

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Axitinib Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur
Axitinib Accord 3 mg filmuhúðaðar töflur
Axitinib Accord 5 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Axitinib Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg af axitinibi.

Axitinib Accord 3 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg af axitinibi.

Axitinib Accord 5 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af axitinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Axitinib Accord 1 mg filmuhúðuð tafla
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 54,2 mg af laktósa.

Axitinib Accord 3 mg filmuhúðuð tafla
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 32,5 mg af laktósa.

Axitinib Accord 5 mg filmuhúðuð tafla
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 54,2 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Axitinib Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur
Rauðlituð, hylkisлага, tvíkúpt filmuhúðuð tafla með ígreypu „S14“ á annarri hlið og slétt á hinni. Taflan er u.þ.b. $9,1 \pm 0,2$ mm x $4,6 \pm 0,2$ mm að stærð.

Axitinib Accord 3 mg filmuhúðaðar töflur
Rauðlituð, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla með ígreypu „S95“ á annarri hlið og slétt á hinni. Taflan er u.þ.b. $5,3 \pm 0,3$ x $2,6$ mm $\pm 0,3$ mm að stærð.

Axitinib Accord 5 mg filmuhúðaðar töflur
Rauðlituð, þríhyrningsлага, tvíkúpt filmuhúðuð tafla með ígreypu „S15“ á annarri hlið og slétt á hinni. Taflan er u.þ.b. $6,4 \pm 0,3$ x $6,3 \pm 0,3$ mm að stærð.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Axitinib Accord er ætlað til meðferðar við langt gengnu nýrnakrabbameini hjá fullorðnum sjúklingum, eftir að fyrri meðferð með sunitinibi eða cytókínnum hefur brugðist.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja ætti að annast meðferð með Axitinib Accord.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af axitinibi er 5 mg tvisvar á sólarhring.

Halda á meðferð áfram svo lengi sem klíniskur ávinningur sést eða þar til óásættanleg eituráhrif koma fram, sem ekki er hægt að halda í skefjum með samtímis notkun annarra lyfja eða skammtaaðlögun.

Ef sjúklingur kastar upp eða missir af skammti á ekki að taka uppbótarskammt. Næsta skammt skal taka á venjulegum tíma.

Skammtaaðlögun

Aukning eða minnkun skammta skal byggð á öryggi og þoli hjá hverjum sjúklingi.

Hjá sjúklingum sem þola 5 mg upphafsskammt af axitinibi tvisvar á sólarhring án aukaverkana sem eru af stigi 2 eða verri (þ.e. án alvarlegra aukaverkana samkvæmt 3. útgáfu aukaverkanaviðmiða bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)) í tvær vikur samfelldt má auka skammtinn í 7 mg tvisvar á sólarhring nema blóðþrýstingur sjúklingsins sé >150/90 mmHg eða sjúklingurinn fái meðferð við háþrýstingi. Út frá sömu viðmiðum er síðar hægt að auka skammtinn í að hámarki 10 mg tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum sem þola 7 mg af axitinibi tvisvar á sólarhring. Önnur lyf eru tiltæk fyrir stærri skammt, 7 mg.

Meðhöndlun tiltekinna aukaverkana getur krafist þess að notkun lyfsins sé hætt tímabundið eða fyrir fullt og allt og/eða skammtar af axitinibi séu minnkaðir (sjá kafla 4.4). Ef nauðsynlegt er að minnka skammta er hægt að minnka þá í 3 mg af axitinibi tvisvar á sólarhring og enn frekar í 2 mg tvisvar á sólarhring.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun vegna aldurs, kynþáttar, kyns eða líkamsþyngdar.

Samtímis notkun öflugra CYP3A4/5 hemla

Samtímis notkun axitinibs og öflugra CYP3A4/5 hemla getur aukið þéttni axitinibs í plasma (sjá kafla 4.5). Ráðlagt er að velja lyf til samtímis notkunar sem hafa lítil eða engin hamlandi áhrif á CYP3A4/5.

Þó skammtaaðlögun axitinibs hafi ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem fá öfluga CYP3A4/5 hemla er ráðlagt að minnka skammta af axitinibi í u.þ.b. helming (t.d. ætti að minnka 5 mg upphafsskammt tvisvar á sólarhring í 2 mg tvisvar á sólarhring) ef nauðsynlegt er að nota öfluga CYP3A4/5 hemil samtímis. Meðhöndlun tiltekinna aukaverkana getur krafist þess að notkun axitinibs sé hætt tímabundið eða fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.4). Ef hætt er að nota öfluga CYP3A4/5 hemilinn samtímis axitinibi ætti að íhuga að breyta aftur í þá axitinib skammta sem notaðir voru fyrir notkun hans (sjá kafla 4.5).

Samtímis notkun öflugra CYP3A4/5 virkja

Samtímis notkun axitinibs og öflugra CYP3A4/5 virkja getur minnkað þéttni axitinibs í plasma (sjá kafla 4.5). Ráðlagt er að velja lyf til samtímis notkunar sem hafa lítil eða engin örvandi áhrif á CYP3A4/5.

Þó skammtaaðlögun axitinibs hafi ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem fá öfluga CYP3A4/5 virkja er ráðlagt að auka skammta af axitinibi smám saman ef nauðsynlegt er að nota öfluga CYP3A4/5 virkja samtímis. Greint hefur verið frá því að hámarksörvun af völdum stórra skammta af öflugum CYP3A4/5 virkjum komi fram innan viku eftir að meðhöndlun með virkjanum

hefst. Ef skammtur af axitinibi er aukinn þarf að fylgjast vandlega með eituráhrifum. Meðhöndlun tiltekinna aukaverkana getur krafist þess að notkun axitinibs sé hætt tímabundið eða fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.4). Ef hætt er að nota öfluga CYP3A4/5 virkjann samtímis axitinibi ætti tafarlaust að breyta aftur í þá axitinib skammta sem notaðir voru fyrir notkun hans (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2). Litlar sem engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með axitinibi hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 15 ml/mín.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar sjúklingar með vægt skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A) fá axitinib. Skammtaminnkun er ráðlögð þegar sjúklingar með miðlungi skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B) fá axitinib (t.d. ætti að minnka upphafsskammt úr 5 mg tvisvar á sólarhring í 2 mg tvisvar á sólarhring). Axitinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og ætti ekki að nota lyfið hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Axitinib Accord hjá börnum og unglingum < 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Axitinib er til inntöku. Taka á töflurnar inn tvisvar á dag með u.þ.b. 12 klukkustunda millibili, með eða án fæðu (sjá kafla 5.2). Það á að gleypa þær heilar með glasi af vatni.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir axitinibi eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Fylgjast á með tilteknum kvillum áður en meðferð með axitinibi hefst og öðru hvoru meðan á henni stendur eins og lýst er hér að neðan.

Tilvik hjartabilana

Í klínískum rannsóknum á notkun axitinibs til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um tilvik hjartabilana (þ. á m. hjartabilun, vinstri og hægri hjartabilun, hjarta- og lungnabilun, vanstarfsemi vinstra slegils, minnkað útfallsbrot og bilun hægri slegils) (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á reglulega með merkjum eða einkennum hjartabilunar meðan á meðferð með axitinibi stendur. Meðhöndlun á tilvikum hjartabilunar getur krafist þess að notkun axitinibs sé hætt tímabundið eða fyrir fullt og allt og/eða að minnka þurfi skammta í meðferð með axitinibi.

Háþrýstingur

Háþrýstingur var mjög algengur í klínískum rannsóknum á notkun axitinibs til meðferðar við nýrnakrabbameini (sjá kafla 4.8).

Í klínískri samanburðarrannsókn var miðgildi tíma að upphafi háþrýstings (slagbilsþrýstingur > 150 mmHg eða hlébilsþrýstingur > 100 mmHg) innan fyrsta mánaðar axitinib meðferðar og hefur orðið vart við hækkaðan blóðþrýsting svo snemma sem 4 dögum eftir að meðferð með axitinibi hófst.

Blóðþrýstingur ætti að vera eðlilegur áður en meðferð með axitinibi hefst. Fylgjast á með háþrýstingi sjúklinga og meðhöndla eftir þörfum með venjubundnum meðferðarúrræðum við háþrýstingi. Ef háþrýstingur er þrálátur, þrátt fyrir meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum, ætti að minnka skammt axitinibs. Ef alvarlegur háþrýstingur kemur fram á að hætta notkun axitinibs tímabundið og hefja hana aftur með minni skömmtum þegar blóðþrýstingur er orðinn eðlilegur aftur. Ef meðferð með axitinibi er rofin á að fylgjast því hvort lágþrýstingur kemur fram hjá sjúklingum sem fá blóðþrýstingslækkandi lyf (sjá kafla 4.2).

Ef um er að ræða alvarlegan eða þrálátan háþrýsting og einkenni sem benda til afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) (sjá hér að neðan) eru til staðar, ætti að íhuga segulómun á heila til greiningar.

Röskun á starfsemi skjaldkirtils

Í klínískum rannsóknum á notkun axitinibs til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um vanstarfsemi skjaldkirtils og sjaldnar um ofstarfsemi skjaldkirtils (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á með starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð með axitinibi hefst og öðru hvoru meðan á henni stendur. Meðhöndla á vanstarfsemi og ofstarfsemi skjaldkirtils með venjubundnum aðferðum til að viðhalda jafnvægi í starfsemi hans.

Segarek í slagæðum og blóðtappar

Tilkynnt var um segarek í slagæðum og blóðtappa (þ.m.t. skammvinnt blóðþurrðarkast (transient ischemic attack), drep í hjartavöðva, heilablóðfall og lokun sjónuslagæðar (retinal artery occlusion)) í klínískum rannsóknum á axitinibi (sjá kafla 4.8).

Gæta á varúðar við notkun axitinibs hjá sjúklingum sem eru í áhættuhóp fyrir eða hafa sögu um slíka kvilla. Axitinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem höfðu fengið segarek í slagæðar eða blóðtappa á undangengnum 12 mánuðum.

Segarek í bláæðum og blóðtappar

Tilkynnt var um segarek í bláæðum og blóðtappa (þ.m.t. lungnasegarek, segamyndun í djúplægri bláæð og sjónubláæðalokun/segamyndun) í klínískum rannsóknum á axitinibi (sjá kafla 4.8).

