

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axitinib Accord 1 mg filmomhulde tabletten
Axitinib Accord 3 mg filmomhulde tabletten
Axitinib Accord 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Axitinib Accord 1 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg axitinib.

Axitinib Accord 3 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg axitinib.

Axitinib Accord 5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg axitinib.

Hulpstof met bekend effect

Axitinib Accord 1 mg filmomhulde tablet

Elke filmomhulde tablet bevat 54,2 mg lactose.

Axitinib Accord 3 mg filmomhulde tablet

Elke filmomhulde tablet bevat 32,5 mg lactose.

Axitinib Accord 5 mg filmomhulde tablet

Elke filmomhulde tablet bevat 54,2 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Axitinib Accord 1 mg filmomhulde tabletten

Rode, gemodificeerde capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tablet met aan de ene zijde de opdruk 'S14' en geen opdruk aan de andere zijde. De afmeting van de tablet is ongeveer $9,1 \pm 0,2$ mm x $4,6 \pm 0,2$ mm.

Axitinib Accord 3 mg filmomhulde tabletten

Rode, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met aan de ene zijde de opdruk 'S95' en geen opdruk aan de andere zijde. De afmeting van de tablet is ongeveer $5,3 \pm 0,3$ mm x $2,6 \pm 0,3$ mm.

Axitinib Accord 5 mg filmomhulde tabletten

Rode, driehoekige, biconvexe, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de opdruk 'S15' en geen opdruk aan de andere zijde. De afmeting van de tablet is ongeveer $6,4 \pm 0,3$ mm x $6,3 \pm 0,3$ mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Axitinib Accord is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (RCC) na falen van een eerdere behandeling met sunitinib of een cytokine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Axitinib Accord dient te worden uitgevoerd door een arts die ervaring heeft met het gebruik van antikankertherapieën.

Dosering

De aanbevolen dosis axitinib is 5 mg tweemaal daags.

De behandeling dient te worden voortgezet zolang de patiënt er baat bij heeft of totdat de toxiciteit niet langer acceptabel is en niet meer door gelijktijdig ingenomen geneesmiddelen of dosisaanpassingen kan worden tegengegaan.

Als de patiënt moet braken of een dosis mist, mag geen aanvullende dosis worden ingenomen. De volgende voorgeschreven dosis dient op het normale tijdstip te worden genomen.

Dosisaanpassingen

Een verhoging of verlaging van de dosering wordt aanbevolen op basis van individuele veiligheid en verdraagzaamheid.

Bij patiënten die de aanvangsdosis axitinib van 5 mg tweemaal daags gedurende twee opeenvolgende weken zonder bijwerkingen > klasse 2 (d.w.z. zonder ernstige bijwerkingen volgens de CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events], versie 3.0) verdragen, kan de dosering worden verhoogd tot 7 mg tweemaal daags tenzij de bloeddruk van de patiënt > 150/90 mm Hg is of als de patiënt antihypertensiva krijgt toegediend. Op basis van dezelfde criteria geldt ook dat bij patiënten die een dosering axitinib van 7 mg tweemaal daags verdragen, de dosering mag worden verhoogd tot een maximum van 10 mg tweemaal daags. Voor de hogere dosis van 7 mg zijn andere producten verkrijgbaar.

Voor het tegengaan van sommige bijwerkingen kan een tijdelijke of definitieve stopzetting en/of vermindering van de dosering axitinib zijn vereist (zie rubriek 4.4). Wanneer een vermindering van de dosering nodig is, mag de dosis axitinib worden verlaagd tot 3 mg tweemaal daags en verder tot 2 mg tweemaal daags.

Een aanpassing van de dosering is niet vereist op basis van de leeftijd, het ras, het geslacht of het gewicht van de patiënt.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4/5-remmers

Toediening van axitinib in combinatie met sterke CYP3A4/5-remmers kan de concentratie van axitinib in het plasma verhogen (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van een alternatief geneesmiddel zonder of met een minimale CYP3A4/5-remming wordt aanbevolen.

Hoewel doseringsaanpassingen van axitinib niet zijn onderzocht bij patiënten die sterke CYP3A4/5-remmers kregen, wordt, indien een sterke CYP3A4/5-remmer gelijktijdig dient te worden toegediend, een verlaging van de dosering axitinib met circa de helft aanbevolen (d.w.z. de aanvangsdosis dient gereduceerd te worden van 5 mg tweemaal daags naar 2 mg tweemaal daags). Voor het tegengaan van sommige bijwerkingen kan een tijdelijke of definitieve stopzetting van de behandeling met axitinib zijn vereist (zie rubriek 4.4). Als het gelijktijdig toedienen van de sterke remmer wordt gestaakt, dient te worden overwogen de dosis axitinib te gebruiken zoals deze was voorafgaand aan het toedienen van de sterke CYP3A4/5-remmer (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4/5-inductoren

Toediening van axitinib in combinatie met sterke CYP3A4/5-inductoren kan de concentratie van axitinib in het plasma verlagen (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van een alternatief geneesmiddel zonder of met minimale CYP3A4/5-inductie wordt aanbevolen.

Hoewel doseringsaanpassingen van axitinib niet zijn onderzocht bij patiënten die sterke CYP3A4/5-inductoren kregen, wordt, indien een sterke CYP3A4/5-inductor gelijktijdig dient te worden toegediend, een geleidelijke verhoging van de dosering axitinib aanbevolen. Er is maximale inductie met hoge doseringen sterke CYP3A4/5-inductoren gerapporteerd binnen een week na behandeling met de inductor. Als de dosis axitinib wordt verhoogd, dient de patiënt nauwlettend op toxiciteit te worden gecontroleerd. Voor het tegengaan van sommige bijwerkingen kan een tijdelijke of definitieve stopzetting en/of verlaging van de dosering axitinib zijn vereist (zie rubriek 4.4). Als het gelijktijdig toedienen van de sterke inductor wordt gestaakt, dient onmiddellijk de dosis axitinib te worden gebruikt zoals deze was voorafgaand aan het toedienen van de sterke CYP3A4/5-inductor (zie rubriek 4.5).

Speciale patiëntgroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen aanpassing van de dosering vereist (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosering vereist (zie rubriek 5.2). Er zijn vrijwel geen gegevens beschikbaar wat betreft de behandeling met axitinib bij patiënten met een creatinineklaring van < 15 ml/min.

Leverinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosering vereist bij het toedienen van axitinib aan patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A). Een verlaging van de dosering is aanbevolen bij het toedienen van axitinib aan patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B) (bijvoorbeeld, de aanvangsdosis dient gereduceerd te worden van 5 mg tweemaal daags naar 2 mg tweemaal daags). Axitinib is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) en dient niet gebruikt te worden in deze populatie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Axitinib Accord bij kinderen en adolescenten < 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Axitinib is voor oraal gebruik. De tabletten dienen oraal ingenomen te worden tweemaal daags met tussenpauzes van ongeveer 12 uur met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2). Ze dienen geheel doorgeslikt te worden met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Specifieke veiligheidsvoorvallen dienen te worden gecontroleerd voor aanvang van, en regelmatig tijdens, de behandeling met axitinib zoals hieronder beschreven.

Gevallen van hartfalen

In klinische onderzoeken met axitinib voor de behandeling van patiënten met niercelcarcinoom (RCC) zijn gevallen van hartfalen gerapporteerd (waaronder hartfalen, congestief hartfalen, cardiopulmonaal falen, linkerventrikeldisfunctie, verminderde ejectiefractie en rechterventrikelfalen) (zie rubriek 4.8).

Tijdens de behandeling met axitinib dient regelmatig op tekenen of symptomen van hartfalen te worden gecontroleerd. De behandeling van hartfalen kan vereisen dat de axitinibtherapie tijdelijk wordt onderbroken of definitief wordt gestaakt en/of dat de dosis axitinib wordt verlaagd.

Hypertensie

In klinische onderzoeken met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC is hypertensie zeer vaak gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

In een gecontroleerd klinisch onderzoek was de mediane tijd tot optreden van hypertensie (systolische bloeddruk > 150 mm Hg of diastolische bloeddruk > 100 mm Hg) binnen de eerste maand na de start van de behandeling met axitinib en een stijging van de bloeddruk is al waargenomen na 4 dagen na het starten met axitinib.

De bloeddruk dient voor aanvang van de behandeling met axitinib onder controle te zijn. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op hypertensie en zo nodig behandeld met standaardtherapie tegen hypertensie. De dosis axitinib dient te worden verlaagd in geval van aanhoudende hypertensie ondanks het gebruik van antihypertensiva. Bij patiënten die ernstige hypertensie ontwikkelen, dient toediening van axitinib tijdelijk te worden onderbroken. Er kan opnieuw met een lagere dosis worden begonnen zodra de patiënt normotensief is. Als toediening van axitinib wordt onderbroken, dienen patiënten die antihypertensiva krijgen te worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubriek 4.2).

In het geval van ernstige of blijvende arteriële hypertensie en symptomen die wijzen op reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS) (zie hieronder) dient een diagnostische MRI ('magnetic resonance imaging') van de hersenen overwogen te worden.

Schildklierdisfunctie

In klinische onderzoeken met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC zijn gevallen van hypothyreoïdie en, in mindere mate, hyperthyreoïdie gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

De schildklierfunctie dient voor aanvang van, en regelmatig tijdens de behandeling met axitinib, te worden gecontroleerd. Hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie dient te worden behandeld volgens de standaard medische richtlijnen om een normale schildklierwerking te handhaven.

Arteriële embolische en trombotische voorvallen

In klinische onderzoeken met axitinib zijn arteriële embolische en trombotische voorvallen gerapporteerd (waaronder transiënte ischemische aanval (TIA), myocardinfarct, cerebrovasculair accident en occlusie van de retinale arterie) (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met een risico op, of met een voorgeschiedenis van, dergelijke voorvallen, dient voorzichtig met het gebruik van axitinib te worden omgegaan. Axitinib is niet onderzocht bij patiënten die de afgelopen 12 maanden een arterieel embolisch of trombotisch voorval hebben gehad.

