

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Axitinib Accord 1 mg filmovertukne tabletter
Axitinib Accord 3 mg filmovertukne tabletter
Axitinib Accord 5 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Axitinib Accord 1 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder 1 mg axitinib.

Axitinib Accord 3 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder 3 mg axitinib.

Axitinib Accord 5 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder 5 mg axitinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Axitinib Accord 1 mg filmovertukken tablet

Hver filmovertukken tablet indeholder 54,2 mg lactose.

Axitinib Accord 3 mg filmovertukken tablet

Hver filmovertukken tablet indeholder 32,5 mg lactose.

Axitinib Accord 5 mg filmovertukken tablet

Hver filmovertukken tablet indeholder 54,2 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukken tablet (tablet)

Axitinib Accord 1 mg filmovertukne tabletter

Røde, kapselformede, bikonvekse, filmovertukne tabletter præget med "S14" på den ene side og glatte på den anden side. Tabletstørrelsen er ca. $9,1 \pm 0,2$ mm $\times$ $4,6 \pm 0,2$ mm.

Axitinib Accord 3 mg filmovertukne tabletter

Røde, runde, bikonvekse, filmovertukne tabletter præget med "S95" på den ene side og glatte på den anden side. Tabletstørrelsen er ca. $5,3 \pm 0,3$ mm $\times$ $2,6 \pm 0,3$ mm.

Axitinib Accord 5 mg filmovertukne tabletter

Røde, trekantede, bikonvekse, filmovertukne tabletter præget med "S15" på den ene side og glatte på den anden side. Tabletstørrelsen er ca. $6,4 \pm 0,3$ mm $\times$ $6,3 \pm 0,3$ mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og administration

Behandling med Axitinib Accord bør forestås af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod cancer.

Dosering

Den anbefalede dosis er 5 mg axitinib to gange dagligt.

Behandling fortsættes så længe, der findes klinisk indikation herfor, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet, som ikke kan behandles adækvat med andre lægemidler eller dosisjustering.

Hvis patienten kaster op eller springer en dosis over, må der ikke tages endnu en dosis. Den næste ordinerede dosis bør tages til sædvanlig tid.

Dosisjusteringer

Det anbefales at nedsætte eller øge dosis på baggrund af individuel sikkerhed og tolerabilitet.

Patienter, som tåler en startdosis på 5 mg to gange daglig i to på hinanden følgende uger, uden bivirkninger > Grad 2 (dvs. uden alvorlige bivirkninger i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 3.0), kan få øget dosis til 7 mg to gange dagligt, medmindre patientens blodtryk er > 150/90 mmHg, eller patienten behandles med antihypertensiva. Efterfølgende kan patienter, som tåler axitinib 7 mg to gange dagligt, få øget deres dosis til højst 10 mg to gange dagligt ud fra de samme kriterier. Der er andre produkter til den forhøjede dosis på 7 mg.

Håndteringen af nogle af bivirkningerne kan kræve midlertidig eller permanent afbrydelse af behandlingen og/eller dosisnedsættelse af axitinib (se pkt. 4.4). Hvis dosisnedsættelse er nødvendigt, kan dosis nedsættes til 3 mg to gange dagligt og yderligere ned til 2 mg to gange dagligt.

Dosisjusteringer i forhold til patientens alder, race, køn eller legemsvægt er ikke nødvendig.

Samtidig anvendelse af potente CYP3A4/5-hæmmere

Samtidig anvendelse af axitinib og potente CYP3A4/5-hæmmere kan øge plasmakoncentrationen af axitinib (se pkt. 4.5). Det anbefales at vælge andre samtidige lægemidler uden eller med minimalt CYP3A4/5-hæmmende potentiale.

Selvom dosisjustering af axitinib ikke er undersøgt hos patienter i behandling med potente CYP3A4/5-hæmmere, anbefales det at reducere axitinib-dosis til ca. halvdelen (fx bør startdosis nedsættes fra 5 mg to gange dagligt til 2 mg to gange dagligt), hvis axitinib skal administreres sammen med en kraftig CYP3A4/5-hæmmer. Håndteringen af nogle af bivirkningerne kan kræve midlertidig eller permanent afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.4). Hvis samtidig behandling med en potent CYP3A4/5-hæmmer afbrydes, bør det overvejes at vende tilbage til den oprindelige axitinib-dosis (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af potente CYP3A4/5-induktorer

Samtidig anvendelse af axitinib og potente CYP3A4/5-induktorer kan nedsætte axitinibs plasmakoncentration (se pkt. 4.5). Det anbefales at vælge andre samtidige lægemidler uden eller med minimalt CYP3A4/5-inducerende potentiale.

Selvom dosisjustering af axitinib ikke er undersøgt hos patienter i behandling med potente CYP3A4/5-induktorer, anbefales det at øge axitinib dosis gradvist. Maksimal induktion med CYP3A4/5-induktorer er set indenfor 1 uges behandling med induktoren. Hvis dosis af axitinib øges, skal patienten overvåges nøje for toksicitet. Håndtering af nogle af bivirkningerne kan kræve midlertidig eller permanent afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.4). Hvis samtidig behandling med en potent CYP3A4/5-induktor afbrydes, bør det overvejes at vende tilbage til den oprindelige axitinib-dosis (se pkt. 4.5).

Særlige patientgrupper

Ældre (>65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Der er stort set ingen tilgængelige data vedrørende axitinib-behandling af patienter med en kreatinin-clearance under 15 ml/min.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A). Det anbefales at nedsætte dosis ved behandling af patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) (fx fra startdosis på 5 mg to gange dagligt til 2 mg to gange dagligt). Axitinib er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) og bør ikke anvendes til denne gruppe patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Axitinib Accords sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos børn og unge under 18 år. Der foreligger ingen data.

Administration

Axitinib skal indtages peroralt to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum. Tabletterne kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). De skal synkes hele med et glas vand.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Hjertesvigt

I kliniske studier med axitinib til behandling af patienter med RCC blev der rapporteret hændelser med hjertesvigt (herunder hjertesvigt, kongestivt hjertesvigt, kardiopulmonalt svigt, venstre ventrikeldysfunktion, nedsat uddrivningsfraktion og højre ventrikelsvigt) (se pkt. 4.8).

Under hele behandlingen med axitinib skal der periodisk monitoreres for symptomer på hjertesvigt. Håndtering af hjertesvigt kan kræve midlertidig eller permanent afbrydelse af behandlingen og/eller dosisnedsættelse af axitinib.

Hypertension

I kliniske studier med axitinib til behandling af patienter med RCC, blev hypertension meget hyppigt rapporteret (se pkt. 4.8).

I et kontrolleret klinisk studie lå den mediane tid til udvikling af hypertension (systolisk blodtryk >150 mmHg eller diasystolisk blodtryk >100 mm Hg) inden for de første 4 måneder efter behandlingsstart med axitinib, og der er set blodtrykstigninger så tidligt som 4 dage efter behandlingsstart.

Blodtrykket skal være velkontrolleret, inden behandlingen med axitinib initieres. Patienternes blodtryk skal kontrolleres og om nødvendigt behandles med standard antihypertensiv behandling. Ved persisterende hypertension, på trods af antihypertensiv behandling, bør dosis af axitinib reduceres. Hos patienter, som udvikler svær hypertension, bør behandlingen med axitinib afbrydes midlertidigt og genstartes ved en lavere dosis, når patienten er normotensiv. Hvis behandlingen med axitinib afbrydes, bør blodtrykket kontrolleres med henblik på hypotension hos patienter i antihypertensiv behandling (se pkt. 4.2).

I tilfælde af svær eller vedvarende arteriel hypertension og symptomer på posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) (se nedenfor), bør det overvejes, om der skal foretages en diagnostisk magnetisk resonans (MR) scanning af hjernen.

Thyroidea-dysfunktion

I kliniske studier med axitinib til behandling af patienter med RCC, blev der set tilfælde af hypotyreose, og i mindre udstrækning hypertyreose (se pkt. 4.8).

Thyroideafunktionen skal kontrolleres før initiering af behandlingen og periodisk under hele behandlingen. Hypotyreose eller hypertyreose skal behandles efter gældende medicinsk praksis for at opretholde euthyroid tilstand.

Arterielle emboliske og trombotiske hændelser

Der er set arterielle tromboemboliske hændelser (herunder transitorisk cerebral iskæmi, myokardieinfarkt, cerebrovaskulært tilfælde og nethindearterieokklusion) i kliniske studier med axitinib (se pkt. 4.8).

Axitinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for eller som tidligere har haft en arteriel tromboembolisk hændelse. Axitinib er ikke undersøgt hos patienter, som har haft arterielle tromboemboliske hændelser inden for de sidste 12 måneder.

Venøse emboliske og trombotiske hændelser

Der er set venøse tromboemboliske hændelser (herunder lungeemboli, dyb venetrombose og retinal vene okklusion/trombose) i kliniske studier med axitinib (se pkt. 4.8).

Axitinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for eller som tidligere har haft en venøs tromboembolisk hændelse, eller som tidligere har haft en sådan. Axitinib er ikke undersøgt hos patienter, som har haft venøse tromboemboliske hændelser inden for de sidste 6 måneder.

Stigning i hæmoglobin eller hæmatokrit

Behandling med axitinib kan medføre stigning i hæmoglobin eller hæmatokrit, som tegn på en øget mængde røde blodlegemer (se pkt. 4.8 polycytæmi). En øget mængde røde blodlegemer kan øge risikoen for emboliske og trombotiske hændelser.

Hæmoglobin og hæmatokrit skal kontrolleres før initiering og periodisk under hele behandlingen med axitinib. Hvis hæmoglobin- eller hæmatokritniveauet stiger til over det normale, skal patienten behandles efter gældende medicinsk praksis for at nedsætte hæmoglobin eller hæmatokrit til et acceptabelt niveau.

Blødning

Blødning er set i kliniske studier med axitinib (se pkt. 4.8).

Axitinib er ikke undersøgt hos patienter med ubehandlede hjernemetastaser eller nylig gastrointestinal blødning og bør ikke anvendes til disse patienter. Hvis der opstår blødning, som kræver medicinsk intervention, skal axitinib-behandlingen midlertidigt afbrydes.

Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med Axitinib Accord bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

Gastrointestinal perforation og fisteldannelse

Der er set gastrointestinal perforation og fistler i kliniske studier med axitinib (se pkt. 4.8).

Der skal monitoreres for symptomer på gastrointestinal perforation og fistler under hele behandlingen med axitinib.

Komplikationer til sårheling

Der er ikke udført studier med henblik på sårheling.

Behandlingen med axitinib skal afbrydes mindst 24 timer før planlagt operation. Beslutning om at genoptage behandlingen bør baseres på klinisk vurdering af tilfredsstillende sårheling.

Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) Der er set PRES i kliniske studier (se pkt. 4.8).

PRES er en neurologisk forstyrrelse med symptomer som hovedpine, krampeanfald, apati, konfusion, synstab og andre syns- og neurologiske forstyrrelser. Der ses også let til svær hypertension. Det er nødvendigt at MR-skane patienten for at stille PRES-diagnosen.

Behandlingen med axitinib skal afbrydes midlertidigt eller permanent hos patienter med symptomer på PRES. Sikkerheden ved genoptagelse af behandlingen hos patienter, som har haft PRES, kendes ikke.

Proteinuri

Der er rapporteret proteinuri, herunder grad 3- og 4-proteinuri, i kliniske studier med axitinib (se pkt. 4.8).

Det anbefales at monitorere for proteinuri før og regelmæssigt under behandlingen med axitinib. Hos patienter, der udvikler moderat til svær proteinuri, skal dosis reduceres eller behandlingen afbrydes midlertidigt (se pkt. 4.2). Axitinib skal seponeres, hvis patienten udvikler nefrotisk syndrom.

Leverrelaterede bivirkninger

I et kontrolleret klinisk studie med axitinib som behandling af patienter med RCC er der set leverrelaterede bivirkninger. De hyppigst indberettede leverrelaterede bivirkninger var stigning i alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) og plasma-bilirubin (se pkt. 4.8). Der blev ikke observeret samtidig stigning af ALAT (>3 gange den øvre normalgrænse [ULN]) og bilirubin (>2 gange den øvre normalgrænse).

I et klinisk dosis-responsstudie sås en samtidig stigning af ALAT (12 gange [ULN]) og bilirubin (2,3 gange ULN), vurderet til at være lægemiddelrelateret levertoksicitet, hos 1 patient ved en startdosis på 20 mg to gange dagligt (4 gange den anbefalede daglige dosis).

Leverfunktionen skal kontrolleres før initiering af behandlingen og regelmæssigt under hele behandlingen med axitinib.

Nedsat leverfunktion

I kliniske studier var den systemiske eksponering over for axitinib ca. to gange højere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) end hos patienter med normal leverfunktion. Dosisreduktion anbefales til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) (se pkt. 4.2).

Axitinib er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) og bør ikke anvendes til denne gruppe patienter.

Ældre over 65 år og race

I et kontrolleret klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC var 34 % af patienterne over 65 år gamle. Hovedparten af patienterne var hvide (77 %) eller asiater (21 %). Selvom større følsomhed for udvikling af bivirkninger ikke kan udelukkes hos nogle ældre patienter og asiatiske patienter, blev der ikke fundet nogen større forskel i sikkerhed og virkning mellem patienter over 65 år og yngre patienter eller mellem hvide patienter og patienter af andre racer.

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

Hjælpemidler

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactose-intolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. at det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro data antyder, at axitinib primært metaboliseres via CYP3A4/5 og i mindre udstrækning via CYP1A2, CYP2C19 og uridindiphosphat-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

CYP3A4/5-hæmmere

Ketoconazol, en potent hæmmer af CYP3A4/5, administreret i doser på 400 mg én gang dagligt i 7 dage, øgede middelarealet under kurven (AUC) 2 gange og C_{max} 1,5 gange i forhold til 1 enkelt oral dosis på 5 mg hos raske forsøgspersoner. Samtidig administration af axitinib og potente CYP3A4/5-hæmmere (fx ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, erythromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir og telithromycin) kan øge plasmakonzentrationen af axitinib. Grapefrugt kan også øge plasmakonzentrationen af axitinib. Det anbefales at vælge lægemidler med ringe eller minimalt CYP3A4/5-hæmmende potentiale ved samtidig administration. Dosisjustering anbefales, hvis det er nødvendigt med samtidig administration af en potent CYP3A4/5-hæmmer (se pkt. 4.2).

CYP1A2 og CYP2C19-hæmmere

CYP1A2 og CYP2C19 bidrager mindre (<10 %) til metabolismen af axitinib. Virkningen af potente hæmmere af disse isoenzymer på farmakokinetikken af axitinib er ikke undersøgt. Forsigtighed bør udvises, hos patienter der tager potente hæmmere af disse isoenzymer, på grund af risikoen for stigning i plasmakonzentrationen af axitinib.

CYP3A4/5-induktorer

Rifampicin, en potent induktor af CYP3A4/5, administreret i doser på 600 mg én gang dagligt i 9 dage, reducerede AUC med 79 % og C_{max} med 71 % i forhold til 1 enkelt oral dosis på 5 mg hos raske forsøgspersoner.

Samtidig administration af axitinib og potente CYP3A4/5-induktorer (fx rifampicin, dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital og perikon) kan nedsætte axitinibs plasmakonzentration. Det anbefales at vælge lægemidler med ringe eller minimalt CYP3A4/5-inducerende potentiale ved samtidig administration. Dosisjustering anbefales, hvis det er nødvendigt med samtidig administration af en potent CYP3A4/5-induktor (se pkt. 4.2).

In vitro studier af CYP- og UGT-hæmning og -induktion

In vitro studier antyder, at axitinib ikke hæmmer CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 eller UGT1A1 ved terapeutiske plasmakonzentrationer.

In vitro studier antyder, at axitinib er en potentiel hæmmer af CYP1A2. Samtidig administration af axitinib og CYP1A2-substrater kan medføre en stigning i koncentrationen af CYP1A2-substrater (fx teofyllin).

In vitro studier antyder, at axitinib er en potentiel hæmmer af CYP2C8. Samtidig administration af axitinib og paclitaxel, et kendt CYP2C8-substrat, medførte dog ingen stigning i paclitaxels plasmakonzentration hos patienter med fremskreden cancer, hvilket antyder manglende klinisk CYP2C8-hæmning.

In vitro studier med humane hepatocytter viste, at axitinib ikke inducerede CYP1A1, CYP1A2 eller CYP3A4/5. Samtidig administration af axitinib forventes ikke at reducere plasmakonzentrationen af CYP1A1, CYP1A2 eller CYP3A4/5 substrater *in vivo*.

