 2 a 3). Velikost mediánu PFS byla různá/odlišná ve skupinách podle předchozí léčby. Dvě z podskupin byly příliš malé pro poskytnutí spolehlivých výsledků (předchozí léčba temsirolimusem nebo předchozí léčba bevacizumabem). Nebyly statisticky významné rozdíly mezi rameny v OS v celkové populaci nebo v podskupinách podle předchozí léčby.

Tabulka 2. Výsledky účinnosti

Cílový parametr / hodnocená populace	axitinib	sorafenib	HR (95% IS)	hodnota p
Celkový ITT	n = 361	n = 362		
Medián PFS ^{a,b} v měsících (95% IS)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c
Medián OS ^d v měsících (95% IS)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (95% IS)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Předcházející léčba sunitinibem	n = 194	n = 195		

Medián PFS ^{a,b} v měsících (95% IS)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ⁿ
Medián OS ^d v měsících (95% IS)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR ^{b,c} % (95% IS)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	NS
Předcházející léčba cytokinem	n = 126	n = 125		
Medián PFS ^{a,b} v měsících (95% IS)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 ^h
Medián OS ^d v měsících (95% IS)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR ^{b,c} % (95% IS)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43–3,99)	0,0002 ⁱ

IS = interval spolehlivosti, HR = poměr rizik (axitinib/sorafenib); ITT: záměr léčit; NE: nehodnotitelné; NS: statisticky nevýznamné ORR: míra objektivní odpovědi; OS: celkové přežití, PFS: doba přežití bez progresu

^aDoba od randomizace do progresu nebo úmrtí z jakékoli příčiny, k čemu dojde dříve. Datum ukončení sběru údajů:

3. června 2011.

^bHodnoceno nezávislou radiologickou kontrolou podle RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

^cJednostranná p-hodnota podle log-rank testu léčby stratifikovaného podle stavu výkonnosti ECOG a před léčbou.

^dDatum ukončení sběru údajů 1. listopadu 2011.

^eDatum ukončení sběru údajů: 31. srpna 2010.

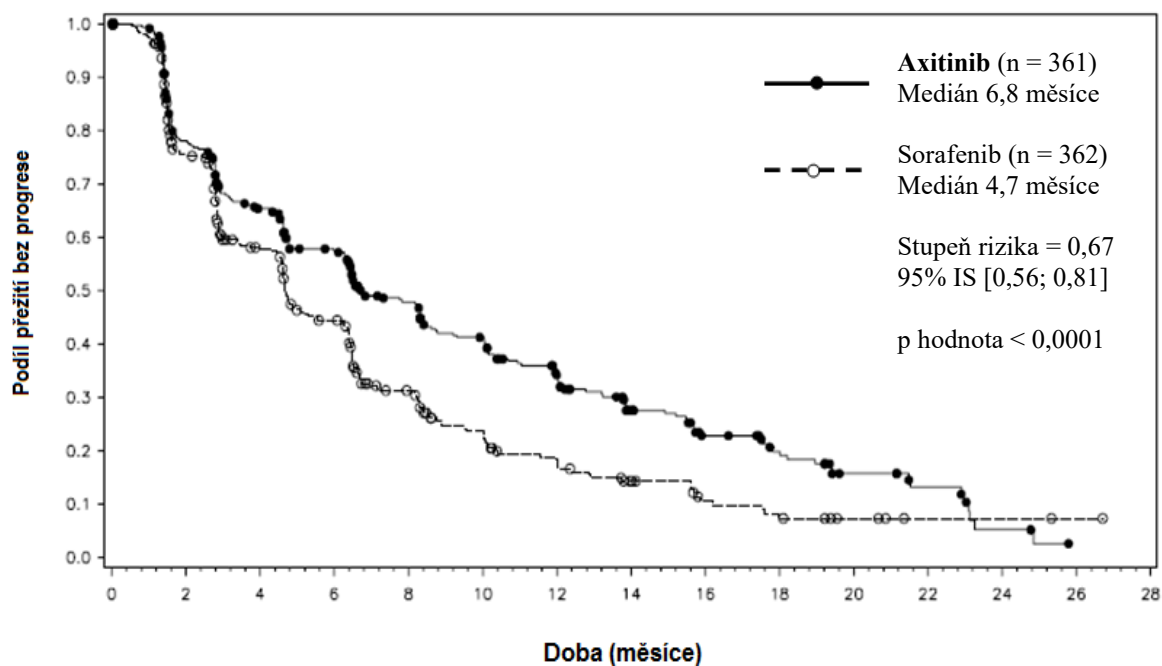
^fRelativní riziko se používá pro ORR. Relativní riziko > 1 ukázalo na vyšší pravděpodobnost odpovědi v rameni s axitinibem; relativní riziko < 1 ukázalo na vyšší pravděpodobnost odpovědi v rameni se sorafenibem.

^gJednostranná p-hodnota podle Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu léčby stratifikovaného podle stavu výkonnosti ECOG a předchozí léčby.