Veneuze embolische en trombotische voorvallen

In klinische onderzoeken met axitinib zijn veneuze embolische en trombotische voorvallen gerapporteerd (waaronder longembolie, diep veneuze trombose en retinale veneuze occlusie/trombose) (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met een risico op, of met een voorgeschiedenis van, dergelijke voorvallen, dient voorzichtig met het gebruik van axitinib te worden omgegaan. Axitinib is niet onderzocht bij patiënten die de afgelopen 6 maanden een veneus embolisch of trombotisch voorval hebben gehad.

Verhoogde hemoglobine- of hematocrietwaarden

Tijdens de behandeling met axitinib kunnen verhoogde hemoglobine- of hematocrietwaarden optreden, een indicatie van een verhoging van de rode bloedcelmassa (zie rubriek 4.8, polycytemie). Een verhoogde rode bloedcelmassa kan het risico op embolische en trombotische voorvallen verhogen.

De hemoglobine- of hematocrietwaarde dient voor aanvang van, en regelmatig tijdens de behandeling met axitinib, te worden gecontroleerd. Als de hemoglobine- of hematocrietwaarde boven het normale niveau uitkomt, dient de patiënt te worden behandeld volgens de standaard medische richtlijnen om deze waarden tot een aanvaardbaar niveau te laten dalen.

Hemorragie

In klinische onderzoeken met axitinib zijn voorvallen van hemorragie gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Axitinib is niet onderzocht bij patiënten die een aantoonbaar onbehandelde hersenmetastase hebben of een recente actieve maag-darmbloeding hebben gehad. Bij deze patiënten mag geen axitinib worden toegediend. Indien bij een bloeding medisch dient te worden ingegrepen, dient de dosering axitinib tijdelijk te worden onderbroken.

Aneurysma's en arteriële dissecties

Het gebruik van remmers van de VEGF-route bij patiënten met of zonder hypertensie kan de vorming van aneurysma's en/of arteriële dissecties bevorderen. Voordat een behandeling met Axitinib Accord wordt gestart, dient dit risico zorgvuldig te worden afgewogen bij patiënten met risicofactoren zoals hypertensie of een voorgeschiedenis van aneurysma.

Maag-darmperforatie en fistelvorming

In klinische onderzoeken met axitinib zijn voorvallen van maag-darmperforatie en fistels gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

De patiënt dient regelmatig op symptomen van maag-darmperforatie of fistels gecontroleerd te worden gedurende de behandeling met axitinib.

Complicaties bij wondgenezing

Er zijn geen formele onderzoeken verricht naar het effect van axitinib op wondgenezing.

De behandeling met axitinib dient ten minste 24 uur vóór een geplande operatie te worden gestaakt. Het besluit de behandeling met axitinib na de operatie voort te zetten, dient te zijn gebaseerd op een klinisch oordeel van adequate wondgenezing.

Reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS)

In klinische onderzoeken met axitinib zijn voorvallen van RPLS gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

RPLS is een neurologische aandoening die gepaard kan gaan met hoofdpijn, insult, lethargie, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen. Er kan ook lichte tot ernstige hypertensie voorkomen. De diagnose van RPLS dient te worden gesteld met behulp van MRI. Bij patiënten met klachten of symptomen van RPLS dient de behandeling met axitinib tijdelijk of definitief te worden gestaakt. Het is niet bekend of het veilig is de behandeling met axitinib voort te zetten bij patiënten die eerder RPLS hebben gehad.

Proteïnurie

In klinische onderzoeken met axitinib is proteïnurie, waaronder die van graad 3 en 4 in ernst, gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Er dient voor aanvang van, en regelmatig tijdens, de behandeling met axitinib op proteïnurie te worden gecontroleerd. Voor patiënten die matige tot ernstige proteïnurie ontwikkelen, dient de dosering van axitinib te worden verminderd of de behandeling tijdelijk te worden onderbroken (zie rubriek 4.2). De behandeling met axitinib dient te worden gestaakt als de patiënt nefrotisch syndroom ontwikkelt.

Levergerelateerde bijwerkingen

In een gecontroleerd klinisch onderzoek met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC zijn levergerelateerde bijwerkingen gerapporteerd. De vaakst gerapporteerde levergerelateerde bijwerkingen betroffen verhogingen van alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaat-aminotransferase (ASAT) en bilirubine in het bloed (zie rubriek 4.8). Er zijn geen gelijktijdige verhogingen van ALAT (> 3 maal de bovengrens van normaal ['Upper Limit of Normal', ULN]) en bilirubine (> 2 maal ULN) waargenomen.

In een klinisch onderzoek naar de juiste dosering zijn bijkomende verhogingen van ALAT (12 maal de ULN) en bilirubine (2,3 maal de ULN), beschouwd als door geneesmiddel veroorzaakte

hepatotoxiciteit, waargenomen bij één patiënt die axitinib kreeg met een aanvangsdosis van 20 mg tweemaal daags (vier maal de aanbevolen aanvangsdosis).

De leverfunctietesten dienen voor aanvang van, en regelmatig tijdens, de behandeling met axitinib te worden gecontroleerd.

Leverinsufficiëntie

In klinische onderzoeken met axitinib was de systemische blootstelling aan axitinib circa tweemaal zo hoog bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B) vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Er wordt een dosisverlaging aanbevolen bij het toedienen van axitinib aan patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B) (zie rubriek 4.2).

Axitinib is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) en dient niet gebruikt te worden in deze populatie.

Ouderen (≥ 65 jaar) en ras

In een gecontroleerd klinisch onderzoek met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC, was 34% van de met axitinib behandelde patiënten 65 jaar of ouder. Het merendeel van de patiënten was wit (77%) of Aziatisch (21%). Hoewel een grotere gevoeligheid voor het ontwikkelen van bijwerkingen bij sommige oudere patiënten en Aziatische patiënten niet kan worden uitgesloten, werden er over het algemeen geen grote verschillen waargenomen in de veiligheid en werkzaamheid van axitinib tussen patiënten van 65 jaar of ouder en jongere patiënten, en tussen witte patiënten en patiënten van een ander ras.

Er is geen aanpassing van de dosering vereist op grond van leeftijd of ras (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Hulpstoffen

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In-vitrogegevens wijzen erop dat axitinib hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4/5 en in mindere mate door CYP1A2, CYP2C19 en uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

CYP3A4/5-remmers

Ketoconazol, een sterke remmer van CYP3A4/5, toegediend in een dosis van 400 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen, zorgde bij gezonde proefpersonen voor een tweevoudige verhoging van de gemiddelde oppervlakte onder de curve (AUC) en de C_{max} van een enkelvoudige orale dosis van 5 mg axitinib werd 1,5 maal verhoogd. Gelijktijdige toediening van axitinib met sterke CYP3A4/5-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine, erytromycine, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir en telitromycine) kan de axitinibconcentratie in het plasma verhogen. Grapefruit kan ook de axitinibconcentratie in het plasma verhogen. Keuze voor gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zonder of met een minimale CYP3A4/5-remming wordt aanbevolen. Indien een sterke CYP3A4/5-remmer gelijktijdig dient te worden toegediend, wordt een aanpassing van de dosering van axitinib aanbevolen (zie rubriek 4.2).

CYP1A2 en CYP2C19-remmers

CYP1A2 en CYP2C19 vormen secundaire ($< 10\%$) routes in het axitinibmetabolisme. Het effect van sterke remmers van deze iso-enzymen op de farmacokinetiek van axitinib is niet onderzocht.

Voorzichtigheid is geboden vanwege het risico op een verhoogde axitinibconcentratie in het plasma bij patiënten die sterke remmers van deze iso-enzymen innemen.

CYP3A4/5-inductoren

Rifampicine, een sterke inductor van CYP3A4/5, toegediend in een dosis van 600 mg eenmaal daags gedurende 9 dagen, verlaagde de gemiddelde AUC met 79% en de $C_{\max}$ met 71% van een enkelvoudige dosis van 5 mg axitinib bij gezonde proefpersonen.

Gelijktijdige toediening van axitinib met sterke CYP3A4/5-inductoren (bijv. rifampicine, dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifabutine, rifapentine, fenobarbital en *Hypericum perforatum* (sint-janskruid)) kan de axitinibconcentratie in het plasma verlagen. Keuze voor gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zonder of met een minimale CYP3A4/5-inductie wordt aanbevolen. Indien een sterke CYP3A4/5-inductor gelijktijdig dient te worden toegediend, wordt een aanpassing van de dosering van axitinib aanbevolen (zie rubriek 4.2).

In-vitro-onderzoek van CYP- en UGT-remming en -inductie

In-vitro-onderzoek wijst erop dat axitinib CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 of UGT1A1 niet remt bij therapeutische plasmaconcentraties.

In-vitro-onderzoek wijst erop dat axitinib in staat is tot remming van CYP1A2. Vandaar dat het gelijktijdig toedienen van axitinib met CYP1A2-substraten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van CYP1A2-substraten (bijv. theofylline).

In-vitro-onderzoek wijst er ook op dat axitinib in staat is tot remming van CYP2C8. Gelijktijdige toediening van axitinib met paclitaxel, een bekend CYP2C8-substraat, leidde echter niet tot verhoogde plasmaconcentraties van paclitaxel bij patiënten met gevorderde kanker, hetgeen wijst op een gebrek aan klinische CYP2C8-remming.

In-vitro-onderzoek met humane hepatocyten wees er ook op dat axitinib geen inductie veroorzaakt van CYP1A1, CYP1A2 of CYP3A4/5. Van het gelijktijdig toedienen van axitinib met CYP1A1, CYP1A2 of CYP3A4/5 wordt dan ook *in vivo* geen verlaging van de plasmaconcentratie van deze substraten verwacht.