Gæta á varúðar við notkun axitinibs hjá sjúklingum sem eru í áhættuhóp fyrir eða hafa sögu um slíka kvilla. Axitinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem höfðu fengið segarek í bláæðar eða blóðtappa á undangengnum 6 mánuðum.

Hækkað blóðrauðagildi eða blóðkornaskil (haematocrit)

Við meðferð með axitinibi geta komið fram hækkuð gildi blóðrauða eða blóðkornaskila, sem endurspeglar aukinn massa rauðra blóðkorna (sjá kafla 4.8, Rauðkornadreyri (polycythaemia)). Aukinn massi rauðra blóðkorna getur valdið aukinni hættu á segarekssjúkdómum.

Fylgjast á með gildum blóðrauða eða blóðkornaskila áður en meðferð með axitinibi hefst og öðru hvoru meðan á henni stendur. Ef gildi blóðrauða eða blóðkornaskila hækka yfir eðlileg mörk á að meðhöndla með venjubundnum aðferðum til að lækka blóðrauða eða blóðkornaskil í ásættanleg gildi.

Blæðing

Tilkynnt var um blæðingar í klínískum rannsóknum á axitinibi (sjá kafla 4.8).

Axitinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa ummerki ómeðhöndlaðra heilameinvarpa eða nýlegar virkar blæðingar frá meltingarvegi og ekki á að nota lyfið hjá slíkum sjúklingum. Ef þörf er á lækniáðstoð vegna blæðinga skal gera hlé á meðferð með axitinibi.

Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flysjun slagæðar. Áður en notkun Axitinib Accord er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlp.

Rof í meltingarvegi og myndun fistla

Tilkynnt var um rof í meltingarvegi og fistla í klínískum rannsóknum á axitinibi (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á reglulega með einkennum um rof í meltingarvegi og fistla meðan á meðferð með axitinibi stendur.

Vandamál við sáragræðslu

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum axitinibs á sáragræðslu.

Hætta á meðferð með axitinibi a.m.k. 24 klukkustundum fyrir skurðaðgerð. Ákvörðun um að hefja meðferð með axitinibi á ný eftir skurðaðgerð á að byggja á klínísku mati á því hvort sár gróa á fullnægjandi hátt.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)

Tilkynnt var um afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) í klínískum rannsóknum á axitinibi (sjá kafla 4.8).

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni er taugakvilli sem getur lýst sér sem höfuðverkur, flog, sinnuleysi, rugl, blinda og aðrar raskanir á sjón og taugakerfi. Vægur til alvarlegur háþrýstingur getur verið til staðar. Segulómun þarf til að staðfesta greiningu afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis. Hætta á meðferð með axitinibi tímabundið eða fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem sýna merki eða einkenni afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis. Öryggi þess að hefja meðferð með axitinibi á ný hjá sjúklingum sem áður hafa fengið afturkræft aftara heilakvillaheilkenni er ekki þekkt.

Próteinmiga

Tilkynnt var um próteinmigu, þ.m.t. af stigi 3 og 4, í klínískum rannsóknum á axitinibi (sjá kafla 4.8).

Ráðlagt er að fylgjast með próteinmigu áður en meðferð með axitinibi hefst og öðru hvoru meðan á henni stendur. Hjá sjúklingum sem fá miðlungs eða alvarlega próteinmigu á að minnka skammta eða gera tímabundið hlé á meðferð með axitinibi (sjá kafla 4.2). Meðferð með axitinibi skal hætt ef sjúklingur fær nýrungaheilkenni.

Lifartengdar aukaverkanir

Í klínískri samanburðarrannsókn á notkun axitinibs til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um lifartengdar aukaverkanir. Meðal algengustu lifartengdra aukaverkana voru hækkuð gildi alanín amínótransferasa (ALAT), aspartat amínótransferasa (ASAT) og gallrauða í blóði (sjá kafla 4.8). Ekki varð vart við samtímis hækkun ALAT (> 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda) og gallrauða (> 2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda).

Í klínískri rannsókn til skammtaákvörðunar sást samtímis hækkun ALAT (12 sinnum efri mörk eðlilegra gilda) og gallrauða (2,3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda), sem talin var stafa af eitúráhrifum lyfsins á lifur, hjá 1 sjúklingi sem fékk axitinib í upphafsskammtinum 20 mg tvisvar á sólarhring (4 sinnum ráðlagður upphafsskammtur).

Fylgjast á með gildum lifrarprófa áður en meðferð með axitinibi hefst og öðru hvoru meðan á henni stendur.

Skert lifrarstarfsemi

Í klínískum rannsóknum á axitinibi var almenn (systemic) útsetning fyrir axitinibi u.þ.b. tvöfalt meiri hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) en hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Ráðlagt er að minnka skammta þegar sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) er gefið axitinib (sjá kafla 4.2).

Axitinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og ætti ekki að nota lyfið hjá þessum sjúklingahópi.

Aldraðir (≥ 65 ára) og kynþættir

Í klínískri samanburðarrannsókn á notkun axitinibs til meðferðar við nýrnakrabbameini voru 34% þeirra sjúklinga sem fengu axitinib ≥ 65 ára. Meirihluti sjúklinga var af hvítum (77%) eða asískum (21%) kynþætti. Þó ekki sé hægt að útiloka að sumum eldri sjúklingum og sjúklingum af asískum kynþætti hætti frekar til að fá aukaverkanir sást enginn heildarmunur á öryggi og virkni axitinibs á milli sjúklinga sem voru ≥ 65 ára og þeirra sem yngri voru, né á milli sjúklinga af hvítum kynþætti og sjúklinga af öðrum kynþáttum.

Ekki er þörf skammtaáðlögunar á grundvelli aldurs eða kynþáttar sjúklinga (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjálparefni

Laktósi

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum benda til þess að axitinib sé aðallega umbrotið af CYP3A4/5 og í minna mæli af CYP1A2, CYP2C19 og úridín tvífosfat-glúkúrónósýltransferasa (UGT) 1A1.

CYP3A4/5 hemlar

Ketókónazól, sem er öflugur CYP3A4/5 hemill, í skammtinum 400 mg einu sinni á sólarhring í 7 daga, jók meðalgildi svæðis undir sermisþéttiferlinum (area under the curve, AUC) fyrir stakan 5 mg skammt af axitinibi til inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum tvöfalt og C_{max} fyrir sama skammt 1,5-falt.

Samtímis notkun axitinibs og öfluga CYP3A4/5 hemla (t.d., ketókónazól, ítrakónazól, klaritromycín, erytromycín, atazanavír, indinavír, nefazodon, nelfinavír, ritonavír, sakvínavír og telitromycín) getur aukið þéttni axitinibs í plasma. Greipaldin getur einnig aukið þéttni axitinibs í plasma. Ráðlagt er að velja lyf til samtímis notkunar sem hafa lítil eða engin hamlandi áhrif á CYP3A4/5. Ef nauðsynlegt er að gefa öflugan CYP3A4/5 hemil samtímis er ráðlagt að breyta skömmtum af axitinibi (sjá kafla 4.2).

CYP1A2 og CYP2C19 hemlar

CYP1A2 og CYP2C19 eru ábyrg fyrir litlum hluta (<10%) umbrota axitinibs. Áhrif öflugra hemla þessara ísóensíma á lyfjahvörf axitinibs hafa ekki verið rannsökuð. Gæta skal varúðar vegna hættu á aukinni þéttni axitinibs í plasma hjá sjúklingum sem taka öfluga hemla þessara ísóensíma.

CYP3A4/5 virkjar

Rifampicin, sem er öflugur CYP3A4/5 virkir, í skammtinum 600 mg einu sinni á sólarhring í 9 daga, minnkaði meðalgildi svæðis undir sermipéttiferlinum (AUC) fyrir stakan 5 mg skammt af axitinibi til inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum um 79% og C_{max} fyrir sama skammt um 71%.

Samtímis notkun axitinibs og öflugra CYP3A4/5 virkja (t.d., rifampicín, dexametasón, fenýtóín, karbamazepín, rifabútín, rifapentín, fenóbarbital og *Hypericum perforatum* [jóhannesarjurt]) getur minnkað þéttni axitinibs í plasma. Ráðlagt er að velja lyf til samtímis notkunar sem hafa lítil eða engin örvandi áhrif á CYP3A4/5. Ef nauðsynlegt er að gefa öflugan CYP3A4/5 virkja samtímis er ráðlagt að breyta skömmtum af axitinibi (sjá kafla 4.2).

In vitro rannsóknir á CYP og UGT hemlun og virkjun

In vitro rannsóknir benda til þess að axitinib hamli ekki CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 eða UGT1A1 við lækningalega þéttni í plasma.

In vitro rannsóknir benda til þess að axitinib geti hamlað CYP1A2. Því gæti samtímis notkun axitinibs og hvarfefna fyrir CYP1A2 leitt til aukinnar þéttni CYP1A2 hvarfennanna (t.d. teófyllíns) í plasma.

In vitro rannsóknir benda einnig til þess að axitinib geti hamlað CYP2C8. Samtímis gjöf axitinibs og paklítaxels, sem er vel þekkt hvarfefni fyrir CYP2C8, leiddi þó ekki til aukinnar þéttni paklítaxels í plasma hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein, sem bendir til þess að hömlun á CYP2C8 hafi ekki klínísku þýðingu.

In vitro rannsóknir á lifrarfrumum úr mönnum benda einnig til þess að axitinib örvi ekki CYP1A1, CYP1A2 eða CYP3A4/5. Því er ekki búist við að samtímis notkun axitinibs minnki þéttni hvarfenna fyrir CYP1A1, CYP1A2 eða CYP3A4/5, sem gefin eru samtímis, *in vivo*.

In vitro rannsóknir á P-glýkópróteini

In vitro rannsóknir benda til þess að axitinib hamli P-glýkópróteini. Ekki er þó gert ráð fyrir að axitinib hamli P-glýkópróteini við lækningalega þéttni í plasma. Því er ekki búist við að samtímis notkun axitinibs auki þéttni digoxíns eða annarra hvarfenna fyrir P-glýkóprótein í plasma *in vivo*.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engin gögn liggja fyrir um notkun axitinibs hjá þunguðum konum. Vegna lyfjafræðilegra eiginleika axitinibs getur það valdið fósturskaða ef þunguðum konum er gefið lyfið. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun, þ.m.t. vanskapanir (sjá kafla 5.3). Ekki má nota axitinib á meðgöngu nema meðferð með lyfinu sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að eina viku eftir að meðferð lýkur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort axitinib skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota axitinib.