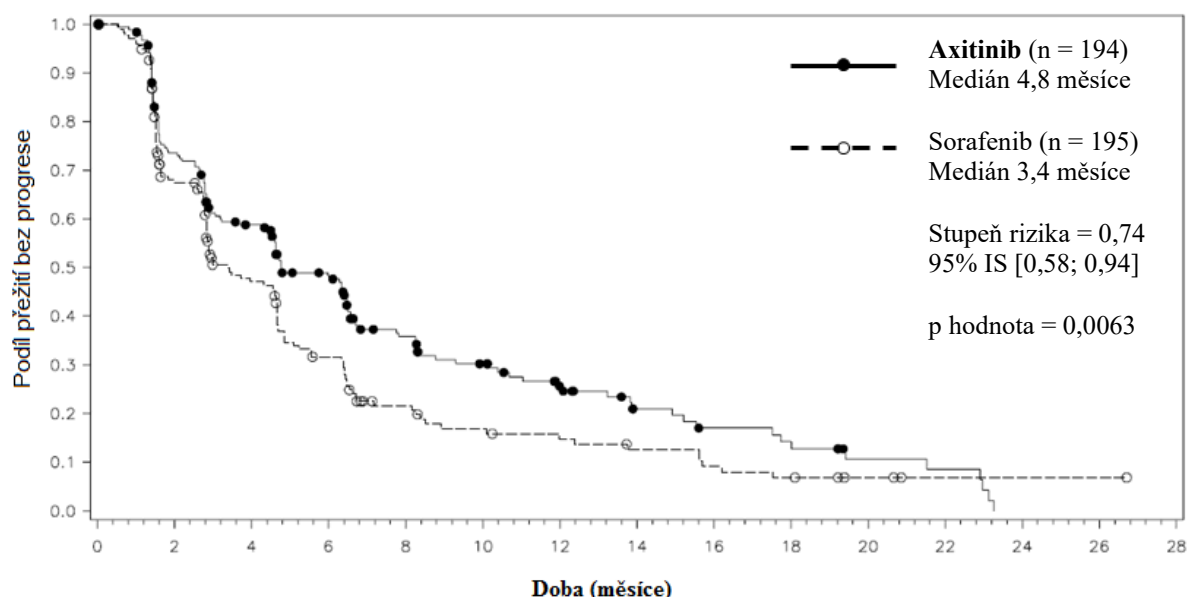
^hJednostranná p-hodnota podle log-rank testu léčby stratifikovaného podle stavu výkonnosti ECOG.

ⁱJednostranná p-hodnota podle Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu léčby stratifikovaného podle stavu výkonnosti

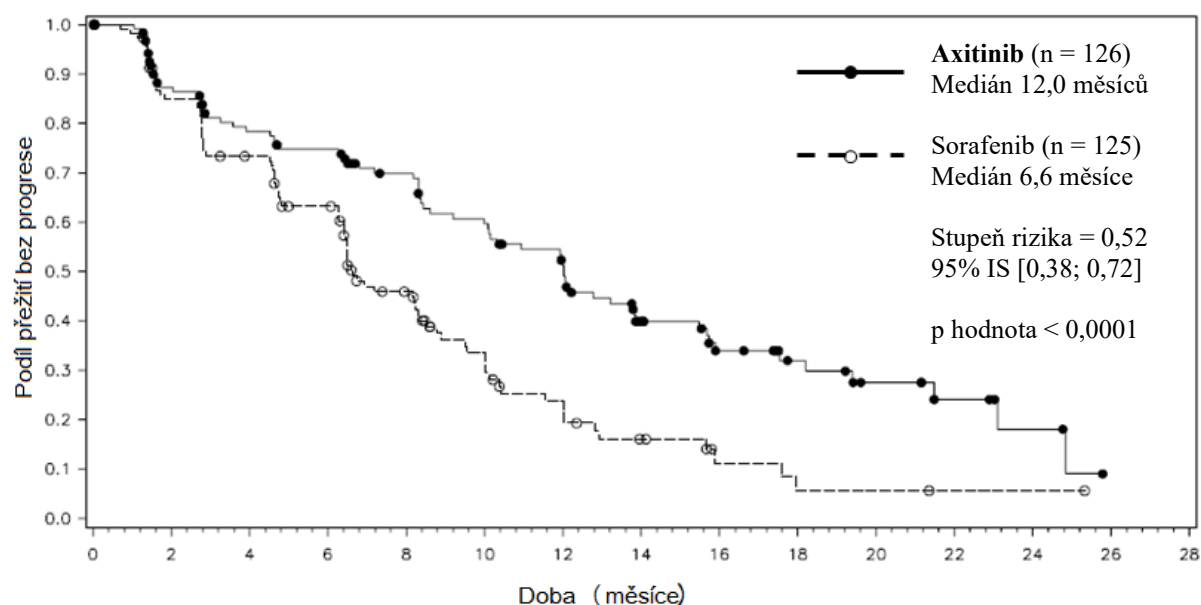
Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka doby přežití bez progresu podle nezávislého hodnocení u celkové populace