In-vitro-onderzoek met P-glycoproteïne

In-vitro-onderzoek heeft erop gewezen dat axitinib P-glycoproteïne remt. Van axitinib wordt echter niet verwacht dat het P-glycoproteïne remt bij therapeutische plasmaconcentraties. Daarom wordt niet verwacht dat het gelijktijdig toedienen van axitinib de plasmaconcentratie van digoxine, of andere P-glycoproteïnesubstraten, *in vivo* verhoogt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van axitinib bij zwangere vrouwen. Op basis van de farmacologische eigenschappen kan axitinib schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit laten zien, waaronder misvormingen (zie rubriek 5.3). Axitinib Accord mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met axitinib noodzakelijk maakt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en tot één week na de behandeling.

Borstvoeding

Het is niet bekend of axitinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Axitinib mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Op basis van niet-klinische resultaten kan axitinib de reproductieve functie en de vruchtbaarheid bij mensen verminderen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Axitinib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aan de patiënten dient te worden uitgelegd dat zij tijdens behandeling met axitinib last kunnen krijgen van bijwerkingen zoals duizeligheid en/of vermoeidheid.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De volgende risico's, waaronder de te nemen maatregelen, worden in meer detail besproken in rubriek 4.4: gevallen van hartfalen, hypertensie, schildklierdisfunctie, arteriële trombo-embolische voorvallen, veneuze trombo-embolische voorvallen, verhoogde hemoglobine- of hematocrietwaarden, hemorragie, maag-darmperforatie en fistelvorming, complicaties bij wondgenezing, RPLS, proteïnurie en stijging van leverenzymen.

De meest voorkomende ($\geq 20\%$) bijwerkingen die zijn waargenomen na behandeling met axitinib zijn diarree, hypertensie, vermoeidheid, verminderde eetlust, misselijkheid, gewichtsverlies, dysfonie, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (hand- en voetsyndroom), hemorragie, hypothyreoïdie, braken, proteïnurie, hoest en constipatie.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

In Tabel 1 worden de bijwerkingen weergegeven die zijn gerapporteerd in een gepoolde dataset van 672 patiënten die axitinib kregen toegediend in klinische onderzoeken voor de behandeling van patiënten met RCC (zie rubriek 5.1). Tevens worden bijwerkingen vermeld die postmarketing in klinische onderzoeken werden vastgesteld.

De bijwerkingen staan vermeld per systeemorgaanklasse, frequentie categorie en aard van de ernst. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De huidige veiligheidsdatabase voor axitinib is te beperkt om zelden en zeer zelden voorkomende bijwerkingen te detecteren.

De categorieën zijn toegekend op basis van absolute frequenties in de gepoolde klinische onderzoeksgegevens. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen met dezelfde frequentie gerangschikt volgens afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die zijn gerapporteerd in RCC-onderzoeken bij patiënten die axitinib kregen toegediend (N = 672)

Systeem/orgaanklasse	Frequentiecategorie	Bijwerkingen ^a	Alle klassen ^b %	Klasse 3 ^b %	Klasse 4 ^b %
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie	6,3	1,2	0,4
		Trombocytopenie	1,6	0,1	0
		Polycytemie ^c	1,5	0,1	0
	Soms	Neutropenie	0,3	0,1	0
		Leukopenie	0,4	0	0
Endocriene aandoeningen	Zeer vaak	Hypothyreoïdie ^c	24,6	0,3	0
	Vaak	Hyperthyreoïdie ^c	1,6	0,1	0,1
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust	39,0	3,6	0,3
	Vaak	Uitdroging	6,7	3,1	0,3
		Hyperkaliëmie	2,7	1,2	0,1
		Hypercalciëmie	2,2	0,1	0,3
Zenuwstelsel aandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn	16,2	0,7	0
		Dysgeusie	11,5	0	0
	Vaak	Duizeligheid	9,1	0,6	0
	Soms	Reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom ^c	0,3	0,1	0
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Tinnitus	3,1	0	0
Hartaandoeningen	Vaak	Gevalen van hartfalen ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie ^g	51,2	22,0	1,0
		Hemorragie ^{c, d, h}	25,7	3,0	1,0
	Vaak	Veneuze embolische en trombotische voorvallen ^{c, d, i}	2,8	0,9	1,2

Systeem/orgaanklasse	Frequentiecategorie	Bijwerkingen ^a	Alle klassen ^b %	Klasse 3 ^b %	Klasse 4 ^b %
		Arteriële embolische en trombotische voorvallen ^{c, d, j}	2,8	1,2	1,3
	Niet bekend	Aneurysma's en arteriële dissecties ^d	-	-	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Dyspneu ^d	17,1	3,6	0,6
		Hoesten	20,4	0,6	0
		Dysfonie	32,7	0	0,1
	Vaak	Orofaryngeale pijn	7,4	0	0
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree	55,4	10,1	0,1
		Braken	23,7	2,7	0,1
		Misselijkheid	33,0	2,2	0,1
		Buikpijn	14,7	2,5	0,3
		Constipatie	20,2	1,0	0
		Stomatitis	15,5	1,8	0
		Dyspepsie	11,2	0,1	0
	Vaak	Bovenbuikpijn	9,4	0,9	0
		Flatulentie	4,5	0	0
		Hemorroiden	3,3	0	0
		Glossodyn timer	2,8	0	0
		Maag-darmperforatie en fistel ^{c, k}	1,9	0,9	0,3
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hyperbilirubinemie	1,3	0,1	0,1
		Cholecystitis ⁿ	1,0	0,6	0,1
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Palmoplantair erythroesthesiesyndroom (hand- en voetsyndroom)	32,1	7,6	0
		Huiduitslag	14,3	0,1	0

Systeem/orgaanklasse	Frequentiecategorie	Bijwerkingen ^a	Alle klassen ^b %	Klasse 3 ^b %	Klasse 4 ^b %
	Vaak	Droge huid	10,1	0,1	0
		Pruritus	6,0	0	0
		Erytheem	3,7	0	0
		Alopecia	5,7	0	0
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie	17,7	1,9	0,3
		Pijn in extremiteit	14,1	1,0	0,3
	Vaak	Myalgie	8,2	0,6	0,1
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Proteïnurie ^l	21,1	4,8	0,1
	Vaak	Nierfalen ^m	1,6	0,9	0,1
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	45,1	10,6	0,3
		Asthenie ^d	13,8	2,8	0,3
		Slijmvliesontsteking	13,7	1,0	0
Onderzoeken	Zeer vaak	Gewichtsverlies	32,7	4,9	0
	Vaak	Lipase verhoogd	3,7	0,7	0,7
		Alanine-aminotransferase verhoogd	6,5	1,2	0
		Amylase verhoogd	3,4	0,6	0,4
		Aspartaat-aminotransferase verhoogd	6,1	1,0	0
		Alkalische fosfatase verhoogd	4,8	0,3	0
		Creatinine verhoogd	5,7	0,4	0
		Thyroidstimulerend hormoon verhoogd	7,9	0	0

^a Bijwerkingen treden op tijdens de behandelingsperiode met een frequentie gerelateerd aan alle oorzaken.

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

^c Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' rubriek.

^d Er zijn gevallen met fatale afloop (graad 5) gerapporteerd.

^e Inclusief leuko-encefalopathie.

^f Inclusief hartfalen, congestief hartfalen, hart- en longfalen, ejectiefractie verlaagd, linkerventrikeldisfunctie en rechterventrikelfalen.

^g Inclusief versnelde hypertensie, verhoogde bloeddruk, hypertensie en hypertensieve crisis.

^h Inclusief geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd, anale hemorrhagie, arteriële bloeding, bloed in urine aanwezig, centraal zenuwstelselhemorrhagie, hersenbloeding, coagulatielijd verlengd, conjunctiva hemorrhagie, kneuzing, hemorrhagische diarree, niet-functionele baarmoederlijke bloeding, bloedneus, maagbloeding, gastro-intestinale bloeding, tandvleesbloeding, bloedbraken, bloed in feces, hematocriet verlaagd, hematoom, hematurie, hemoglobine verlaagd, haemoptysis, hemorrhagie, kransslagaderhemorrhagie, urineweghemorrhagie, hemorroïdale hemorrhagie, hemostase, verhoogde neiging tot kneuzingen, INR (internationale genormaliseerde ratio) verhoogd, lage maag-darmbloeding, melena, petechiae, farynxbloeding, protrombinetijd verlengd, longbloeding, purpura, rectale hemorrhagie, rode bloedceltelling verlaagd, nierbloeding, sclerabloeding, balzakhematokèle, milthematoom, splinterbloeding in de nagel, subarachnoïdale bloeding, tongbloeding, hoge maag-darmbloeding en vaginale bloeding.

ⁱ Inclusief Budd-Chiarisyndroom, diepveneuze trombose, vena jugularis trombose, bekkenvene trombose, longembolie, retinale vene-occlusie, retinale venetrombose, vena subclavia trombose, veneuze trombose en veneuze trombose ledemaat.

^j Inclusief acuut myocardiinfarct, embolie, myocardiinfarct, retinale arterie-occlusie en voorbijgaande ischemische aanval.

^k Maag-darmperforatie en fistel omvat de volgende voorkeurstermen: buikabces, anaal abces, anale fistel, fistel, maag-darm-anastomoselek, maag-darmperforatie, dikke darmperforatie, oesofagobronchiale fistel en peritonitis.

^l Proteïnurie omvat de volgende voorkeurstermen: eiwit in urine, eiwit in urine aanwezig en proteïnurie.

^m Inclusief acuut nierfalen.

ⁿ Cholecystitis omvat acute cholecystitis, cholecystitis, infectieuze cholecystitis

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gevallen van hartfalen (zie rubriek 4.4)

In een gecontroleerd klinisch onderzoek met axitinib (N = 359) voor de behandeling van patiënten met RCC werden bij 1,7% van de patiënten die axitinib kregen gevallen van hartfalen gerapporteerd, waaronder hartfalen (0,6%), cardiopulmonaal falen (0,6%), linkerventrikeldisfunctie (0,3%) en rechterventrikelfalen (0,3%). Hartfalen graad 4 als bijwerking werd gerapporteerd bij 0,6% van de patiënten die axitinib kregen. Fataal hartfalen werd gerapporteerd bij 0,6% van de patiënten die axitinib kregen.

