

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axitinib Accord 1 mg tabletki powlekane
Axitinib Accord 3 mg tabletki powlekane
Axitinib Accord 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Axitinib Accord 1 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg aksytynibu.

Axitinib Accord 3 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 3 mg aksytynibu.

Axitinib Accord 5 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg aksytynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Axitinib Accord 1 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 54,2 mg laktozy.

Axitinib Accord 3 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 32,5 mg laktozy.

Axitinib Accord 5 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 54,2 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Axitinib Accord 1 mg tabletki powlekane
Czerwone, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie zmodyfikowanej kapsułki z wytłoczonym napisem „S14” na jednej stronie i bez napisu na drugiej stronie tabletki. Wymiary tabletki to w przybliżeniu $9,1 \pm 0,2 \text{ mm} \times 4,6 \pm 0,2 \text{ mm}$.

Axitinib Accord 3 mg tabletki powlekane
Czerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „S95” na jednej stronie i bez napisu na drugiej stronie tabletki. Wymiary tabletki to w przybliżeniu $5,3 \pm 0,3 \text{ mm} \times 2,6 \pm 0,3 \text{ mm}$.

Axitinib Accord 5 mg tabletki powlekane
Czerwone, trójkątne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „S15” na jednej stronie i bez napisu na drugiej stronie tabletki. Wymiary tabletki to w przybliżeniu $6,4 \pm 0,3 \text{ mm} \times 6,3 \pm 0,3 \text{ mm}$.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Axitinib Accord jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *renal cell carcinoma*), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Axitinib Accord powinien prowadzić lekarz doświadczony w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka aksytynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo jest obserwowana korzyść kliniczna lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, których nie można opanować jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi lub poprzez dostosowanie dawki.

W przypadku wymiotów lub pominięcia dawki produktu leczniczego, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowanie dawki

Zaleca się, aby zwiększanie lub zmniejszanie dawki odbywało się na podstawie indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji.

U pacjentów tolerujących początkową dawkę aksytynibu 5 mg dwa razy na dobę, u których przez dwa kolejne tygodnie nie wystąpiły działania niepożądane > stopnia 2. (tj. nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane zgodnie z kryteriami opisującymi działania niepożądane CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 3.0) można zwiększyć dawkę produktu do 7 mg dwa razy na dobę z wyjątkiem pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi wynosi > 150/90 mmHg lub którzy otrzymują leczenie obniżające ciśnienie tętnicze krwi. Następnie, stosując te same kryteria, u pacjentów tolerujących aksytynib w dawce 7 mg dwa razy na dobę, można zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 10 mg dwa razy na dobę. Dla zwiększonej dawki 7 mg dostępne są inne produkty.

Leczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać okresowego lub stałego przerwania leczenia aksytynibem i (lub) zmniejszenia dawki produktu (patrz punkt 4.4). Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki aksytynibu, można ją zmniejszyć do 3 mg dwa razy na dobę, a następnie do 2 mg dwa razy na dobę.

Nie jest wymagane dostosowanie dawki do wieku, rasy, płci lub masy ciała pacjenta.

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4/5

Jednoczesne podawanie aksytynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4/5 może powodować zwiększenie stężeń aksytynibu w osoczu (patrz punkt 4.5). Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktu leczniczego bez wpływu hamującego lub o minimalnym potencjale hamującym CYP3A4/5.

Chociaż nie badano dostosowania dawki aksytynibu u pacjentów otrzymujących silne inhibitory CYP3A4/5, jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4/5, zaleca się zmniejszenie dawki aksytynibu do około połowy (np. początkową dawkę należy zmniejszyć z 5 mg dwa razy na dobę do 2 mg dwa razy na dobę). Leczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać okresowego lub stałego przerwania leczenia aksytynibem (patrz punkt 4.4). Jeśli

jednocześnie podawany silny inhibitor zostanie odstawiony, należy rozważyć powrót do dawki aksytynibu stosowanej przed włączeniem silnego inhibitora CYP3A4/5 (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4/5

Jednoczesne podawanie aksytynibu z silnymi induktorami CYP3A4/5 może zmniejszać stężenia aksytynibu w osoczu (patrz punkt 4.5). Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktu leczniczego bez wpływu indukcyjnego lub o minimalnym potencjale indukcyjnym CYP3A4/5.