Frjósemi

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum benda til þess að axitinib geti skert æxlunarstarfsemi og frjósemi hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Axitinib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Benda á sjúklingum á að þeir geti fundið fyrir aukaverkunum svo sem sundli og/eða þreytu meðan á meðferð með axitinibi stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Fjallað er nánar um eftirfarandi hættur og viðeigandi aðgerðir sem grípa á til í kafla 4.4: tilvik hjartabilana, háþrýstingur, vanstarfsemi skjaldkirtils, segarek í slagæðum og blóðtappar, segarek í bláæðum og blóðtappar, hækkað blóðrauðagildi eða blóðkornaskil, blæðingar, rof í meltingarvegi og myndun fistla, vandamál við sáragræðslu, afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES), próteinmiga og hækkuð gildi lifrarensíma.

Algengustu ($\geq 20\%$) aukaverkanir sem vart varð við eftir meðferð með axitinibi voru niðurgangur, háþrýstingur, þreyta, minnkuð matarlyst, ógleði, þyngdartap, raddtruflanir, handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia), blæðing, vanstarfsemi skjaldkirtils, uppköst, próteinmiga, hósti og hægðatregða.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem tilkynnt var um í sameinuðu gagnasafni 672 sjúklinga sem fengu axitinib í klínískum rannsóknum á meðhöndlun sjúklinga með nýrnakrabbamein (sjá kafla 5.1). Aukaverkanir eftir markaðssetningu sem hafa komið fram í klínískum rannsóknum eru einnig taldar með.

Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokki, tíðni og alvarleika. Tíðniflokkar eru: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Fyrirliggjandi upplýsingar um öryggi axitinibs eru ekki nógu umfangsmiklar til að greina mjög sjaldgæfar aukaverkanir og aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir.

Aukaverkanir voru flokkaðar eftir heildartíðni í sameinuðum gögnum úr klínísku rannsóknunum. Innan hvers líffæraflokks og tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

Tafla 1. Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu axitinib í rannsóknum á nýrnakrabbameini (N = 672)

Líffæraflokkur	Tíðniflokkur	Aukaverkun ^a	Öll stig ^b %	Stig 3 ^b %	Stig 4 ^b %
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi	6,3	1,2	0,4
		Blóðflagnafæð	1,6	0,1	0
		Rauðkornadreyri ^c	1,5	0,1	0
	Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð	0,3	0,1	0
		Hvítfrumnafæð	0,4	0	0
Innkirtlar	Mjög algengar	Vanstarfsemi skjaldkirtils ^c	24,6	0,3	0
	Algengar	Ofstarfsemi skjaldkirtils ^c	1,6	0,1	0,1
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst	39,0	3,6	0,3

Líffæraflokkur	Tíðniflokkur	Aukaverkun ^a	Öll stig ^b %	Stig 3 ^b %	Stig 4 ^b %
	Algengar	Ofþornun	6,7	3,1	0,3
		Hækkað gildi kalíums í blóði	2,7	1,2	0,1
		Hækkað gildi kalsíums í blóði	2,2	0,1	0,3
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur	16,2	0,7	0
		Bragðtruflanir	11,5	0	0
	Algengar	Sundl	9,1	0,6	0
	Sjaldgæfar	Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni ^e	0,3	0,1	0
Eyru og völundarhús	Algengar	Eyrnasuð	3,1	0	0
Hjarta	Algengar	Tilvik hjartabilana ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Æðar	Mjög algengar	Háþrýstingur ^g	51,2	22,0	1,0
		Blæðing ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Algengar	Segarek í bláæðum og blóðtappar ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2
		Segarek í slagæðum og blóðtappar ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
	Tíðni ekki þekkt	Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar ^d	-	-	-
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Mæði ^d	17,1	3,6	0,6
		Hósti	20,4	0,6	0
		Raddtruflanir	32,7	0	0,1
	Algengar	Verkur í munni og koki	7,4	0	0
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur	55,4	10,1	0,1
		Uppköst	23,7	2,7	0,1
		Ógleði	33,0	2,2	0,1
		Kviðverkur	14,7	2,5	0,3
		Hægðatregða	20,2	1,0	0
		Munnbólga	15,5	1,8	0
		Meltingartruflanir	11,2	0,1	0
	Algengar	Verkur í efri hluta kviðarhols	9,4	0,9	0
		Vindgangur	4,5	0	0
		Gyllinæð	3,3	0	0
		Tunguhvot	2,8	0	0
		Rof og fistill í meltingarvegi ^{c,k}	1,9	0,9	0,3
	Algengar	Gallrauðablæði	1,3	0,1	0,1
		Gallblöðrubólga ⁿ	1,0	0,6	0,1
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Handa-fóta heilkenni	32,1	7,6	0
		Útbrot	14,3	0,1	0
		Húðþurrkur	10,1	0,1	0
	Algengar	Kláði	6,0	0	0
		Hörundsroði	3,7	0	0
		Hárlos	5,7	0	0
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkur	17,7	1,9	0,3
		Verkur í útlimum	14,1	1,0	0,3
	Algengar	Vöðvaverkur	8,2	0,6	0,1
Nýru og þvægfæri	Mjög algengar	Próteinmiga ^l	21,1	4,8	0,1

Líffæraflokkur	Tíðniflokkur	Aukaverkun ^a	Öll stig ^b %	Stig 3 ^b %	Stig 4 ^b %
	Algengar	Nýrnabilun ^m	1,6	0,9	0,1
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	45,1	10,6	0,3
		Þröttleysi ^d	13,8	2,8	0,3
		Bólga í slímhúð	13,7	1,0	0
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Þyngdartap	32,7	4,9	0
	Algengar	Hækkað gildi lípasa	3,7	0,7	0,7
		Hækkað gildi analín amínótransferasa	6,5	1,2	0
		Hækkað gildi amýlasa	3,4	0,6	0,4
		Hækkað gildi aspartat amínótransferasa	6,1	1,0	0
		Hækkað gildi alkalínsks fosfatasa	4,8	0,3	0
		Hækkað gildi kreatíníns	5,7	0,4	0
		Hækkað gildi skjaldvakahormóns	7,9	0	0

^a Aukaverkanir samkvæmt meðferðartengdri tíðni af öllum orsökum.

^b Aukaverkanaviðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), 3. útgáfa.

^c Sjá kaflann Lýsing valinna aukaverkana.

^d Tilkynnt var um banvæn tilvik (stig 5).

^e Þar á meðal innlyksuheilabólga.

^f Þar á meðal hjartabilun, blóðfylluhjartabilun, hjarta- og lungnabilun, minnkað útfallsbrot, vanstarfsemi vinstri slegils og bilun hægri slegils.

^g Þar á meðal illkynja háþrýstingur (accelerated hypertension), blóðþrýstingshækkun, háþrýstingur og lífshættulegur háþrýstingur.

^h Þar á meðal lengdur virkjaður trombólasúntími, blæðing frá endaparmi, slagæðablæðing, blóð í þvagi, blæðing í miðtaugakerfi, heilablæðing, lengdur blóðstorkunartími, tárublæðing, mar, blóðugur niðurgangur, óregluleg blæðing frá legi, blóðnasir, magablæðing, blæðing frá meltingarvegi, blæðing úr tannholdi, blóðuppköst, blóðhægðir, lækkuð blóðkornaskil, margúll, blóðmiga, lækkað blóðrauðagildi, blóðhósti, blæðing, kransæðablæðing, blæðing frá þvagfærum, gyllinæðarblæðing, blæðingarstöðvun, aukin tilhneiging til að fá mar, hækkað alþjóðlegt staðlað hlutfall (INR), blæðingar frá neðri hluta meltingarvegjar, sortusaur, depilblæðing, blæðing frá koki, lengdur prótombíntími, blæðing frá lungum, purpuri, endaparmsblæðing, fækkun rauðra blóðkorna, blæðing frá nýrum, blæðing frá hvítu, blóðgúll í pung, margúll í milta, flísablæðing, innanskúmsblæðing, blæðing frá tungu, blæðing frá efri hluta meltingarvegjar og blæðing frá leggöngum.

ⁱ Þar á meðal Budd-Chiari heilkenni, segamyndun í djúplægri bláæð, segamyndun í hóstarbláæð, segamyndun í grindarholtsbláæð, lungnasegarek, sjónubláæðalokun, segamyndun í sjónubláæð, segamyndun í viðbeinsbláæð, segamyndun í bláæð og segamyndun í útlimabláæð.

^j Þar á meðal brátt hjartadrep, segamyndun, hjartadrep, sjónuslagæðarlokun og skammvinnt blóðþurrðarkast.

^k Rof í meltingarvegi og fistill fela í sér eftirfarandi kjörheiti: graftarkýli í kviðarholi, graftarkýli í endaparmi, fistill í endaparmi, fistill, leki frá samgötun í meltingarvegi, rof í meltingarvegi, ristilrof, vélindaberkjufistill og lífhimnubólga.

^l Próteinmiga felur í sér eftirfarandi kjörheiti: próteinþvag, prótein í þvagi og próteinmiga.

^m Þar á meðal bráð nýrnabilun.

ⁿ Gallblöðrubólga felur í sér bráða gallblöðrubólgu, gallblöðrubólgu, gallblöðrubólgu með sýkingu.

Lýsing valinna aukaverkana

Tilvik hjartabilana (sjá kafla 4.4)

Í klínískri samanburðarrannsókn á notkun axitinibs (N = 359) til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um tilvik hjartabilana hjá 1,7% sjúklinga sem fengu axitinib, þ. á m. hjartabilun (0,6%), hjarta- og lungnabilun (0,6%), vanstarfsemi vinstra slegils (0,3%) og bilun hægri slegils (0,3%). Tilkynnt var um aukaverkanir með hjartabilun af stigi 4 hjá 0,6% sjúklinga sem fengu axitinib.