In monotherapie-onderzoek met axitinib (N= 72) voor de behandeling van patiënten met RCC werden bij 1,8% van de patiënten die axitinib kregen gevallen van hartfalen gerapporteerd (waaronder hartfalen, congestief hartfalen, cardiopulmonaal falen, linkerventrikeldisfunctie, verminderde ejectiefraction en rechterventrikelfalen). Gevallen van hartfalen graad 3/4 werden bij 1,0% van de patiënten gerapporteerd en fatale gevallen van hartfalen werden gerapporteerd bij 0,3% van de patiënten die axitinib kregen.

Schildklierdisfunctie (zie rubriek 4.4)

In een gecontroleerd klinisch onderzoek met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC werd hypothyreoïdie gerapporteerd bij 20,9% van de patiënten en hyperthyreoïdie bij 1,1% van de patiënten. Verhoging van thyroïdstimulerend hormoon (TSH) werd gerapporteerd als een bijwerking bij 5,3% van de patiënten die axitinib kregen. Tijdens routinebepalingen in het laboratorium traden verhogingen op van TSH tot ≥ 10 $\mu\text{U/ml}$ bij 32,2% van de met axitinib behandelde patiënten die vóór de behandeling een TSH hadden < 5 $\mu\text{U/ml}$.

In gepoolde klinische onderzoeken met axitinib (N = 672) voor de behandeling van patiënten met RCC werd hypothyreoïdie gerapporteerd bij 24,6% van de patiënten die axitinib kregen. Hyperthyreoïdie werd gerapporteerd bij 1,6% van de patiënten die axitinib kregen.

Veneuze embolische en trombotische voorvallen (zie rubriek 4.4)

In een gecontroleerd klinisch onderzoek met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC werden veneuze embolische en trombotische bijwerkingen gerapporteerd bij 3,9% van de patiënten die

axitinib kregen, waaronder longembolie (2,2%), retinale veneuze occlusie/trombose (0,6%) en diepveneuze trombose (0,6%). Er werden veneuze embolische en trombotische bijwerkingen van graad 3/4 gerapporteerd bij 3,1% van de patiënten die axitinib kregen. Longembolie met fatale afloop werd gerapporteerd bij één patiënt (0,3%) die axitinib kreeg.

In gepoolde klinische onderzoeken met axitinib (N = 672) voor de behandeling van patiënten met RCC werden veneuze embolische en trombotische bijwerkingen gerapporteerd bij 2,8% van de patiënten die axitinib kregen. Veneuze embolische en trombotische bijwerkingen graad 3 werden gerapporteerd bij 0,9% van de patiënten. Veneuze embolische en trombotische bijwerkingen graad 4 werden gerapporteerd bij 1,2% van de patiënten. Veneuze embolische en trombotische bijwerkingen met fatale afloop werden gerapporteerd bij 0,1% van de patiënten die axitinib kregen.

Arteriële embolische en trombotische voorvallen (zie rubriek 4.4)

In een gecontroleerd klinisch onderzoek met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC werden arteriële embolische en trombotische bijwerkingen gerapporteerd bij 4,7% van de patiënten die axitinib kregen, waaronder myocardinfarct (1,4%), transiënte ischemische aanval (0,8%) en cerebrovasculair accident (0,6%). Er werden arteriële embolische en trombotische bijwerkingen van graad 3/4 gerapporteerd bij 3,3% van de patiënten die axitinib kregen. Een fataal acuut myocardinfarct en cerebrovasculair accident zijn elk gerapporteerd bij één patiënt (0,3%). In onderzoeken naar monotherapie met axitinib (N = 850) zijn arteriële embolische en trombotische bijwerkingen (waaronder transiënte ischemische aanval, myocardinfarct en cerebrovasculair accident) gerapporteerd bij 5,3% van de patiënten die axitinib kregen.

In gepoolde klinische onderzoeken met axitinib (N = 672) voor de behandeling van patiënten met RCC werden arteriële embolische en trombotische bijwerkingen gerapporteerd bij 2,8% van de patiënten die axitinib kregen. Arteriële embolische en trombotische bijwerkingen graad 3 werden gerapporteerd bij 1,2% van de patiënten. Arteriële embolische en trombotische bijwerkingen graad 4 werden gerapporteerd bij 1,3% van de patiënten. Arteriële embolische en trombotische bijwerkingen met fatale afloop werden gerapporteerd bij 0,3% van de patiënten die axitinib kregen.

Polycytemie (zie Verhoogde hemoglobine- of hematocrietwaarden in rubriek 4.4)

In een gecontroleerd klinisch onderzoek met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC werd polycytemie gerapporteerd bij 1,4% van de patiënten die axitinib kregen. Tijdens routinebepalingen in het laboratorium werden verhoogde hemoglobinewaarden boven de ULN gedetecteerd bij 9,7% van de patiënten die axitinib kregen. In vier klinische onderzoeken met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC (N = 537) werden verhoogde hemoglobinewaarden (boven de ULN) waargenomen bij 13,6% van de patiënten die axitinib kregen.

In gepoolde klinische onderzoeken met axitinib (N = 672) voor de behandeling van patiënten met RCC werd polycytemie gerapporteerd bij 1,5% van de patiënten die axitinib kregen.

Hemorragie (zie rubriek 4.4)

In een gecontroleerd klinisch onderzoek met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC waarvan patiënten met onbehandelde hersenmetastase waren uitgesloten werd hemorragie als bijwerking gerapporteerd bij 21,4% van de patiënten die axitinib kregen. De hemorragische bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met axitinib waren onder meer epistaxis (7,8%), hematurie (3,6%), haemoptysis (2,5%), rectale hemorragie (2,2%), tandvleesbloeding (1,1%), maagbloeding (0,6%), hersenbloeding (0,3%) en lage maag-darmbloeding (0,3%). Hemorragie als bijwerking van graad 3 en hoger werd gerapporteerd bij 3,1% van de patiënten die axitinib kregen (waaronder hersenbloedingen, maagbloeding, lage maag-darmbloeding en haemoptysis). Hemorragie met fatale afloop werd gerapporteerd bij één patiënt (0,3%) die axitinib kreeg (maagbloeding). In onderzoeken naar monotherapie met axitinib (N = 850) werd haemoptysis gerapporteerd bij 3,9% van de patiënten; haemoptysis van graad 3 of hoger werd gerapporteerd bij 0,5% van de patiënten.

In gepoolde klinische onderzoeken met axitinib (N = 672) voor de behandeling van patiënten met RCC werden voorvallen van hemorragie gerapporteerd bij 25,7% van de patiënten die axitinib kregen. Hemorragie graad 3 als bijwerking werd gerapporteerd bij 3% van de patiënten. Hemorragie graad 4

als bijwerking werd gerapporteerd bij 1% van de patiënten en hemorragie met fatale afloop werd gerapporteerd bij 0,4% van de patiënten die axitinib kregen.

Maag-darmperforatie en fistelvorming (zie rubriek 4.4)

In een gecontroleerd klinisch onderzoek met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC werden voorvallen van het type maag-darmperforatie gerapporteerd bij 1,7% van de patiënten die axitinib kregen, waaronder anale fistel (0,6%), fistel (0,3%) en maag-darmperforatie (0,3%). In onderzoeken naar monotherapie met axitinib (N = 850) werden voorvallen van het type maag-darmperforatie gerapporteerd bij 1,9% van de patiënten en maag-darmperforatie met fatale afloop werd gerapporteerd bij één patiënt (0,1%).

In gepoolde klinische onderzoeken met axitinib (N = 672) voor de behandeling van patiënten met RCC werden maag-darmperforatie en fistels gerapporteerd bij 1,9% van de patiënten die axitinib kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van axitinib.

In een gecontroleerd klinisch onderzoek met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC kreeg één patiënt per ongeluk een dosis van 20 mg tweemaal daags gedurende vier dagen. Deze patiënt kreeg last van duizeligheid (klasse 1).

In een klinisch onderzoek naar de juiste dosering met axitinib kregen proefpersonen die aanvangsdoses kregen van 10 mg tweemaal daags of 20 mg tweemaal daags last van bijwerkingen, waaronder hypertensie, insulten geassocieerd met hypertensie en haemoptysis met fatale afloop.

In geval van een vermoedelijke overdosering dient geen axitinib meer te worden toegediend en dient ondersteunende zorg ingesteld te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische stoffen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EK01.

Werkingsmechanisme

Axitinib is een krachtige en selectieve tyrosinekinaseremmer van de vasculaire endotheelgroeifactorreceptoren (VEGFR)-1, VEGFR-2 en VEGFR-3. Deze receptoren zijn betrokken bij de pathologische angiogenese, tumorgroei en metastatische progressie van kanker. Er is aangetoond dat axitinib de door VEGF gemedieerde proliferatie evenals de overleving van endotheelcellen krachtig kan remmen. Axitinib remde de fosforylering van VEGFR-2 in tumorvasculatuur van xenotransplantaten die het doel *in vivo* tot expressie brachten en in vele experimentele kankermodellen vertraging van de tumorgroei, regressie en remming van metastasen veroorzaakten.

Effect op QTc-interval

In een gerandomiseerd, 2-weg gekruist onderzoek, kregen 35 gezonde proefpersonen gedurende zeven dagen een enkelvoudige orale dosis axitinib (5 mg) toegediend in zowel aan- als afwezigheid van 400 mg ketoconazol. De resultaten van dit onderzoek wijzen erop dat blootstelling in plasma van axitinib tot tweemaal de verwachte therapeutische waarden na een dosis van 5 mg, geen klinisch significante verlenging van het QT-interval gaf te zien.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van axitinib werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch, fase 3-onderzoek. Patiënten (N = 723) met gevorderd RCC, van wie de ziekte progressie vertoonde tijdens of na behandeling met één eerdere systemische therapie, waaronder regimes met sunitinib, bevacizumab, temsirolimus of een cytokine, werden gerandomiseerd (1:1) en kregen axitinib (N = 361) of sorafenib (N = 362) toegediend. Het primaire eindpunt, progressievrije overleving (PFS), werd vastgesteld met behulp van een geblindeerde, onafhankelijke centrale beoordeling. Secundaire eindpunten omvatten een objectieve mate van respons (ORR) en totale overleving (OS).