Chociaż nie badano dostosowania dawki aksytynibu u pacjentów otrzymujących silne induktory CYP3A4/5, jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie silnego induktora CYP3A4/5, zaleca się stopniowe zwiększanie dawki aksytynibu. Zgłaszano, że maksymalna indukcja CYP3A4/5 po podaniu dużej dawki silnego induktora wystąpiła w ciągu jednego tygodnia leczenia induktorem. Jeśli dawka aksytynibu zostanie zwiększona, należy starannie monitorować pacjenta w celu wykrycia objawów toksyczności. Leczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać okresowego lub stałego przerwania leczenia aksytynibem, i (lub) zmniejszenia dawki produktu (patrz punkt 4.4). Jeśli jednocześnie podawany silny induktor zostanie odstawiony, należy jak najszybciej powrócić do dawki aksytynibu stosowanej przed włączeniem silnego induktora CYP3A4/5 (patrz punkt 4.5).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących leczenia aksytynibem pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku podawania aksytynibu pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A Childa-Pugha). Zaleca się zmniejszenie dawki podczas podawania aksytynibu pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Childa-Pugha) (np. początkową dawkę należy zmniejszyć z 5 mg dwa razy na dobę do 2 mg dwa razy na dobę). Aksytynibu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Childa-Pugha) i nie należy go stosować w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Axitinib Accord u dzieci i młodzieży < 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Aksytynib należy stosować doustnie. Tabletki należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na aksytynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia aksytynibem zgodnie z poniższymi informacjami.

Epizody niewydolności serca

W badaniach klinicznych aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym zgłaszano epizody niewydolności serca (w tym niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, niewydolność krążeniowo-oddechową, zaburzenia czynności lewej komory serca, zmniejszenie objętości wyrzutowej serca oraz zaburzenia czynności prawej komory serca) (patrz punkt 4.8).

Objawy przedmiotowe lub podmiotowe niewydolności serca należy okresowo monitorować w trakcie leczenia aksytynibem. Leczenie epizodów niewydolności serca może wymagać stałego lub okresowego przerywania leczenia aksytynibem i (lub) zmniejszenia dawki produktu.

Nadciśnienie tętnicze

W badaniach klinicznych aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, nadciśnienie tętnicze zgłaszano bardzo często (patrz punkt 4.8).

W kontrolowanym badaniu klinicznym mediana czasu wystąpienia nadciśnienia tętniczego (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi > 150 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi > 100 mmHg) przypadała na pierwszy miesiąc leczenia aksytynibem. Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi obserwowano już 4 dni od rozpoczęcia leczenia aksytynibem.

Przed rozpoczęciem podawania aksytynibu ciśnienie tętnicze krwi powinno być właściwie kontrolowane. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego i w razie potrzeby stosować standardową terapię obniżającą ciśnienie krwi. W przypadku utrzymywania się nadciśnienia tętniczego, pomimo stosowania leków przeciwnadciśnieniowych, dawkę aksytynibu należy zmniejszyć. U pacjentów, u których rozwinie się ciężkie nadciśnienie tętnicze, należy czasowo odstawić aksytynib i, gdy wartości ciśnienia tętniczego ulegną normalizacji, ponownie rozpocząć jego podawanie w mniejszej dawce. Po odstawieniu aksytynibu należy monitorować pacjentów otrzymujących leki obniżające ciśnienie krwi w celu wykrycia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2).

W przypadku ciężkiego lub utrzymującego się nadciśnienia tętniczego oraz objawów wskazujących na zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (patrz poniżej), należy rozważyć wykonanie diagnostycznego rezonansu magnetycznego mózgu.

Zaburzenia czynności tarczycy

W badaniach klinicznych aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy oraz bardzo rzadko – nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem stosowania aksytynibu i okresowo w czasie leczenia tym produktem należy monitorować czynność tarczycy. Niedoczynność lub nadczynność tarczycy należy leczyć zgodnie ze standardami praktyki klinicznej, aby utrzymać eutyreozę.

Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe

W badaniach klinicznych aksytynibu zgłaszano tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe (w tym przemijający napad niedokrwienności, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu oraz zamknięcie tętnicy siatkówki) (patrz punkt 4.8).

Aksytynib należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na ryzyko lub z dodatnim wywiadem w kierunku wyżej wymienionych chorób. Aksytynibu nie badano u pacjentów, u których tętniczy epizod zatorowy lub zakrzepowy wystąpił w ciągu poprzedzających 12 miesięcy.

Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe

W badaniach klinicznych aksytynibu zgłaszano żylne epizody zatorowe i zakrzepowe (w tym zatorowość płucną, zakrzepicę żył głębokich oraz zamknięcie i (lub) zakrzepicę żyły siatkówki) (patrz punkt 4.8).

Aksytynib należy stosować ostrożnie u pacjentów narażonych na ryzyko lub z dodatnim wywiadem

w kierunku takich epizodów. Aksytnibu nie badano u pacjentów, u których żylny epizod zatorowy lub zakrzepowy wystąpił w ciągu poprzedzających 6 miesięcy.

Zwiększenie stężenia hemoglobiny lub hematokrytu

W czasie leczenia aksytnibem może wystąpić zwiększenie stężenia hemoglobiny lub hematokrytu, odzwierciedlające zwiększenie masy krwinek czerwonych (patrz punkt 4.8, Polycytomia). Zwiększenie masy krwinek czerwonych może zwiększać ryzyko zdarzeń zatorowych i zakrzepowych.

Przed rozpoczęciem stosowania aksytnibu i okresowo w czasie podawania produktu należy monitorować stężenie hemoglobiny lub hematokryt. Jeśli stężenie hemoglobiny lub hematokryt zwiększy się powyżej prawidłowych wartości, pacjentów należy leczyć zgodnie ze standardami praktyki klinicznej, aby zmniejszyć stężenie hemoglobiny lub hematokryt do akceptowalnego poziomu.

Krwotok

W badaniach klinicznych aksytnibu zgłaszano epizody krwotoczne (patrz punkt 4.8).

Aksytnibu nie badano u pacjentów z udokumentowanymi nieleczonymi przerzutami do mózgu lub świeżym krwawieniem z przewodu pokarmowego, dlatego produktu nie należy stosować u tych pacjentów. Jeśli wystąpi krwawienie wymagające interwencji medycznej, stosowanie aksytnibu należy czasowo przerwać.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia tętniczego może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Axitinib Accord należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie tętnicze lub tętniak w wywiadzie.

Perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki

W badaniach klinicznych aksytnibu zgłaszano perforację przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki (patrz punkt 4.8).

W czasie leczenia aksytnibem należy okresowo monitorować pacjenta w celu wykrycia objawów perforacji przewodu pokarmowego lub przetoki.

Powikłania gojenia ran

Nie prowadzono formalnych badań dotyczących wpływu aksytnibu na gojenie ran.

Leczenie aksytnibem należy przerwać na co najmniej 24 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Decyzję o ponownym włączeniu aksytnibu po operacji należy podjąć na podstawie oceny klinicznej odpowiedniego gojenia rany.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)

W badaniach klinicznych aksytnibu zgłaszano przypadki PRES (patrz punkt 4.8).

PRES jest stanem neurologicznym, który może objawiać się bólem głowy, drgawkami, letargiem, splątaniem, ślepotą i innymi zaburzeniami widzenia i neurologicznymi. Może wystąpić łagodne do ciężkiego nadciśnienie tętnicze. Rozpoznanie PRES należy potwierdzić rezonansem magnetycznym. U pacjentów z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami PRES, należy czasowo lub na stałe odstawić leczenie aksytnibem. Bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii aksytnibem u pacjentów, którzy przebyli wcześniej PRES, nie jest znane.

Białkomocz

W badaniach klinicznych aksytnibu zgłaszano białkomocz, w tym stopnia 3. i 4. (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem stosowania aksytynibu i okresowo w czasie leczenia zaleca się kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje białkomocz. U pacjentów, u których rozwinie się umiarkowany lub ciężki białkomocz, należy zmniejszyć dawkę lub okresowo przerwać leczenie aksytynibem (patrz punkt 4.2). Jeśli u pacjenta rozwinie się zespół nerczycowy, aksytynib należy odstawić.