In vitro studier med P-glykoprotein

In vitro studier antyder, at axitinib hæmmer P-glykoprotein. Men samtidig administration af axitinib forventes ikke at hæmme P-glykoprotein ved terapeutiske plasmakoncentrationer, og det forventes derfor ikke, at samtidig administration af axitinib vil medføre en stigning i plasmakoncentrationen af digoxin eller andre P-glykoproteinsubstrater *in vivo*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data vedrørende anvendelse af axitinib til gravide kvinder. Baseret på axitinibs farmakologiske egenskaber, kan axitinib være fosterskadeligt. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Axitinib bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med dette lægemiddel.

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

Amning

Det er ukendt, om axitinib udskilles i human mælk. Virkning på det ammede barn kan ikke udelukkes. Axitinib må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

På baggrund af ikke-kliniske fund, kan axitinib potentielt indvirke på human reproduktion og fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofil

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

De hyppigste bivirkninger ($\geq 20\%$), som ses ved behandling med axitinib er diarré, hypertension, træthed, nedsat appetit, kvalme, vægtnedgang, dysfoni, palmo-plantar erytrodysestesi (hånd- og fodsyndrom), blødning, hypotyreose, opkastning, proteinuri, hoste og obstruktion.

Skema over bivirkninger

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

Bivirkninger er anført efter organklasse, hyppighed og grad af alvorlighed.

Hyppighederne er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Den nuværende database over axitinib er for lille til at påvise sjældne og meget sjældne bivirkninger.

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

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

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning ^a	Alle grader ^b %	Grad ^b 3 %	Grad ^b 4 %
Blod og lymfesystem	Almindelig	Anæmia	6,3	1,2	0,4
		Trombocytopeni	1,6	0,1	0
		Polycytæmi ^c	1,5	0,1	0
	Ikke almindelig	Neutropeni	0,3	0,1	0
		Leukopeni	0,4	0	0
Det endokrine system	Meget almindelig	Hypothyreose ^c	24,6	0,3	0
	Almindelig	Hypertyreose ^c	1,6	0,1	0,1
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit	39,0	3,6	0,3
	Almindelig	Dehydrering	6,7	3,1	0,3
		Hyperkaliæmi	2,7	1,2	0,1
		Hyperkalciæmi	2,2	0,1	0,3
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine	16,2	0,7	0
		Dysgeusi	11,5	0	0
	Almindelig	Svimmelhed	9,1	0,6	0
	Ikke almindelig	Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom ^e	0,3	0,1	0
Øre og labyrinth	Almindelig	Tinnitus	3,1	0	0
Hjerte	Almindelig	Hjertesvigt ^{c, d, f}	1,8	0,3	0,7
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypertension ^g	51,2	22,0	1,0
		Blødning ^{c, d, h}	25,7	3,0	1,0
	Almindelig	Venøse tromboemboliske hændelser ^{c, d, i}	2,8	0,9	1,2
		Arterielle tromboemboliske hændelser ^{c, d, j}	2,8	1,2	1,3
	Ikke kendt	Aneurismer og arterielle dissektioner ^d	-	-	-
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Dyspnø ^d	17,1	3,6	0,6
		Hoste	20,4	0,6	0
		Dysfoni	32,7	0	0,1
	Almindelig	Orofaryngeal smerte	7,4	0	0
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré	55,4	10,1	0,1
		Opkastning	23,7	2,7	0,1
		Kvalme	33,0	2,2	0,1
		Abdominale smerter	14,7	2,5	0,3
		Obstipation	20,2	1,0	0
		Stomatitis	15,5	1,8	0
		Dyspepsi	11,2	0,1	0
	Almindelig	Øvre abdominale smerter	9,4	0,9	0
		Flatulens	4,5	0	0
		Hæmorider	3,3	0	0
		Glossodyn	2,8	0	0
Lever og galdeveje	Almindelig	Gastrointestinal perforation og fistler ^{c, k}	1,9	0,9	0,3
Hud og subkutane væv	Almindelig	Hyperbilirubinæmi	1,3	0,1	0,1
		Cholecystitis ⁿ	1,0	0,6	1,0
	Meget almindelig	Palmo-plantar erytrodysestesi (hånd-og fodsyndrom)	32,1	7,6	0
		Udslæt	14,3	0,1	0
		Tør hud	10,1	0,1	0
	Almindelig	Pruritus	6,0	0	0
		Erytem	3,7	0	0

Systemorganklasse	Hyppeghed	Bivirkning ^a	Alle grader ^b %	Grad ^b 3 %	Grad ^b 4 %
		Alopei	5,7	0	0
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artragi	17,7	1,9	0,3
		Ekstremitetssmerter	14,1	1,0	0,3
	Almindelig	Myalgi	8,2	0,6	0,1
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	Proteinuri ^l	21,1	4,8	0,1
	Almindelig	Nyresvigt ^m	1,6	0,9	0,1
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed	45,1	10,6	0,3
		Asteni ^d	13,8	2,8	0,3
		Slimhindeinflammation	13,7	1,0	0
Undersøgelser	Meget almindelig	Vægttab	32,7	4,9	0
	Almindelig	Stigning i lipase	3,7	0,7	0,7
		Stigning i alanin-aminotransferase	6,5	1,2	0
		Stigning i amylase	3,4	0,6	0,4
		Stigning i aspartat-aminotransferase	6,1	1,0	0
		Stigning i basisk fosfatase	4,8	0,3	0
		Stigning i kreatinin	5,7	0,4	0
		Stigning i TSH	7,9	0	0

^a Bivirkningerne er anført efter behandlingsrelateret hyppighed uanset årsag

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

^c Se beskrivelse af udvalgte bivirkninger i punktet herunder

^d Dødelige tilfælde (Grad 5) er set

^e Inklusive leukoencefalopati

^f Inklusive hjertesvigt, kronisk venstresidig hjerteinsufficiens, kardiopulmonalt svigt, nedsat uddrivningsfraktion, venstre ventrikeldysfunktion og højre ventrikelsvigt

^g Inklusive accelereret hypertension, blodtrykstigning, hypertension og hypertensiv krise

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

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

^j Inklusive akut myokardieinfarkt, emboli, myokardieinfarkt, retinalarterieokklusion og transitorisk cerebral iskæmi

^k Gastrointestinal perforation og fistler inkluderer følgende termer: abdominal absces, anal absces, anal fistel, fistel, gastrointestinal anastomose lækage, gastrointestinal perforation, tyktarmsperforation, øsofagobronkial fistel og peritonitis

^l Proteinuri inkluderer følgende termer: protein i urinen, protein til stede i urinen og proteinuri

^m Inklusive akut nyresvigt

ⁿ Cholecystitis inkluderer akut cholecystitis, cholecystitis, infektiøs cholecystitis

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hjertesvigt (se pkt. 4.4)

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

rapporteret hos 0,6 % af patienterne, der fik axitinib.

I studier med axitinib givet som monoterapi (N = 672) til behandling af patienter med RCC blev der rapporteret hændelser med hjertesvigt (herunder hjertesvigt, kongestivt hjertesvigt, kardiopulmonalt svigt, venstre ventrikeldysfunktion, nedsat uddrivningsfraktion og højre ventrikelsvigt) hos 1,8 % af patienterne, der fik axitinib. Grad 3/4 hjertesvigt blev rapporteret hos 1,0 % af patienterne, og dødeligt hjertesvigt blev rapporteret hos 0,3 % af patienterne, der fik axitinib.

Thyroidadysfunktion (se pkt. 4.4)

I et klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC, så man hypothyreose hos 20,9 % af patienterne og hyperthyreose hos 1,1 % af patienterne. Stigning i thyreoidea-stimulerende hormon (TSH) blev set som bivirkning hos 5,3 % af patienterne i behandling med axitinib. Ved rutinemæssige laboratorieundersøgelser sås stigninger i TSH til ≥ 10 $\mu\text{U/ml}$ hos 32,2 % af de axitinib-behandlede patienter, som havde TSH < 5 $\mu\text{U/ml}$ før behandlingsstart.

I poolede kliniske studier med axitinib (N = 672) til behandling af RCC blev der rapporteret hypothyreose hos 24,6 % af de patienter, der fik axitinib, og hyperthyreose hos 1,6 % af de patienter, der fik axitinib.

Venøse tromboemboliske hændelser (se pkt. 4.4)

I et klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC, blev der rapporteret venøse tromboemboliske hændelser hos 3,9 % af patienterne, herunder lungeemboli (2,2 %), retinalveneokklusion (trombose) (0,6 %) og dyb venetrombose (0,6 %). Grad 3/4 venøse tromboemboliske hændelse blev rapporteret hos 3,1 % af patienterne i behandling med axitinib. Dødelig lungeemboli blev set hos 1 patient (0,3 %) i behandling med axitinib.