Van de patiënten die aan dit onderzoek deelnamen, hadden 389 patiënten (53,8%) eerder één therapie op basis van sunitinib gekregen, 251 patiënten (34,7%) hadden eerder één therapie op basis van een cytokine gekregen (interleukine-2 of interferon-alfa), 59 patiënten (8,2%) hadden eerder één therapie op basis van bevacizumab gekregen en 24 patiënten (3,3%) hadden eerder één therapie op basis van temsirolimus gekregen. De baseline demografische kenmerken en ziektekenmerken waren voor de axitinib- en sorafenibgroep gelijk wat betreft leeftijd, geslacht, ras, performance status van ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), geografische regio en eerdere behandeling.

In de totale patiëntenpopulatie en de twee belangrijkste subgroepen (eerdere behandeling met sunitinib of een cytokine) was een statistisch significant voordeel bij axitinib ten opzichte van sorafenib voor het primaire eindpunt van PFS (zie tabel 2 en afbeeldingen 1, 2 en 3). De grootte van het mediane PFS-effect was verschillend bij de subgroepen met eerdere behandeling. Twee van de subgroepen waren te klein om betrouwbare resultaten te laten zien (eerdere temsirolimus-behandeling of eerdere bevacizumab-behandeling). Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de onderzoeksarmen voor OS in de totale populatie of in de subgroepen met eerdere behandeling.

Tabel 2. Werkzaamheidresultaten

Eindpunt/onderzoekspopulatie	axitinib	sorafenib	HR (95%-BI)	p-waarde
Totale ITT	N = 361	N = 362		
Mediane PFS ^{a,b} in maanden (95%-BI)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c
Mediane OS ^d in maanden (95%-BI)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (95%-BI)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Eerdere sunitinib behandeling	N = 194	N = 195		
Mediane PFS ^{a,b} in maanden (95%-BI)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
Mediane OS ^d in maanden (95%-BI)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (95%-BI)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	NS
Eerdere cytokine behandeling	N = 126	N = 125		
Mediane PFS ^{a,b} in maanden (95%-BI)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	<0,0001 ^h
Mediane OS ^d in maanden (95%-BI)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS

ORR ^{b,e} % (95%-BI)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43; 3,99)	0,0002 ⁱ
-------------------------------	----------------------	------------------	-----------------------------------	---------------------

BI = betrouwbaarheidsinterval, HR = Hazard ratio - risicoverhouding (axitinib/sorafenib); ITT: Intent-to-treat – voorgenomen behandelingsgroep; NE: Niet in te schatten (“not estimable”); NS: Niet statistisch significant; ORR: Objectieve mate van respons; OS: Totale overleving; PFS: Progressievrije overleving

^a Tijdsduur van randomisatie tot progressie of overlijden ongeacht de oorzaak, wat het eerst optreedt.

Afsluitingsdatum: 3 juni 2011.

^b Vastgesteld door onafhankelijke radiologische beoordeling volgens de ‘Response Evaluation Criteria in Solid Tumours’ (RECIST).

^c Eenzijdige p-waarde uit een log-ranking test van de behandeling gestratificeerd op ECOG-performance status en eerdere therapie.

^d Afsluitingsdatum 1 november 2011.

^e Afsluitingsdatum 31 augustus 2010.

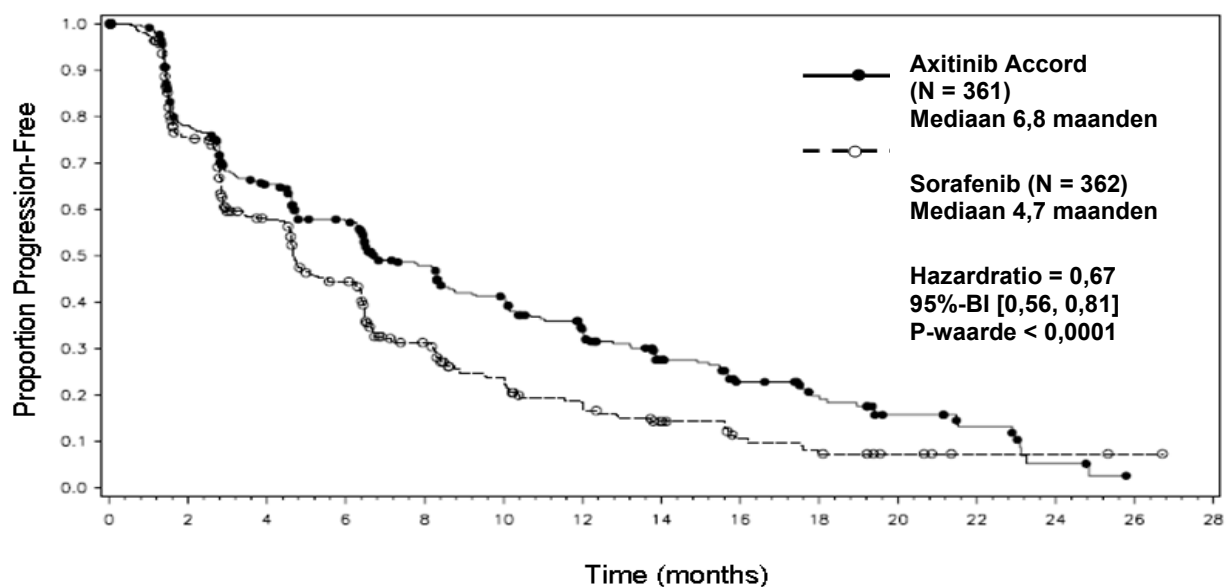
^f Risicoratio wordt gebruikt voor ORR. Een risicoratio van meer dan 1 duidt op een grotere kans op respons in de axitinib-arm; een risicoratio van minder dan 1 duidt op een grotere kans op respons in de sorafenib-arm.

^g Eenzijdige p-waarde uit de Cochran-Mantel-Haenszel-test van de behandeling gestratificeerd op ECOG-performance status en eerdere therapie.

^h Eenzijdige p-waarde uit een log-ranking test van de behandeling gestratificeerd op ECOG-performance status.

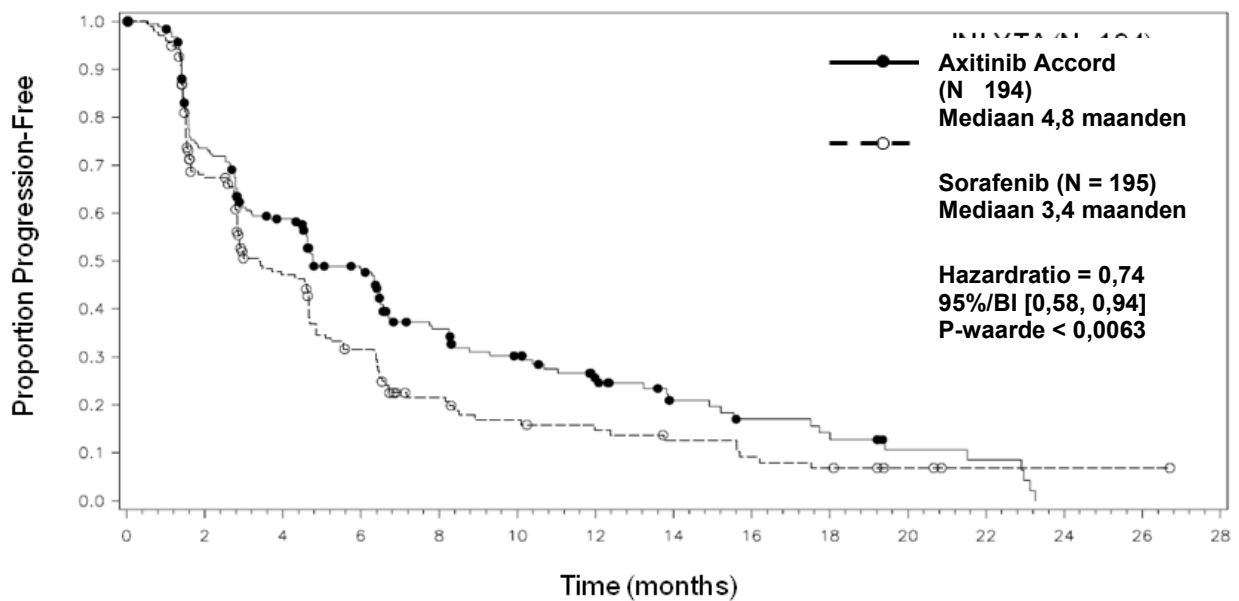
ⁱ Eenzijdige p-waarde uit de Cochran-Mantel-Haenszel-test van de behandeling gestratificeerd op ECOG-performance status.