Reakcje niepożądane dotyczące wątroby

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym zgłaszano działania niepożądane dotyczące wątroby. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi dotyczącymi wątroby było zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT) oraz zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (patrz punkt 4.8). Nie obserwowano jednoczesnego zwiększenia aktywności ALAT (> 3 razy powyżej górnej granicy normy [GGN]) i bilirubiny (> 2 razy powyżej GGN).

W badaniu klinicznym, mającym na celu ustalenie dawkowania, jednoczesne zwiększenie aktywności ALAT (12 razy powyżej GGN) i bilirubiny (2,3 razy powyżej GGN), które uważa się za związane ze stosowaniem produktu toksyczne działanie na wątrobę, zaobserwowano u 1 pacjenta, który otrzymywał aksytynib w dawce początkowej 20 mg dwa razy na dobę (4 razy większą niż zalecana dawka początkowa).

Zaleca się monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem stosowania aksytynibu i okresowo w czasie leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych aksytynibu systemowa ekspozycja na aksytynib była około dwukrotnie wyższa u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Childa-Pugha), w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Zaleca się zmniejszenie dawki produktu podczas podawania aksytynibu pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Childa-Pugha) (patrz punkt 4.2).

Aksytynibu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Childa-Pugha) i nie należy go stosować w tej populacji pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz rasa

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, 34% pacjentów leczonych aksytynibem było w wieku ≥ 65 lat. Większość pacjentów należała do rasy kaukaskiej (77%) lub azjatyckiej (21%). Chociaż nie można wykluczyć większej podatności na rozwój działań niepożądanych u niektórych pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów rasy azjatyckiej, generalnie nie zaobserwowano zasadniczych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności aksytynibu pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat a osobami młodszymi, oraz pomiędzy pacjentami rasy kaukaskiej a pacjentami innych ras.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów ze względu na wiek lub rasę (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Substancje pomocnicze

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekana, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z danych *in vitro* wynika, że aksytynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5 oraz w mniejszym stopniu przez CYP1A2, CYP2C19 i transferazę urydyno-difosfo-glukuronową (UGT) 1A1.

Inhibitory CYP3A4/5

Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4/5, podawany w dawce 400 mg raz na dobę przez 7 dni, zwiększał średnie pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) 2-krotnie, a C_{max} 1,5-krotnie, po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 5 mg aksytynibu.

Jednoczesne podawanie aksytynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4/5 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, erytromycyną, atazanawirem, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem i telitromycyną) może zwiększać stężenia aksytynibu w osoczu. Grejpfrut może także zwiększać stężenia aksytynibu w osoczu. Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktów bez wpływu hamującego lub o minimalnym potencjale hamującym CYP3A4/5. Jeśli konieczne jest jednoczesne podanie silnego inhibitora CYP3A4/5, zaleca się dostosowanie dawki aksytynibu (patrz punkt 4.2).

Inhibitory CYP1A2 i CYP2C19

CYP1A2 i CYP2C19 odpowiadają za poboczne szlaki metabolizmu aksytynibu (< 10%).

Nie badano wpływu silnych inhibitorów tych izoenzymów na farmakokinetykę aksytynibu.

U pacjentów przyjmujących silne inhibitory tych izoenzymów należy zachować ostrożność z powodu ryzyka wzrostu stężeń aksytynibu w osoczu.

Induktory CYP3A4/5

Ryfampicyna, silny induktor CYP3A4/5, podawana w dawce 600 mg raz na dobę przez 9 dni, zmniejszała średnie AUC o 79%, a C_{max} o 71% po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 5 mg aksytynibu.

Jednoczesne podawanie aksytynibu z silnymi induktorami CYP3A4/5 (np. ryfampicyną, deksametazonem, fenytoiną, karbamazepiną, ryfabutyną, ryfapentyną, fenobarbitem oraz dziurawcem zwyczajnym *Hypericum perforatum*) może zmniejszać stężenia aksytynibu w osoczu. Do leczenia skojarzonego zaleca się wybranie produktów bez wpływu indukującego lub o minimalnym potencjale indukującym CYP3A4/5. Jeśli konieczne jest jednoczesne podanie silnego induktora CYP3A4/5, zaleca się dostosowanie dawki aksytynibu (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* inhibicji i indukcji CYP i UGT

Badania *in vitro* wskazywały, że aksytynib nie hamuje CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 lub UGT1A1 przy stężeniach terapeutycznych w osoczu.