Tilkynnt var um banvæna hjartabilun hjá 0,6% sjúklinga sem fengu axitinib. Í rannsóknnum á axitinibi sem einlyfjameðferð (N = 672) til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um hjartabilanir (þ. á m. hjartabilun, vinstri og hægri hjartabilun, hjarta- og lungnabilun, vanstarfsemi vinstra slegils, minnkað útfallsbrot og bilun hægri slegils) hjá 1,8% sjúklinga sem fengu axitinib. Tilkynnt var um hjartabilun af stigi 3/4 hjá 1,0% sjúklinga og banvæna hjartabilun hjá 0,3% sjúklinga sem fengu axitinib.

Röskun á starfsemi skjaldkirtils (sjá kafla 4.4)

Í klínískri samanburðarrannsókn á notkun axitinibs til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um vanstarfsemi skjaldkirtils hjá 20,9% sjúklinga og ofstarfsemi skjaldkirtils hjá 1,1% sjúklinga. Tilkynnt var um hækkað gildi skjaldvakahormóns (thyroid stimulating hormone, TSH) sem aukaverkun hjá 5,3% sjúklinga sem fengu axitinib. Við hefðbundnar mælingar á rannsóknarstofu hjá sjúklingum sem höfðu TSH < 5 µU/ml fyrir meðferð mældist hækking TSH í ≥10 µU/ml hjá 32,2% sjúklinga sem fengu axitinib.

Í sameinuðum klínískum rannsóknnum á notkun axitinibs (N = 672) til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um vanstarfsemi skjaldkirtils hjá 24,6% sjúklinga sem fengu axitinib. Tilkynnt var um ofstarfsemi skjaldkirtils hjá 1,6% sjúklinga sem fengu axitinib.

Segarek í bláæðum og blóðtappar (sjá kafla 4.4)

Í klínískri samanburðarrannsókn á notkun axitinibs til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um segarek í bláæðum og blóðtappa sem aukaverkun hjá 3,9% sjúklinga sem fengu axitinib, þ.m.t. lungnasegarek (2,2%), sjónubláæðalokun/segamyndun (0,6%) og segamyndun í djúplægri bláæð (0,6%). Tilkynnt var um tilvik segareks í slagæðum og blóðtappa af stigi 3/4 hjá 3,1% sjúklinga sem fengu axitinib. Tilkynnt var um banvænt lungnasegarek hjá einum sjúklingi (0,3%) sem fékk axitinib.

Í sameinuðum klínískum rannsóknnum á notkun axitinibs (N = 672) til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um segarek í bláæðum og blóðtappa hjá 2,8% sjúklinga sem fengu axitinib. Tilkynnt var um segarek í bláæðum og blóðtappa af stigi 3 hjá 0,9% sjúklinga. Tilkynnt var um segarek í bláæðum og blóðtappa af stigi 4 hjá 1,2% sjúklinga. Tilkynnt var um banvænt segarek í bláæðum og blóðtappa hjá 0,1% sjúklinga sem fengu axitinib.

Segarek í slagæðum og blóðtappar (sjá kafla 4.4)

Í klínískri samanburðarrannsókn á notkun axitinibs til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um tilvik segareks í slagæðum og blóðtappa hjá 4,7% sjúklinga sem fengu axitinib, þar á meðal drep í hjartavöðva (1,4%), skammvinnt blóðþurrðarkast (0,8%) og heilablóðfall (0,6%). Tilkynnt var um tilvik segareks í slagæðum og blóðtappa af stigi 3/4 hjá 3,3% sjúklinga sem fengu axitinib. Tilkynnt var um banvænt bráðadrep í hjartavöðva hjá einum sjúklingi (0,3%) og banvænt heilablóðfall hjá einum sjúklingi (0,3%). Í rannsóknnum á axitinibi sem einlyfjameðferð (N = 850) var tilkynnt um segarek í slagæðum og blóðtappa (þ.m.t. skammvinnt blóðþurrðarkast, drep í hjartavöðva og heilablóðfall) hjá 5,3% sjúklinga sem fengu axitinib.

Í sameinuðum klínískum rannsóknnum á notkun axitinibs (N = 672) til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um segarek í slagæðum og blóðtappa hjá 2,8% sjúklinga sem fengu axitinib. Tilkynnt var um segarek í slagæðum og blóðtappa af stigi 3 hjá 1,2% sjúklinga. Tilkynnt var um segarek í slagæðum og blóðtappa af stigi 4 hjá 1,3% sjúklinga. Tilkynnt var um banvænt segarek í slagæðum og blóðtappa hjá 0,3% sjúklinga sem fengu axitinib.

Rauðkornadreyri (sjá Hækkað blóðrauðagildi eða blóðkornaskil í kafla 4.4)

Í klínískri samanburðarrannsókn á notkun axitinibs til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um rauðkornadreyra hjá 1,4% sjúklinga sem fengu axitinib. Við hefðbundnar mælingar á rannsóknarstofu mældist hækkað gildi blóðrauða yfir efri mörkum eðlilegra gilda hjá 9,7% sjúklinga sem fengu axitinib. Í fjórum klínískum rannsóknnum á notkun axitinibs til meðferðar við nýrnakrabbameini (N = 537) mældist hækkað gildi blóðrauða yfir efri mörkum eðlilegra gilda hjá 13,6% sjúklinga sem fengu axitinib.

Í sameinuðum klínískum rannsóknum á notkun axitinibs (N = 672) til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um rauðkornadreyra hjá 1,5% sjúklinga sem fengu axitinib.

Blæðing (sjá kafla 4.4)

Í klínískri samanburðarrannsókn á notkun axitinibs til meðferðar við nýrnakrabbameini, þar sem sjúklingar með ómeðhöndluð heilaæxli voru undanskildir, var tilkynnt um blæðingar hjá 21,4% sjúklinga sem fengu axitinib. Blæðingar hjá sjúklingum sem fengu axitinib voru meðal annars blóðnasir (7,8%), blóð í þvagi (3,6%), blóðhósti (2,5%), blæðing frá endaþarmi (2,2%), blæðing úr tannholdi (1,1%), magablæðing (0,6%), heilablæðing (0,3%) og blæðing frá neðri hluta meltingarvegar (0,3%). Tilkynnt var um blæðingar af stigi ≥ 3 hjá 3,1% sjúklinga sem fengu axitinib (þ.m.t. heilablæðing, magablæðing, blæðing frá neðri hluta meltingarvegar og blóðhósti). Tilkynnt var um banvæna blæðingu hjá einum sjúklingi (0,3%) sem fékk axitinib (magablæðing). Í rannsóknum á axitinibi sem einlyfjameðferð (N = 850) kom blóðhósti fyrir hjá 3,9% sjúklinga. Blóðhósti af stigi ≥ 3 kom fyrir hjá 0,5% sjúklinga.

Í sameinuðum klínískum rannsóknum á notkun axitinibs (N = 672) til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um blæðingar hjá 25,7% sjúklinga sem fengu axitinib. Tilkynnt var um blæðingar af stigi 3 hjá 3% sjúklinga. Tilkynnt var um blæðingar af stigi 4 hjá 1% sjúklinga og tilkynnt var um banvæna blæðingu hjá 0,4% sjúklinga sem fengu axitinib.

Rof í meltingarvegi og myndun fistla (sjá kafla 4.4)

Í klínískri samanburðarrannsókn á notkun axitinibs til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um mismunandi tilvik rofs í meltingarvegi hjá 1,7% sjúklinga sem fengu axitinib, þar á meðal fistil í endaþarmi (0,6%), fistil (0,3%) og rof í meltingarvegi (0,3%). Í rannsóknum á axitinibi sem einlyfjameðferð (N = 850) var tilkynnt um mismunandi tilvik rofs í meltingarvegi hjá 1,9% sjúklinga og banvænt rof í meltingarvegi kom fyrir hjá einum sjúklingi (0,1%).

Í sameinuðum klínískum rannsóknum á notkun axitinibs (N = 672) til meðferðar við nýrnakrabbameini var tilkynnt um rof í meltingarvegi og myndun fistla hjá 1,9% sjúklinga sem fengu axitinib.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [viðauka V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin sértæk meðferð er til við ofskömmtnun axitinibs.

Í klínískri samanburðarrannsókn á notkun axitinibs til meðferðar við nýrnakrabbameini fékk einn sjúklingur af vangá 20 mg skammt tvisvar á sólarhring í 4 daga og fann hann fyrir sundli (stig 1).

Í klínískri rannsókn á axitinibi til skammtaákvörðunar fundu sjúklingar sem fengu 10 mg eða 20 mg tvisvar á sólarhring sem upphafsskammt fyrir aukaverkunum, þ.m.t. háþrýstingi, háþrýstingstengdum flogum og banvænum blóðhósta.

Ef grunur leikur á um ofskömmtnun á að hætta gjöf axitinibs og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, prótein kínasa hemlar, ATC flokkur: L01EK01

Verkunarháttur

Axitinib er öflugur og sértækur hemill á týrosín kínasa í viðtökum fyrir æðapelsvaxtarþátt (vascular endothelial growth factor receptors), VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3. Þessir viðtakar koma við sögu í meinvirkri nýmyndun æða, æxlisvexti og framvindu krabbameins með meinvörpum. Sýnt hefur verið fram á að axitinib er öflugur hemill á VEGF-miðlaða fjölgun og lifun æðapelsfrumna. Axitinib hemur fosfórýlingu VEGFR-2 í ósamgena græðlingum (xenograft) æða úr æxlum sem tjá markefnið (viðtakann) *in vivo* og veldur seinkun á æxlisvexti, hopun æxlis og hindrun meinvarpa í mörgum krabbameinslíkönum.

Áhrif á QTc bil

Í slembiraðaðri víxlunarrannsókn var 35 heilbrigðum einstaklingum gefinn stakur skammtur (5 mg) af axitinibi til inntöku bæði með og án 400 mg af ketókónazólí í 7 daga. Niðurstöður rannsóknarinnar bentu til að allt að tvöfalt meiri útsetning fyrir axitinibi í plasma en áætluð lækningaleg gildi eftir 5 mg skammt valdi ekki klínískt marktækri lengingu QT bils.

Klínísk verkun og öryggi

Öryggi og verkun axitinibs var metið í slembiraðaðri, opinni, fjölsetra 3. stigs rannsókn. Sjúklingum (N = 723) með langt gengið nýrnakrabbamein, sem hafði versnað meðan á einni fyrri almennri lyfjameðferð stóð eða eftir að henni lauk, þ.m.t. meðferð sem innihélt sunitiníb, bevacizúmab, temsirolímus eða cýtókín, var slembiraðað (1:1) í hópa sem fengu axitinib (N = 361) eða sorafenib (N = 362). Aðalmælibreytan, lifun án versnunar sjúkdóms (PFS), var metin af óháðum, blinduðum matsaðilum. Viðbótarmælibreytur voru hlutlæg svörun (objective response rate, ORR) og heildarlifun (OS).

