

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Axitinib Accord 1 mg comprimés pelliculés
Axitinib Accord 3 mg comprimés pelliculés
Axitinib Accord 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Axitinib Accord 1 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg d'axitinib.

Axitinib Accord 3 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg d'axitinib.

Axitinib Accord 5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'axitinib.

Excipient(s) à effet notoire

Axitinib Accord 1 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 54,2 mg de lactose.

Axitinib Accord 3 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 32,5 mg de lactose.

Axitinib Accord 5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 54,2 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Axitinib Accord 1 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de couleur rouge, biconvexe, en forme de gélule modifiée, portant l'inscription « S14 » sur une face et lisse sur l'autre face. Taille du comprimé : environ $9,1 \pm 0,2$ mm x $4,6 \pm 0,2$ mm.

Axitinib Accord 3 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de couleur rouge, biconvexe, de forme ronde, portant l'inscription « S95 » sur une face et lisse sur l'autre face. Taille du comprimé : environ $5,3 \pm 0,3$ mm x $2,6 \pm 0,3$ mm.

Axitinib Accord 5 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de couleur rouge, biconvexe, de forme triangulaire, portant l'inscription « S15 » sur une face et lisse sur l'autre face. Taille du comprimé : environ $6,4 \pm 0,3$ mm x $6,3 \pm 0,3$ mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Axitinib Accord est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Axitinib Accord doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose d'axitinib recommandée est de 5 mg deux fois par jour.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ne pouvant être prise en charge par des traitements symptomatiques ou des ajustements de doses.

En cas de vomissement ou d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire. La dose prescrite suivante doit être prise au moment habituel.

Ajustements de doses

Une augmentation ou une diminution de la dose est recommandée selon la tolérance individuelle au traitement.

Chez les patients qui tolèrent la dose initiale de 5 mg d'axitinib deux fois par jour sans effet indésirable de grade supérieur à 2 (c'est-à-dire sans effet indésirable grave selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 3.0) pendant deux semaines consécutives, la dose peut être augmentée à 7 mg deux fois par jour, sauf si la pression artérielle du patient est > 150/90 mmHg ou si le patient reçoit un traitement antihypertenseur. Par la suite, selon les mêmes critères, chez les patients qui tolèrent 7 mg deux fois par jour, la dose d'axitinib peut être augmentée jusqu'à un maximum de 10 mg deux fois par jour. D'autres produits sont disponibles pour la dose augmentée à 7 mg.

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive de l'administration d'axitinib et/ou une réduction de dose (voir rubrique 4.4). Si une réduction de dose est nécessaire, la dose d'axitinib peut être diminuée à 3 mg deux fois par jour, puis si nécessaire à 2 mg deux fois par jour.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge, de la race, du sexe ou du poids corporel du patient.

Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/5

L'administration concomitante d'axitinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 peut augmenter les concentrations plasmatiques d'axitinib (voir rubrique 4.5). Il est recommandé d'opter pour un autre médicament concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'inhibition du CYP3A4/5.

Bien que l'ajustement de dose d'axitinib n'ait pas été étudié chez des patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4/5, une diminution d'environ 50 % de la posologie d'axitinib (par exemple, diminution de la dose initiale de 5 mg deux fois par jour à 2 mg deux fois par jour) est recommandée si un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 doit être administré de façon concomitante. La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive de l'administration d'axitinib (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant est interrompue, il faudra envisager un retour à la dose d'axitinib utilisée avant l'instauration

de l'inhibiteur puissant du CYP3A4/5 (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4/5

L'administration concomitante d'axitinib et d'inducteurs puissants du CYP3A4/5 peut diminuer les concentrations plasmatiques d'axitinib (voir rubrique 4.5). Il est recommandé d'opter pour un autre médicament concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'induction du CYP3A4/5.

Bien que l'ajustement de dose d'axitinib n'ait pas été étudié chez les patients recevant des inducteurs puissants du CYP3A4/5, une augmentation progressive de la dose d'axitinib est recommandée si un inducteur puissant du CYP3A4/5 doit être administré de façon concomitante. Une induction maximale du CYP3A4/5 a été observée au cours de la première semaine de traitement avec les inducteurs du CYP3A4/5 à doses élevées. Si la dose d'axitinib est augmentée, le patient doit être sous étroite surveillance afin de déceler d'éventuelles toxicités. La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive de l'administration d'axitinib et/ou une réduction de dose (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante de l'inducteur puissant est interrompue, un retour à la dose d'axitinib utilisée avant l'instauration de l'inducteur puissant du CYP3A4/5 devra être envisagé (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de dose n'est recommandé (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement de dose n'est recommandé (voir rubrique 5.2). Il existe peu de données chez des patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min et traités par axitinib.

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Une diminution de la dose d'axitinib est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) (par exemple, réduction de la dose initiale de 5 mg deux fois par jour à 2 mg deux fois par jour). Axitinib n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et ne devrait pas être administré à ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité d'Axitinib Accord n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Axitinib doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être pris oralement deux fois par jour, à intervalles d'environ 12 heures, au cours ou en dehors d'un repas (voir rubrique 5.2). Ils doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'axitinib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des événements spécifiques doivent faire l'objet d'une surveillance avant l'instauration du traitement par axitinib et périodiquement pendant toute la durée de celui-ci, tel que décrit ci-dessous.

Événements d'insuffisance cardiaque

Des événements d'insuffisance cardiaque (incluant insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiopulmonaire, dysfonction du ventricule gauche, diminution de la fraction d'éjection et insuffisance du ventricule droit) ont été rapportés lors d'études cliniques

évaluant axitinib chez des patients atteints de RCC (voir rubrique 4.8).

Les signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque doivent être surveillés régulièrement pendant le traitement par axitinib. La prise en charge des événements d'insuffisance cardiaque peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive et/ou une diminution de la dose d'axitinib.

Hypertension

Une hypertension a été très fréquemment rapportée dans des études cliniques évaluant axitinib chez des patients atteints de RCC (voir rubrique 4.8).

Dans une étude clinique contrôlée, l'hypertension (pression artérielle systolique > 150 mmHg ou pression artérielle diastolique > 100 mmHg) est survenue en moyenne au cours du premier mois de traitement par axitinib, et des augmentations de la pression artérielle ont été observées dès le quatrième jour suivant le début du traitement.

La pression artérielle doit être correctement contrôlée avant l'instauration d'axitinib. Il conviendra de surveiller la pression artérielle des patients et de les traiter, le cas échéant, par un traitement antihypertenseur standard. La dose d'axitinib doit être réduite si l'hypertension persiste malgré l'instauration d'un traitement antihypertenseur. En cas d'hypertension sévère, le traitement par axitinib doit être interrompu temporairement puis repris à une dose inférieure après normalisation de la pression artérielle. Si l'administration d'axitinib est interrompue, les patients recevant un traitement antihypertenseur doivent être surveillés pour risque d'hypotension (voir rubrique 4.2).

En cas d'hypertension artérielle sévère ou persistante et de symptômes suggestifs d'un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (voir ci-dessous), une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale à visée diagnostique doit être envisagée.

Dysfonction thyroïdienne

Des cas d'hypothyroïdie et, moins fréquemment, d'hyperthyroïdie ont été rapportés au cours d'études cliniques évaluant axitinib chez des patients atteints de RCC (voir rubrique 4.8).

La fonction thyroïdienne doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par axitinib et régulièrement pendant toute la durée de celui-ci. Les patients atteints d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie devront être traités conformément à la pratique médicale standard afin de maintenir un état euthyroïdien.

Événements artériels emboliques et thrombotiques

Des événements artériels emboliques et thrombotiques (dont accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et occlusion de l'artère rétinienne) ont été rapportés dans les études cliniques évaluant axitinib (voir rubrique 4.8).

Axitinib doit être prescrit avec prudence chez les patients à risque ou présentant des antécédents de ce type d'évènement. Axitinib n'a pas été étudié chez des patients ayant présenté un événement artériel embolique ou thrombotique au cours des 12 mois précédant l'initiation du traitement.

Événements veineux emboliques et thrombotiques

Des événements veineux emboliques et thrombotiques (dont embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde et occlusion/thrombose de la veine rétinienne) ont été rapportés dans les études cliniques évaluant axitinib (voir rubrique 4.8).

Axitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque ou présentant des antécédents de ce type d'évènement. Axitinib n'a pas été étudié chez des patients ayant présenté un événement veineux embolique ou thrombotique au cours des 6 mois précédant l'initiation du traitement.

Élévation de l'hémoglobine ou de l'hématocrite

Des élévations de l'hémoglobine ou de l'hématocrite, reflétant une augmentation de la masse des globules rouges, peut se produire sous axitinib (voir rubrique 4.8, polycythémie). Une augmentation

de la masse des globules rouges peut aggraver le risque d'événements emboliques et thrombotiques.

L'hémoglobine ou l'hématocrite doit être contrôlée avant l'instauration du traitement par axitinib et régulièrement pendant toute la durée de celui-ci. En cas d'élévation de l'hémoglobine ou de l'hématocrite au-dessus de la normale, le patient doit être traité conformément à la pratique médicale standard afin de ramener l'hémoglobine ou l'hématocrite à une valeur acceptable.

Hémorragie

Des événements hémorragiques ont été rapportés dans les études cliniques évaluant axitinib (voir rubrique 4.8).

Axitinib n'a pas été étudié chez des patients présentant des métastases cérébrales non traitées ou des hémorragies gastro-intestinales actives récentes, et ne doit pas être administré à ces patients. En cas d'hémorragie nécessitant une intervention médicale, l'administration d'axitinib doit être temporairement interrompue.