Obrázek 2. Kaplanova-Meierova křivka doby přežití bez progresce podle nezávislého hodnocení u podskupiny s předcházející léčbou sunitibem



Obrázek 3. Kaplanova-Meierova křivka doby přežití bez progresce podle nezávislého hodnocení u podskupiny s předcházející léčbou cytokiny



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s axitinibem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě renálního karcinomu a karcinomu ledvinné pánvičky (vyjma nefroblastomu, nefroblastomatózy, sarkomu z jasných buněk, mesoblastického nefromu, medulárního karcinomu ledviny a rabdoidního tumoru ledviny) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání tablet axitinibu je průměrná absolutní biologická dostupnost v porovnání s intravenózním podáním 58 %. Rozmezí plasmatického poločasu axitinibu je 2,5 až 6,1 hodin. Dávka axitinibu 5 mg dvakrát denně způsobovala méně než dvojnásobnou kumulaci v porovnání s podáním jedné dávky. Vzhledem ke krátkému poločasu axitinibu se dosažení rovnovážného stavu předpokládá během 2 až 3 dnů po podání první dávky.

Absorpce a distribuce

Maximální koncentrace axitinibu v plasmě je obvykle dosaženo během 4 hodin po perorálním podání axitinibu, přičemž medián T_{max} je v rozmezí od 2,5 do 4,1 hodin. Podání axitinibu se středně tučným jídlem vedlo k expozici nižší o 10 % v porovnání s nočním lačněním. Vysoce tučné jídlo s vysokým obsahem kalorií vedlo k expozici o 19 % vyšší než noční lačnění. Axitinib lze podávat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

Průměrná C_{max} a AUC rovnoměrně rostou v rozsahu dávky od 5 do 10 mg axitinibu. Vazba na proteiny lidské plasmy *in vitro* je > 99 % s preferenční vazbou na albumin a s mírnou vazbou na α 1- kyselý glykoprotein. Při dávkování 5 mg dvakrát denně v sytém stavu byl u pacientů s pokročilým RCC geometrický průměr vrcholu plasmatické koncentrace 27,8 ng/ml a 24hodinová AUC 265 ng.h/ml. Geometrický průměr perorální clearance byl 38 l/h a geometrický průměr zdánlivého distribučního objemu 160 l.

Biotransformace a eliminace

Axitinib je metabolizován hlavně v játrech cytochromem CYP3A4/5 a v menší míře cytochromy CYP1A2, CYP2C19 a UGT1A1.

Po perorálním podání 5 mg radioaktivně značeného axitinibu se 30-60 % radioaktivity objevilo ve stolici a 23 % radioaktivity v moči. Nezměněný axitinib, odpovídající 12 % dávky, byla hlavní složka zjištěná ve stolici. Nezměněný axitinib nebyl zjištěn v moči; za většinu radioaktivity v moči odpovídá kyselina karboxylová a sulfoxidové metabolity. V plasmě představuje N-glukuronidový metabolit hlavní radioaktivní složku (50 % radioaktivity v oběhu) a jak nezměněný axitinib, tak i sulfoxidový metabolit odpovídaly za přibližně 20 % radioaktivity v oběhu.

Sulfoxidové a N-glukuronidové metabolity vykazují *in vitro* v porovnání s axitinibem přibližně 400krát, respektive až 8000krát nižší účinnost proti VEGFR-2.

Zvláštní populace

Starší osoby, pohlaví a rasa

Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s pokročilou malignitou (včetně pokročilého RCC) a u zdravých dobrovolníků ukazují, že neexistuje klinicky relevantní vliv věku, pohlaví, tělesné hmotnosti, rasy, ledvinné funkce, genotypu UGT1A1 či genotypu CYP2C19.

Pediatrická populace

Axitinib nebyl hodnocen u pacientů ve věku < 18 let.

Porucha funkce jater

Údaje *in vitro* a *in vivo* ukazují, že axitinib je metabolizován hlavně v játrech.

V porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí byla u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Puga) systémová expozice po jedné dávce axitinibu podobná a u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Puga) vyšší (přibližně dvojnásobná). Axitinib

nebyl hodnocen u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) a u této populace se nemá používat (viz bod 4.2, doporučení pro úpravu dávky).

Porucha funkce ledvin

Nezměněný axitinib nebyl zjištěn v moči.

Axitinib nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin. V klinických studiích s axitinibem při léčbě pacientů s RCC byli pacienti s kreatininem v séru $> 1,5$ krát vyšším než ULN nebo s vypočtenou clearance kreatininu < 60 ml/min vyloučeni. Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že clearance axitinibu nebyla u subjektů s poruchou funkce ledvin změněna a úprava dávky není nutná.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

Hlavní zjištění toxicity u myši a psů po opakovaných dávkách po dobu až 9 měsíců se týkalo gastrointestinálního, hematopoetického, reprodukčního, kosterního a zubního systému, s koncentrací bez zjištěných nežádoucích účinků (NOAEL) přibližně ekvivalentní nebo nižší, než je předpokládaná expozice u člověka při doporučené zahajovací dávce (na základě hodnot AUC).

Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly s axitinibem provedeny.

Genotoxicita

V klasických testech genotoxicity *in vitro* nebyl axitinib mutagenní ani klastogenní. Významně zvýšený počet polyploidie byl pozorován *in vitro* při koncentraci $> 0,22$ μ g/ml a zvýšený počet mikrojaderých polychromatických erytrocytů byl pozorován *in vivo* přičemž koncentrace bez zjištěných nežádoucích účinků (NOAEL) byla 69krát vyšší, než je předpokládaná expozice u člověka. Zjištění genotoxicity není pokládáno za klinicky relevantní při hodnotách expozice pozorovaných u člověka.

Reprodukční toxicita

K nálezům na varlatech a nadvarleti souvisejícím s axitinibem patří snížená hmotnost, atrofie či degenerace orgánu, snížený počet zárodečných buněk, hypospermie nebo abnormální tvar spermií a snížená denzita a počet spermií. Tyto nálezy byly pozorovány u myši při hladině expozice přibližně 12krát vyšší, než je předpokládaná expozice u člověka, a u psů při hladině expozice nižší, než je předpokládaná expozice u člověka. Při hladině expozice přibližně 57krát vyšší, než je předpokládaná expozice u člověka, nedošlo k žádnému účinku na páření či fertilitu u myších samců. K nálezům u samic při expozici přibližně ekvivalentní předpokládané expozici u člověka patřily známky opožděné pohlavní zralosti, snížený počet nebo chybění žlutého tělíska, snížená hmotnost dělohy a atrofie dělohy. Snížení fertility a životaschopnosti embryí bylo u myších samic pozorováno při všech testovaných dávkách, s nejnižší hladinou expozice přibližně 10krát vyšší, než je předpokládaná expozice u člověka.

Břeží myši s expozicí axitinibu vykazovaly při hladině expozice nižší, než je předpokládaná expozice u člověka, zvýšený výskyt rozštěpu patra a změn na kostře včetně opožděné osifikace. Vývojové studie perinatální a postnatální toxicity nebyly provedeny.

Zjištění toxicity u nezralých zvířat

Reverzibilní dysplazie dlouhých kostí byla pozorována u myši a psů, kterým byl podáván axitinib po dobu nejméně 1 měsíce při hladině expozice přibližně šestkrát vyšší, než je předpokládaná expozice u člověka. Částečně reverzibilní zubní kazy byly pozorovány u myši léčených po dobu delší než 1 měsíc při hladině expozice podobné předpokládané expozici u člověka. U mláďat nebyly hodnoceny jiné projevy toxicity potenciálně se týkající pediatrických pacientů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablet

Laktosa

Mikrokrystalická celulóza (E 460)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Hyprolosa

Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)

Mastek

Magnesium-stearát (E 607b)

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa 2910 (E 464)

Monohydrát laktosy

Oxid titaničitý (E 171)

Triacetin

Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr: 3 roky

Lahvička: 2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 1 mg – 45 dní a 3 mg a 5 mg – 30 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

OPA/Al/PVC/Al blistr:

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

HDPE lahvička:

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Axitinib Accord 1 mg potahované tablety

OPA/Al/PVC/Al blistr obsahující 14 potahovaných tablet. Balení obsahuje 28 nebo 56 potahovaných tablet nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 28 x 1 nebo 56 x 1 potahovanou tabletu.

HDPE lahvička s vysoušedlem (silikagel) a polypropylenovým bezpečnostním uzávěrem obsahující 180 potahovaných tablet.

Axitinib Accord 3 mg potahované tablety

OPA/Al/PVC/Al blistr obsahující 14 potahovaných tablet. Balení obsahuje 28 nebo 56 potahovaných tablet nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 28 x 1 nebo 56 x 1 potahovanou tabletu.

HDPE lahvička s vysoušedlem (silikagel) a polypropylenovým bezpečnostním uzávěrem obsahující 60 potahovaných tablet.

Axitinib Accord 5 mg potahované tablety

OPA/Al/PVC/Al blistr obsahující 14 potahovaných tablet. Balení obsahuje 28 nebo 56 potahovaných tablet nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 28 x 1 nebo 56 x 1 potahovanou tabletu.