Badania *in vitro* wskazywały, że aksytynib może potencjalnie hamować CYP1A2. Dlatego jednoczesne podawanie aksytynibu z substratami CYP1A2 może powodować wzrost stężeń substratów CYP1A2 w osoczu (np. teofiliny).

Badania *in vitro* wskazywały także, że aksytynib może potencjalnie hamować CYP2C8. Jednakże, jednoczesne podawanie aksytynibu z paklitakselem, znanym substratem CYP2C8, nie powoduje zwiększenia stężeń paklitakselu w osoczu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, co wskazuje na brak klinicznego hamowania CYP2C8.

Badania *in vitro* w ludzkich hepatocytach wskazywały także, że aksytynib nie indukuje CYP1A1, CYP1A2 lub CYP3A4/5. Dlatego nie oczekuje się, że jednoczesne stosowanie aksytynibu będzie zmniejszać stężenia w osoczu jednocześnie podawanych substratów CYP1A1, CYP1A2 lub CYP3A4/5 *in vivo*.

Badania *in vitro* z glikoproteiną-P

Badania *in vitro* wskazywały, że aktytynib hamuje glikoproteinę-P. Jednakże, nie oczekuje się, że aktytynib będzie hamował glikoproteinę-P przy terapeutycznych stężeniach w osoczu. Dlatego nie oczekuje się, że jednocześnie stosowanie aktytynibu będzie zwiększać w osoczu stężenia digoksyny lub innych substratów glikoproteiny-P *in vivo*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania aktytynibu u kobiet w ciąży. Biorąc pod uwagę farmakologiczne właściwości aktytynibu, produkt ten może uszkadzać płód, jeśli jest podawany kobiecie w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym na powstawanie wad płodu (patrz punkt 5.3). Aktytynibu nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tego produktu leczniczego.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia i przez okres do 1 tygodnia po zakończeniu leczenia aktytynibem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aktytynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią dziecka. Aktytynibu nie należy stosować w czasie karmienia piersią.

Płodność

Na podstawie wyników badań nieklinicznych stwierdzono, że aktytynib może potencjalnie upośledzać funkcje rozrodcze i płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Aktytynib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia aktytynibem mogą wystąpić zawroty głowy i (lub) zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Następujące zagrożenia wraz z odpowiednimi działaniami, jakie należy podjąć, omówiono szczegółowo w punkcie 4.4: epizody niewydolności serca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności tarczycy, tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe, żylne epizody zakrzepowo-zatorowe, zwiększenie stężenia hemoglobiny lub hematokrytu, krwotok, perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki, powikłania gojenia ran, zespół PRES, białkomocz i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Najczęstsze działania niepożądane ($\geq 20\%$) obserwowane po leczeniu aktytynibem to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, nudności, zmniejszenie masy ciała, dysfonia, erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręką-stopą), krwotok, niedoczynność tarczycy, wymioty, białkomocz, kaszel i zaparcia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłaszane w połączonej grupie 672 pacjentów, którzy otrzymywali aktytynib w badaniach klinicznych, dotyczących leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (patrz punkt 5.1). Uwzględniono także działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów, kategorii częstości i stopnia ciężkości. Kategorie częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Dotychczasowa baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania aktytynibu jest za

mała, aby wykryć działania niepożądane występujące rzadko i bardzo rzadko.