I poolede kliniske studier med axitinib (N = 672) til behandling af RCC blev der rapporteret venøse tromboemboliske hændelser hos 2,8 % af de patienter, der fik axitinib. Grad 3 hændelser blev rapporteret hos 0,9 %, grad 4 hos 1,2 % og dødelige venøse tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos 0,1 % af de patienter, der fik axitinib.

Arterielle tromboemboliske hændelser (se pkt. 4.4)

I et klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC, blev der rapporteret arterielle tromboemboliske bivirkninger hos 4,7 % af de patienter, der fik axitinib, herunder myokardieinfarkt (1,4 %), transitorisk cerebral iskæmi (0,8 %) og cerebrovaskulære hændelser (0,6 %). Der blev rapporteret arterielle tromboemboliske hændelser af grad 3/4 hos 3,3 % af patienterne. Et letalt akut myokardieinfarkt og et cerebrovaskulært tilfælde blev hver især rapporteret hos 1 patient (0,3 %). I studier med axitinib givet som monoterapi (N = 850) så man arterielle tromboemboliske bivirkninger (herunder transitoriske iskæmisk anfald, myokardieinfarkt og cerebrovaskulære hændelser) hos 5,3 % af patienterne.

I poolede kliniske studier med axitinib (N = 672) til behandling af RCC blev der rapporteret arterielle tromboemboliske hændelser hos 2,8 % af de patienter, der fik axitinib. Grad 3 hændelser blev rapporteret hos 1,2 %, grad 4 hos 1,3 % og dødelige arterielle tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos 0,3 % af de patienter, der fik axitinib.

Polycytæmi (stigning i hæmoglobin eller hæmatokrit se pkt. 4.4)

I et klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC, så man polycytæmi hos 1,4 % af patienterne. Ved rutinemæssige laboratorieundersøgelser fandt man hæmoglobinniveauer over det normale hos 9,7 % af patienterne i behandling med axitinib. I fire kliniske studier med axitinib til behandling af patienter med RCC (N = 537) så man hæmoglobinniveauer over det normale hos 13,6 % af patienterne i behandling med axitinib.

I poolede kliniske studier med axitinib (N = 672) til behandling af patienter med RCC blev der rapporteret polycytæmi hos 1,5 % af de patienter, der fik axitinib.

Blødning (se pkt. 4.4)

I et klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC, hvor patienter med ubehandlede hjernemetastaser var blevet ekskluderet, blev der rapporteret blødningsrelaterede bivirkninger hos 21,4 % af patienterne i behandling med axitinib. Bivirkningerne hos patienter i behandling med axitinib inkluderede epistaxis (7,8 %), hæmaturi (3,6 %), hæmoptyse (2,5 %), rektalblødning (2,2 %), gingival blødning (1,1 %), gastrisk blødning (0,6 %), hjerneblødning (0,3 %) og nedre gastrointestinal blødning (0,3 %). Blødningsrelaterede bivirkninger grad ≥ 3 blev set hos 3,1 % af patienterne i behandling med axitinib (herunder hjerneblødning, gastrisk blødning, nedre gastrointestinal blødning og hæmoptyse). Dødelig blødning sås hos 1 patient (0,3 %) i behandling med axitinib (gastrisk blødning). I studier med axitinib givet som monoterapi (N = 850) så man hæmoptyse hos 3,9 % af patienterne; hæmoptyse af grad ≥ 3 blev rapporteret hos 0,5 % af patienterne.

I poolede kliniske studier med axitinib (N = 672) til behandling af RCC blev der rapporteret blødningsrelaterede hændelser hos 25,7 % af de patienter, der fik axitinib. Grad 3 bivirkninger blev rapporteret hos 3 %, grad 4 1 %, og dødelige blødningsrelaterede bivirkninger blev rapporteret hos 0,4 % af de patienter, der fik axitinib.

Gastrointestinal perforation og fisteldannelse (se pkt. 4.4)

I et klinisk studie med axitinib til behandling af patienter med RCC sås hændelser med gastrointestinal perforation hos 1,7 % af patienterne i behandling med axitinib, herunder analfistler (0,6 %), fistler (0,3 %) og gastrointestinal perforation (0,3 %). I studier med axitinib givet som monoterapi (N = 850), sås hændelser med gastrointestinal perforation hos 1,9 % af patienterne og dødelig gastrointestinal perforation sås hos 1 patient (0,1 %).

I poolede kliniske studier med axitinib (N = 672) til behandling af RCC blev der rapporteret gastrointestinal perforation og fistler hos 1,9 % af de patienter, der fik axitinib.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik antidot for overdosering med axitinib.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Axitinib er en potent og selektiv hæmmer af VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Receptorerne (VEGFR1, VEGFR2 og VEGFR3). Disse receptorer er involveret i den patologiske angiogenese, tumurvækst og metastatisk cancerprogression. Det er blevet vist, at axitinib er en potent hæmmer af endotelcellers proliferation og overlevelse, der medieres via VEGF. Axitinib hæmmede fosforyleringen af VEGF-2 i xenotransplanteret tumorvaskulatur *in vivo* og medførte forsinket tumurvækst, regression og hæmning af metastasering i flere forsøgsmodeller af cancer.

Virkning på QTc-interval

I et randomiseret overkrydsningsforsøg, fik 35 raske forsøgspersoner en enkeltdosis axitinib (5 mg) med og uden samtidig dosering af 400 mg ketokonazol i 7 dage. Resultatet af studiet indikerede, at en plasmaeksposering op til to gange det forventede terapeutisk niveau efter en 5 mg dosis ikke medførte en klinisk signifikant forlængelse af QT-intervallet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerhed og virkning af axitinib er blevet undersøgt i et ublindet, multicenter fase 3-studie. Patienterne (N = 723) med fremskreden RCC, hvis sygdom havde progredieret under eller efter én tidligere systemisk behandling, herunder sunitinib-, bevacizumab-, temsirolimus-, eller cytokin- holdige behandlingsregimer, blev randomiseret (1:1) til behandling med axitinib (N = 361) eller sorafenib (N = 362). Det primære endepunkt, progressionsfri overlevelse (PFS), blev vurderet ved en uafhængig, blindet, central gennemgang. Sekundære endepunkter omfatter objektiv responsrate (ORR) og samlet overlevelse (OS).

I dette studie havde 389 af de inkluderede patienter (53,8 %) tidligere fået sunitinibbaseret behandling, 251 patienter (34,7 %) havde tidligere fået cytokinbaseret behandling (interleukin-2 eller interferon-alfa), 59 patienter (8,2 %) havde tidligere fået bevacizumabbaseret behandling og 24 (3,3 %) patienter havde tidligere fået temsirolimusbaseret behandling. Demografi og sygdomskaraktistika ved behandlingsstart var sammenlignelige mellem axitinib- og sorafenib-grupperne med hensyn til alder, køn, race, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status, geografisk område og tidligere behandling.

I den samlede patientpopulation og de to største undergrupper (tidligere sunitinib behandling og tidligere cytokin behandling) var der en statistisk signifikant fordel for axitinib overfor sorafenib i forhold til det primære endepunkt, progressionsfri overlevelse (se skema 2 og figur 1, 2 og 3). Forlængelsen af den mediane progressionsfri overlevelse var forskellig i de to undergrupper afhængigt af den tidligere behandling. To af undergrupperne var for små til at give pålidelige resultater (tidligere temsirolimus behandling eller bevacizumab behandling). Der var ingen statistisk signifikant forskel i samlet overlevelse mellem armene i den samlede population eller i undergrupperne afhængigt af tidligere behandling.