HDPE lahvička s vysoušedlem (silikagel) a polypropylenovým bezpečnostním uzávěrem obsahující 60 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Potahované tablety 1 mg

EU/1/24/1847/001 28 tablet
EU/1/24/1847/002 28 x 1 tableta (jednodávkové)
EU/1/24/1847/003 56 tablet
EU/1/24/1847/004 56 x 1 tableta (jednodávkové)
EU/1/24/1847/005 180 tablet (lahvička)

Potahované tablety 3 mg

EU/1/24/1847/006 28 tablet
EU/1/24/1847/007 28 x 1 tableta (jednodávkové)
EU/1/24/1847/008 56 tablet
EU/1/24/1847/009 56 x 1 tableta (jednodávkové)
EU/1/24/1847/010 60 tablet (lahvička)

Potahované tablety 5 mg

EU/1/24/1847/011 28 tablet
EU/1/24/1847/012 28 x 1 tableta (jednodávkové)
EU/1/24/1847/013 56 tablet
EU/1/24/1847/014 56 x 1 tableta (jednodávkové)
EU/1/24/1847/015 60 tablet (lahvička)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. září 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9, 9065 Ebenthal in Kärnten,
Rakousko

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o
ul Lutomiarska 50,95-200
Pabianice, Polsko

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Řecko

V tištěné příbalové informaci léčivého přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za vydání příslušné šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO 1 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Axitinib Accord 1 mg potahované tablety
axitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 mg axitinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Viz příbalová informace pro další podrobnosti.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
28 potahovaných tablet
28 x 1 potahovaná tableta
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

08039, Barcelona,

Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1847/001

EU/1/24/1847/002

EU/1/24/1847/003

EU/1/24/1847/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Axitinib Accord 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO 1 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Axitinib Accord 1 mg tablety
axitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (28 x 1 TABLETA, 56 x 1 TABLETA) PRO 1 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Axitinib Accord 1 mg tablety
axitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA A ŠTÍTEK NA HDPE LAHVIČKU PRO 1 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Axitinib Accord 1 mg potahované tablety
axitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 mg axitinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Viz příbalová informace pro další podrobnosti.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

Po prvním otevření lahvičky: použijte do 45 dnů

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1847/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Axitinib Accord 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 3 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Axitinib Accord 3 mg potahované tablety
axitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3 mg axitinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Viz příbalová informace pro další podrobnosti.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
28 potahovaných tablet
28 x 1 potahovaná tableta
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

08039, Barcelona,

Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1847/006

EU/1/24/1847/007

EU/1/24/1847/008

EU/1/24/1847/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Axitinib Accord 3 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO 3 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Axitinib Accord 3 mg tablety
axitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (28 x 1 TABLETA, 56 x 1 TABLETA) PRO 3 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Axitinib Accord 3 mg tablety

axitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA A ŠTÍTEK NA HDPE LAHVIČKU PRO 3 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Axitinib Accord 3 mg potahované tablety
axitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3 mg axitinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Viz příbalová informace pro další podrobnosti.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

Po prvním otevření lahvičky: spotřebujte do 30 dnů

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1847/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Axitinib Accord 3 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Axitinib Accord 5 mg potahované tablety
axitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg axitinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Viz příbalová informace pro další podrobnosti.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
28 potahovaných tablet
28 x 1 potahovaná tableta
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1847/011
EU/1/24/1847/012
EU/1/24/1847/013
EU/1/24/1847/014

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Axitinib Accord 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO 5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Axitinib Accord 5 mg tablety
axitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

JEDNODÁVKOVÝ BLISTR (28 x 1 TABLETA, 56 x 1 TABLETA) PRO 5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Axitinib Accord 5 mg tablety

axitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA A ŠTÍTEK NA HDPE LAHVIČKU PRO 5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Axitinib Accord 5 mg potahované tablety
axitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg axitinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Viz příbalová informace pro další podrobnosti.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

Po prvním otevření lahvičky: spotřebujte do 30 dnů

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,
08039, Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1847/015

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Axitinib Accord 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Axitinib Accord 1 mg potahované tablety
Axitinib Accord 3 mg potahované tablety
Axitinib Accord 5 mg potahované tablety
axitinib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Axitinib Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Axitinib Accord užívat
3. Jak se přípravek Axitinib Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Axitinib Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Axitinib Accord a k čemu se používá

Axitinib Accord je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku axitinib. Axitinib snižuje krevní zásobování nádoru a zpomaluje růst rakoviny.

Přípravek Axitinib Accord je určen k léčbě pokročilého nádorového onemocnění ledvin (pokročilý renální karcinom) u dospělých, když jiné léčivé látky (zvané sunitinib nebo cytokiny) už dále nezastavují rozvoj onemocnění.

Pokud máte jakékoliv dotazy ohledně toho, jak léčivý přípravek účinkuje, nebo proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Axitinib Accord

Neužívejte přípravek Axitinib Accord

- jestliže jste alergický(á) na axitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že byste mohl(a) být alergický(á), požádejte o radu lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Axitinib Accord se poraďte se svým lékařem.

- **Pokud máte vysoký krevní tlak.**

Axitinib Accord může zvýšit krevní tlak. Je důležité kontrolovat krevní tlak předtím, než začnete tento přípravek užívat a dále pravidelně během užívání přípravku. Pokud máte vysoký krevní tlak (hypertenzi) je možné, že budete léčen(a) přípravky na snížení krevního tlaku. Lékař

zajistí, aby byl Váš krevní tlak pod kontrolou před zahájením léčby přípravkem Axitinib Accord, a v průběhu léčby tímto přípravkem.