Kategorie przypisano na podstawie bezwzględnych częstości danych z połączonych badań klinicznych. W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane występujące z taką samą częstością są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach RCC u pacjentów otrzymujących aksytynib (N = 672)

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane ^a	Wszystkich stopni ^b %	Stopnia 3. ^b %	Stopnia 4. ^b %
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość	6,3	1,2	0,4
		Małopłytkowość	1,6	0,1	0
		Polycytemia ^c	1,5	0,1	0
	Niezbyst często	Neutropenia	0,3	0,1	0
		Leukopenia	0,4	0	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	Niedoczynność tarczycy ^c	24,6	0,3	0
	Często	Nadczynność tarczycy ^c	1,6	0,1	0,1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu	39,0	3,6	0,3
	Często	Odwodnienie	6,7	3,1	0,3
		Hiperkaliemia	2,7	1,2	0,1
		Hiperkalcemia	2,2	0,1	0,3
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy	16,2	0,7	0
		Zaburzenia smaku	11,5	0	0
	Często	Zawroty głowy	9,1	0,6	0
	Niezbyst często	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii ^e	0,3	0,1	0
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne	3,1	0	0
Zaburzenia serca	Często	Epizody niewydolności serca ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze ^g	51,2	22,0	1,0
		Krwotok ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Często	Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2
		Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
	Częstość nieznana	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy ^d	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność ^d	17,1	3,6	0,6
		Kaszel	20,4	0,6	0
		Dysfonia	32,7	0	0,1
	Często	Ból jamy ustnej i gardła	7,4	0	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	55,4	10,1	0,1
		Wymioty	23,7	2,7	0,1
		Nudności	33,0	2,2	0,1

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane ^a	Wszystkich stopni ^b %	Stopnia 3. ^b %	Stopnia 4. ^b %
		Ból brzucha	14,7	2,5	0,3
		Zaparcia	20,2	1,0	0
		Zapalenie jamy ustnej	15,5	1,8	0
		Dyspepsja	11,2	0,1	0
	Często	Ból w nadbrzuszu	9,4	0,9	0
		Wzdęcie	4,5	0	0
		Guzki krwawnicze	3,3	0	0
		Ból języka	2,8	0	0
		Perforacja przewodu pokarmowego i przetoka ^{c,k}	1,9	0,9	0,3
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia	1,3	0,1	0,1
		Zapalenie pęcherzyka żółciowego ⁿ	1,0	0,6	0,1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą)	32,1	7,6	0
		Wysypka	14,3	0,1	0
		Suchość skóry	10,1	0,1	0
	Często	Świąd	6,0	0	0
		Rumień	3,7	0	0
		Łysienie	5,7	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	17,7	1,9	0,3
		Ból w kończynie	14,1	1,0	0,3
	Często	Ból mięśni	8,2	0,6	0,1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Białkomocz ^l	21,1	4,8	0,1
	Często	Niewydolność nerek ^m	1,6	0,9	0,1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie	45,1	10,6	0,3
		Astenia	13,8	2,8	0,3
		Zapalenie błon śluzowych	13,7	1,0	0
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała	32,7	4,9	0
	Często	Zwiększenie stężenia lipazy	3,7	0,7	0,7
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	6,5	1,2	0
		Zwiększenie stężenia amylazy	3,4	0,6	0,4
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej	6,1	1,0	0
		Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej	4,8	0,3	0
		Zwiększenie stężenia kreatyniny	5,7	0,4	0
		Zwiększenie stężenia TSH	7,9	0	0

^a Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z częstością wszystkich zdarzeń danego rodzaju występujących w trakcie leczenia, niezależnie od przyczyny.

^b Kryteria opisujące działania niepożądane *National Cancer Institute*, wersja 3.0.

^c Patrz punkt: Opis wybranych działań niepożądanych.

^d Zgłaszano przypadki zgonów (stopień 5).

^e W tym leukoencefalopatia.

^f W tym niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, niewydolność sercowo-płucna, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, dysfunkcja lewej komory i niewydolność prawokomorowa.

^g W tym nadciśnienie przyspieszone, zwiększone ciśnienie krwi, nadciśnienie tętnicze i przełom nadciśnieniowy.