Anévrismes et dissections artérielles

L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration d'Axitinib Accord, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que de l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme.

Perforations gastro-intestinales et formation de fistules

Des cas de perforations intestinales et de fistules ont été rapportés dans les études cliniques évaluant axitinib (voir rubrique 4.8).

Des symptômes de perforation gastro-intestinale ou de fistule doivent être régulièrement recherchés pendant toute la durée du traitement par axitinib.

Complications de la cicatrisation des plaies

Aucune étude formelle de l'effet d'axitinib sur la cicatrisation des plaies n'a été menée.

Le traitement par axitinib doit être interrompu au moins 24 heures avant une intervention chirurgicale programmée. La décision de reprendre le traitement par axitinib après chirurgie doit se baser sur l'appréciation clinique de la cicatrisation adéquate de la plaie.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Des cas de syndrome de SEPR ont été rapportés dans les études cliniques évaluant axitinib (voir rubrique 4.8).

Le SEPR est un trouble neurologique qui peut se manifester par des céphalées, des convulsions, une léthargie, une confusion, une cécité et d'autres troubles visuels et neurologiques. Une hypertension légère à sévère peut être présente. Une imagerie par résonance magnétique est nécessaire pour confirmer le diagnostic de SEPR. Le traitement par axitinib doit être interrompu temporairement ou définitivement chez les patients présentant des signes ou symptômes de SEPR. Les risques éventuels liés à la reprise d'axitinib chez les patients ayant précédemment présenté un SEPR sont inconnus.

Protéinurie

Des cas de protéinurie, y compris de sévérité de grade 3 et 4, ont été rapportés dans les études cliniques évaluant axitinib (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de rechercher une protéinurie avant l'instauration du traitement par axitinib puis régulièrement pendant toute la durée de celui-ci. Une réduction de dose d'axitinib ou une interruption temporaire est recommandée chez les patients présentant une protéinurie modérée à sévère (voir rubrique 4.2). Le traitement par axitinib doit être arrêté si le patient développe un syndrome néphrotique.

Effets indésirables hépatiques

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés dans une étude clinique contrôlée évaluant axitinib chez des patients atteints de RCC. Les effets indésirables hépatiques les plus fréquemment rapportés ont été des augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la bilirubinémie (voir rubrique 4.8). Aucune élévation concomitante de l'ALAT (> 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) et de la bilirubinémie (> 2 fois la LSN) n'a été observée.

Lors d'une étude clinique de recherche de dose, des élévations concomitantes de l'ALAT (12 fois la LSN) et de la bilirubinémie (2,3 fois la LSN) considérées comme une hépatotoxicité liée au médicament, ont été observées chez un patient qui recevait axitinib à une dose initiale de 20 mg deux fois par jour (quatre fois la dose initiale recommandée).

Les tests de la fonction hépatique doivent être contrôlés avant l'instauration d'axitinib et régulièrement pendant toute la durée du traitement.

Insuffisance hépatique

Dans des études cliniques évaluant axitinib, l'exposition systémique à axitinib a été environ deux fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) que chez les sujets présentant une fonction hépatique normale. Une diminution de la dose d'axitinib est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) (voir rubrique 4.2).

Axitinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et ne doit pas être administré à ces patients.

Sujets âgés (≥ 65 ans) et origine ethnique

Dans une étude clinique contrôlée évaluant axitinib chez des patients atteints de RCC, 34 % des patients traités par axitinib étaient âgés de ≥ 65 ans. Les patients étaient majoritairement caucasiens (77 %) ou asiatiques (21 %). Bien qu'une sensibilité plus élevée à la survenue d'effets indésirables ne puisse être exclue chez les patients âgés et les patients asiatiques, aucune différence majeure de la tolérance et de l'efficacité d'axitinib n'a été globalement observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les plus jeunes et entre les patients caucasiens et ceux d'autres origines ethniques.

Aucun ajustement de dose n'est recommandé en fonction de l'âge ou de l'origine ethnique du patient (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Excipients

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des données *in vitro* indiquent qu'axitinib est principalement métabolisé par CYP3A4/5 et, à un moindre degré, par CYP1A2, CYP2C19 et l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1.

Inhibiteurs du CYP3A4/5

Le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4/5, administré à la dose de 400 mg une fois par jour pendant sept jours, a augmenté de deux fois l'aire moyenne sous la courbe (ASC) et de 1,5 fois la C_{max} d'axitinib administré à raison d'une dose orale unique de 5 mg à des volontaires sains. La

concentration plasmatique d'axitinib peut augmenter en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 (par exemple kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, érythromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir et télichromycine). Le pamplemousse peut également augmenter la concentration plasmatique d'axitinib. Il est recommandé d'opter pour un médicament concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'inhibition du CYP3A4/5. Si un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 doit être administré de façon concomitante, un ajustement de dose d'axitinib est recommandé (voir rubrique 4.2).

Inhibiteurs des CYP1A2 et CYP2C19

Les CYP1A2 et CYP2C19 constituent des voies mineures (< 10 %) du métabolisme de l'axitinib. L'effet des inhibiteurs puissants de ces isoenzymes sur la pharmacocinétique d'axitinib n'a pas été étudié. La prudence est de rigueur en raison du risque d'augmentation de la concentration plasmatique d'axitinib chez les patients prenant des inhibiteurs puissants de ces isoenzymes.

Inducteurs du CYP3A4/5

La rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4/5, administrée à la dose de 600 mg une fois par jour pendant neuf jours, a diminué de 79 % l'ASC moyenne et de 71 % la C_{max} d'axitinib administré à raison d'une dose orale unique de 5 mg à des volontaires sains.

La concentration plasmatique d'axitinib peut diminuer en cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4/5 (par exemple rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifabutine, rifapentine, phénobarbital et *Hypericum perforatum* [millepertuis]). Il est recommandé d'opter pour un médicament concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'induction du CYP3A4/5. Si un inducteur puissant du CYP3A4/5 doit être administré de façon concomitante, un ajustement de dose d'axitinib est recommandé (voir rubrique 4.2).

Études *in vitro* de l'inhibition et de l'induction du CYP et de l'UGT

Des études *in vitro* ont indiqué qu'axitinib n'inhibait pas les CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ou UGT1A1 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Des études *in vitro* ont indiqué qu'axitinib pourrait inhiber le CYP1A2. Par conséquent, l'administration concomitante d'axitinib et de substrats du CYP1A2 (théophylline par exemple) pourrait donc augmenter la concentration plasmatique de ces substrats.

Des études *in vitro* ont également indiqué qu'axitinib pourrait inhiber le CYP2C8. Cependant l'administration concomitante d'axitinib et de paclitaxel, substrat connu de CYP2C8, n'a pas entraîné d'augmentation de la concentration plasmatique du paclitaxel chez des patients atteints de cancer avancé, ce qui témoigne de l'absence d'inhibition clinique du CYP2C8.

Des études *in vitro* sur des hépatocytes humains ont également indiqué qu'axitinib n'induisait pas les CYP1A1, CYP1A2 ou CYP3A4/5. Par conséquent, l'administration concomitante de l'axitinib ne devrait donc pas réduire la concentration plasmatique de substrats des CYP1A1, CYP1A2 ou CYP3A4/5 *in vivo*.

Études *in vitro* avec la glycoprotéine P

Des études *in vitro* ont indiqué qu'axitinib inhibait la glycoprotéine P. Cependant, axitinib ne devrait pas inhiber la glycoprotéine P aux concentrations plasmatiques thérapeutiques. L'administration concomitante d'axitinib ne devrait donc pas augmenter la concentration plasmatique de la digoxine ou d'autres substrats de la glycoprotéine P *in vivo*.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'axitinib chez la femme enceinte. Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, axitinib peut être nocif chez le fœtus s'il est administré pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, y compris des malformations (voir rubrique 5.3). Axitinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à

moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par ce médicament.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement.

Allaitement

On ne sait pas si axitinib est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu. Axitinib ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fécondité

Selon des données non cliniques, axitinib pourrait altérer la fonction de reproduction et la fécondité chez l'être humain (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Axitinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis du risque de sensations vertigineuses et/ou de fatigue durant le traitement par axitinib.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les risques suivants, ainsi que les conduites à tenir appropriées, sont discutés de manière plus détaillée dans la rubrique 4.4 : événements d'insuffisance cardiaque, hypertension, dysfonction thyroïdienne, événements thrombo-emboliques artériels, événements thrombo-emboliques veineux, élévation de l'hémoglobine ou de l'hématocrite, hémorragie, perforation gastro-intestinale et formation de fistules, complications de la cicatrisation des plaies, SEPR, protéinurie et élévation des enzymes hépatiques.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) observés sous axitinib ont été : diarrhée, hypertension, fatigue, diminution de l'appétit, nausées, diminution du poids, dysphonie, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied), hémorragie, hypothyroïdie, vomissement, protéinurie, toux et constipation.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés dans un ensemble de données regroupées issues d'études cliniques évaluant axitinib chez 672 patients atteints de RCC (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables identifiés dans des études cliniques après la commercialisation sont également inclus.

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes, fréquence et grade de sévérité. Les catégories de fréquence sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). La base de données de pharmacovigilance ne permet pas actuellement d'établir pour axitinib la liste des effets indésirables rares et très rares.