Af sjúklingunum sem tóku þátt í rannsókninni höfðu 389 (53,8%) fengið eina fyrri meðferð sem innihélt sunitiníb, 251 (34,7%) höfðu fengið eina fyrri meðferð sem innihélt cýtókín (interleukín-2 eða interferon-alfa), 59 (8,2%) höfðu fengið eina fyrri meðferð sem innihélt bevacizúmab og 24 (3,3%) höfðu fengið eina fyrri meðferð sem innihélt temsirolímus. Í upphafi rannsóknar voru lýðfræðilegar breytur og sjúkdómsstaða svipaðar hjá hópnum sem fékk axitinib og hópnum sem fékk sorafenib, með tilliti til aldurs, kyns, kynþáttar, ECOG færnistuðuls, búsetu og fyrri meðferðar.

Hjá heildarþýði sjúklinga og tveimur aðalundirhópum (fyrri sunitinib meðferð og fyrri cýtókín meðferð) var tölfraðilega marktækur munur með tilliti til aðalmælibreytunnar lifun án versnunar sjúkdóms, axitinibi í hag miðað við sorafenib (sjá töflu 2 og myndir 1, 2 og 3). Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var mismunandi í undirhópnum sem fengu mismunandi fyrri meðferðir. Tveir af undirhópnum voru of litlir fyrir áreiðanlegar niðurstöður (fyrri temsirolímus meðferð eða fyrri bevacizúmab meðferð). Enginn tölfraðilega marktækur munur var á milli heildarlifunar í heildarþýði eða í tveimur undirhópnum sem fengu fyrri meðferð.

Tafla 2. Niðurstöður varðandi verkun

Mælibreyta/rannsóknarþýði	axitinib	sorafenib	Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	p-gildi
Heildarþýði sem meðhöndla á (overall ITT)	N = 361	N = 362		
Miðgildi PFS ^{a,b} í mánuðum (95% CI)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,6)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c
Miðgildi OS ^d í mánuðum (95% CI)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{h,c} (95% CI)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Fyrri sunitiníb meðferð	N = 194	N = 195		
Miðgildi PFS ^{a,b} í mánuðum (95% CI)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
Miðgildi OS ^d í mánuðum (95% CI)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (95% CI)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	NS

Fyrri cýtókín meðferð	N = 126	N = 125		
Miðgildi PFS ^{a,b} í mánuðum (95% CI)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 ^h
Miðgildi OS í mánuðum (95% CI)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (95% CI))	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43-3,99)	0,0002 ⁱ

CI = öryggismörk, Áhættuhlutfall (axitinib/sorafenib); ITT: sjúklingahópur sem meðhöndla á (Intent-to-treat); NE= ekki metið; NS=ekki tölfræðilega marktækt; ORR= hlutlæg svörun; OS=heildarlifun; PFS= lifun án versnunar sjúkdóms.

^a Tími frá slembiröðun að framvindu sjúkdóms eða dauða, hvort sem gerist fyrir. Lokadagur: 3. Júní 2011.

^b Byggist á óháðu mati á myndgreiningu samkvæmt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

^c Einhliða p-gildi samkvæmt log-rank prófi á meðferðarhópum, lagskipt eftir ECOG færnistuðli og fyrri meðferð.

^d Lokadagur: 1. nóvember 2011.

^e Lokadagur: 31. ágúst 2010.

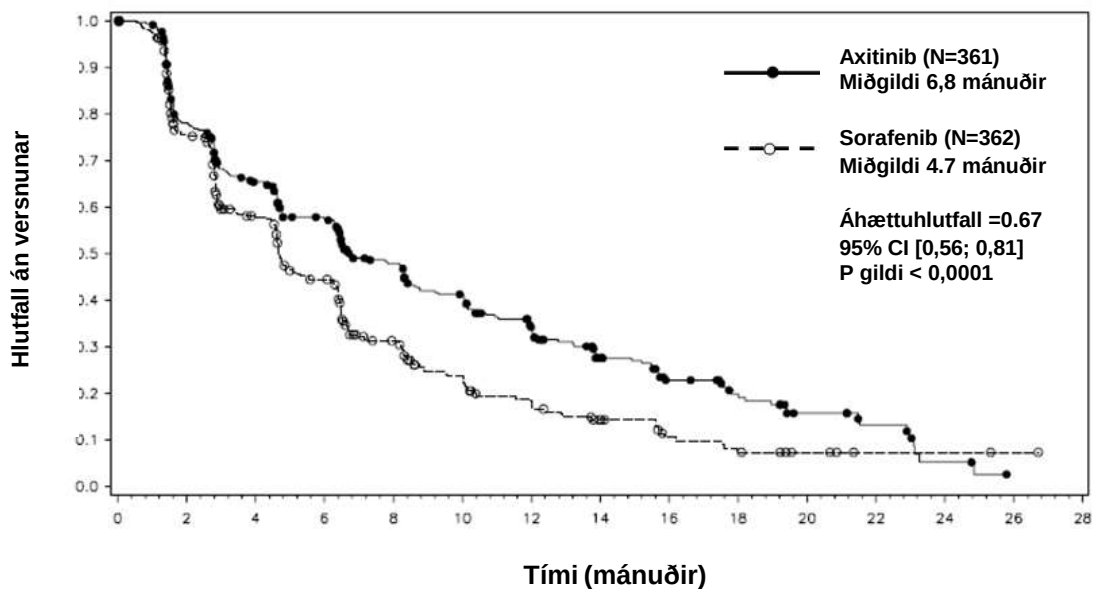
^f Áhættuhlutfall fyrir hlutlæga svörun. Áhættuhlutfall > 1 bendir til þess að meiri líkur séu á svörun hjá hópnum sem fékk axitinib; áhættuhlutfall < 1 bendir til þess að meiri líkur séu á svörun hjá hópnum sem fékk sorafenib.

^g Einhliða p-gildi samkvæmt Cochran-Mantel-Haenszel prófi á meðferðarhópum, lagskipt eftir ECOG færnistuðli og fyrri meðferð.

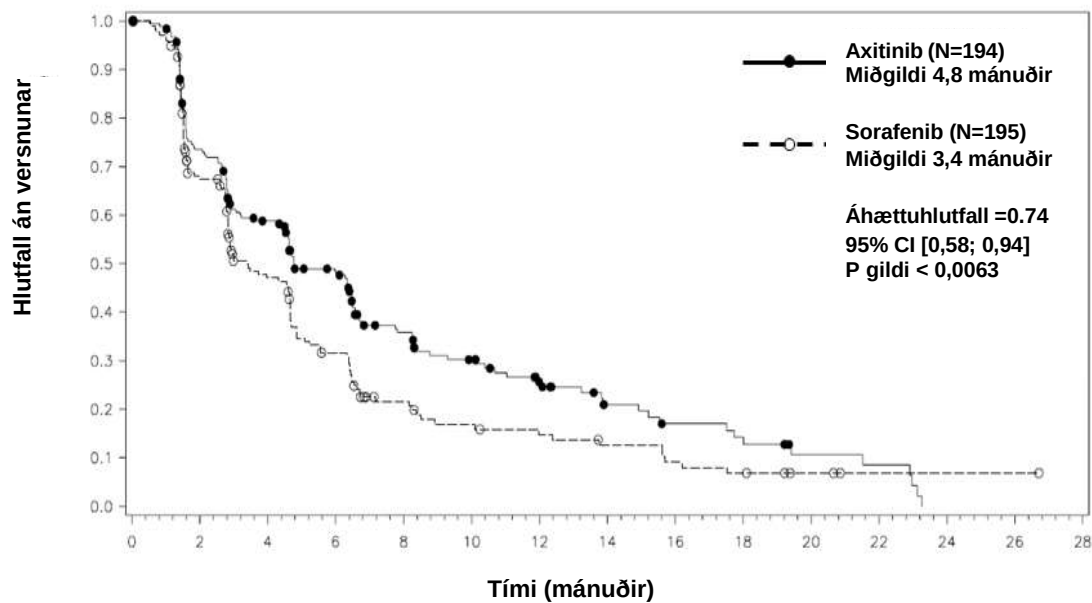
^h Einhliða p-gildi samkvæmt log-rank prófi á meðferðarhópum, lagskipt eftir ECOG færnistuðli.

ⁱ Einhliða p-gildi samkvæmt Cochran-Mantel-Haenszel prófi á meðferðarhópum, lagskipt eftir ECOG færnistuðli.

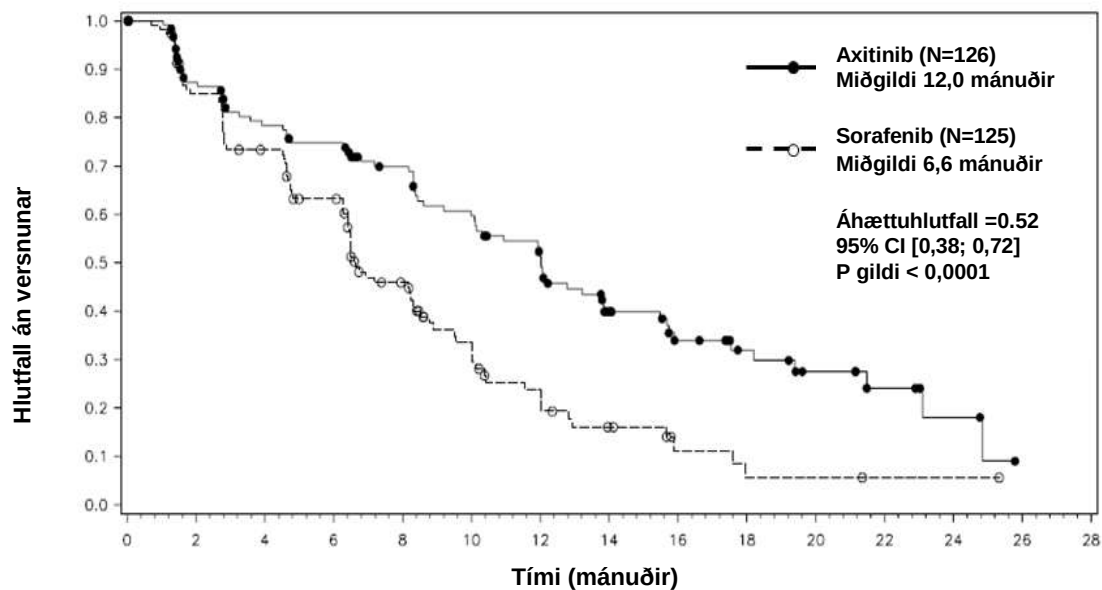
Mynd 1. Kaplan-Meier graf af lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt óháðu mati á heildarþýði



Mynd 2. Kaplan-Meier graf af lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt óháðu mati á undirhópi sem áður fékk sunitinib meðferð



Mynd 3. Kaplan-Meier graf af lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt óháðu mati á undirhópi sem áður fékk cytókín meðferð.