Skema 2. Effekt

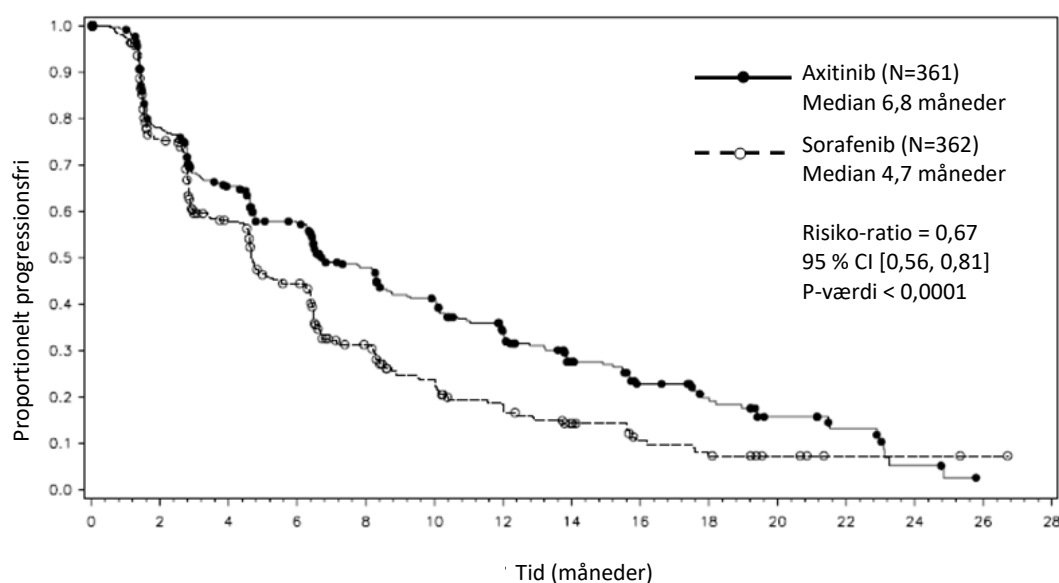
Endepunkt/ studiepopulation	axitinib	sorafenib	HR (95 % CI)	p-værdi
Overall ITT	N = 361	N = 362		
Median PFS ^{a,b} i måneder (95 % CI)	6,8 (6,4-8,3)	4,7 (4,6-6,3)	0,67 (0,56-0,81)	<0,0001 ^c
Median OS ^d i måneder (95 % CI)	20,1 (16,7-23,4)	19,2 (17,5-22,3)	0,97 (0,80-1,17)	IS
ORR ^{b,e} % (95% CI)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

CI)	32,5 (24,5-41,5)	13,6 (8,1-20,9)	2,39 ^f (1,43-3,99)	0,0002 ⁱ
-----	------------------	-----------------	-------------------------------	---------------------

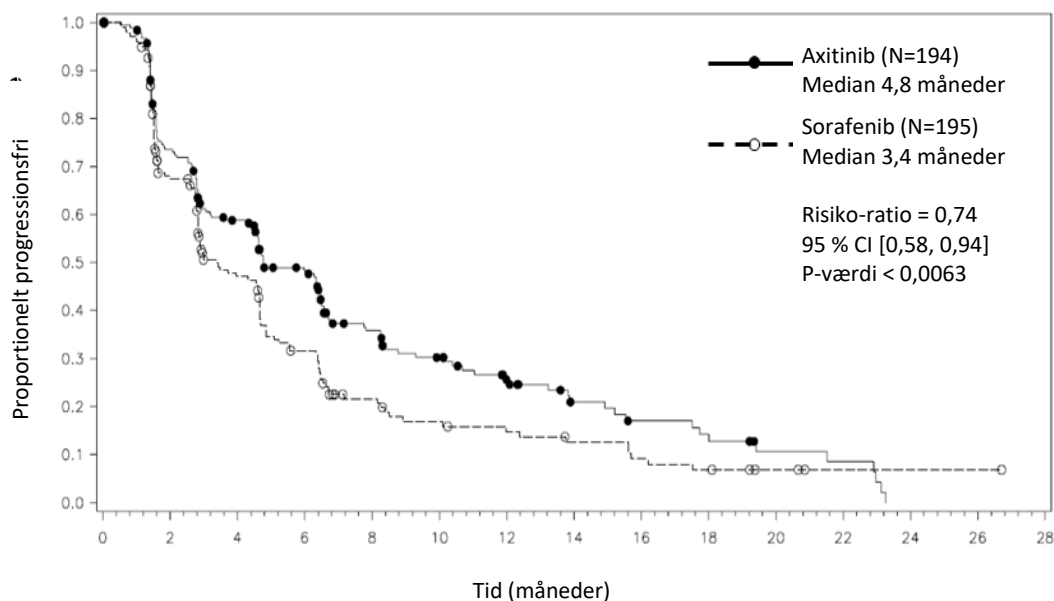
CI = Confidence interval; HR=Hazard ratio (axitinib/sorafenib); IE: Ikke estimerbart; IS: Ikke significant; ITT: Intent-to-treat; ORR: Objective response rate; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival

- ^a. Tid fra randomisering til progression eller død af alle årsager, afhængigt af hvilken hændelse, der indtræder først. Cutoff date: 3. juni 2011.
- ^b. Vurderet ved uafhængig radiologisk gennemgang i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST).
- ^c. Én-sidet p-værdi fra en log-rank test af behandling stratificeret efter ECOG performance status og tidligere behandling.
- ^d. Cutoff date: 1. november 2011.
- ^e. Cutoff date: 31. august 2010.
- ^f. Risiko-ratio bruges for ORR. En risiko-ratio >1 indikerer større sandsynlighed for response i axitinib-armen; En risiko-ratio <1 indikerer større sandsynlighed for response i sorafenib-armen.
- ^g. Én-sidet p-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel test af behandling stratificeret efter ECOG performance status og tidligere behandling.
- ^h. Én-sidet p-værdi fra en log-rank test af behandling stratificeret efter ECOG performance status
- ⁱ. Én-sidet p-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel test af behandling stratificeret efter ECOG performance status og tidligere behandling.

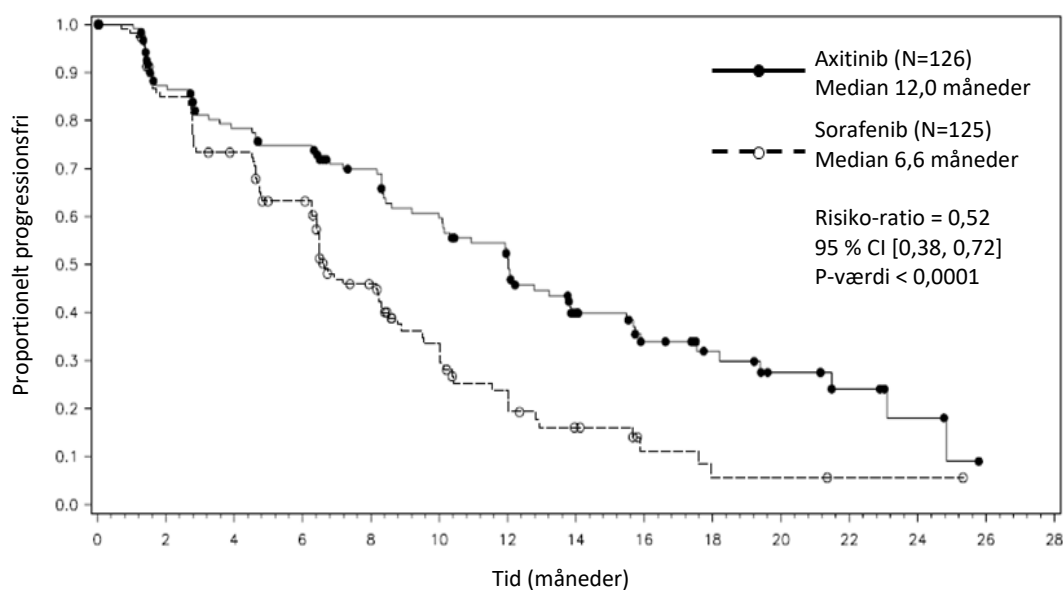
Figur 1 Kaplan-Meier kurve over progressionsfri overlevelse ud fra uafhængig vurdering i den samlede population.



Figur 2 Kaplan-Meier kurve over progressionsfri overlevelse ud fra uafhængig vurdering i undergruppen med tidligere sunitinib-behandling.



Figur 3 Kaplan-Meier kurve over progressionsfri overlevelse ud fra uafhængig vurdering i undergruppen med tidligere cytokin-behandling.



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med axitinib i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af nyre- og nyrebækkenkarcinom (eksklusive nefroblastom, nefroblastomatose, clear-cell-sarkom, mesoblastisk nefrom, nyremarvskarcinom og rabdoid tumor i nyren) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Sammenlignet med intravenøs administration er den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed 58 % efter oral administration af axitinib-tabletter. Plasmahalveringstiden varierer fra 2,5 til 6,1 timer. Akkumuleringen var mindre end det dobbelte ved indgift af 5 mg axitinib to gange dagligt sammenlignet med administration af én enkelt dosis. På baggrund af den korte halveringstid af axitinib, forventes *steady state* at indtræde indenfor 2-3 dage efter den første dosis.

Absorption og fordeling

Maksimal axitinib-plasmakonzentration nås almindeligvis inden for 4 timer efter oral administration af

axitinib med median $T_{\max}$ varierende fra 2,5 til 4,1 timer. Administration af axitinib sammen med et moderat fedtrigt måltid medfører 10 % mindre eksponering sammenlignet med faste natten over. Et meget fedtrigt, kalorierigt måltid medfører 19 % højere eksponering sammenlignet med faste natten over. Axitinib kan tages med eller uden mad (se pkt. 4.2).