Des catégories ont été assignées sur la base des fréquences absolues des données d'études cliniques regroupées. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables de fréquence identique sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés dans les études chez les patients atteints de RCC recevant axitinib (N = 672)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables ^a	Tous grades ^b %	Grade 3 ^b %	Grade 4 ^b %
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie	6,3	1,2	0,4
		Thrombocytopénie	1,6	0,1	0
		Polycythémie ^c	1,5	0,1	0
	Peu fréquent	Neutropénie	0,3	0,1	0
		Leucopénie	0,4	0	0
Affections endocriniennes	Très fréquent	Hypothyroïdie ^c	24,6	0,3	0
	Fréquent	Hyperthyroïdie ^c	1,6	0,1	0,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit	39,0	3,6	0,3
	Fréquent	Déshydratation	6,7	3,1	0,3
		Hyperkaliémie	2,7	1,2	0,1
		Hypercalcémie	2,2	0,1	0,3
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée	16,2	0,7	0
		Dysgueusie	11,5	0	0
	Fréquent	Sensation vertigineuse	9,1	0,6	0
	Peu fréquent	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ^e	0,3	0,1	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphène	3,1	0	0
Affections cardiaques	Fréquent	Événements d'insuffisance cardiaque ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension ^g	51,2	22,0	1,0
		Hémorragie ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Fréquent	Événements veineux emboliques et thrombotiques ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2
		Événements artériels emboliques et thrombotiques ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
	Indéterminée	Anévrismes et dissections artérielles ^d	-	-	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée ^d	17,1	3,6	0,6
		Toux	20,4	0,6	0
		Dysphonie	32,7	0	0,1
	Fréquent	Douleur oropharyngée	7,4	0	0

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables ^a	Tous grades ^b %	Grade 3 ^b %	Grade 4 ^b %
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	55,4	10,1	0,1
		Vomissement	23,7	2,7	0,1
		Nausée	33,0	2,2	0,1
		Douleur abdominale	14,7	2,5	0,3
		Constipation	20,2	1,0	0
		Stomatite	15,5	1,8	0
		Dyspepsie	11,2	0,1	0
	Fréquent	Douleur abdominale haute	9,4	0,9	0
		Flatulence	4,5	0	0
		Hémorroïde	3,3	0	0
		Glossodynie	2,8	0	0
Perforation gastro-intestinale et fistule ^{c,k}		1,9	0,9	0,3	
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hyperbilirubinémie	1,3	0,1	0,1
		Cholécystite ⁿ	1,0	0,6	0,1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied)	32,1	7,6	0
		Rash	14,3	0,1	0
		Sécheresse cutanée	10,1	0,1	0
	Fréquent	Prurit	6,0	0	0
		Érythème	3,7	0	0
		Alopécie	5,7	0	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie	17,7	1,9	0,3
		Douleur des membres	14,1	1,0	0,3
	Fréquent	Myalgie	8,2	0,6	0,1
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Protéinurie ^l	21,1	4,8	0,1
	Fréquent	Insuffisance rénale ^m	1,6	0,9	0,1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	45,1	10,6	0,3
		Asthénie ^d	13,8	2,8	0,3
		Inflammation des muqueuses	13,7	1,0	0
Investigations	Très fréquent	Diminution du poids	32,7	4,9	0
	Fréquent	Augmentation de la lipase	3,7	0,7	0,7
		Augmentation de l'alanine aminotransférase	6,5	1,2	0
		Augmentation de l'amylase	3,4	0,6	0,4
		Augmentation de l'aspartate aminotransférase	6,1	1,0	0
		Augmentation de la phosphatase alcaline	4,8	0,3	0
		Augmentation de la créatinine	5,7	0,4	0
		Augmentation du taux de la thyroïdostimuline	7,9	0	0

^a Les effets indésirables sont affichés par fréquence d'apparition sous traitement, toutes causalités confondues

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

- ^c Voir la description des effets indésirables sélectionnés
- ^d Des cas fatals (grade 5) ont été rapportés.
- ^e Incluant leuco-encéphalopathie.
- ^f Incluant insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiopulmonaire, diminution de la fraction d'éjection, dysfonction du ventricule gauche et insuffisance du ventricule droit.
- ^g Incluant hypertension artérielle accélérée, élévation de la pression artérielle, hypertension et crise hypertensive.
- ^h Incluant allongement du temps de céphaline activée, hémorragie anale, hémorragie artérielle, présence de sang dans l'urine, hémorragie du système nerveux central, hémorragie cérébrale, temps de coagulation prolongée, hémorragie conjonctivale, contusion, diarrhée hémorragique, saignements utérins dysfonctionnels, épistaxis, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, saignement gingival, hématémèse, hématochézie, hématoците diminué, hématome, hématurie, hémoglobine diminuée, hémoptysie, hémorragie, hémorragie de l'artère coronaire, hémorragie des voies urinaires, hémorragie hémorroïdale, hémostase, tendance ecchymotique augmentée, rapport normalisé international augmenté, hémorragie gastro-intestinale basse, méléna, pétéchies, hémorragie pharyngée, temps de prothrombine allongé, hémorragie pulmonaire, purpura, hémorragie rectale, diminution des globules rouges, hémorragie rénale, hémorragie sclérale, hématocèle scrotale, hématome de la rate, hémorragie linéaire sous-unguéale, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie de la langue, hémorragie gastro-intestinale haute et hémorragie vaginale.
- ⁱ Incluant syndrome de Budd-Chiari, thrombose veineuse profonde, thrombose de la veine jugulaire, thrombose veineuse pelvienne, embolie pulmonaire, occlusion de la veine rétinienne, thrombose de la veine rétinienne, thrombose de la veine sous-clavière, thrombose veineuse et thrombose veineuse d'un membre.
- ^j Incluant infarctus du myocarde aigu, embolie, infarctus du myocarde, occlusion de l'artère rétinienne et accident ischémique transitoire.
- ^k Les perforations gastro-intestinales et les fistules comprennent les termes préférentiels suivants : abcès abdominal, abcès anal, fistule anale, fistule, fuite d'une anastomose gastro-intestinale, perforation gastro-intestinale, perforation du gros intestin, fistule oesophagobronchique et péritonite.
- ^l La protéinurie comprend les termes préférentiels suivants : protéine urinaire, présence de protéine dans l'urine et protéinurie.
- ^m Incluant insuffisance rénale aiguë.
- ⁿ Cholécystite incluant cholécystite aiguë, cholécystite, cholécystite infectieuse.

Description des effets indésirables sélectionnés

Événements d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4)

Dans une étude clinique contrôlée évaluant axitinib (N = 359) chez des patients atteints de RCC, des événements d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez 1,7 % des patients sous axitinib, incluant une insuffisance cardiaque (0,6 %), une insuffisance cardiopulmonaire (0,6 %), une dysfonction du ventricule gauche (0,3 %) et une insuffisance du ventricule droit (0,3 %). Des effets indésirables d'insuffisance cardiaque de grade 4 ont été rapportés chez 0,6 % des patients sous axitinib. Une insuffisance cardiaque fatale a été rapportée chez 0,6 % des patients sous axitinib.

Dans les études évaluant axitinib en monothérapie (N = 672) chez des patients atteints de RCC, des événements d'insuffisance cardiaque (incluant insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiopulmonaire, dysfonction du ventricule gauche, diminution de la fraction d'éjection et insuffisance du ventricule droit) ont été rapportés chez 1,8 % des patients sous axitinib.

Des événements d'insuffisance cardiaque de grade 3/4 ont été rapportés chez 1,0 % des patients et des événements d'insuffisance cardiaque fatals ont été rapportés chez 0,3 % des patients sous axitinib.

Dysfonction thyroïdienne (voir rubrique 4.4)

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 20,9 % des patients et une hyperthyroïdie chez 1,1 % des patients dans une étude clinique contrôlée évaluant axitinib chez des patients atteints de RCC. Une augmentation du taux de thyrostimuline (TSH) a été rapportée chez 5,3 % des patients recevant axitinib. Des analyses de laboratoire de routine ont indiqué que chez des patients présentant un taux de TSH < 5 µU/mL avant traitement, 32,2 % des patients recevant axitinib ont présenté des élévations

de la TSH $\geq 10 \mu\text{U/mL}$.

Dans les études cliniques regroupées portant sur axitinib (N = 672) dans le traitement de patients atteints de RCC, l'hypothyroïdie a été rapportée chez 24,6 % des patients recevant axitinib. L'hyperthyroïdie a été rapportée chez 1,6 % des patients recevant axitinib.

Événements veineux emboliques et thrombotiques (voir rubrique 4.4)

Des événements veineux emboliques et thrombotiques ont été rapportés chez 3,9 % des patients recevant axitinib dans une étude clinique contrôlée évaluant axitinib chez des patients atteints de RCC, dont embolie pulmonaire (2,2 %), occlusion/thrombose de la veine rétinienne (0,6 %) et thrombose veineuse profonde (0,6 %). Des événements veineux emboliques et thrombotiques de grade 3/4 ont été rapportés chez 3,1 % des patients recevant axitinib. Une embolie pulmonaire fatale est survenue chez un patient (0,3 %) recevant axitinib.

Dans les études cliniques regroupées portant sur axitinib (N = 672) dans le traitement de patients atteints de RCC, des événements veineux emboliques et thrombotiques ont été rapportés chez 2,8 % des patients recevant axitinib. Des événements veineux emboliques et thrombotiques de grade 3 ont été rapportés chez 0,9 % des patients. Des événements veineux emboliques et thrombotiques de grade 4 ont été rapportés chez 1,2 % des patients. Des événements veineux emboliques et thrombotiques fatals ont été rapportés chez 0,1 % des patients recevant axitinib.