Afbeelding 1. Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving door onafhankelijke beoordeling voor de totale populatie



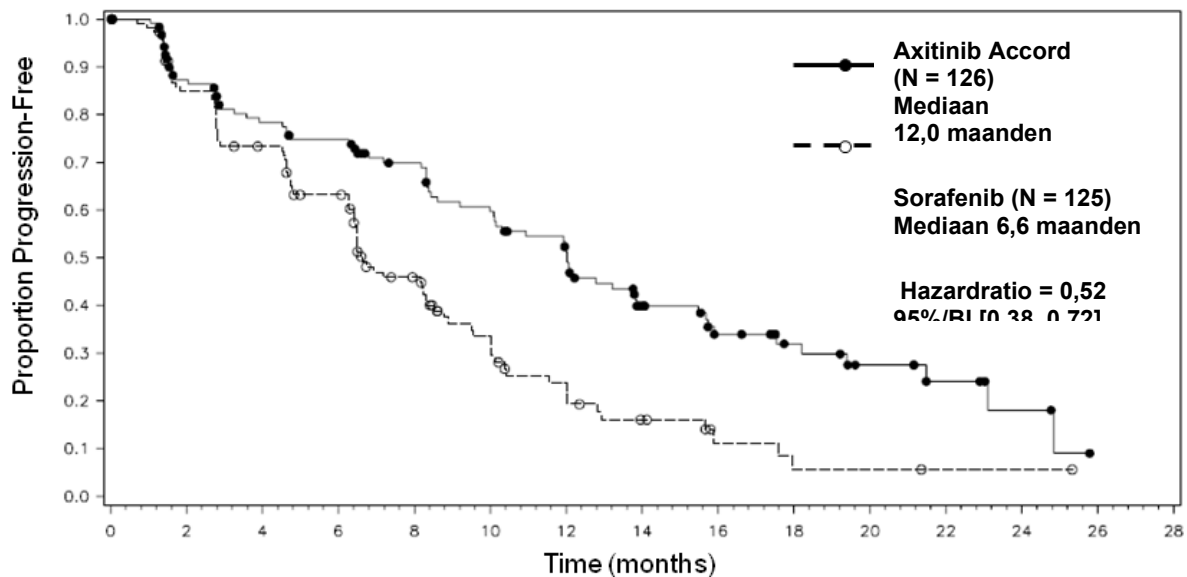
X-as: tijd (in maanden); Y-as: aandeel progressievrije overleving.

Afbeelding 2. Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving door onafhankelijke beoordeling voor de eerder met sunitinib behandelde subgroep



X-as: tijd (in maanden); Y-as: aandeel progressie-vrije overleving.

Afbeelding 3. Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving door onafhankelijke beoordeling voor de eerder met cytokine behandelde subgroep



X-as: tijd (in maanden); Y-as: aandeel progressie-vrije overleving.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met axitinib in alle subgroepen van pediatrische patiënten met nier- en nierbekkencarcinoom (met uitzondering van nefroblastoom, nefroblastomatose, 'clear cell'-sarcoom, nefroblastisch nefroom, niermergcarcinoom en rabdoïdtumor van de nier (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van tabletten axitinib is de gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid 58% in vergelijking met intraveneuze toediening. De halfwaardetijd van axitinib in plasma varieert van 2,5 tot 6,1 uur. Doseringen van 5 mg axitinib tweemaal daags leidden tot een minder dan tweevoudige accumulatie in vergelijking met enkelvoudige doseringen. Op basis van de korte halfwaardetijd van axitinib kan een steady-state worden verwacht binnen 2 tot 3 dagen na de aanvangsdosis.

Absorptie en distributie

Piekconcentraties van axitinib in plasma worden over het algemeen bereikt binnen vier uur na orale toediening van axitinib, met een mediane T_{max} die varieert van 2,5 tot 4,1 uur. Toediening van axitinib met een matig vette maaltijd leidde tot een verlaagde blootstelling van 10% in vergelijking met toediening op een nuchtere maag. Een zeer vet- en calorierijke maaltijd leidde tot een 19% hogere blootstelling in vergelijking met toediening op een nuchtere maag. Axitinib kan met of zonder voedsel worden toegediend (zie rubriek 4.2).

De gemiddelde C_{max} en AUC namen proportioneel toe met een dosisbereik van axitinib van 5 tot 10 mg. In-vitrobinding van axitinib aan humane plasma-eiwitten is > 99% met een voorkeur voor binding aan albumine en een matige binding aan α_1 -zuur glycoproteïne. Bij een dosis van 5 mg tweemaal daags na de maaltijd waren de geometrische gemiddelde piekconcentratie in het plasma en de 24-uurs AUC respectievelijk 27,8 ng/ml en 265 ng.u/ml bij patiënten met gevorderd RCC. De geometrisch gemiddelde orale klaring en het schijnbare distributievolume waren respectievelijk 38 l/u en 160 l.

Biotransformatie en eliminatie

Axitinib wordt hoofdzakelijk door CYP3A4/5 in de lever gemetaboliseerd en in mindere mate door CYP1A2, CYP2C19 en UGT1A1.

Na orale toediening van een dosis van 5 mg radioactief axitinib werd 30-60% van de radioactiviteit teruggevonden in de ontlasting en 23% in de urine. Ongewijzigd axitinib, 12% van de dosis, was het hoofdbestanddeel dat in de ontlasting werd aangetoond. In de urine werd geen ongewijzigd axitinib aangetoond. Het merendeel van de radioactiviteit in de urine bestond uit carbonzuur en sulfoxide metabolieten. In het plasma was de N-glucuronide-metabooliet het meest voorkomende radioactieve bestanddeel (50% van de aanwezige radioactiviteit). Ongewijzigde axitinib en de sulfoxide-metabooliet waren elk voor circa 20% van de aanwezige radioactiviteit verantwoordelijk.

De sulfoxide en N-glucuronide metabolieten vertonen *in vitro* een respectievelijk circa 400-voudige en 8000-voudige vermindering in sterkte tegen VEGFR-2 vergeleken met axitinib.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen, geslacht en ras

Farmacokinetische populatieanalyses van patiënten met gevorderde kanker (waaronder gevorderd RCC) en gezonde proefpersonen wijzen erop dat er geen klinisch relevante effecten zijn wegens leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, ras, nierfunctie, UGT1A1-genotype of CYP2C19-genotype.

Pediatrische patiënten

Axitinib is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Leverinsufficiëntie

In-vitro- en in-vivogegevens wijzen erop dat axitinib hoofdzakelijk door de lever wordt gemetaboliseerd.

Vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie was systemische blootstelling na een enkelvoudige dosis axitinib gelijk bij proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A) en hoger (circa tweevoudig) bij proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B). Axitinib is niet onderzocht bij proefpersonen met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-

klasse C) en dient niet gebruikt te worden in deze populatie (zie rubriek 4.2 voor aanbevelingen over aanpassing van de dosering).

Nierinsufficiëntie

Ongewijzigde axitinib wordt niet in de urine gedetecteerd.

Axitinib is niet onderzocht bij proefpersonen met nierinsufficiëntie. In klinisch onderzoek met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC werden patiënten met serumcreatinine > 1,5 maal de ULN of een berekende creatinineklaring < 60 ml/min uitgezonderd. Farmacokinetische populatieanalyses hebben aangetoond dat axitinibklaring niet was gewijzigd bij proefpersonen met nierinsufficiëntie en er geen aanpassing van de dosis axitinib is vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Ernstige gevallen van toxiciteit bij muizen en honden na herhaalde doseringen tot 9 maanden werden gevonden in het maag-darm-, hematopoëtische, reproductieve, skelet- en dentale systeem. De NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) was ongeveer gelijk aan of minder dan de verwachte humane blootstelling bij de aanbevolen klinische aanvangsdosis (op basis van AUC-waarden).

Carcinogeniteit

Er zijn geen onderzoeken naar de carcinogeniteit van axitinib uitgevoerd.

Genotoxiciteit

Axitinib was niet mutageen of clastogeen in conventionele analyses voor genotoxiciteit *in vitro*. Er werd *in vitro* een significante verhoging waargenomen van de polyploidie bij concentraties > 0,22 µg/ml. Er werd *in vivo* een verhoging gevonden van micronucleaire polychromatische erythrocyten, met een NOEL ('No Observed Effect Level') die 69 maal hoger was dan de verwachte humane blootstelling. Aangetoonde genotoxiciteit wordt niet als klinisch relevant beschouwd bij blootstellingsniveaus die bij mensen worden waargenomen.

Reproductietoxiciteit

Axitinib-gerelateerde uitkomsten in de testes en epididymis betroffen verminderd orgaangewicht, atrofie of degeneratie, verminderde aantallen geslachtscellen, hypospermie of afwijkende spermavormen en een verlaagde spermadichtheid en -telling. Deze uitkomsten werden waargenomen bij muizen bij blootstellingsniveaus die circa 12 maal hoger waren dan de verwachte humane blootstelling en bij honden bij blootstellingsniveaus die onder het voor mensen verwachte niveau lagen. Er was geen effect op het paren of vruchtbaarheid bij mannelijke muizen bij blootstellingsniveaus die circa 57 maal hoger waren dan de verwachte humane blootstelling. Uitkomsten bij vrouwelijke dieren betroffen tekenen van vertraagde geslachtsrijpheid, verminderde of afwezige corpora lutea, verlaagd gewicht van de uterus en atrofie van de uterus bij blootstellingen die ongeveer gelijk waren aan de verwachte humane blootstelling. Bij vrouwelijke muizen werden verminderde vruchtbaarheid en levensvatbaarheid van het embryo waargenomen bij alle geteste doseringen, met blootstellingsniveaus bij de laagste dosis die circa 10 maal hoger waren dan de verwachte humane blootstelling.

Aan axitinib blootgestelde zwangere muizen vertoonden een verhoogd optreden van vormen van een gespleten gehemelte en afwijkingen aan het skelet, waaronder vertraagde botvorming, bij blootstellingsniveaus die onder de verwachte humane blootstelling lagen. Er zijn geen toxiciteitsonderzoeken uitgevoerd voor de perinatale en postnatale ontwikkeling.