Det gennemsnitlige $C_{\max}$ og AUC stiger proportionalt i doseringsområdet 5 til 10 mg axitinib. *In vitro* er den humane proteinbindingsgrad af axitinib >99 % med overvejende binding til albumin og moderat binding til α_1 -syre-glykoprotein. Ved doseringen 5 mg 2 dagligt til ikke-fastende patienter med RCC er den gennemsnitlige peak-plasmakonzentration og 24-timers AUC hhv. 27,8 ng/ml og 265 ng.time/ml. Gennemsnitlig oral clearance og tilsyneladende fordelingsvolumen er hhv. 38 l/time og 160 l.

Biotransformation og elimination

Axitinib metaboliseres primært i leveren af CYP3A4/5 og i mindre grad af CYP1A2, CYP2C19 og UGT1A1.

Efter oral administration af en dosis på 5 mg radioaktivt axitinib genfindes 30-60 % af radioaktiviteten i fæces og 23 % i urinen. Uomdannet axitinib (svarende til 12 % af dosis) var hovedkomponenten identificeret i fæces. Der genfindes ikke uomdannet axitinib i urinen; carboxylsyre og sulfoxidmetabolitter er ansvarlige for størstedelen af radioaktiviteten i urin. N-glucoronid-metabolitter udgør størstedelen af radioaktiviteten (50 % af cirkulerende radioaktivitet) i plasma og uomdannet axitinib og sulfoxid-metabolitter udgør hver ca. 20 % af den cirkulerende radioaktivitet.

Sulfoxid- og N-glucoronidmetabolitter er hhv. ca. 400 gange og 8000 gange mindre potente *in vitro* i forhold til VEGFR-2 sammenlignet med axitinib.

Særlige populationer

Eldre, køn og race

Farmakokinetiske populationsundersøgelser hos patienter med fremskreden cancer (herunder fremskreden RCC) og raske frivillige antyder, at der ikke er klinisk relevante forskelle pga. af alder, køn, legemsvægt, race, nyrefunktion, UGT1A1-genotype eller CYP2C19-genotype.

Pædiatrisk population

Axitinib er ikke undersøgt hos patienter under 18 år.

Nedsat leverfunktion

In vitro og *in vivo* data tyder på, at axitinib hovedsageligt metaboliseres i leveren.

Systemisk eksponering efter enkeltdosis axitinib var sammenlignelig hos patienter med normal leverfunktion og patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh class A) og højere (ca. to gange) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh class B). Axitinib er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh class C) og bør ikke anvendes til denne gruppe patienter (se pkt. 4.2 om dosisjustering).

Nedsat nyrefunktion

Uomdannet axitinib genfindes ikke i urin.

Axitinib er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med serumkreatinin >1,5 gange den øvre normalgrænse eller beregnet kreatininclearance <60 ml/min blev ekskluderet fra de kliniske studier. Farmakokinetiske populationsundersøgelser har vist, at axitinib-clearance ikke er påvirket hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering af axitinib er ikke nødvendig.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Gentagne dosistoksicitetsforsøg

Alvorlige toksicitetsfund i mus og hunde efter gentagne doser i op til 9 måneder er gastrointestinale, hæmatopoietiske, reproduktive, knogle- og tandpåvirkninger med "No Observed Adverse Effect

Levels” (NOAEL) generelt ækvivalent med eller under forventet human eksponering ved anbefalet klinisk startdosis (baseret på AUC).

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitets-studier med axitinib.

Genotoksicitet

Axitinib er ikke mutagent eller klastogent i konventionelle studier *in vitro*. En signifikant stigning i polyploidi ses *in vitro* ved koncentrationer > 0,22 mikrog/ml, og en stigning i mikronuclære polykromatiske erythrocytter ses *in vivo* med No Observed Effect Level (NOEL) 69 gange forventet human eksponering. Genotoksicitetsfund anses ikke for klinisk relevante ved de humane eksponerings-niveauer.

Reproduktionstoksicitet

Axitinib-relaterede fund i testikler og epididymis omfatter nedsat organvægt, atrofi eller degeneration, nedsat antal germinalceller, hypospermi eller abnorme spermstadier og nedsat sædkvalitet og densitet. Disse fund blev set hos mus ved doser ca. 12 gange human-terapeutiske doser og hos hunde ved doser lavere end human-terapeutiske doser. Der sås ingen virkning på parringsevne og fertilitet hos hannus ved doser ca. 57 gange human-terapeutiske doser. Fund hos hunner omfatter tegn på forsinket seksuel modning, reduceret eller manglende corpora lutea, nedsat uterusvægt og uterinatrofi ved doser svarende til human-terapeutiske doser. Nedsat fertilitet og embryo-levedygtighed ses hos hunmus ved alle testede doser med laveste dosis ca. 10 gange højere end human-terapeutiske doser.

Drægtige mus eksponeret for axitinib udviste stigning i ganespalte og skeletforandringer, herunder forsinket ossifikation ved doser under human-terapeutiske doser. Der er ikke udført perinatale og postnatale udviklingstoksicitet-studier.

Toksicitetsfund i unge dyr

Reversibel epifysedysplasi ses hos mus og hunde efter indgift af axitinib i mindst 1 måned med doser ca. seks gange human-terapeutiske doser. Delvis reversibel dentalcaries ses hos mus behandlet i mere end 1 måned med doser svarende til human-terapeutiske doser. Der er ikke foretaget andre toksicitetsundersøgelser i unge dyr med henblik på pædiatriske patienter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Laktose

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)

Silica, kolloid, vandfri

Hydroxypropylcellulose (300–600 mPa*s)

Croscarmellosenatrium (E468)

Talkum

Magnesiumstearat (E470b)

Tabletfilmovertræk

Hypromellose 2910 (15 mPa*s) (E464)

Lactosemonohydrat

Titaniumdioxid (E171)

Triacetin

Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Blisterpakning: 3 år

Beholderpakning: 2 år

Holdbarhed efter anbrud af beholder: 1 mg – 45 dage og 3, 5 mg - 30 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

OPA/aluminium/PVC/aluminiumsbliester:

Opbevares i originalemballage for at beskytte mod fugt.

HDPE-beholder:

Hold beholderen tæt lukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Axitinib Accord 1 mg filmovertrokken tablet

OPA/aluminium/PVC/aluminiumsbliester indeholdende 14 filmovertrukne tabletter. Hver pakning indeholder 28 eller 56 filmovertrukne tabletter eller perforerede enkeltdosisbliester á 28×1 eller 56×1 filmovertrukne tabletter.

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

Axitinib Accord 3 mg filmovertrokken tablet

OPA/aluminium/PVC/aluminiumsbliester indeholdende 14 filmovertrukne tabletter. Hver pakning indeholder 28 eller 56 filmovertrukne tabletter eller perforerede enkeltdosisbliester á 28×1 eller 56×1 filmovertrukne tabletter.

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

Axitinib Accord 5 mg filmovertrokken tablet

OPA/aluminium/PVC/aluminiumsbliester indeholdende 14 filmovertrukne tabletter. Hver pakning indeholder 28 eller 56 filmovertrukne tabletter eller perforerede enkeltdosisbliester á 28×1 eller 56×1 filmovertrukne tabletter.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6^a Planta

08039 Barcelona

Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

1 mg filmovertrukket tablet

EU/1/24/1847/001 28 tabletter
EU/1/24/1847/002 28 x 1 tabletter (enkeltdosis)
EU/1/24/1847/003 56 tabletter
EU/1/24/1847/004 56 x 1 tabletter (enkeltdosis)
EU/1/24/1847/005 180 tabletter (beholder)

3 mg filmovertrukket tablet

EU/1/24/1847/006 28 tabletter
EU/1/24/1847/007 28 x 1 tabletter (enkeltdosis)
EU/1/24/1847/008 56 tabletter
EU/1/24/1847/009 56 x 1 tabletter (enkeltdosis)
EU/1/24/1847/010 60 tabletter (beholder)

5 mg filmovertrykket tablet

EU/1/24/1847/011 28 tabletter
EU/1/24/1847/012 28 x 1 tabletter (enkeltdosis)
EU/1/24/1847/013 56 tabletter
EU/1/24/1847/014 56 x 1 tabletter (enkeltdosis)
EU/1/24/1847/015 60 tabletter (beholder)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 19 september 2024.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten
Østrig