Événements artériels emboliques et thrombotiques (voir rubrique 4.4)

Des événements artériels emboliques et thrombotiques, dont infarctus du myocarde (1,4 %), accident ischémique transitoire (0,8 %) et accident vasculaire cérébral (0,6 %) ont été rapportés chez 4,7 % des patients recevant axitinib dans une étude clinique contrôlée évaluant axitinib chez des patients atteints de RCC. Des événements artériels emboliques et thrombotiques de grade 3/4 ont été rapportés chez 3,3 % des patients recevant axitinib. Un infarctus du myocarde aigu et un accident vasculaire cérébral fatals sont survenus chacun chez un patient (0,3 %). Des événements artériels emboliques et thrombotiques (dont accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) ont été rapportés chez 5,3 % des patients recevant axitinib en monothérapie (N = 850) dans des études cliniques.

Dans les études cliniques regroupées portant sur axitinib (N = 672) dans le traitement de patients atteints de RCC, des événements artériels emboliques et thrombotiques ont été rapportés chez 2,8 % des patients recevant axitinib. Des événements artériels emboliques et thrombotiques de grade 3 ont été rapportés chez 1,2 % des patients. Des événements artériels emboliques et thrombotiques de grade 4 ont été rapportés chez 1,3 % des patients. Des événements artériels emboliques et thrombotiques fatals ont été rapportés chez 0,3 % des patients recevant axitinib.

Polycythémie (voir Élévation de l'hémoglobine ou de l'hématocrite à la rubrique 4.4)

Une polycythémie a été rapportée chez 1,4 % des patients recevant axitinib dans une étude clinique contrôlée évaluant axitinib chez des patients atteints de RCC. Les analyses de laboratoire de routine ont montré une élévation de l'hémoglobine au-dessus de la LSN chez 9,7 % des patients recevant axitinib. Une élévation de l'hémoglobine au-dessus de la LSN a été observée chez 13,6 % des patients recevant axitinib dans quatre études cliniques chez des patients atteints de RCC (N = 537).

Dans des études cliniques regroupées portant sur axitinib (N = 672) dans le traitement de patients atteints de RCC, une polycythémie a été rapportée chez 1,5 % des patients recevant axitinib.

Hémorragie (voir rubrique 4.4)

Des effets indésirables hémorragiques ont été rapportés chez 21,4 % des patients recevant axitinib dans une étude clinique contrôlée chez des patients atteints de RCC, où les patients présentant des métastases cérébrales non traitées étaient exclus. Les effets indésirables hémorragiques rapportés chez les patients traités par axitinib incluaient : épistaxis (7,8 %), hématurie (3,6 %), hémoptysie (2,5 %), hémorragie rectale (2,2 %), hémorragie gingivale (1,1 %), hémorragie gastrique (0,6 %), hémorragie cérébrale (0,3 %) et hémorragie gastro-intestinale basse (0,3 %). Des effets indésirables hémorragiques de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 3,1 % des patients recevant axitinib (dont

hémorragie cérébrale, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale basse et hémoptysie). Une hémorragie gastrique fatale est survenue chez un patient (0,3 %) recevant axitinib. Dans les études évaluant axitinib en monothérapie (N = 850), une hémoptysie a été rapportée chez 3,9 % des patients ; une hémoptysie de grade ≥ 3 a été rapportée chez 0,5 % des patients.

Dans les études cliniques regroupées portant sur axitinib (N = 672) dans le traitement de patients atteints de RCC, des événements hémorragiques ont été rapportés chez 25,7 % des patients recevant axitinib. Des effets indésirables hémorragiques de grade 3 ont été rapportés chez 3 % des patients. Des effets indésirables hémorragiques de grade 4 ont été rapportés chez 1 % des patients et des hémorragies fatales ont été rapportées chez 0,4 % des patients recevant axitinib.

Perforations gastro-intestinales et formation de fistules (voir rubrique 4.4)

Dans une étude clinique contrôlée évaluant axitinib chez des patients atteints de RCC, des événements de type perforation gastro-intestinale, dont fistule anale (0,6 %), fistule (0,3 %) et perforation gastro-intestinale (0,3 %), ont été rapportés chez 1,7 % des patients avec axitinib. Dans des études évaluant axitinib en monothérapie (N = 850), des événements de type perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez 1,9 % des patients et une perforation gastro-intestinale fatale a été rapportée chez un patient (0,1 %).

Dans les études cliniques regroupées portant sur axitinib (N = 672) dans le traitement de patients atteints de RCC, des perforations gastro-intestinales et des fistules ont été rapportées chez 1,9 % des patients recevant axitinib.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par axitinib.

Dans une étude contrôlée évaluant axitinib chez des patients atteints de RCC, un patient inclus a accidentellement reçu une dose de 20 mg deux fois par jour pendant quatre jours et a présenté des sensations vertigineuses (grade 1).

Dans une étude clinique de recherche de dose d'axitinib, des patients ayant reçu une dose initiale de 10 mg d'axitinib deux fois par jour ou de 20 mg deux fois par jour ont présenté des effets indésirables dont hypertension, convulsions associées à une hypertension et hémoptysie fatale.

En cas de suspicion de surdosage, l'administration d'axitinib doit être suspendue et un traitement symptomatique instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéines kinases, code ATC : L01EK01

Mécanisme d'action

Axitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase puissant et sélectif des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3). Ces récepteurs sont impliqués dans l'angiogénèse pathologique, la croissance tumorale et la progression métastatique de cancers. Il a été montré qu'axitinib inhibait de façon puissante la prolifération et la survie des cellules endothéliales assurées par la médiation du VEGF. Axitinib a inhibé la phosphorylation du VEGFR-2 dans le

système vasculaire tumoral de xénogreffes ayant exprimé la cible *in vivo*, et a entraîné un retard et une régression de la croissance tumorale et une inhibition des métastases dans de nombreux modèles expérimentaux de cancers.

Effet sur l'intervalle QTc

Dans une étude randomisée et réalisée en cross over, 35 sujets sains ont reçu une dose orale unique d'axitinib (5 mg) en absence et en présence de 400 mg de kétoconazole pendant sept jours. Les résultats de cette étude ont indiqué que des expositions plasmatiques d'axitinib jusqu'à deux fois supérieures aux niveaux thérapeutiques attendus après une dose de 5 mg n'avaient pas induit d'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QT.

Efficacité et sécurité clinique

La tolérance et l'efficacité d'axitinib ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique randomisée et réalisée en ouvert. Des patients (N = 723) atteints d'un RCC avancé ayant progressé pendant ou après un traitement systémique antérieur à base de sunitinib, bévacizumab, temsirolimus ou cytokine, ont été randomisés (1/1) pour recevoir axitinib (N = 361) ou sorafénib (N = 362). Le critère principal (survie sans progression, PFS, *progression free survival*) a été évalué en aveugle par un comité centralisé indépendant. Les critères secondaires incluaient le taux de réponse objective (ORR, *objective response rate*) et la survie globale (OS, *overall survival*).

Parmi les patients inclus dans cette étude, 389 (53,8 %) avaient reçu antérieurement un traitement à base de sunitinib, 251 (34,7 %) à base de cytokine (interleukine-2 ou interféron-alpha), 59 (8,2 %) à base de bévacizumab et 24 (3,3 %) à base de temsirolimus. Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient similaires entre les groupes axitinib et sorafénib en ce qui concerne l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), la région géographique et le traitement antérieur.

Dans la population totale de patients et dans les deux sous-groupes principaux (traitement antérieur par sunitinib et traitement antérieur par cytokine), une amélioration statistiquement significative du critère principal de PFS a été observée sous axitinib comparativement au sorafénib (voir Tableau 2 et figures 1, 2 et 3). L'amplitude de l'effet sur la PFS médiane était différente selon les sous-groupes définis en fonction du traitement antérieur. Les effectifs de deux des sous-groupes étaient trop faibles pour donner des résultats suffisamment fiables (traitement antérieur par temsirolimus ou traitement antérieur par bévacizumab). Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les 2 bras en termes de survie globale ni dans la population globale ni dans les sous-groupes définis en fonction du traitement antérieur.

Tableau 2. Résultats d'efficacité

Critère/Population à l'étude	axitinib	sorafénib	HR (IC à 95 %)	Valeur de p
Population globale ITT	N = 361	N = 362		
PFS médiane ^{a,b} en mois (IC à 95 %)	6,8 (6,43 - 8,3)	4,7 (4,6 - 6,3)	0,67 (0,56 - 0,81)	< 0,0001 ^c
OS médiane ^d en mois (IC à 95 %)	20,1 (16,7-23,4)	19,2 (17,5-22,3)	0,97 (0,80-1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (IC à 95 %)	19,4 (15,4 - 23,9)	9,4 (6,6 - 12,9)	2,06 ^f (1,41 - 3,00)	0,0001 ^g
Traitement antérieur à base de sunitinib	N = 194	N = 195		
PFS médiane ^{a,b} en mois (IC à 95 %)	4,8 (4,5-6,5)	3,4 (2,8-4,7)	0,74 (0,58-0,94)	0,0063 ^h
OS médiane ^d en mois (IC à 95 %)	15,2 (12,8-18,3)	16,5 (13,7-19,2)	1,00 (0,78-1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (IC à 95 %)	11,3 (7,2-16,7)	7,7 (4,4-12,4)	1,48 ^f (0,79-2,75)	NS
Traitement antérieur à base de cytokine	N = 126	N = 125		
PFS médiane ^{a,b} en mois (IC à 95 %)	12,0 (10,1-13,9)	6,6 (6,4-8,3)	0,52 (0,38-0,72)	< 0,0001 ^h

OS médiane ^d en mois (IC à 95 %)	29,4 (24,5-NE)	27,8 (23,1-34,5)	0,81 (0,56-1,19)	NS
ORR ^{b,c} % (IC à 95 %)	32,5 (24,5-41,5)	13,6 (8,1-20,9)	2,39 ^f (1,43-3,99)	0,0002 ⁱ

IC : intervalle de confiance ; HR : Hazard Ratio (axitinib/sorafénib) ; ITT : intention de traiter ; NE : non estimable ; NS : non statistiquement significatif ; ORR : taux de réponse objective ; OS : survie globale ; PFS : survie sans progression.