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á axitinibi hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í nýrum og nýrnaskjóðu (að undanskildu nýrnakímsæxli (nephroblastoma), forstíg nýrnakímsæxlis (nephroblastomatosis), sarkmein (clear cell sarcoma), nýrnakirtilssarkmein hjá fóstri eða nýbura (mesoblastic nephroma), krabbamein í nýrnamerg (renal medullary carcinoma) og staflaga æxli í nýra (rhabdoid tumour of the kidney) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörð

Eftir inntöku axitinib taflna var heildaraðgengi (absolute bioavailability) að meðaltali 58% af því sem það var eftir gjöf í æð. Helmingunartími axitinibs í plasma er á bilinu 2,5 til 6,1 klukkustund. 5 mg skammtur af axitinibi tvisvar á sólarhring leiddi til minna en tvöfaldrar uppsöfnunar miðað við stakan skammt. Með tilliti til skamms helmingunartíma axitinibs er gert ráð fyrir að jafnvægi náist innan 2 til 3 daga frá upphafsskammti.

Frásög og dreifing

Hámarksþéttni axitinibs í plasma náðist yfirleitt innan 4 klukkustunda eftir inntöku og var miðgildi T_{max} á bilinu 2,5 til 4,1 klukkustund. Gjóf axitinibs eftir miðlungs feita máltíð leiddi til 10% minni útsetningar en eftir næturlanga föstu. Feit og hitaeningarík máltíð leiddi til 19% meiri útsetningar en eftir næturlanga föstu. Gefa má axitinib með eða án fæðu (sjá kafla 4.2).

Meðalgildi C_{max} og AUC hækkuðu í hlutfalli við skammtastærð á bilinu 5 til 10 mg. *In vitro* binding axitinibs við prótein í mannplasma er > 99% og binst lyfið fyrst og fremst albúminu og miðlungi mikið við α_1 -sýruglýkóprótein. Við 5 mg skammta tvisvar á sólarhring í mettu ástandi var margfeldismeðaltal (geometric mean) hámarksþéttni í plasma 27,8 ng/ml og AUC yfir 24 klukkustundir var 265 ng klst./ml hjá sjúklingum með langt gengið nýrnakrabbamein. Margfeldismeðaltal úthreinsunar eftir inntöku var 38 l/klst og sýnilegt dreifingarrúmmál var 160 l.

Umbrot og brotthvarf

Axitinib er einkum umbrotið í lifur af CYP3A4/5 og í minna mæli af CYP1A2, CYP2C19 og UGT1A1.

Eftir inntöku 5 mg geislavirks skammts af axitinibi endurheimtust 30-60% geislavirkninnar í hægðum og 23% í þvagi. Óbreytt axitinib, samtals 12% af skammtinum, var helsta efnið sem fannst í hægðum. Óbreytt axitinib greindist ekki í þvagi, heldur var meirihluti þeirra geislavirkni sem endurheimtist í þvagi í karboxýlsýru og súlfoxíð umbrotsefnum. Helsta geislavirka efnið sem fannst í plasma var N-glúkúróníð umbrotsefni (50% af geislavirkni í blóðrás), en u.þ.b. 20% af geislavirkni í blóðrás var í óbreyttu axitinibi og u.þ.b. 20% í súlfoxíð umbrotsefni.

Súlfoxíð umbrotsefni hefur u.þ.b. 400 sinnum minni virkni og N-glúkúróníð umbrotsefni u.þ.b. 8.000 sinnum minni virkni en axitinib gagnvart VEGFR-2 *in vitro*.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir, kyn og kynþáttur

Þýðisgreining á lyfjahlvörðum hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein (þ.m.t. langt gengið nýrnakrabbamein) og heilbrigðum sjálfbóðaliðum benti ekki til klínískt marktækra áhrifa af aldri, kyni, líkamspýngd, kynþætti, nýrnastarfsemi, UGT1A1 arfgerð eða CYP2C19 arfgerð.

Börn

Axitinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

Skert lifrarstarfsemi

Niðurstöður úr *in vitro* og *in vivo* rannsóknum benda til þess að axitinib sé einkum umbrotið af lifur.

Í samanburði við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi var almenn útsetning eftir stakan skammt af axitinibi svipuð hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) en meiri (u.þ.b. tvöfalt) hjá einstaklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B). Axitinib hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og ætti ekki að nota lyfið hjá þessum sjúklingahópi (sjá ráðleggingar um skammtaáðlögun í kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Óbreytt axitinib greinist ekki í þvagi.

Axitinib hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með kreatínín í sermi $> 1,5$ sinnum efri mörk eðlilegra gilda eða reiknaða úthreinsun kreatíníns < 60 ml/mín. voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum á notkun axitinibs til meðferðar við nýrnakrabbameini. Þýðisgreining á lyfjahvörfum hefur sýnt að úthreinsun axitinibs var óbreytt hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og ekki var þörf skammtaöðlögunar hjá þessum sjúklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eituráhrif af endurteknum skömmtum

Helstu eituráhrif sem sást hjá músum og hundum eftir endurtekna skammta í allt að 9 mánuði voru á meltingarveg, blóðmyndun, æxlun, beinagrind og tennur og voru mörk þess að engin skaðleg áhrif sjáist (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL) u.þ.b. jöfn eða lægri en áætluð útsetning hjá mönnum við ráðlagðan klínískan upphafsskammt (byggt á AUC gildum).

Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum axitinibs.

Eituráhrif á erfðaeefni

Axitinib olli ekki stökkbreytingum eða litningabrenslum í hefðbundnum *in vitro* prófum á eituráhrifum á erfðaeefni. Marktæk aukning fjöllitunar (polyploidy) sást *in vitro* við þétti $> 0,22$ µg/ml og *in vivo* sást aukning á smákjörnóttum ófullþroska rauðum blóðkornum (micronucleated polychromatic erythrocytes) og voru mörk þess að áhrif sjáist (No Observed Effect Levels, NOEL) 69-föld áætluð útsetning hjá mönnum. Niðurstöður varðandi eituráhrif á erfðaeefni eru ekki taldar klínískt mikilvægar við útsetningu sem hefur sést hjá mönnum.

Eituráhrif á æxlun

Meðal breytinga á eistum og eistalyppum sem tengdust axitinibi voru minnkuð þyngd líffæra, hrörnun, minnkaður fjöldi kímfrumna, minnkuð framleiðsla sáðfrumna eða óeðlilegar sáðfrumur og minnkuð þétti og fjöldi sáðfrumna. Þessar breytingar sást hjá músum við útsetningu sem var u.þ.b. 12 sinnum áætluð útsetning hjá mönnum og hjá hundum við útsetningu sem var minni en áætluð útsetning hjá mönnum. Engin áhrif sást á mökun eða frjósemi hjá karlkyns músum við útsetningu sem var u.þ.b. 57 sinnum áætluð útsetning hjá mönnum. Meðal breytinga hjá kvendýrum voru merki um seinkun kynþroska, fækkun eða skortur á gulbúum, minnkuð þyngd legs og hrörnun legs við útsetningu sem var u.þ.b. sú sama og áætluð útsetning hjá mönnum. Skert frjósemi og minnkaður lífvænleiki fóstara sást hjá kvenkyns músum við alla skammta sem reyndir voru, og var útsetning við minnsta skammt u.þ.b. 10 sinnum áætluð útsetning hjá mönnum.

Hjá þunguðum músum sem voru útsettar fyrir axitinibi kom fram aukin tíðni klofins góms og vansköpunar á beinagrind, þ.m.t. seinkun á beinmyndun við útsetningu sem var minni en áætluð útsetning hjá mönnum. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á eituráhrifum á þroska um og fyrst eftir fæðingu.

Eituráhrif hjá ófullþroska dýrum

Hjá músum og hundum sem fengu axitinib í a.m.k. 1 mánuð, með útsetningu sem var u.þ.b. sexföld áætluð útsetning hjá mönnum, sást afturkræf röskun á þroska vaxtarlína (physeal dysplasia). Tannáta (dental caries), sem var afturkræf að hluta til, sást hjá músum sem fengu lyfið í meira en 1 mánuð með útsetningu sem var svipuð og áætluð útsetning hjá mönnum. Önnur eituráhrif sem hugsanlega gætu skipt máli fyrir börn hafa ekki verið metin hjá ungum dýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósi

Örkristallaður sellulósi (E460)

Vatnsfrí kísilkvoða

Hýdroxýprópylsellulósi (300–600 mPa*s)

Natríumkroskarmellósi (E468)

Talkúm

Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð töflu

Hýprósmellósi 2910 (15 mPa*s) (E464)

Laktósaeinhýdrat

Títantvíoxíð (E171)

Tríacetín (E1518)

Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Þynnupakkning og glas: 2 ár.

Geymsluþol eftir að glasið hefur verið opnað: 1 mg – 45 dagar, 3 mg og 5 mg – 30 dagar

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

OPA/ál/PVC/álþynnupakkning:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

HDPE glas:

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Axitinib Accord 1 mg filmuhúðuð tafla

OPA/ál/PVC/ál þynnur sem innihalda 14 filmuhúðaðar töflur. Hver pakkning inniheldur 28 eða 56 filmuhúðaðar töflur eða rifgataðar stakskammtaþynnur með 28 x 1 eða 56 x 1 filmuhúðaða töflu.

Glas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með þurrkefni úr kísilgeli og barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, sem inniheldur 180 filmuhúðaðar töflur.