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009, Grækenland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt. (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL 1 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Axitinib Accord 1 mg filmoovertrukne tabletter
axitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 1 mg axitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoovertrukne tabletter
28 filmoovertrukne tabletter
28×1 filmoovertrukne tabletter
56 filmoovertrukne tabletter
56×1 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Opbevares i originalemballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1847/001
EU/1/24/1847/002
EU/1/24/1847/003
EU/1/24/1847/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Axitinib Accord 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL 1 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Axitinib Accord 1 mg tabletter
axitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Oral brug

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKNING TIL ENKELTDOSISBLISTER (28×1 TABLETTER, 56×1 TABLETTER) TIL 1 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Axitinib Accord 1 mg tabletter
axitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Oral brug

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON OG ETIKET TIL HDPE-BEHOLDER TIL 1 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Axitinib Accord 1 mg filmovertukne tabletter
axitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1 mg axitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
180 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter anbrud af beholder: anvendes inden 45 dage

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Opbevares i originalemballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1847/005

13. BATCH NUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Axitinib Accord 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL 3 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Axitinib Accord 3 mg filmovertukne tabletter
axitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 3 mg axitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
28×1 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter
56×1 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Opbevares i originalemballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1847/006
EU/1/24/1847/007
EU/1/24/1847/008
EU/1/24/1847/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Axitinib Accord 3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL 3 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Axitinib Accord 3 mg tabletter
axitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Oral brug

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKNING TIL ENKELTDOSISBLISTER (28×1 TABLETTER, 56×1 TABLETTER) TIL 3 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Axitinib Accord 3 mg tabletter
axitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Oral brug

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON OG ETIKET TIL HDPE-BEHOLDER TIL 3 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Axitinib Accord 3 mg filmovertukne tabletter
axitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 3 mg axitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
60 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter anbrud af beholder: anvendes inden 30 dage

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Opbevares i originalemballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1847/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Axitinib Accord 3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL 5 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Axitinib Accord 5 mg filmovertrukne tabletter
axitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 5 mg axitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
28 × 1 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
56 × 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Opbevares i originalemballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCH NUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Axitinib Accord 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL 5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Axitinib Accord 5 mg tabletter
axitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Oral brug

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKNING TIL ENKELTDOSISBLISTER (28×1 TABLETTER, 56×1 TABLETTER) TIL 5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Axitinib Accord 5 mg tabletter
axitinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Oral brug

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON OG ETIKET TIL HDPE-BEHOLDER TIL 5 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Axitinib Accord 5 mg filmovertukne tabletter
axitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 5 mg axitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
60 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn,

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter anbrud af beholder: anvendes inden 30 dage

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Beholderen holdes tæt lukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1847/015

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Axitinib Accord 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Axitinib Accord 1 mg filmoovertrukne tabletter
Axitinib Accord 3 mg filmoovertrukne tabletter
Axitinib Accord 5 mg filmoovertrukne tabletter
axitinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Axitinib Accord
3. Sådan skal du tage Axitinib Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Axitinib Accord indeholder det aktive stof axitinib. Axitinib nedsætter blodtilførslen til svulsten og hæmmer væksten af kræft.

Axitinib Accord er et lægemiddel, der bruges til behandling af fremskreden nyrekræft (fremskreden renalcellekræft) hos voksne, når andre kræftlægemidler (sunitinib eller et cytokin) ikke virker længere.

Kontakt lægen, hvis du vil vide mere om, hvordan lægemidlet virker, eller hvorfor du skal tage den.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Axitinib Accord

Tag ikke Axitinib Accord

- hvis du er allergisk over for axitinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Axitinib Accord (angivet i afsnit 6). Hvis du tror, at du er allergisk, så spørg lægen til råds.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du tager Axitinib Accord,

- **hvis du har for højt blodtryk.**
Axitinib Accord kan få blodtrykket til at stige. Det er vigtigt, at blodtrykket bliver målt inden behandlingen startes og regelmæssigt under behandlingen. Hvis du har for højt blodtryk, kan du blive behandlet med lægemidler, som nedsætter blodtrykket. Lægen skal sikre sig, at dit blodtryk er under kontrol, før behandlingen startes, og mens du bliver behandlet med Axitinib Accord.
- **hvis du har problemer med stofskiftet.**
Axitinib Accord kan give problemer med skjoldbruskkirtlen. Fortæl det til lægen, hvis du hurtigt bliver træt, føler dig kuldeskær eller hvis din stemme bliver dybere, mens du tager Axitinib Accord.
Skjoldbruskkirtlens funktion skal måles, inden du begynder at tage Axitinib Accord og

regelmæssigt under behandlingen. Hvis skjoldbruskkirtlen ikke producerer nok hormon, kan der gives et medicinsk tilskud af skjoldbruskkirtelhormon.

- **hvis du for nylig har haft problemer med blodpropper, heriblandt slagtilfælde og hjertetilfælde.**
Kontakt omgående læge eller skadestue ved symptomer som smerter eller trykken for brystet, smerter i armene, ryggen, nakken eller kæben, åndenød, følelsesløshed eller svaghed i den ene side af kroppen, problemer med at tale, hovedpine, synsforstyrrelser eller svimmelhed, mens du bliver behandlet med dette lægemiddel.
- **hvis du har problemer med blødning.**
Axitinib Accord kan øge blødningstendensen. Kontakt lægen, hvis du får blødninger, hoster blod eller blodigt slim op, mens du er i behandling med dette lægemiddel.
- **hvis du har eller har haft et aneurisme (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) eller en rift i en blodårevæg.**
- **hvis du under behandlingen med dette lægemiddel får kraftige mavesmerter eller mavesmerter, som ikke forsvinder.**
Axitinib Accord kan øge risikoen for at udvikle et hul i mavesækken eller i tarmene, eller øge risikoen for fistel-dannelse (en rør-lignende passage fra et hulrum i kroppen til et andet eller til huden).
Fortæl det til lægen, hvis du får kraftige mavesmerter, mens du er i behandling med dette lægemiddel.
- **hvis du skal opereres eller har sår, der ikke er helet.**
Behandlingen med Axitinib Accord bør stoppes mindst 24 timer før en operation, da Axitinib Accord kan påvirke sårhelingen. Normalt genoptages behandlingen, når såret er helet tilstrækkeligt.
- **hvis du under behandlingen med Axitinib Accord får symptomer såsom hovedpine, forvirring, kramper (krampeanfald) eller synsforstyrrelser med eller uden højt blodtryk.**
Kontakt omgående læge eller skadestue. Dette kan være en sjælden bivirkning i nervesystemet, som kaldes posterior reversibel encefalopatisyndrom.
- **hvis du har problemer med leveren.**
Lægen vil tage blodprøver før og under behandlingen med Axitinib Accord.
- **hvis du får symptomer såsom usædvanlig træthed, opsvulmet mave, hævede ben eller ankler, åndenød eller fremstående blodårer på halsen under behandling med Axitinib Accord.**
Axitinib Accord kan øge risikoen for at udvikle hjertesvigt. Din læge vil jævnligt undersøge dig for symptomer på hjertesvigt under behandlingen med axitinib.

Brug til børn og teenagere

Axitinib Accord må ikke bruges til børn og unge under 18 år. Sikkerhed og virkning af dette lægemiddel til børn og unge er ikke klarlagt.

Brug af andre lægemidler sammen med Axitinib Accord

Visse typer lægemidler kan påvirke Axitinib Accord, eller blive påvirket af Axitinib Accord. Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler samt vitaminer og mineraler. Der kan være andre lægemidler end dem, der er nævnt her, som kan påvirke Axitinib Accords virkning.

Følgende lægemidler kan muligvis øge risikoen for bivirkninger af Axitinib Accord:

- ketokonazol og itraconazol, til behandling af svampeinfektioner
- clarithromycin, erythromycin og telithromycin, antibiotika til behandling af bakterieinfektioner
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir, til behandling af hiv-infektioner/AIDS
- nefazodon, til behandling af depression

Følgende lægemidler kan muligvis nedsætte Axitinib Accords virkning:

- rifampicin, rifabutin og rifapentin, til behandling af tuberkulose (TB)
- dexamethason, steroidholdige lægemidler, der anvendes til flere forskellige tilstande, også

- alvorlige sygdomme
- phenytoin, carbamazepin og phenobarbital, epilepsilægemiddel til at standse krampeanfald
- perikon, et naturlægemiddel.

Tag ikke disse typer lægemidler under behandlingen med Axitinib Accord. Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger noget af ovenstående i forvejen. Lægen vil muligvis ændre dosis på disse lægemidler, ændre dosis på Axitinib Accord, eller skifte til et andet lægemiddel.