^a Temps écoulé de la randomisation jusqu'à progression ou décès de toute cause selon l'évènement survenant en premier. Date limite : 03 juin 2011.

^b Évaluation radiologique par un comité central indépendant selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

^c Valeur unilatérale de p issue d'un test du log-rank stratifié selon l'indice de performance ECOG et le traitement antérieur.

^d À la date limite du 01 novembre 2011.

^e À la date limite du 31 août 2010.

^f Le hazard ratio est utilisé pour l'ORR. Un HR > 1 indique une probabilité plus élevée de réponse dans le bras axitinib ; un HR < 1 indique une probabilité plus élevée de réponse dans le bras sorafénib.

^g Valeur unilatérale de p issue d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon l'indice de performance ECOG et le traitement antérieur.

^h Valeur unilatérale de p issue d'un test du log-rank stratifié selon l'indice de performance ECOG.

ⁱ Valeur unilatérale de p issue d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon l'indice de performance ECOG.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans la population globale évaluée par un comité indépendant

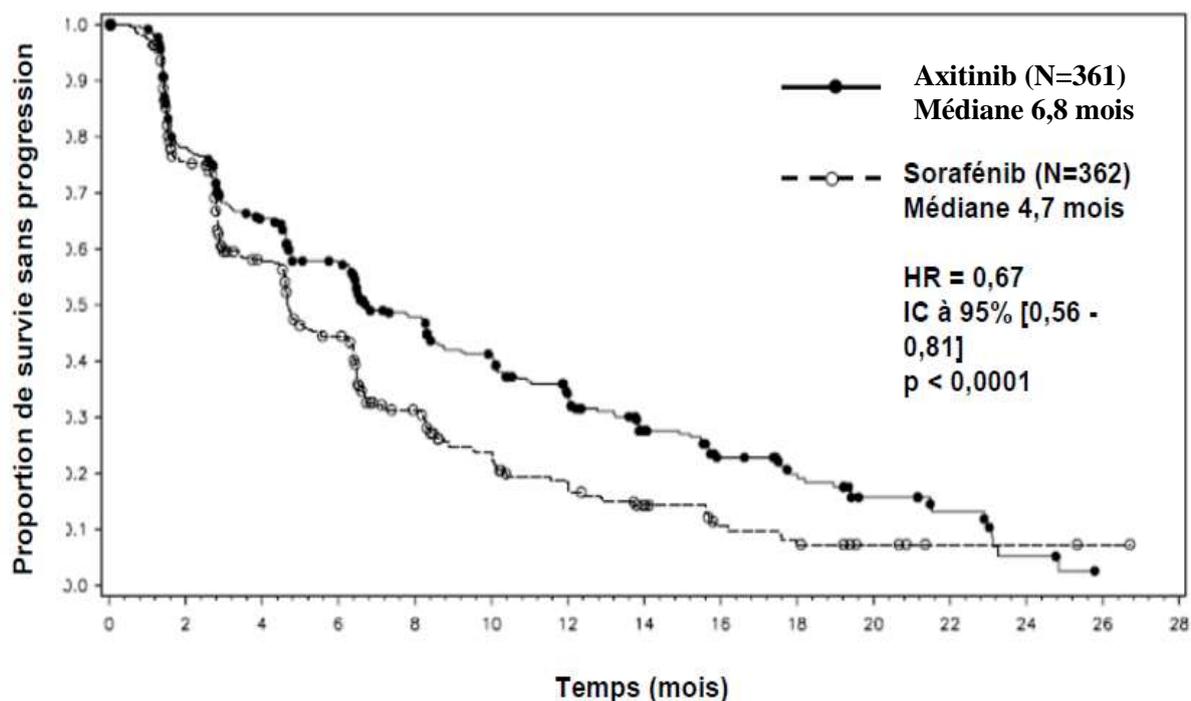


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans le sous-groupe traitement antérieur à base de sunitinib évaluée par un comité indépendant

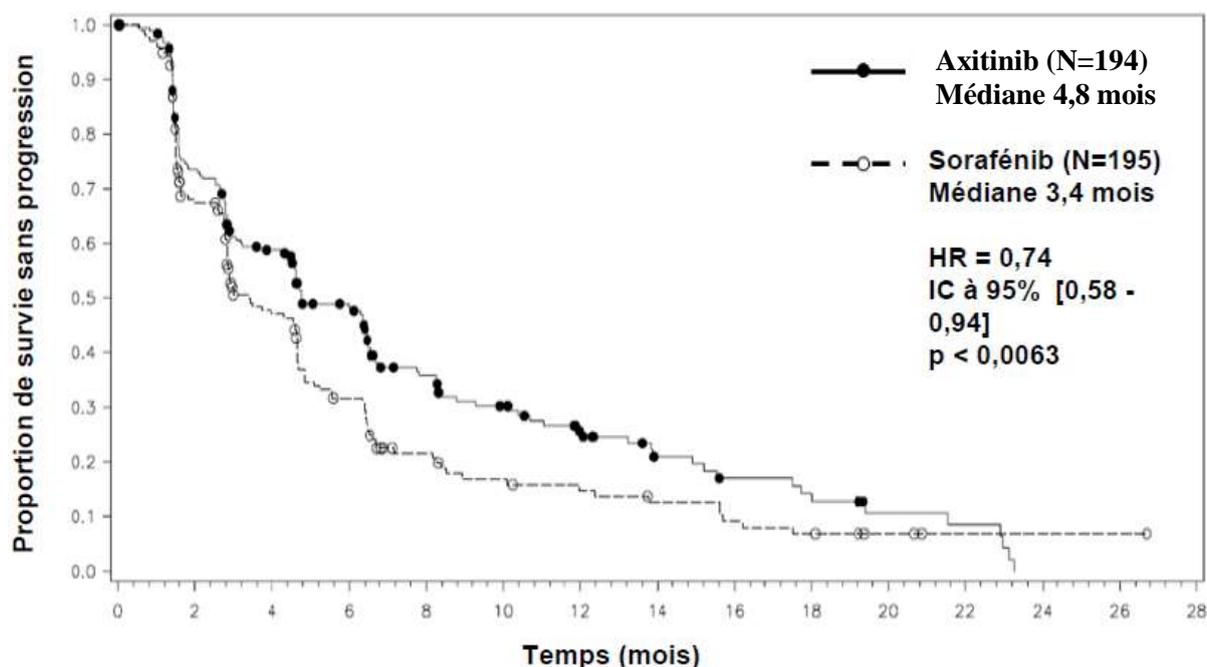
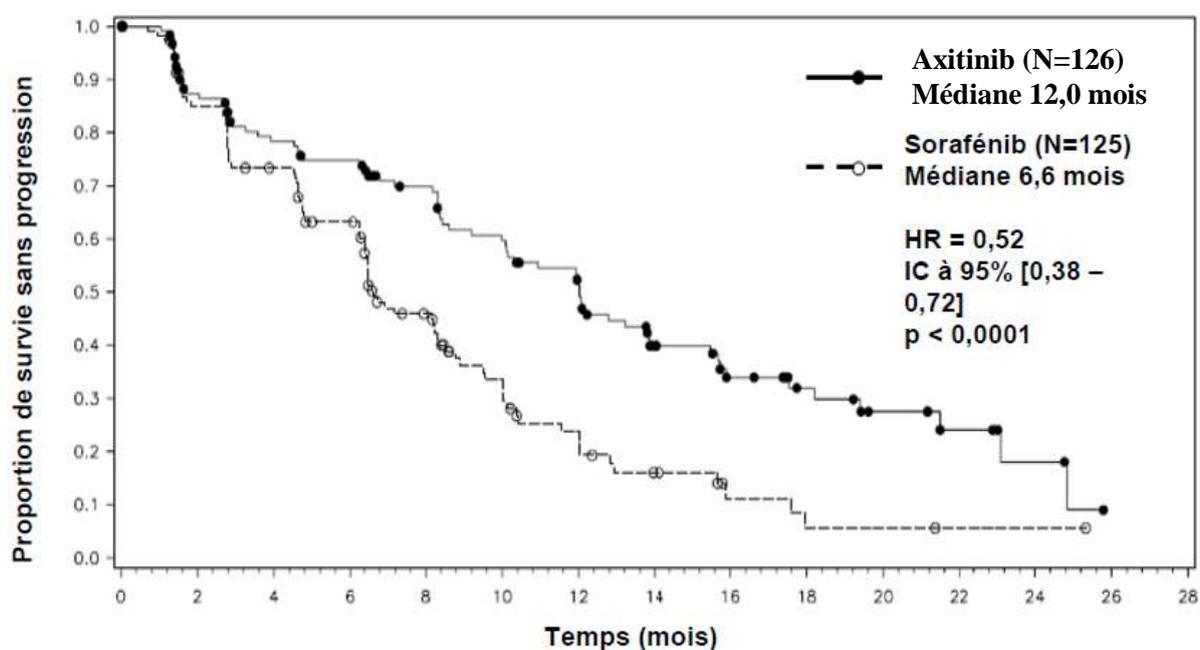


Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans le sous-groupe traitement antérieur à base de cytokine évaluée par un comité indépendant



Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec axitinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du cancer du rein et du bassinot (à l'exclusion du néphroblastome, de la néphroblastomatose, du sarcome à cellules claires, du néphrome mésoblastique, du carcinome médullaire du rein et de la tumeur rhabdoïde du rein) (voir en rubrique 4.2 les informations concernant l'usage en pédiatrie).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale de comprimés d'axitinib, la biodisponibilité absolue moyenne a été de 58 % comparativement à une administration intraveineuse. La demi-vie plasmatique d'axitinib est de 2,5 à 6,1 heures. L'administration d'axitinib à la dose de 5 mg deux fois par jour n'a pas entraîné un doublement de l'accumulation par rapport à l'administration d'une dose unique. En raison de la courte demi-vie d'axitinib, l'état d'équilibre est attendu deux ou trois jours après la dose initiale.