- **Pokud máte problémy se štítnou žlázou.**
Axitinib Accord může způsobit problémy se štítnou žlázou. Sdělte svému lékaři, pokud během užívání tohoto přípravku pozorujete, že se snadno unavíte, vnímáte chlad více než ostatní lidé nebo máte hlubší hlas. Před zahájením léčby přípravkem Axitinib Accord a pravidelně během léčby Vám má být prováděna kontrola funkce štítné žlázy. Pokud Vaše štítná žláza před zahájením nebo v průběhu léčby tímto přípravkem neprodukuje dostatečné množství hormonu, máte být léčen(a) náhradou hormonů štítné žlázy.
- **Jestliže jste měl(a) v nedávné době problém s tvorbou krevních sraženin v žilách a/nebo tepnách, včetně cévní mozkové příhody, srdeční příhody (infarktu), nebo ucpání cév krevními sraženinami.**
Vyhledejte okamžitě pohotovost a informujte lékaře, pokud máte během léčby tímto přípravkem příznaky, jako jsou bolest nebo tlak na hrudi, bolest v rukou, zádech, krku nebo čelisti, dušnost, necitlivost nebo slabost na jedné straně těla, obtíže s mluvením, bolest hlavy, změny vidění nebo závratě.
- **Pokud máte problémy s krvácením.**
Axitinib Accord může zvýšit riziko krvácení. Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás během užívání tohoto přípravku vyskytne jakékoliv krvácení, vykašlávání krve nebo krvavého hleny.
- **Pokud máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení cévní stěny) nebo trhlínu v cévní stěně.**
- **Pokud se u Vás během léčby tímto přípravkem objeví závažná bolest břicha nebo přetrvávající bolest břicha.**
Axitinib Accord může zvýšit riziko rozvoje proděravění žaludku nebo střeva nebo vzniku píštěle (abnormální kanálek spojující jednu tělní dutinu s jinou tělní dutinou či s povrchem kůže). Informujte svého lékaře, jestliže během léčby tímto přípravkem máte silné bolesti břicha.
- **Pokud podstupujete nebo jste nedávno podstoupil(a) chirurgický zákrok nebo pokud máte nezahojenou ránu.**
Axitinib Accord může mít vliv na hojení, proto Váš lékař má přerušit léčbu tímto přípravkem alespoň 24 hodin před operací. Léčba tímto přípravkem má být znovu zahájena, až když je rána dostatečně zahojena.
- **Pokud se během léčby tímto přípravkem objeví příznaky, jako jsou bolest hlavy, zmatenost, epileptické záchvaty (záchvaty křečí) nebo změny vidění s nebo bez vysokého tlaku krve.** Vyhledejte okamžitě pohotovost a informujte svého lékaře. Mohlo by se jednat o vzácný neurologický nežádoucí účinek nazývaný syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie.
- **Pokud máte problémy s játry.**
Lékař Vám má provést krevní testy kvůli kontrole funkce jater před zahájením a v průběhu léčby přípravkem Axitinib Accord.
- **Pokud se u Vás během léčby tímto přípravkem objeví příznaky, jako jsou nadměrná únava, otoky břicha, nohou nebo kotníků, dušnost nebo vystupující žíly na krku.** Přípravek Axitinib Accord může zvyšovat riziko vzniku příhod srdečního selhání. Lékař má během léčby axitinibem pravidelně sledovat, zda se u Vás neobjevují známky nebo příznaky srdečního selhání.

Použití u dětí a dospívajících

Přípravek Axitinib Accord není doporučen osobám mladším 18 let. Tento lék nebyl u dětí a dospívajících hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Axitinib Accord

Některé léky mohou mít vliv na přípravek Axitinib Accord nebo mohou být tímto přípravkem ovlivněny. Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, vitamínech a rostlinných přípravcích. Léky uvedené v této příbalové informaci nemusí být jediné, které se mohou s přípravkem Axitinib Accord navzájem ovlivňovat.

Následující léky mohou při současném podávání s přípravkem Axitinib Accord zvyšovat riziko nežádoucích účinků:

- ketokonazol nebo itraconazol, používané k léčbě plísňových infekcí;
- klarithromycin, erythromycin nebo telithromycin, antibiotika používaná k léčbě bakteriálních infekcí;
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir nebo sachinavir, používané k léčbě HIV infekce/AIDS;
- nefazodon, používaný k léčbě deprese.

Následující léky mohou snižovat účinnost přípravku Axitinib Accord:

- rifampicin, rifabutin nebo rifapentin, používané k léčbě tuberkulózy (TBC);
- dexamethason, steroidní lék předepisovaný pro mnoho různých stavů včetně závažných onemocnění;
- fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital, přípravky k léčbě epilepsie používané k zastavení epileptických záchvatů (záchvatů křečí);
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese.