Axitinib Accord kan muligvis øge bivirkningerne ved teofyllin, der anvendes til behandling af astma eller andre lungesygdomme.

Brug af Axitinib Accord sammen med mad og drikke

Tag ikke Axitinib Accord sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice, da det kan øge risikoen for bivirkninger.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Axitinib Accord kan skade ufødte børn og børn, der bliver ammet.
- Tag ikke dette lægemiddel under graviditet. Spørg lægen til råds, før du tager dette lægemiddel, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid.
- Anvend sikker prævention, mens du tager Axitinib Accord og op til 1 uge efter den sidste dosis af lægemidlet, så du undgår at blive gravid.
- Du må ikke amme, mens du er i behandling med Axitinib Accord. Hvis du ammer, bør du diskutere med lægen, om du skal holde op med at amme, eller om behandlingen skal stoppes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig svimmel og/eller træt under behandlingen med Axitinib Accord, skal du være forsigtig, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Axitinib Accord indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Axitinib Accord indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Axitinib Accord

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Den sædvanlige dosis er 5 mg to gange daglig. Lægen kan herefter øge eller nedsætte din dosis afhængigt af hvor godt du tåler behandlingen med Axitinib Accord. Der er andre produkter til den forhøjede dosis på 7 mg.

Synk tabletten hel sammen med vand. Axitinib Accord kan tages med eller uden mad. Tag Axitinib Accord med ca. 12 timers mellemrum.

Hvis du har taget for meget Axitinib Accord

Hvis du utilsigtet har taget for mange tabletter eller en større dosis, end du behøver, skal du omgående kontakte lægen. Hvis det er muligt, skal du vise lægen pakningen eller denne indlægsseddel. Du kan have behov for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage Axitinib Accord

Tag den næste dosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du kaster op, mens du tager Axitinib Accord

Du skal ikke tage en ekstra tablet, hvis du kaster op. Tag blot den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at tage Axitinib Accord

Hvis du ikke er i stand til at tage lægemidlet, som lægen har anvist, eller du føler, at du ikke behøver den mere, skal du straks kontakte lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af de følgende alvorlige bivirkninger (se også afsnittet "Det skal du vide, før du begynder at tage Axitinib Accord"):

- **Hjertesvigt.** Fortæl det til lægen, hvis du oplever usædvanlig træthed, opsvulmet mave, hævede ben eller ankler, åndenød eller fremstående blodårer på halsen.
- **Blodpropper, inklusive slagtilfælde og hjertetilfælde.** Ring straks til lægen ved symptomer som smerter eller trykken for brystet, smerter i armene, ryggen, nakken eller kæben, åndenød, følelsesløshed eller svaghed i den ene side af kroppen, problemer med at gå, hovedpine, synsforstyrrelser eller svimmelhed.
- **Blødninger.** Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogle af disse symptomer eller alvorlige blødninger under behandlingen med Axitinib Accord: sort tjæreagtig afføring, hoster blod eller blodigt slim op eller oplever ændringer i din mentaltilstand.
- **Hul i mavesæk eller tarm eller fistel-dannelse (unormal rør-lignende passage fra et hulrum i kroppen til et andet eller til huden).** Fortæl lægen, hvis du får voldsomme mavesmerter.
- **Kraftigt stigning i blodtrykket (hypertensiv krise).** Fortæl lægen, hvis du har meget for højt blodtryk, stærk hovedpine eller kraftige brystmerter.
- **Forbigående hævelse af hjernen.** Ring straks til lægen, hvis du får symptomer såsom hovedpine, forvirring, kramper og synsforstyrrelser, med eller uden for højt blodtryk.

Andre bivirkninger ved Axitinib Accord kan være:

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- For højt blodtryk eller blodtryksstigning
- Diarré, kvalme, opkastning, mavesmerter, fordøjelsesproblemer, øm mund, tunge og svælg, forstoppelse
- Åndenød, hoste, hæshed
- Manglende energi, svaghedsfølelse eller træthed
- Nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen (ses i blodprøver)
- Rødmen og opsvulmning af håndflader og fodsåler (hånd- og fodsyndrom), hududslæt, tør hud
- Ledsmerter, smerter i hænder eller fødder
- Appetitløshed
- Protein i urinen (ses i urinprøver)

- Vægttab
- Hovedpine, smagsforstyrrelser eller manglende smagssans

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- Væskemangel
- Nyresvigt
- Luft i maven, hæmorider, blødende gummer, blødning fra endetarmen, en brændende eller sviende fornemmelse i munden
- Øget aktivitet i skjoldbruskkirtlen (ses i blodprøver)
- Ondt i halsen eller næsen og irritation i svælget
- Muskelsmerter
- Næseblod
- Hudkløe, hudrødme, hårtab
- Ringen for ørerne (tinnitus)
- Fald i antal røde blodlegemer (ses i blodprøver)
- Fald i antal blodplader (der gør at blodet har sværere ved at størkne) (ses i blodprøver)
- Røde blodlegemer i urinen (ses i urinprøver)
- Ændringer i stoffer/enzymer i blodet. (ses i blodprøver).
- Forhøjet antal røde blodlegemer (ses i blodprøver)
- Opsvulmet mave, hævede ben eller ankler, fremstående blodårer på halsen, usædvanlig træthed, åndenød (tegn på hjertesvigt)
- Fistel-dannelse (unormal rør-lignende passage fra et hulrum i kroppen til et andet eller til huden)
- Svimmelhed
- Betændelseslignende tilstand i galdeblære

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- Nedsat antal hvide blodlegemer (ses i blodprøver)

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt

- En udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

OPA/aluminium/PVC/aluminiumsbliister:

Opbevares i originalemballage for at beskytte mod fugt.

HDPE-beholder:

Hold beholderen tæt lukket for at beskytte mod fugt.

Beholderpakning:

Efter første anbrud af beholder:

1 mg: anvendes inden 45 dage.

3 mg og 5 mg: anvendes inden 30 dage.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker at pakningen er ødelagt eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Axitinib Accord indeholder:

- Aktivt stof: axitinib.

Axitinib Accord fillovertrukne tabletter findes i forskellige styrker.

Axitinib Accord 1 mg: hver tablet indeholder 1 mg axitinib

Axitinib Accord 3 mg: hver tablet indeholder 3 mg axitinib

Axitinib Accord 5 mg: hver tablet indeholder 5 mg axitinib

- Øvrige indholdsstoffer: laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), vandfri kolloid silica, hydroxypropylcellulose (300-600 mPa*s), croscarmellosenatrium (E468), magnesiumstearat, hypromellose 2910 (15 mPas) (E464), laktosemonohydrat, titandioxid (E171), triacetin og rød jernoxid (E172) (se pkt. 2 Axitinib Accord indeholder lactose).

Udseende og pakningsstørrelser

Axitinib Accord 1 mg fillovertrukne tabletter er røde, kapselformede, bikonvekse, fillovertrukne tabletter præget med "S14" på den ene side og glatte på den anden side. Tabletstørrelsen er ca. $9,1 \pm 0,2$ mm $\times$ $4,6 \pm 0,2$ mm. Axitinib Accord 1 mg fås i beholdere med 180 tabletter og i blisterstrips med 14 tabletter. Hver blisterpakning indeholder 28 tabletter, 56 tabletter eller perforerede enkeltdosisblister á 28×1 eller 56×1 tabletter.

Axitinib Accord 3 mg fillovertrukne tabletter er røde, runde, bikonvekse, fillovertrukne tabletter præget med "S95" på den ene side og glatte på den anden side. Tabletstørrelsen er ca. $5,3 \pm 0,3$ mm $\times$ $2,6 \pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 3 mg fås i beholdere med 180 tabletter og i blisterstrips med 14 tabletter. Hver blisterpakning indeholder 28 tabletter, 56 tabletter eller perforerede enkeltdosisblister á 28×1 eller 56×1 tabletter.

Axitinib Accord 5 mg fillovertrukne tabletter er røde, trekantede, bikonvekse, fillovertrukne tabletter præget med "S15" på den ene side og glatte på den anden side. Tabletstørrelsen er ca. $6,4 \pm 0,3$ mm $\times$ $6,3 \pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 5 mg fås i beholdere med 180 tabletter og i blisterstrips med 14 tabletter. Hver blisterpakning indeholder 28 tabletter, 56 tabletter eller perforerede enkeltdosisblister á 28×1 eller 56×1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten,
Østrig

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009, Grækenland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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.
Tlf: +34 93 301 00 64

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.