Absorption et distribution

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'axitinib est généralement atteinte dans les quatre heures suivant une administration orale, avec un T_{max} médian de 2,5 à 4,1 heures. L'administration d'axitinib au cours d'un repas modérément riche en graisses a entraîné une diminution de l'exposition de 10 % par rapport à l'administration après une nuit de jeûne. Un repas riche en graisses et en calories a entraîné une augmentation de l'exposition de 19 % par rapport à l'administration après une nuit de jeûne. Axitinib peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2).

La C_{max} et l'aire sous la courbe (AUC, *Area Under the Curve*) moyennes ont augmenté de façon proportionnelle à la dose d'axitinib dans l'intervalle posologique de 5 à 10 mg. La liaison *in vitro* d'axitinib aux protéines plasmatiques humaines est supérieure à 99 %, avec une liaison préférentielle à l'albumine et une liaison modérée à l' α 1-glycoprotéine acide. À la dose de 5 mg deux fois par jour administrée en période postprandiale, les moyennes géométriques de la concentration plasmatique maximale et de l'AUC sur 24 heures ont été respectivement de 27,8 ng/mL et 265 ng.h/mL chez des patients atteints de RCC avancé. Les moyennes géométriques de la clairance orale et du volume de distribution apparent ont été respectivement de 38 l/h et 160 l.

Biotransformation et élimination

Axitinib est principalement métabolisé par les isoenzymes hépatiques du CYP3A4/5 et dans une moindre mesure par les CYP1A2, CYP2C19 et UGT1A1.

Après l'administration orale d'une dose de 5 mg d'axitinib radiomarqué, 30 à 60 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les fèces et 23 % dans les urines. Axitinib sous forme inchangée, représentant 12 % de la dose, a été le principal composant identifié dans les fèces. Axitinib sous forme inchangée n'a pas été retrouvé dans les urines ; les métabolites acide carboxylique et sulfoxyde ont représenté la majorité de la radioactivité dans les urines. Dans le plasma, le métabolite N-glucuronide a représenté la fraction radioactive prédominante (50 % de la radioactivité circulante), et axitinib sous forme inchangée et le métabolite sulfoxyde ont représenté chacun approximativement 20 % de la radioactivité circulante.

La puissance inhibitrice *in vitro* des métabolites sulfoxyde et N-glucuronide sur le VEGFR-2 a été respectivement environ 400 et 8 000 fois inférieure à celle d'axitinib.

Populations particulières

Sujets âgés, sexe et origine ethnique

Des analyses de pharmacocinétique de population menées chez des patients atteints de cancer avancé (notamment de RCC avancé) et chez des volontaires sains ont indiqué l'absence d'effet cliniquement pertinent de l'âge, du sexe, du poids corporel, de la race, du génotype d'UGT1A1 ou de celui de CYP2C19.

Population pédiatrique

Axitinib n'a pas été étudié chez des patients âgés de moins de 18 ans.

Insuffisants hépatiques

Des données *in vitro* et *in vivo* indiquent qu'axitinib est principalement métabolisé par le foie.

Comparativement à des sujets présentant une fonction hépatique normale, l'exposition systémique après prise unique d'axitinib a été similaire chez les sujets présentant une insuffisance hépatique

légère (classe A de Child-Pugh), et supérieure (environ deux fois supérieure) chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). Axitinib n'a pas été étudié chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et ne doit pas être administré à ces patients (voir rubrique 4.2 pour les recommandations relatives aux ajustements de dose).

Insuffisants rénaux

Axitinib sous forme inchangée n'a pas été détecté dans les urines.

Axitinib n'a pas été étudié chez les sujets présentant une insuffisance rénale. Dans les études cliniques évaluant axitinib chez les patients atteints de RCC, les patients présentant une créatinémie > 1,5 fois l'ULN ou une clairance de la créatinine calculée < 60 mL/min ont été exclus. Les analyses de pharmacocinétique de population ont montré que la clairance d'axitinib n'était pas modifiée chez les sujets présentant une insuffisance rénale et par conséquent, aucun ajustement de dose d'axitinib n'est requis.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité de doses répétées

Les principales toxicités observées chez les souris et les chiens suite à l'administration de doses répétées allant jusqu'à neuf mois ont concerné les systèmes gastro-intestinal, hématopoïétique, reproducteur, squelettique et dentaire. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) a été approximativement équivalente ou inférieure à l'exposition attendue chez l'Homme à la dose initiale recommandée en clinique (sur la base des valeurs de l'AUC).

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec axitinib.

Génotoxicité

Axitinib n'a pas été mutagène ou clastogène lors de tests conventionnels de génotoxicité *in vitro*. Une augmentation significative de la polyploïdie a été observée *in vitro* à des concentrations supérieures à 0,22 µg/mL, et une augmentation des érythrocytes polychromatiques micronucléés a été observée *in vivo* avec une dose sans effet observé (NOEL) correspondant à 69 fois l'exposition attendue chez l'Homme. Les résultats de génotoxicité ne sont pas considérés cliniquement pertinents aux niveaux d'exposition observés chez l'Homme.

Toxicité sur la reproduction

Les effets liés à axitinib sur les testicules et l'épididyme ont inclus une diminution du poids, une atrophie ou une dégénérescence des organes, une diminution du nombre des cellules germinales, une hypospermie ou des spermatozoïdes de morphologie anormale et une réduction du nombre et de la densité des spermatozoïdes. Ces effets ont été observés chez la souris à des niveaux d'exposition environ 12 fois supérieurs à l'exposition attendue chez l'Homme et chez le chien à des niveaux inférieurs à celle-ci. Aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été constaté chez la souris mâle à des niveaux d'exposition correspondant approximativement à 57 fois l'exposition attendue chez l'Homme. Les effets observés chez les femelles ont inclus des signes de retard de la maturité sexuelle, une réduction ou une absence des corps jaunes, une diminution du poids de l'utérus et une atrophie utérine à des expositions approximativement équivalentes à l'exposition attendue chez l'Homme. Une réduction de la fécondité et une diminution de la viabilité embryonnaire ont été observées chez les souris femelles à toutes les doses testées, avec des niveaux d'exposition à la plus faible dose correspondant à environ 10 fois l'exposition attendue chez l'Homme.

Des souris en gestation exposées à axitinib ont montré une augmentation de l'apparition des malformations à type de fente palatine et de variations de l'ossification du squelette, dont un retard d'ossification, à des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition attendue chez l'Homme. Aucune étude de la toxicité sur le développement périnatal et postnatal n'a été menée.

Observations toxicologiques chez des animaux juvéniles

Une dysplasie pharyngée réversible a été observée chez la souris et le chien lors de traitements d'au moins un mois par axitinib à des niveaux d'exposition environ six fois plus élevés que l'exposition attendue chez l'Homme. Des caries dentaires partiellement réversibles ont été observées chez des souris traitées pendant plus d'un mois à des niveaux d'exposition similaires à l'exposition attendue chez l'Homme. D'autres toxicités potentiellement préoccupantes pour les patients pédiatriques n'ont pas été évaluées chez des animaux juvéniles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre
Hydroxypropyl cellulose (300–600 mPa*s)
Croscarmellose sodique (E468)
Talc
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage du comprimé

Hypromellose 2910 (15 mPa*s) (E464)
Lactose monohydraté
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette et flacon : 2 ans
Durée de conservation après la première ouverture du flacon : pour 1 mg, 45 jours et pour 3 mg et 5 mg, 30 jours

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température.

Plaquette en OPA/Aluminium/PVC/Aluminium :

Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de l'humidité.

Flacon en PEHD :

Garder le flacon hermétiquement fermé pour protéger de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Axitinib Accord 1 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en OPA/Aluminium/PVC/Aluminium contenant 14 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 28 ou 56 comprimés pelliculés en plaquettes, ou 28 x 1 ou 56 x 1 comprimés pelliculés en plaquettes prédécoupées en dose unitaire.

Flacon en PEHD avec un déshydratant de gel de silice et un bouchon en polypropylène avec sécurité enfant, contenant 180 comprimés pelliculés.

Axitinib Accord 3 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en OPA/Aluminium/PVC/Aluminium contenant 14 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 28 ou 56 comprimés pelliculés en plaquettes, ou 28 x 1 ou 56 x 1 comprimés pelliculés en plaquettes prédécoupées en dose unitaire.

Flacon en PEHD avec un déshydratant de gel de silice et un bouchon en polypropylène avec sécurité enfant, contenant 60 comprimés pelliculés.

Axitinib Accord 5 mg comprimés pelliculés

Plaquettes en OPA/Aluminium/PVC/Aluminium contenant 14 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 28 ou 56 comprimés pelliculés en plaquettes, ou 28 x 1 ou 56 x 1 comprimés pelliculés en plaquettes prédécoupées en dose unitaire.