Nemě(a) byste tyto léky užívat během léčby přípravkem Axitinib Accord. Pokud užíváte kterýkoliv z nich, informujte svého lékaře nebo lékárníka. Lékař může změnit dávku léků, změnit dávku přípravku Axitinib Accord nebo Vás převést na jiný lék.

Přípravek Axitinib Accord může zvyšovat nežádoucí účinky spojené s theofylinem, používaným k léčbě astmatu nebo jiných plicních chorob.

Přípravek Axitinib Accord s jídlem a pitím

Tento lék neužívejte s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou, protože se tak může zvýšit riziko nežádoucích účinků.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- Axitinib Accord by mohl poškodit nenarozené nebo kojené dítě.
- Tento lék neužívejte během těhotenství. Jestliže jste těhotná nebo byste mohla být těhotná, informujte svého lékaře ještě před zahájením léčby.
- Během užívání přípravku Axitinib Accord a 1 týden po poslední dávce tohoto přípravku, používejte spolehlivou metodu antikoncepce, abyste předešla otěhotnění.

- Během léčby přípravkem Axitinib Accord nekojte. Pokud kojíte, proberte se svým lékařem, zda přerušit kojení nebo ukončit léčbu přípravkem Axitinib Accord.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se u Vás při léčbě přípravkem Axitinib Accord objeví závratě a/nebo se budete cítit unavený(á), věnujte zvláštní pozornost při řízení vozidel a obsluze strojů.

Axitinib Accord obsahuje laktosu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Axitinib Accord obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Axitinib Accord užívá

Přípravek užívejte tento přípravek vždy přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Doporučená dávka je 5 mg dvakrát denně. Lékař Vám následně může zvýšit nebo snížit dávku v závislosti na tom, jak léčbu přípravkem Axitinib Accord snášíte. Pro zvýšenou dávku 7 mg jsou k dispozici další přípravky.

Tablety polykejte celé s vodou, s jídlem nebo bez jídla. Dávky přípravku Axitinib Accord užívejte v odstupu přibližně 12 hodin.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Axitinib Accord, než jste měl(a)

Pokud náhodně užijete příliš mnoho tablet nebo vyšší dávku, než potřebujete, informujte o tom ihned svého lékaře. Je-li to možné, ukažte lékaři balení nebo tuto příbalovou informaci. Budete možná potřebovat lékařskou péči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Axitinib Accord

Vezměte si další dávku ve Vaší pravidelné době. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže zvracíte při užívání přípravku Axitinib Accord

Jestliže zvracíte, neužívejte dodatečnou dávku. Další předepsanou dávku užijte v obvyklém čase.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Axitinib Accord

Jestliže si nemůžete vzít tento přípravek tak, jak Vám předepsal lékař, nebo máte pocit, že ho již dále nepotřebujete, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky by mohly být závažné. Musíte okamžitě informovat svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků (viz rovněž bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Axitinib Accord užívat):

- **Srdeční selhání.** Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví nadměrná únava, vyklenutí břicha, otoky nohou nebo kotníků, dušnost nebo vystupující žíly na krku.
- **Srážení krve v žilách a/nebo tepnách, včetně cévní mozkové příhody, srdeční příhody (infarktu), tvorby krevních sraženin (trombóza), nebo ucpání cévy krevní sraženinou (embolie).** Vyhledejte okamžitě pohotovost a informujte lékaře, pokud máte příznaky, jako jsou bolest nebo tlak na hrudi, bolest v rukou, zádech, krku nebo čelisti, dušnost, necitlivost nebo slabost na jedné straně těla, obtíže s mluvením, bolest hlavy, změny vidění nebo závratě.
- **Krvácení.** Sdělte svému lékaři okamžitě, pokud máte následující příznaky nebo závažné krvácivé problémy během užívání přípravku Axitinib Accord: černá dehtovitá stolice, vykašlávání krve nebo krvavého hlenu nebo změny duševního stavu.
- **Proděravění žaludku nebo střev nebo tvorba píštěle (abnormální kanálek spojující jednu tělní dutinu s jinou tělní dutinou či s povrchem kůže).** Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás objeví silná bolest břicha.
- **Výrazné zvýšení krevního tlaku (hypertenzní krize).** Sdělte svému lékaři, pokud máte velmi vysoký krevní tlak, silnou bolest hlavy nebo silnou bolest na hrudi.
- **Reverzibilní (zvratný) otok mozku (syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie).** Vyhledejte okamžitě pohotovost a informujte lékaře, pokud máte příznaky, jako jsou bolest hlavy, zmatenost, epileptické záchvaty (záchvaty křečí) nebo změny vidění s nebo bez vysokého krevního tlaku.