Axitinib Accord 3 mg filmuhúðuð tafla

OPA/ál/PVC/ál þynnur sem innihalda 14 filmuhúðaðar töflur. Hver pakkning inniheldur 28 eða 56 filmuhúðaðar töflur eða rifgataðar stakskammtaþynnur með 28 x 1 eða 56 x 1 filmuhúðaða töflu.

Glas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með þurrkefni úr kísilgeli og barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, sem inniheldur 60 filmuhúðaðar töflur.

Axitinib Accord 5 mg filmuhúðuð tafla

OPA/ál/PVC/ál þynnur sem innihalda 14 filmuhúðaðar töflur. Hver pakkning inniheldur 28 eða 56 filmuhúðaðar töflur eða rifgataðar stakskammtaþynnur með 28 x 1 eða 56 x 1 filmuhúðaða töflu.

Glas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með þurrkefni úr kísilgeli og barnaöryggisloki úr pólýprópýleni,

sem inniheldur 60 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

1 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/24/1847/001 28 töflur
EU/1/24/1847/002 28 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/24/1847/003 56 töflur
EU/1/24/1847/004 56 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/24/1847/005 180 töflur (glas)

3 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/24/1847/006 28 töflur
EU/1/24/1847/007 28 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/24/1847/008 56 töflur
EU/1/24/1847/009 56 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/24/1847/010 60 töflur (glas)

5 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/24/1847/011 28 töflur
EU/1/24/1847/012 28 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/24/1847/013 56 töflur
EU/1/24/1847/014 56 x 1 tafla (stakskammtur)
EU/1/24/1847/015 60 töflur (glas)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR 1 mg****1. HEITI LYFS**

Axitinib Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur
axitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg axitinib.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla.
28 filmuhúðaðar töflur
28 x 1 filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur
56 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Axitinib Accord 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA FYRIR 1 mg

1. HEITI LYFS

Axitinib Accord 1 mg töflur
axitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til inntöku.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÐYNNUPAKKNING (28 x 1 TAFLA, 56 x 1 TAFLA) FYRIR 1 mg**

1. HEITI LYFS

Axitinib Accord 1 mg töflur
axitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Til inntöku.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA OG MERKIMIÐI FYRIR HDPE GLAS FYRIR 1 mg****1. HEITI LYFS**

Axitinib Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur
axitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg axitinib.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Eftir að glasið hefur verið opnað: notist innan 45 daga

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1847/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Axitinib Accord 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR 3 mg****1. HEITI LYFS**

Axitinib Accord 3 mg filmuhúðaðar töflur
axitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg axitinib.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur
28 x 1 filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur
56 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Axitinib Accord 3 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA FYRIR 3 mg

1. HEITI LYFS

Axitinib Accord 3 mg töflur

Axitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til inntöku.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÞYNNUPAKKNING (28 x 1 TAFLA, 56 x 1 TAFLA) FYRIR 3 mg**

1. HEITI LYFS

Axitinib Accord 3 mg töflur
axitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Til inntöku.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA OG MERKIMIÐI FYRIR HDPE GLAS FYRIR 3 mg****1. HEITI LYFS**

Axitinib Accord 3 mg filmuhúðaðar töflur
axitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg axitinib.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Eftir að glasið hefur verið opnað: notist innan 30 daga

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1847/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Axitinib Accord 3 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR 5 mg

1. HEITI LYFS

Axitinib Accord 5 mg filmuhúðaðar töflur
axitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg axitinib.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur

28 x 1 filmuhúðaðar töflur

56 filmuhúðaðar töflur

56 x 1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Axitinib Accord 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA FYRIR 5 mg

1. HEITI LYFS

Axitinib Accord 5 mg töflur
axitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til inntöku.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÞYNNUPAKKNING (28 x 1 TAFLA, 56 x 1 TAFLA) FYRIR 5 mg

1. HEITI LYFS

Axitinib Accord 5 mg töflur
axitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til inntöku.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA OG MERKIMIÐI FYRIR HDPE GLAS FYRIR 5 mg

1. HEITI LYFS

Axitinib Accord 5 mg filmuhúðaðar töflur
axitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg axitinib.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir að glasið hefur verið opnað: notist innan 30 daga

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1847/015

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Axitinib Accord 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Axitinib Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur

Axitinib Accord 3 mg filmuhúðaðar töflur

Axitinib Accord 5 mg filmuhúðaðar töflur

axitinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Axitinib Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Axitinib Accord
3. Hvernig nota á Axitinib Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Axitinib Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Axitinib Accord og við hverju það er notað

Axitinib Accord er lyf sem inniheldur virka efnið axitinib. Axitinib dregur úr blóðflæði til æxlisins og hægir á vexti krabbameinsins.

Axitinib Accord er ætlað til meðferðar við langt gengnu nýrnakrabbameini hjá fullorðnum þegar önnur lyf (sunitinib eða cytókín) halda ekki lengur aftur af framvindu sjúkdómsins.

Ráðfærðu þig við lækinn ef spurningar vakna um verkun lyfsins eða hvers vegna þú þarft að nota það.

2. Áður en byrjað er að nota Axitinib Accord

Ekki má nota Axitinib Accord:

ef um er að ræða ofnæmi fyrir axitinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
Ráðfærðu þig við lækinn ef þú heldur að þú sért með ofnæmi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Axitinib Accord er notað

- **Ef þú ert með háan blóðþrýsting.**
Axitinib Accord getur hækkað blóðþrýsting. Mikilvægt er að mæla blóðþrýsting hjá þér áður en þú byrjar að taka lyfið og reglulega meðan þú tekur það. Ef þú ert með háan blóðþrýsting gætir þú fengið blóðþrýstingslækkandi lyf. Læknirinn á að ganga úr skugga um að blóðþrýstingurinn sé viðunandi hjá þér áður en meðferð með Axitinib Accord hefst og meðan á henni stendur.
- **Ef þú ert með skjaldkirtilsvandamál.**
Axitinib Accord getur valdið skjaldkirtilsvandamálum. Segðu læknum frá því ef þú þreytist auðveldlega, ert yfirleitt kulvísari en aðrir eða röddin dýpkar meðan þú tekur lyfið. Mæla á

skjaldkirtilsstarfsemi hjá þér áður en þú byrjar að taka Axitinib Accord og reglulega meðan þú tekur lyfið. Ef skjaldkirtillinn framleiðir ekki nóg skjaldkirtilshormón áður en þú byrjar að taka lyfið og meðan þú tekur það ættir þú að fá lyfjameðferð til að bæta upp hormónaskortinn.

- **Ef þú hefur nýlega átt við blóðsegavandamál að stríða í bláæð eða slagæð, þ.m.t. heilablóðfall, hjartaáfall, segarek eða blóðtappa.**
Ef þú finnur fyrir einkennum svo sem verk eða þyngslum fyrir brjósti, verk í handleggjum, baki, hálsi eða kjálka, mæði, dofa eða máttleysi í annarri hlið líkamans, erfiðleikum við tal, höfuðverk, sjóntruflunum eða sundli meðan þú tekur lyfið skaltu kalla tafarlaust á bráðaaðstoð og hafa samband við lækinn.
- **Ef þú ert með blæðingarkvilla.**
Axitinib Accord getur aukið hættu á blæðingu. Láttu lækinn vita ef vart verður við blæðingu, blóðhósta eða blóð í munnvatni meðan þú tekur lyfið.
- **Ef þú ert með eða hefur verið með slagæðargúlp (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg.**
- **Ef þú færð alvarlegan magaverk (kviðverk) sem ekki hættir meðan þú tekur þetta lyf.**
Axitinib Accord getur aukið hættu á því að gat myndist á maganum eða görnum eða fistill (óeðlileg göng úr einu líkamsholi í annað, eða út um húð) myndist.
Segðu læknum frá því ef þú færð alvarlegan kviðverk meðan þú tekur þetta lyf.
- **Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð eða ert með ógróin sár.**
Læknirinn ætti að segja þér að hætta að taka Axitinib Accord a.m.k. 24 klukkustundum áður en þú þarft að gangast undir skurðaðgerð, þar sem lyfið getur hægt á sáragræðslu. Hefja á meðferð með lyfinu á ný þegar sár hafa gróið nægilega vel.
- **Ef þú færð einkenni svo sem höfuðverk, rugl, flog (krampa) eða sjóntruflanir með eða án hálsblóðþrýstings meðan þú tekur þetta lyf.**
Leitaðu bráðaaðstoðar tafarlaust og hafðu samband við lækinn. Um gæti verið að ræða sjaldgæfan taugakvilla sem nefnist afturkræft aftara heilakvillaheilkenni.
- **Ef þú ert með lifrarkvilla.**
Læknirinn ætti að gera blóðpróf til að fylgjast með lifrarstarfsemi þinni áður en meðferð með Axitinib Accord hefst og meðan á henni stendur.
- **Ef þú færð einkenni svo sem mikla þreytu, þrota í kvið, fótum eða ökkjum, mæði eða úþandar hálsæðar meðan þú tekur þetta lyf.**
Axitinib Accord getur aukið hættuna á tilvikum hjartabilana. Læknirinn ætti að fylgjast reglulega með merkjum eða einkennum um tilvik hjartabilana meðan á meðferð með axitinibi stendur.

Notkun handa börnum og unglingum

Axitinib Accord er ekki ætlað einstaklingum yngri en 18 ára. Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Axitinib Accord

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Axitinib Accord, og Axitinib Accord getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. lyf sem fengin eru án lyfseðils, vítamín og jurtalyf. Ekki er víst að fylgiseðillinn innihaldi tæmandi upptalningu lyfja sem geta haft áhrif á eða orðið fyrir áhrifum af Axitinib Accord.

Eftirtalin lyf geta aukið hættu á aukaverkunum af Axitinib Accord:

- ketókónazól og ítrakónazól, sveppalyf
- klaritrómycín, erytrómycín og telitrómycín, sýklalyf sem notuð eru við bakteríusýkingum
- atazanavír, indinavír, nelfinavír, ritonavír og sakvínavír, lyf við HIV/AIDS
- nefazódon, þunglyndislyf

Eftirtalin lyf geta dregið úr verkun Axitinib Accord:

- rifampicín, rifabútín og rifapentín, berklalyf
- dexametasón, steralyf sem notað er við mörgum kvillum, þ.m.t. alvarlegum sjúkdómum
- fenýtóín, karbamazepín og fenóbarbital, flogaveikilyf til að stöðva krampa og flog
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), jurtalyf við þunglyndi.