Flacon en PEHD avec un déshydratant de gel de silice et un bouchon en polypropylène avec sécurité enfant, contenant 60 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

1 mg comprimé pelliculé

EU/1/24/1847/001 28 comprimés
EU/1/24/1847/002 28 x 1 comprimés (en dose unitaire)
EU/1/24/1847/003 56 comprimés
EU/1/24/1847/004 56 x 1 comprimés (en dose unitaire)
EU/1/24/1847/005 180 comprimés (flacon)

3 mg comprimé pelliculé

EU/1/24/1847/006 28 comprimés
EU/1/24/1847/007 28 x 1 comprimés (en dose unitaire)
EU/1/24/1847/008 56 comprimés
EU/1/24/1847/009 56 x 1 comprimés (en dose unitaire)
EU/1/24/1847/010 60 comprimés (flacon)

5 mg comprimé pelliculé

EU/1/24/1847/011 28 comprimés
EU/1/24/1847/012 28 x 1 comprimés (en dose unitaire)
EU/1/24/1847/013 56 comprimés

EU/1/24/1847/014 56 x 1 comprimés (en dose unitaire)
EU/1/24/1847/015 60 comprimés (flacon)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – DOSAGE 1 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Axitinib Accord 1 mg comprimés pelliculés
axitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg d'axitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
28 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
56 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température.
Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Axitinib Accord 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE – DOSAGE 1 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Axitinib Accord 1 mg comprimés
axitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie orale

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE DE DOSES UNITAIRES (28 x 1 COMPRIMÉS, 56 x 1 COMPRIMÉS) –
DOSAGE 1 mg**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Axitinib Accord 1 mg comprimés
axitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie orale

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE EXTÉRIEURE ET ÉTIQUETTE DU FLACON EN PEHD – DOSAGE 1 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Axitinib Accord 1 mg comprimés pelliculés
axitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg d'axitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
180 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première ouverture du flacon : utiliser dans un délai de 45 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température.
Garder le flacon hermétiquement fermé pour protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1847/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Axitinib Accord 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – DOSAGE 3 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Axitinib Accord 3 mg comprimés pelliculés
axitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg d'axitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
28 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
56 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température.
Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Axitinib Accord 3 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE – DOSAGE 3 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Axitinib Accord 3 mg comprimés
axitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie orale

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

**PLAQUETTE DE DOSES UNITAIRES (28 x 1 COMPRIMÉS, 56 x 1 COMPRIMÉS) –
DOSAGE 3 mg**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Axitinib Accord 3 mg comprimés
axitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie orale

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE EXTÉRIEURE ET ÉTIQUETTE DU FLACON EN PEHD – DOSAGE 3 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Axitinib Accord 3 mg comprimés pelliculés
axitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg d'axitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première ouverture du flacon : utiliser dans un délai de 30 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température.
Garder le flacon hermétiquement fermé pour protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1847/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Axitinib Accord 3 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – DOSAGE 5 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Axitinib Accord 5 mg comprimés pelliculés
axitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'axitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
28 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
56 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température.
Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Axitinib Accord 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE – DOSAGE 5 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Axitinib Accord 5 mg comprimés
axitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie orale

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

**PLAQUETTE DE DOSES UNITAIRES (28 x 1 COMPRIMÉS, 56 x 1 COMPRIMÉS) –
DOSAGE 5 mg**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Axitinib Accord 5 mg comprimés
axitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie orale

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE EXTÉRIEURE ET ÉTIQUETTE DU FLACON EN PEHD – DOSAGE 5 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Axitinib Accord 5 mg comprimés pelliculés
axitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'axitinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première ouverture du flacon : utiliser dans un délai de 30 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température.
Garder le flacon hermétiquement fermé pour protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1847/015

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Axitinib Accord 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Axitinib Accord 1 mg comprimés pelliculés
Axitinib Accord 3 mg comprimés pelliculés
Axitinib Accord 5 mg comprimés pelliculés

axitinib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Axitinib Accord et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Axitinib Accord
3. Comment prendre Axitinib Accord
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Axitinib Accord
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Axitinib Accord et dans quels cas est-il utilisé

Axitinib Accord est un médicament contenant la substance active axitinib. L'axitinib réduit l'apport de sang à la tumeur et ralentit la croissance du cancer.

Axitinib Accord est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé (carcinome rénal avancé) chez les adultes, quand un autre médicament (appelé sunitinib ou cytokine) n'empêche plus la progression de la maladie.

Si vous avez des questions sur la façon dont ce médicament agit ou si vous souhaitez savoir pourquoi ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Axitinib Accord

Ne prenez jamais Axitinib Accord :

Si vous êtes allergique à l'axitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Si vous pensez que vous pourriez être allergique, demandez l'avis de votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de prendre Axitinib Accord

- **Si votre tension artérielle est élevée.**

Axitinib Accord peut augmenter votre tension artérielle. Il est important de contrôler votre tension artérielle avant de prendre ce médicament, et à intervalles réguliers tout au long du traitement.

Si votre tension artérielle est élevée (hypertension), vous pouvez être traité par des médicaments destinés à l'abaisser. Votre médecin doit vérifier que votre tension artérielle est sous contrôle avant que vous ne commenciez votre traitement par Axitinib Accord et au cours de celui-ci.

- **Si vous avez des problèmes de thyroïde.**

Axitinib Accord peut provoquer des problèmes de thyroïde. Informez votre médecin si vous vous sentez fatigué plus facilement, si vous avez généralement plus froid que les autres personnes ou si votre voix devient plus grave alors que vous prenez ce médicament. Votre fonction thyroïdienne devrait être contrôlée avant de commencer votre traitement par Axitinib Accord et régulièrement pendant votre traitement. Si votre thyroïde ne produit pas suffisamment d'hormone avant ou pendant votre traitement par ce médicament, vous pourrez être traité par une hormone thyroïdienne de substitution.

- **Si vous avez eu récemment un problème de caillots sanguins dans vos veines et dans vos artères (types de vaisseaux sanguins), tels qu'un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque, une embolie ou une thrombose.**

Demandez immédiatement une aide médicale d'urgence et contactez votre médecin si vous présentez des symptômes tels qu'une douleur ou une oppression à la poitrine, des douleurs dans les bras, le dos, le cou ou la mâchoire, un essoufflement, un engourdissement ou une faiblesse d'un côté du corps, des troubles de la parole, des maux de tête, des troubles de la vision ou des étourdissements au cours de votre traitement par ce médicament.

- **Si vous souffrez de saignements.**

Axitinib Accord peut aggraver votre risque de saignement. Informez votre médecin si vous saignez ou si vous avez une toux qui ramène du sang ou un crachat sanglant au cours de votre traitement par ce médicament.

- **Si vous souffrez ou avez souffert d'un anévrisme (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou d'une déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin.**

- **Si au cours de votre traitement par ce médicament vous souffrez de maux de ventre ou d'estomac intenses qui ne disparaissent pas.**

Axitinib Accord peut augmenter le risque de perforation de l'intestin ou de l'estomac ou de formation de fistule (communication anormale (conduit) entre une cavité du corps et une autre cavité du corps ou de la peau). Informez votre médecin si vous souffrez de maux de ventre intenses durant votre traitement par ce médicament.

- **Si vous devez subir une opération chirurgicale ou si vous avez une plaie qui n'a pas cicatrisé.**

Votre médecin doit arrêter Axitinib Accord au moins 24 heures avant votre opération, car ce médicament peut affecter la cicatrisation de vos plaies. Votre traitement par ce médicament devrait être repris quand votre plaie aura cicatrisé correctement.

- **Si, au cours de votre traitement par ce médicament, vous souffrez de maux de tête, de confusion, de convulsions (crises d'épilepsie) ou de troubles de la vision avec ou sans tension artérielle élevée.**

Demandez immédiatement une aide médicale d'urgence et contactez votre médecin. Ces troubles pourraient être dus à un effet indésirable neurologique rare appelé syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.

- **Si vous avez des problèmes de foie.**

Votre médecin doit vous prescrire des analyses de sang pour vérifier le fonctionnement de votre foie avant et pendant votre traitement par Axitinib Accord.

- **Si, au cours de votre traitement par ce médicament, vous souffrez d'une fatigue excessive, d'un gonflement de l'abdomen, des jambes ou des chevilles, d'un essoufflement ou si vous avez les veines du cou saillantes.**

Axitinib Accord peut augmenter le risque de développer des événements d'insuffisance cardiaque. Votre médecin doit surveiller l'apparition de signes ou de symptômes d'événements d'insuffisance cardiaque de façon périodique et tout au long de votre traitement par axitinib.

Enfants et adolescents

Axitinib Accord n'est pas recommandé chez les personnes âgées de moins de 18 ans. Ce médicament n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Axitinib Accord

Certains médicaments peuvent affecter Axitinib Accord ou être affectés par Axitinib Accord. Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, des vitamines et des médicaments à base de plantes. Les médicaments mentionnés dans cette notice ne sont pas les seuls qui pourraient interagir avec Axitinib Accord.

Les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables avec Axitinib Accord :

- kétoconazole ou itraconazole, utilisés pour le traitement de mycoses ;
- clarithromycine, érythromycine ou télichromycine, antibiotiques utilisés pour le traitement d'infections bactériennes ;
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir, utilisés pour le traitement de l'infection par le VIH/sida ;
- néfazodone, utilisée pour le traitement de la dépression.

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité d'Axitinib Accord :

- rifampicine, rifabutine ou rifapentine, utilisée pour le traitement de la tuberculose ;
- dexaméthasone, un médicament corticoïde prescrit pour de nombreuses maladies différentes, dont certaines graves ;
- phénytoïne, carbamazépine ou phénobarbital, antiépileptiques utilisés pour la prévention de convulsions ou crises d'épilepsie ;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante utilisée pour le traitement de la dépression.

Vous **ne devez pas** prendre ces médicaments durant votre traitement par Axitinib Accord. Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un d'entre eux. Votre médecin pourra modifier la dose de ces médicaments ou celle d'Axitinib Accord, ou vous prescrire un médicament différent.