Resultaten van toxiciteit bij onvolwassen dieren

Er werd reversibele epifysaire dysplasie waargenomen bij muizen en honden die ten minste één maand axitinib hadden gekregen bij blootstellingsniveaus die circa 6 maal hoger waren dan de verwachte humane blootstelling. Er werd deels reversibele tandcariës waargenomen bij muizen die langer dan één maand waren behandeld bij blootstellingsniveaus die gelijk waren aan de verwachte humane blootstelling. Er zijn geen andere toxiciteiten die voor pediatrische patiënten mogelijk gevaarlijk zijn, onderzocht bij jonge dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactose

Microkristallijne cellulose (E460)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Hydroxypropylcellulose (300-600 mPa*s)

Croscarmellosextrium (E468)

Talk

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling tablet

Hypromellose 2910 (15 mPa(*s) (E464)

Lactosemonohydraat

Titaniumdioxide (E171)

Triacetine

Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 3 jaar

Flesverpakking: 2 jaar

Houdbaarheid na de eerste opening van de fles: 1 mg: 45 dagen. 3 en 5 mg: 30 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blister:

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

HDPE-fles:

Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Axitinib Accord 1 mg filmomhulde tablet

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blisterverpakking met 14 filmomhulde tabletten. Elke verpakking bevat 28 of 56 filmomhulde tabletten of geperforeerde eenheidsdosisblisters met 28 x 1 of 56 x 1 filmomhulde tabletten.

HDPE-fles met een silicagel-droogmiddel en een kinderveilige polypropyleen dop met 180 filmomhulde tabletten.

Axitinib Accord 3 mg filmomhulde tablet

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blisterverpakking met 14 filmomhulde tabletten. Elke verpakking bevat 28 of 56 filmomhulde tabletten of geperforeerde eenheidsdosisblisters met 28 x 1 of 56 x filmomhulde tabletten.

HDPE-fles met een silicagel-droogmiddel en een kinderveilige polypropyleen dop met 60 filmomhulde tabletten.

Axitinib Accord 5 mg filmomhulde tablet

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blisterverpakking met 14 filmomhulde tabletten. Elke verpakking bevat 28 of 56 filmomhulde tabletten of geperforeerde eenheidsdosisblisters met 28 x 1 of 56 x 1 filmomhulde tabletten.

HDPE-fles met een silicagel-droogmiddel en een kinderveilige polypropyleen dop met 60 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

1 mg filmomhulde tablet

EU/1/24/1847/001 28 tabletten
EU/1/24/1847/002 28 x 1 tabletten (eenheidsdosis)
EU/1/24/1847/003 56 tabletten
EU/1/24/1847/004 56 x 1 tabletten (eenheidsdosis)
EU/1/24/1847/005 180 tabletten (fles)

3 mg filmomhulde tablet

EU/1/24/1847/006 28 tabletten
EU/1/24/1847/007 28 x 1 tabletten (eenheidsdosis)
EU/1/24/1847/008 56 tabletten
EU/1/24/1847/009 56 x 1 tabletten (eenheidsdosis)
EU/1/24/1847/010 60 tabletten (fles)

5 mg filmomhulde tablet

EU/1/24/1847/011 28 tabletten
EU/1/24/1847/012 28 x 1 tabletten (eenheidsdosis)
EU/1/24/1847/013 56 tabletten
EU/1/24/1847/014 56 x 1 tabletten (eenheidsdosis)
EU/1/24/1847/015 60 tabletten (fles)

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 september 2024.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten
Oostenrijk

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR 1 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Axitinib Accord 1 mg filmomhulde tabletten
axitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg axitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet.
28 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Axitinib Accord 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR 1 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axitinib Accord 1 mg tabletten
axitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Oraal gebruik

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING (28 x 1 TABLET, 56 1 TABLET) VOOR 1 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axitinib Accord 1 mg tabletten
axitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Oraal gebruik

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS EN ETIKET VOOR HDPE-FLES VOOR 1 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axitinib Accord 1 mg filmomhulde tabletten
axitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg axitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet.
180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na de eerste opening van de fles: binnen 45 dagen gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1847/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Axitinib Accord 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR 3 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Axitinib Accord 3 mg filmomhulde tabletten
axitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg axitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet.
28 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Axitinib Accord 3 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR 3 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axitinib Accord 3 mg tabletten
axitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Oraal gebruik

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING (28 x 1 TABLET, 56 X 1 TABLET) VOOR 3 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axitinib Accord 3 mg tabletten
axitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Oraal gebruik

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS EN ETIKET VOOR HDPE-FLES VOOR 3 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axitinib Accord 3 mg filmomhulde tabletten
axitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg axitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na de eerste opening van de fles: binnen 30 dagen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/24/1847/010

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie in Braille

Axitinib Accord 3 mg

17. Uniek identificatiekenmerk – 2D Matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. Uniek identificatiekenmerk – voor mensen leesbare gegevens

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR 5 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Axitinib Accord 5 mg filmomhulde tabletten
axitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg axitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet.
28 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Axitinib Accord 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR 5 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axitinib Accord 5 mg tabletten
axitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Oraal gebruik

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING (28 x 1 TABLET, 56 x 1 TABLET) VOOR 5 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axitinib Accord 5 mg tabletten
axitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Oraal gebruik

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS EN ETIKET VOOR HDPE-FLES VOOR 5 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Axitinib Accord 5 mg filmomhulde tabletten
axitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg axitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na de eerste opening van de fles: binnen 30 dagen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1847/015

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Axitinib Accord 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Axitinib Accord 1 mg filmomhulde tabletten

Axitinib Accord 3 mg filmomhulde tabletten

Axitinib Accord 5 mg filmomhulde tabletten

axitinib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Axitinib Accord en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Axitinib Accord en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Axitinib Accord is een geneesmiddel dat de werkzame stof axitinib bevat. Axitinib vermindert de bloedtoevoer naar de tumor en vertraagt de groei van kanker.

Axitinib Accord is geïndiceerd voor de behandeling van gevorderde/verspreide nierkanker (gevorderd/ gemetastaseerd niercelcarcinoom) bij volwassenen, wanneer een ander geneesmiddel (genaamd sunitinib of een cytokine) de voortgang van de ziekte niet langer stopt.

Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over de werking van dit geneesmiddel of als u wilt weten waarom dit middel aan u is voorgeschreven.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Vraag uw arts om advies als u denkt dat u allergisch bent.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

- **Als u een hoge bloeddruk heeft.**
Axitinib Accord kan uw bloeddruk verhogen. Het is belangrijk uw bloeddruk te laten controleren voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Laat uw bloeddruk regelmatig controleren terwijl u het gebruikt.

Als u een hoge bloeddruk (hypertensie) heeft, kunt u behandeld worden met geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen. Uw arts moet ervoor zorgen dat uw bloeddruk onder controle is voordat u de behandeling met Axitinib Accord gaat starten en tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

- **Als u schildklierklachten heeft.**
Axitinib Accord kan schildklierklachten veroorzaken. Als u sneller moe wordt, het meestal kouder heeft dan anderen of als uw stem lager gaat klinken terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, vertel dit dan aan uw arts. De functie van uw schildklier moet worden gecontroleerd vóór u Axitinib Accord gebruikt en regelmatig terwijl u het gebruikt. Als uw schildklier niet voldoende schildklierhormoon produceert voorafgaand aan of tijdens de behandeling met dit geneesmiddel, moet u een behandeling krijgen met een schildklierhormoonvervanger.
- **Als u onlangs een probleem met bloedstolsel in uw aderen of slagaderen (soorten bloedvaten) heeft gehad, zoals een beroerte, hartaanval, embolie of trombose.**
Vraag onmiddellijk spoedeisende hulp en bel uw arts als u symptomen krijgt zoals pijn of druk op de borst; pijn in de armen, rug, nek of kaak; kortademigheid; een doof of zwak gevoel aan één kant van het lichaam; moeite met praten; hoofdpijn; veranderingen in het gezichtsvermogen of duizeligheid wanneer u met dit geneesmiddel wordt behandeld.
- **Als u last heeft van bloedingen.**
Axitinib Accord kan de kans op bloedingen verhogen. Vertel uw arts als u last krijgt van bloedingen, bloed of bloederig slijm ophoest terwijl u met dit geneesmiddel wordt behandeld.
- **Als u een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie) heeft of heeft gehad.**
- **Als u tijdens de behandeling met dit geneesmiddel ernstige buikpijn of maagpijn krijgt die niet verdwijnt.**
Axitinib Accord kan het risico op het ontwikkelen van een gat in de maag of darm of de vorming van fistels (abnormale kokervormige doorgang van één normale lichaamsholte naar een andere lichaamsholte of de huid) vergroten.
Vertel uw arts als u ernstige buikpijn heeft terwijl u behandeld wordt met dit geneesmiddel.
- **Als u een operatie moet ondergaan of als u een niet geheelde wond heeft.**
Uw arts moet ten minste 24 uur vóór de operatie de behandeling met Axitinib Accord stoppen, omdat het de wondgenezing kan beïnvloeden. De behandeling met dit geneesmiddel moet worden voortgezet als de wond voldoende is genezen.
- **Als u tijdens de behandeling met dit geneesmiddel klachten krijgt zoals hoofdpijn, verwardheid, epileptische aanvallen (insulten) of veranderingen in het gezichtsvermogen al dan niet gepaard gaande met hoge bloeddruk.**
Zorg dat u meteen spoedeisende hulp krijgt en bel uw arts. Dit kan een zeldzame neurologische bijwerking zijn, genaamd reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom.
- **Als u leverklachten heeft.**
Uw arts moet bloedonderzoek uitvoeren om uw leverfunctie vóór en tijdens de behandeling met Axitinib Accord te controleren.
- **Als u tijdens de behandeling met dit geneesmiddel klachten krijgt zoals overmatige vermoeidheid, zwelling van de buik, benen of enkels, kortademigheid of uitpuilende nekaderen.**
Axitinib Accord kan het risico op het ontwikkelen van gevallen van hartfalen verhogen. Uw arts moet gedurende de hele behandeling met dit geneesmiddel regelmatig controleren op tekenen of symptomen van gevallen van hartfalen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Axitinib Accord wordt niet aanbevolen voor personen jonger dan 18 jaar. Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Sommige geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op Axitinib Accord of kunnen door Axitinib Accord worden beïnvloed. Gebruikt u naast Axitinib Accord nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen (met of zonder voorschrift), vitaminen of plantaardige geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. De geneesmiddelen die in deze bijsluiters genoemd worden zijn mogelijk niet de enigen die een interactie kunnen hebben met Axitinib Accord.