Þú **skalt ekki** taka þessi lyf meðan á meðferð með Axitinib Accord stendur. Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú tekur einhver þeirra. Læknirinn gæti breytt skömmtum þessara lyfja eða skammti Axitinib Accord eða látið þig fá önnur lyf í staðinn fyrir þessi lyf.

Axitinib Accord getur aukið aukaverkanir af völdum teófyllíns, sem notað er við astma og öðrum lungnakvillum.

Notkun Axitinib Accord með mat eða drykk

Taka má lyfið hvort sem er með eða án fæðu.

Ekki má taka lyfið með greipaldini eða greipaldinsafa, þar sem það getur aukið hættu á aukaverkunum.

Meðganga og brjóstgjöf

- Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er notað.
- Axitinib Accord getur skaðað ófætt barn og barn sem haft er á brjósti.
- Ekki má taka lyfið á meðgöngu. Ræddu við lækinn áður en þú tekur það ef þú ert þunguð eða gætir orðið þunguð.
- Notaðu örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan þú tekur Axitinib Accord og í allt að 1 viku eftir að þú tekur síðasta skammt af lyfinu.
- Ekki gefa barni brjóst meðan á meðferð með Axitinib Accord stendur. Ef þú ert með barn á brjósti ætti læknirinn að ræða við þig hvort þú átt að hætta því eða hætta meðferð með Axitinib Accord.

Akstur og notkun véla

Gæta skal sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla ef þú finnur fyrir sundli og/eða þreytu meðan á meðferð með Axitinib Accord stendur.

Axitinib Accord inniheldur laktósa

Ef læknirinn hefur sagt þér að þú þolir ekki tiltekna sykrur skaltu ræða við hann áður en þú tekur lyfið.

Axitinib Accord inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Axitinib Accord

Takið lyfið alltaf eins og lækningarnir hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Ráðlagður skammtur er 5 mg tvisvar á sólarhring. Lækningarnir getur síðar aukið eða minnkað skammtinn eftir því hvernig þú svarar meðferð með Axitinib Accord. Önnur lyf eru tiltæk fyrir stærri skammt, 7 mg.

Gleypa á töflurnar heilar með vatni, með eða án fæðu. Taktu Axitinib Accord skammtana með u.þ.b. 12 klukkustunda millibili.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur af vangá of margar töflur eða stærri skammt en þú þarft skaltu leita ráða hjá lækni tafarlaust. Sýndu honum þakkinguna eða þennan fylgiseðil ef unnt er. Þú gætir þurft á læknishjálp að halda.

Ef gleymist að taka Axitinib Accord

Taktu næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef kastað er upp eftir töku Axitinib Accord

Ef þú kastar upp skaltu ekki taka auka skammt. Taka skal næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota Axitinib Accord

Hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú getur ekki tekið lyfið eins og lækningarnir mælti fyrir um eða ef þér finnst þú ekki þurfa á því að halda lengur.

Leitið til lækisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Hafa verður tafarlaust samband við lækni ef vart verður við einhverjar eftirtalinna alvarlegra aukaverkana (sjá einnig kafla 2 Áður en byrjað er að nota Axitinib Accord):

- **Tilvik hjartabilana.** Láttu lækningarnir vita ef þú finnur fyrir mikilli þreytu, þrota í kvið, fótum eða ökkum, mæði eða úþöndum hálsæðum.
- **Blóðsegamyndun í bláæðum eða slagæðum, þ.m.t. heilablóðfall, hjartaáfall, segarek eða blóðtappi.** Fáðu strax neyðarhjálp og hafið samband við lækningarnir ef fram koma einkenni eins og verkur eða þyngsli fyrir brjósti, verkur í handleggjum, baki, hálsi eða kjálka, mæði, dofi eða máttleysi í annarri hlið líkamans, erfiðleikar við tal, höfuðverkur, sjóntruflanir eða sundl.
- **Blæðing.** Láttu lækningarnir vita tafarlaust ef vart verður við einhver þessara einkenna eða alvarlega blæðingu meðan á meðferð með Axitinib Accord stendur: svartar, tjörukenndar hægðir, blóðhósti eða blóð í munnvatni eða breytingar á geðrænu ástandi.
- **Rof á maganum eða þörmum eða myndun fistils (óeðlileg göng úr einu líkamsholi í annað, eða út um húð).** Láttu lækningarnir vita ef þú færð svæsinn kviðverk.

- **Alvarleg hækkun blóðþrýstings (lífshættulegur háþrýstingur).** Láttu lækinn vita ef þú ert með mjög háan blóðþrýsting, alvarlegan höfuðverk eða svæsinn brjóstverk.
- **Afturkræf bólga í heila (afturkræft aftara heilakvillaheilkenni).** Fáðu strax neyðarhjálp og hafið samband við lækinn ef fram koma einkenni eins og höfuðverkur, rugl, flog eða breytingar á sjón með eða án hás blóðþrýstings.

Meðal annarra aukaverkana af Axitinib Accord geta verið:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Hár blóðþrýstingur eða hækkun blóðþrýstings
- Niðurgangur, vanlíðan (ógleði eða uppköst), magaverkur, meltingartregða, eymsli í munni, tungu eða hálsi, hægðatregða
- Mæði, hósti, hæsi
- Þróttleysi, máttleysi eða þreytutilfinning
- Vanstarfsemi skjaldkirtils (getur komið fram í blóðprófum)
- Roði og þroti í lófum og iljum (handafóta heilkenni), húðútbrot, húðþurrkur
- Liðverkir, verkur í höndum eða fótum
- Minnkuð matarlyst
- Prótein í þvagi (getur komið fram í þvagsýnum)
- Þyngdartap
- Höfuðverkur, bragðtruflanir eða tap á bragðskyni

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Ofþornun (vökvatap úr líkamanum)
- Nýrnabilun
- Vindgangur, gyllinæð, blæðing úr tannholdi, blæðing frá endaparmi, sviði eða stingir í munni
- Ofstarfsemi skjaldkirtils (getur komið fram í blóðprófum)
- Eymisli í hálsi eða nefi og erting í hálsi
- Vöðvaverkir
- Blóðnasir
- Kláði í húð, roði í húð, hártap
- Hringing/hljóð í eyrum (eyrnasuð)
- Fækkun rauðra blóðkorna (getur komið fram í blóðprófum)
- Fækkun blóðflagna (frumur sem hjálpa blóðinu að storkna) (getur komið fram í blóðprófum)
- Rauð blóðkorn í þvagi (getur komið fram í þvagsýnum)
- Breytt gildi tiltekinna efna/ensíma í blóði (geta komið fram í niðurstöðum blóðprófa)
- Fjölgun rauðra blóðkorna (getur komið fram í blóðprófum)
- Þroti í kvið, fótum eða ökkum, útþandar halsæðar, mikil þreyta, mæði (einkenni um tilvik hjartabilana)
- Fistill (óeðlileg göng úr einu líkamsholi í annað, eða út um húð)
- Sundl
- Gallblöðrubólga

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Fækkun hvítra blóðkorna (getur komið fram í blóðprófum)

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- Útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá viðauka V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Axitinib Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni eða glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

OPA/ál/PVC/álþynna:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

HDPE glas:

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef pakkning er skemmd eða ber merki þess að átt hafi verið við hana.

Glas:

Eftir að glasið hefur verið opnað:

1 mg: notið innan 45 daga

3 mg og 5 mg: notið innan 30 daga

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Axitinib Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er axitinib. Axiitinib Accord filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í mismunandi styrk.
Axitinib Accord 1 mg: hver tafla inniheldur 1 mg axitinib
Axitinib Accord 3 mg: hver tafla inniheldur 3 mg axitinib
Axitinib Accord 5 mg: hver tafla inniheldur 5 mg axitinib
- Önnur innihaldsefni eru laktósi, örkristallaður sellulósi (E4600), vatnsfrí kísilkvoða, hýdroxýprópýlsellulósi (300–600 mPa*s), natríum kroskarmellósi (E468), talkúm, magnesíum sterat (E470b), hýprómellósi 2910 (15 mPas) (E464), laktósaeinhýdrat, títantvíoxíð (E171), tríacetín og rautt járnnoxíð (E172) (sjá kafla 2 Axitinib Accord inniheldur laktósa).

Lýsing á útliti Axitinib Accord og pakkningastærðir

Axitinib Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur eru rauðlitaðar, hylkisлага, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með ígreypu „S14“ á annarri hlið og sléttar á hinn. Taflan er u.þ.b. $9,1 \pm 0,2$ mm x $4,6 \pm 0,2$ mm að stærð. Axitinib Accord 1 mg fæst í glösum með 180 töflum og þynnum með 14 töflum. Hver þynnupakkning inniheldur 28 eða 56 töflur eða rifgataðar stakskammtaþynnur með 28 x 1 eða 56 x 1 töflum.

Axiitinib Accord 3 mg filmuhúðaðar töflur eru rauðlitaðar, kringlóttar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með ígreypu „S95“ á annarri hlið og sléttar á hinn. Taflan er u.þ.b. $5,3 \pm 0,3$ mm x $2,6 \pm 0,3$ mm að stærð. Axitinib Accord 3 mg fæst í glösum með 60 töflum og þynnum með 14 töflum. Hver þynnupakkning inniheldur 28 eða 56 töflur eða rifgataðar stakskammtaþynnur með 28 x 1 eða 56 x 1 töflum.

Axitinib Accord 5 mg filmuhúðaðar töflur eru rauðlitaðar, þríhyrndar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur

með ígreypu „S15“ á annarri hlið og sléttar á hinni. Taflan er u.þ.b. $6,4 \pm 0,3 \times 6,3 \pm 0,3$ mm að stærð. Axitinib Accord 5 mg fæst í glösum með 60 töflum og þynnum með 14 töflum. Hver þynnupakkning inniheldur 28 eða 56 töflur eða rifgataðar stakskammtaþynnur með 28×1 eða 566×1 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten,
Austurríki

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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.
Tηλ: +30 210 74 88 821

Þessi fylgiseðill var síðast endurskoðaður {MM/YYYY}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).