Axitinib Accord peut augmenter les effets indésirables de la théophylline, utilisée pour le traitement de l'asthme et d'autres maladies des poumons.

Axitinib Accord avec des aliments et boissons

Ne prenez pas ce médicament avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse, car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

- Axitinib Accord pourrait être nocif pour un enfant à naître ou un nourrisson allaité au sein.
- Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte. Si vous êtes enceinte ou si vous êtes susceptible de l'être, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception fiable pendant votre traitement par Axitinib Accord et pendant une semaine après la dernière dose de ce médicament afin d'éviter une grossesse.
- N'allaitiez pas pendant le traitement par Axitinib Accord. Si vous allaitez, votre médecin vous indiquera si vous devez arrêter l'allaitement ou le traitement par Axitinib Accord.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez des étourdissements et/ou une fatigue durant votre traitement par Axitinib Accord, soyez très prudent(e) en conduisant ou utilisant des machines.

Axitinib Accord contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Axitinib Accord contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Axitinib Accord

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

La dose recommandée est de 5 mg deux fois par jour. Votre médecin pourra ensuite augmenter ou diminuer votre dose selon votre tolérance au traitement par Axitinib Accord. D'autres produits sont disponibles pour la dose augmentée à 7 mg.

Avalez les comprimés entiers avec de l'eau, pendant ou en dehors d'un repas. Prenez les doses d'Axitinib Accord environ toutes les 12 heures.

Si vous avez pris plus d'Axitinib Accord que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés ou une dose plus élevée que vous n'auriez dû, contactez immédiatement un médecin pour avis. Si possible, montrez la boîte ou cette notice au médecin. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux.

Si vous vomissez en prenant Axitinib Accord

Si vous vomissez, ne prenez pas de dose additionnelle. Prenez votre dose suivante au moment habituel.

Si vous oubliez de prendre Axitinib Accord

Prenez votre dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Axitinib Accord

Si vous ne pouvez plus prendre ce médicament comme votre médecin vous l'a prescrit, ou si vous pensez que vous n'en avez plus besoin, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Vous devez immédiatement contacter votre médecin si vous présentez n'importe lequel des effets indésirables graves suivants (voir également la rubrique 2 : « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Axitinib Accord ? ») :

- **Événements d'insuffisance cardiaque.** Avertissez votre médecin si vous ressentez une fatigue excessive, un gonflement de l'abdomen, des jambes ou des chevilles, un essoufflement ou si vous avez les veines du cou saillantes.
- **Caillot sanguin dans vos veines et dans vos artères (types de vaisseaux sanguins), tels qu'un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque, une embolie ou une thrombose.** Demandez immédiatement une aide médicale d'urgence ou contactez votre médecin si vous présentez des symptômes tels qu'une douleur ou une oppression à la poitrine, des douleurs dans les bras, le dos, le cou ou la mâchoire, un essoufflement, un engourdissement ou une faiblesse d'un côté du corps, des troubles de la parole, des maux de tête, des troubles de la vision ou des étourdissements.
- **Hémorragie.** Avertissez immédiatement votre médecin si vous avez l'un des symptômes suivants ou un problème de saignement important au cours de votre traitement par Axitinib Accord : selles noires, toux qui ramène du sang ou crachat sanglant ou modification de votre état mental.
- **Perforation de l'intestin ou de l'estomac ou formation de fistule (communication anormale (conduit) entre une cavité du corps et une autre cavité du corps ou de la peau).** Avertissez votre médecin si vous avez des maux de ventre intenses.
- **Élévation importante de la tension artérielle (crise hypertensive).** Avertissez votre médecin si vous avez une tension artérielle très élevée ou si vous ressentez des maux de tête intenses ou une douleur sévère dans la poitrine.
- **Œdème réversible du cerveau (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible).** Demandez immédiatement une aide médicale d'urgence et contactez votre médecin si vous présentez des symptômes tels que maux de tête, confusion, convulsions (crises épileptiques) ou troubles de la vision avec ou sans tension artérielle élevée.

Les autres effets indésirables avec Axitinib Accord peuvent inclure :

Très fréquents : peuvent affecter plus d'une personne sur 10

- Pression artérielle élevée (hypertension) ou augmentation de la pression artérielle
- Diarrhée, nausées ou vomissements, douleur au niveau de l'estomac, indigestion, douleur au niveau de la bouche, de la langue ou de la gorge, constipation
- Essoufflement, toux, enrouement
- Manque d'énergie, sensation de faiblesse ou de fatigue
- Diminution de la fonction thyroïdienne (peut être révélée par des analyses de sang)
- Rougeur et gonflement des paumes des mains et des plantes des pieds (syndrome main-pied),

- éruption cutanée, sécheresse de la peau
- Douleurs dans les articulations, douleurs dans les mains ou les pieds
- Perte d'appétit
- Protéines dans les urines (peuvent être révélées par des analyses d'urine)
- Perte de poids
- Maux de tête, troubles du goût ou perte du goût

Fréquents : peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10

- Déshydratation (perte de liquides corporels)
- Insuffisance rénale
- Flatulences (vents), hémorroïdes, saignement des gencives, saignement du rectum, sensation de brûlure ou de picotement dans la bouche
- Hyperactivité de la glande thyroïdienne (peut être révélée par des analyses de sang)
- Maux de gorge ou irritation du nez et de la gorge
- Douleurs dans les muscles
- Saignement du nez
- Démangeaison de la peau, rougeur de la peau, perte de cheveux
- Bourdonnement/bruits dans les oreilles (acouphènes)
- Diminution du nombre des globules rouges sanguins (peut être révélée par des analyses de sang)
- Diminution du nombre de plaquettes sanguines (cellules qui aident le sang à coaguler) (peut être révélée par des analyses de sang)
- Présence de globules rouges dans les urines (peut être révélée par des analyses d'urine)
- Modifications de la concentration de différentes substances chimiques et enzymes dans le sang (peuvent être révélées par des analyses de sang)
- Augmentation du nombre des globules rouges sanguins (peut être révélée par des analyses de sang)
- Gonflement de l'abdomen, des jambes ou des chevilles, veines du cou saillantes, fatigue excessive, essoufflement (signes d'événements d'insuffisance cardiaque)
- Fistule (communication anormale (conduit) entre une cavité du corps et une autre cavité du corps ou de la peau)
- Etourdissements
- Inflammation de la vésicule biliaire

Peu fréquents : peuvent affecter jusqu'à une personne sur 100

- Diminution du nombre des globules blancs sanguins (peut être révélée par des analyses de sang)

Indéterminée : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- Élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Axitinib Accord

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la feuille en aluminium de la plaquette ou sur le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température.

Plaquette en OPA/Aluminium/PVC/Aluminium :

Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger de l'humidité.

Flacon en PEHD :

Garder le flacon hermétiquement fermé pour protéger de l'humidité.

N'utilisez pas un emballage qui est endommagé ou montre des signes de détérioration.

Flacon :

Après la première ouverture du flacon :

1 mg : utiliser dans un délai de 45 jours.

3 mg et 5 mg : utiliser dans un délai de 30 jours.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Axitinib Accord

- La substance active est l'axitinib. Les comprimés pelliculés d'Axitinib Accord sont disponibles en différents dosages.
Axitinib Accord 1 mg : chaque comprimé contient 1 mg d'axitinib
Axitinib Accord 3 mg : chaque comprimé contient 3 mg d'axitinib
Axitinib Accord 5 mg : chaque comprimé contient 5 mg d'axitinib
- Les autres composants sont : lactose, cellulose microcristalline (E460), silice colloïdale anhydre, hydroxypropyl cellulose (300–600 mPa*s), croscarmellose sodique (E468), talc, stéarate de magnésium (E470b), hypromellose 2910 (15 mPa*s) (E464), lactose monohydraté, dioxyde de titane (E171), triacétine et oxyde de fer rouge (E172) (voir rubrique 2 Axitinib Accord contient du lactose).

Comment se présente Axitinib Accord et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Axitinib Accord 1 mg sont de couleur rouge, biconvexes, en forme de gélule modifiée, portent l'inscription « S14 » sur une face et sont lisses sur l'autre face. La taille du comprimé est d'environ $9,1 \pm 0,2$ mm x $4,6 \pm 0,2$ mm. Axitinib Accord 1 mg est disponible en flacons de 180 comprimés et en plaquettes de 14 comprimés. Chaque boîte contient soit 28 ou 56 comprimés en plaquettes soit 28 x 1 ou 56 x 1 comprimés en plaquettes prédécoupées en dose unitaire.

Les comprimés pelliculés d'Axitinib Accord 3 mg sont de couleur rouge, biconvexes, de forme ronde, portent l'inscription « S95 » sur une face et sont lisses sur l'autre face. La taille du comprimé est d'environ $5,3 \pm 0,3$ mm x $2,6 \pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 3 mg est disponible en flacons de 60 comprimés et en plaquettes de 14 comprimés. Chaque boîte contient soit 28 ou 56 comprimés en plaquettes soit 28 x 1 ou 56 x 1 comprimés en plaquettes prédécoupées en dose unitaire.

Les comprimés pelliculés d'Axitinib Accord 5 mg sont de couleur rouge, biconvexes, de forme triangulaire, portent l'inscription « S15 » sur une face et sont lisses sur l'autre face. La taille du comprimé est d'environ $6,4 \pm 0,3$ mm x $6,3 \pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 5 mg est disponible en flacons de 60 comprimés et en plaquettes de 14 comprimés. Chaque boîte contient soit 28 ou 56 comprimés en plaquettes soit 28 x 1 ou 56 x 1 comprimés en plaquettes prédécoupées en dose unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Fabricants

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/YYYY}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.