Další nežádoucí účinky přípravku Axitinib Accord mohou zahrnovat:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- Vysoký krevní tlak nebo zvýšení krevního tlaku
- Průjem, pocit na zvracení nebo zvracení, bolest břicha, zažívací potíže, sucho v ústech, jazyka nebo krku, zácpa
- Dušnost, kašel, chrapot
- Nedostatek energie, pocit slabosti nebo únavy
- Snížení činnosti štítné žlázy (může se projevit v krevních testech)
- Zarudnutí a otok dlaní a chodidel (syndrom ruka-noha), kožní vyrážka, suchá kůže
- Bolest kloubů, bolest v rukou nebo nohou
- Ztráta chuti k jídlu
- Bílkovina v moči (může se projevit v testech moči)
- Pokles tělesné hmotnosti
- Bolest hlavy, porucha chuti, ztráta chuti

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- Dehydratace (ztráta tělesných tekutin)
- Selhání ledvin
- Nadýmání, hemoroidy, krvácení z dásní, krvácení z konečníku, pocit pálení nebo bodání v ústech
- Zvýšená funkce štítné žlázy (může se projevit v krevních testech)
- Vředy v krku nebo nose a podráždění v krku

- Bolest svalů
- Krvácení z nosu
- Svědění kůže, zarudnutí kůže, ztráta vlasů
- Ušní šelest (zvonění/zvuk v uších)
- Snížení počtu červených krvinek (může se projevit v krevních testech)
- Snížení počtu krevních destiček (buněk, které napomáhají srážení krve) (může se projevit v krevních testech)
- Přítomnost červených krvinek/krve v moči (může se projevit v testech moči)
- Změny hladin různých látek/enzymů v krvi (může se projevit v krevních testech)
- Zvýšení počtu červených krvinek (může se projevit v krevních testech)
- Vyklenutí břicha, otok nohou nebo kotníků, vystupující žíly na krku, nadměrná únava, dušnost (příznak srdečního selhání)
- Píštěl (abnormální kanálek spojující jednu tělní dutinu s jinou tělní dutinou či s povrchem kůže)
- Závrať
- Zánět žlučníku

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů

- Snížení počtu bílých krvinek (může se projevit v krevních testech)

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhлина ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Axitinib Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na fólii blistru nebo na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

OPA/Al/PVC/Al blistr:

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

HDPE lahvička:

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že obal je poškozený nebo vykazuje známky porušení.

Balení s lahvičkou:

Po prvním otevření lahvičky:

1 mg: použijte do 45 dnů.

3 mg a 5 mg: použijte do 30 dnů.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Axitinib Accord obsahuje

- Léčivou látkou je axitinib. Přípravek Axitinib Accord potahované tablety se dodává v různých silách.
Axitinib Accord 1 mg: jedna tableta obsahuje 1 mg axitinibu
Axitinib Accord 3 mg: jedna tableta obsahuje 3 mg axitinibu
Axitinib Accord 5 mg: jedna tableta obsahuje 5 mg axitinibu
- Dalšími složkami jsou laktosa, mikrokrytalická celulóza (E 460), koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa, sodná sůl kroskarmelosy (E 468), mastek, magnesium-stearát (E 470b), hypromelosa 2910/15 (15 mPas) (E 464), monohydrát laktosy, oxid titaničitý (E 171), triacetin a červený oxid železitý (E 172) (viz bod 2 Axitinib Accord obsahuje laktosu).

Jak přípravek Axitinib Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Axitinib Accord 1 mg potahované tablety jsou červené modifikované bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky s vyraženým „S14“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Velikost tablety je přibližně $9,1 \pm 0,2$ mm x $4,6 \pm 0,2$ mm. Axitinib Accord 1 mg tablety jsou dostupné v lahvičkách po 180 tabletách a v blistrech po 14 tabletách. Balení s blistry obsahuje 28 nebo 56 tablet nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 28 x 1 nebo 56 x 1 tabletu.

Axitinib Accord 3 mg potahované tablety jsou červené bikonvexní potahované tablety kulatého tvaru s vyraženým „S95“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Velikost tablety je přibližně $5,3 \pm 0,3$ mm x $2,6 \pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 3 mg tablety jsou dostupné v lahvičkách po 60 tabletách a v blistrech po 14 tabletách. Balení s blistry obsahuje 28 nebo 56 tablet nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 28 x 1 nebo 56 x 1 tabletu.

Axitinib Accord 5 mg potahované tablety jsou červené bikonvexní potahované tablety ve tvaru trojúhelníku s vyraženým „S15“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Velikost tablety je přibližně $6,4 \pm 0,3$ mm x $6,3 \pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 5 mg tablety jsou dostupné v lahvičkách po 60 tabletách a v blistrech po 14 tabletách. Balení s blistry obsahuje 28 nebo 56 tablet nebo perforované jednodávkové blistry obsahující 28 x 1 nebo 56 x 1 tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

Výrobce

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten,
Rakousko

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o
ul. Lutomierska 50, 95-200
Pabianice, Polsko

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Řecko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v {MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.