De volgende geneesmiddelen kunnen de kans op bijwerkingen met Axitinib Accord verhogen:

- ketoconazol of itraconazol, gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties;
- claritromycine, erytromycine of telithromycine, antibiotica gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties;
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir of saquinavir, gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/aids;
- nefazodon, gebruikt voor de behandeling van depressie.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van Axitinib Accord verminderen:

- rifampicine, rifabutine of rifapentine, gebruikt voor de behandeling van tuberculose (TBC);
- dexamethason, een steroïde geneesmiddel voorgeschreven voor diverse aandoeningen, waaronder ernstige ziekten;
- fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital, anti-epileptica gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen of convulsies;
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een plantaardig product gebruikt voor de behandeling van depressie.

Gebruik deze geneesmiddelen **niet** tijdens de behandeling met Axitinib Accord. Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, moet u dat uw arts, apotheker of verpleegkundige vertellen. Uw arts kan de dosering van deze geneesmiddelen wijzigen, de dosering van Axitinib Accord wijzigen of u een ander geneesmiddel geven.

Axitinib Accord kan de bijwerkingen verhogen die in verband staan met theofylline, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van astma of andere longziekten.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Neem dit geneesmiddel niet in met grapefruit of grapefruitsap, omdat dit de kans op bijwerkingen kan verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Axitinib Accord kan schade toebrengen aan het ongeboren kind of een kind dat borstvoeding krijgt.
- Neem dit geneesmiddel niet in tijdens de zwangerschap. Overleg met uw arts voordat u het gaat gebruiken als u zwanger bent of zwanger kunt raken.

- Gebruik een betrouwbaar voorbehoedsmiddel terwijl u Axitinib Accord gebruikt en tot één week na de laatste dosis van dit geneesmiddel, om zwangerschap te voorkomen.
- Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Axitinib Accord. Als u borstvoeding geeft, moet uw arts met u bespreken of u moet stoppen met het geven van borstvoeding of dat u met de behandeling met Axitinib Accord moet stoppen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u duizelig en/of vermoeid wordt tijdens de behandeling met Axitinib Accord moet u extra oppassen tijdens het rijden of het bedienen van machines.

Axitinib Accord bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Axitinib Accord bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

De aanbevolen dosering is 5 mg tweemaal daags. Uw arts kan vervolgens de dosering verhogen of verlagen al naar gelang u de behandeling met Axitinib Accord verdraagt.

Slik de tabletten in hun geheel met water door, met of zonder voedsel. De volgende dosis Axitinib Accord moet na ongeveer 12 uur worden ingenomen.

Voor de hogere dosis van 7 mg zijn andere producten verkrijgbaar.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten of een hogere dosis dan nodig heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts voor advies. Laat, indien mogelijk, de arts de verpakking of deze bijsluiter zien. Misschien heeft u medische hulp nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem uw volgende dosis op het juiste tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u braakt tijdens het gebruik van dit middel

Als u braakt, moet u geen extra dosis innemen. De volgende voorgeschreven dosis moet op het gebruikelijk tijdstip ingenomen worden.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u dit geneesmiddel niet kunt innemen zoals uw arts heeft voorgeschreven of als u denkt dat u het niet meer nodig heeft, neemt u dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u last krijgt van een van de volgende ernstige bijwerkingen (zie ook rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?):

- **Gevalen van hartfalen.** Vertel het uw arts als u overmatige vermoeidheid, zwelling van de buik, benen of enkels, kortademigheid of uitpuilende nekaderen ervaart.
- **Bloedstolsels in uw aderen en slagaderen (soorten bloedvaten), zoals een beroerte, hartaanval, embolie of trombose.** Vraag onmiddellijk spoedeisende hulp en bel uw arts als u symptomen krijgt zoals pijn of druk op de borst; pijn in de armen, rug, nek of kaak; kortademigheid; een doof of zwak gevoel aan één kant van het lichaam; moeite met praten; hoofdpijn; veranderingen in het gezichtsvermogen of duizeligheid.
- **Bloedingen.** Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van deze symptomen heeft of als u een ernstige bloeding heeft tijdens de behandeling met Axitinib Accord: zwarte teerachtige ontlasting, ophoesten van bloed of bloederig slijm, of een verandering in uw geestestoestand.
- **Gat in de maag of darm of vorming van fistels (abnormale kokervormige doorgang van één normale lichaamsholte naar een andere lichaamsholte of de huid).** Vertel het uw arts als u ernstige buikpijn krijgt.
- **Sterke stijging van de bloeddruk (hypertensieve crisis).** Vertel het uw arts als u een zeer hoge bloeddruk, ernstige hoofdpijn of ernstige pijn op de borst heeft.
- **Omkeerbare zwelling van de hersenen (reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom).** Vraag onmiddellijk spoedeisende hulp en bel uw arts als u klachten krijgt zoals hoofdpijn, verwardheid, epileptische aanvallen (insulten) of veranderingen in het gezichtsvermogen al dan niet gepaard gaande met hoge bloeddruk.

Andere bijwerkingen van Axitinib Accord zijn onder andere:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Hoge bloeddruk of verhoging van de bloeddruk
- Diarree, misselijkheid of braken, buikpijn, spijsverteringsstoornis, pijnlijke mond, tong of keel, onregelmatige of moeilijke stoelgang (constipatie)
- Kortademigheid, hoesten, heesheid
- Lusteloosheid, gevoel van zwakte of vermoeidheid
- Verlaagde schildklieractiviteit (kan met bloedtesten worden aangetoond)
- Roodheid en zwelling van de handpalmen of voetzolen (hand- en voetsyndroom), huiduitslag, droge huid
- Gewrichtspijn, pijn in de handen of voeten
- Verminderde eetlust
- Eiwit in de urine (kan met urinetesten worden aangetoond)
- Gewichtsverlies
- Hoofdpijn, smaakstoornis of verlies van smaak

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Uitdroging (verlies van lichaamsvloeistoffen)
- Nierfalen
- Winderigheid, aambeien, bloedend tandvlees, rectale bloeding, een brandend of stekend gevoel in de mond
- Verhoogde schildklieractiviteit (kan met bloedtesten worden aangetoond)
- Zere keel of neus en geïrriteerde keel
- Spierpijn
- Bloedneus
- Jeuk, rode huid, haaruitval
- Oorsuizen (tinnitus)
- Verlaagd aantal rode bloedcellen (kan met bloedtesten worden aangetoond)
- Verlaagd aantal bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen stollen) (kan met bloedtesten worden aangetoond)
- Aanwezigheid van rode bloedcellen in de urine (kan met urinetesten worden aangetoond)
- Veranderingen in de hoeveelheid van diverse chemische stoffen/enzymen in het bloed (kan met bloedtesten worden aangetoond)
- Verhoogd aantal rode bloedcellen (kan met bloedtesten worden aangetoond)
- Zwelling van de buik, benen of enkels, uitpuilende nekaderen, overmatige vermoeidheid, kortademigheid (tekenen van gevallen van hartfalen)
- Fistel (abnormale kokervormige doorgang van één normale lichaamsholte naar een andere lichaamsholte of de huid)
- Duizeligheid
- Ontsteking van de galblaas

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Verlaagd aantal witte bloedcellen (kan met bloedtesten worden aangetoond)

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de blisterverpakking of de fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blister:

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

HDPE-fles:

Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van verstoring vertoont.

Flesverpakking:

Na de eerste opening van de fles:

1 mg: binnen 45 dagen gebruiken.

3 mg en 5 mg: binnen 30 dagen gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is axitinib. Axitinib Accord filmomhulde tabletten zijn er in verschillende sterktes.
Axitinib Accord 1 mg: elke tablet bevat 1 mg axitinib
Axitinib Accord 3 mg: elke tablet bevat 3 mg axitinib
Axitinib Accord 5 mg: elke tablet bevat 5 mg axitinib
- De andere stoffen in dit middel zijn lactose, microkristallijne cellulose (E460), colloïdaal watervrij siliciumdioxide, hydroxypropylcellulose (300-600 mPa*s), croscarmellose sodium (E468), talk, magnesiumstearaat (E470b), hypromellose 2910 (15 mPa*s) (E464), lactosemonohydraat, titaniumdioxide (E171), triacetine en rood ijzeroxide (E172) (zie rubriek 2 'Axitinib Accord bevat lactose').

Hoe ziet Axitinib Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Axitinib Accord 1 mg filmomhulde tabletten zijn rode, gemodificeerde capsulevormige, dubbelbolle, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de opdruk 'S14' en geen opdruk aan de andere zijde. De afmeting van de tablet is ongeveer $9,1 \pm 0,2$ mm x $4,6 \pm 0,2$ mm. Axitinib Accord 1 mg is verkrijgbaar in flessen van 180 tabletten en in blisters van 14 tabletten. Elke blisterverpakking bevat 28 of 56 tabletten, of geperforeerde eenheidsdosisblisters van 28 x 1 of 56 x 1 tabletten.

Axitinib Accord 3 mg filmomhulde tabletten zijn rode, ronde, dubbelbolle, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de opdruk 'S95' en geen opdruk aan de andere zijde. De afmeting van de tablet is ongeveer $5,3 \pm 0,3$ mm x $2,6 \pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 3 mg is verkrijgbaar in flessen van 60 tabletten en in blisterverpakkingen van 28 en 56 tabletten, of geperforeerde eenheidsdosisblisters van 28 x 1 of 56 x 1 tabletten.

Axitinib Accord 5 mg filmomhulde tabletten zijn rode, driehoekige, dubbelbolle, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de opdruk 'S15' en geen opdruk aan de andere zijde. De afmeting van de tablet is ongeveer $6,4 \pm 0,3$ mm x $6,3 \pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 5 mg is verkrijgbaar in flessen van 60 tabletten en in blisterverpakkingen van 28 en 56 tabletten, of geperforeerde eenheidsdosisblisters van 28 x 1 of 56 x 1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanje

Fabrikant

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten
Oostenrijk

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.