^h W tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, krwawienie z odbytu, krwotok tętniczy, obecność krwi w moczu, krwotok w ośrodkowym układzie nerwowym, krwotok mózgowy, wydłużenie czasu krzepnięcia, krwotok spojówkowy, stłuczenie, biegunka krwotoczna, nieprawidłowe krwawienie z macicy, krwawienie z nosa, krwotok z żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawienie z dziąseł, wymioty krwiste, stolce krwiste, zmniejszenie hematokrytu, krwiak, krwimocz, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, krwioplucie, krwotok, krwotok z tętnicy wieńcowej, krwotok z dróg moczowych, krwotok z guzków krwawniczych, hemostaza, zwiększona tendencja do powstawania zasinień, wydłużenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, smoliste stolce, wybroczyny, krwotok z gardła, wydłużenie czasu protrombinowego, krwotok płucny, plamica, krwotok z odbytnicy, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, krwotok z nerki, krwotok z twardówki, krwiak moszny, krwiak śledziony, krwawienie druzgowe, krwotok podpajęczynówkowy, krwotok z języka, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego i krwotok z pochwy.

ⁱ W tym zespół Budda-Chiariego, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żyły szyjnej, zakrzepica żył miednicy, zatorowość płucna, zamknięcie żyły siatkówki, zakrzepica żyły siatkówki, zakrzepica żyły podobojczykowej, zakrzepica żylna i zakrzepica żylna w obrębie kończyny.

^j W tym świeży zawał mięśnia sercowego, zatorowość, zawał mięśnia sercowego, zamknięcie tętnicy siatkówki i przemijający napad niedokrwienności.

^k Perforacja przewodu pokarmowego i przetoka obejmuje następujące preferowane określenia: ropień brzuszny, ropień odbytu, przetoka odbytu, przetoka, nieszczelność zespolenia przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego, perforacja jelita grubego, przetoka przełykowo-oskrzelowa i zapalenie otrzewnej.

^l Białkomocz obejmuje następujące preferowane określenia: białko w moczu, obecność białka w moczu i białkomocz.

^m W tym ostra niewydolność nerek.

ⁿ Zapalenie pęcherzyka żółciowego obejmuje ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie pęcherzyka żółciowego, infekcyjne zapalenie pęcherzyka żółciowego.

Opis wybranych działań niepożądanych

Epizody niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu (N = 359) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym epizody niewydolności serca zgłaszano u 1,7% pacjentów otrzymujących aksytynib, w tym niewydolność serca (0,6%), niewydolność krążeniowo-oddechową (0,6%), zaburzenia czynności lewej komory serca (0,3%) oraz zaburzenia czynności prawej komory serca (0,3%). Działania niepożądane stopnia 4. związane z niewydolnością serca zgłaszano u 0,6% pacjentów otrzymujących aksytynib. Niewydolność serca prowadzącą do zgonu zgłaszano u 0,6% pacjentów otrzymujących aksytynib.

W badaniach aksytynibu stosowanego w monoterapii (N = 672) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym epizody niewydolności serca (w tym niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, niewydolność krążeniowo-oddechową, zaburzenia czynności lewej komory serca, zmniejszenie objętości wyrzutowej serca oraz zaburzenia czynności prawej komory serca) zgłaszano u 1,8% pacjentów otrzymujących aksytynib. Działania niepożądane stopnia 3./4. związane z niewydolnością serca zgłaszano u 1,0% pacjentów, a niewydolność serca prowadzącą do zgonu zgłaszano u 0,3% pacjentów otrzymujących aksytynib.

Zaburzenia czynności tarczycy (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, niedoczynność tarczycy zgłaszano u 20,9% pacjentów, a nadczynność tarczycy u 1,1% pacjentów. Zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę (ang. *thyroid stimulating hormone*, TSH) zgłoszono jako działanie niepożądane u 5,3% pacjentów otrzymujących

aksytynib. W czasie rutynowych badań laboratoryjnych stwierdzono, że u pacjentów z TSH < 5 µU/ml przed leczeniem nastąpiło zwiększenie stężenia TSH do ≥ 10 µU/ml u 32,2% pacjentów otrzymujących aksytynib.

W połączonych badaniach klinicznych aksytynibu (N = 672) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, niedoczynność tarczycy zgłoszono u 24,6% pacjentów otrzymujących aksytynib. Nadczynność tarczycy zgłoszono u 1,6% pacjentów otrzymujących aksytynib.

Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, żylne zatorowe i zakrzepowe działania niepożądane zgłoszono u 3,9% pacjentów otrzymujących aksytynib, w tym zatorowość płucną (2,2%), zamknięcie i (lub) zakrzepicę żył siatkówki (0,6%) i zakrzepicę żył głębokich (0,6%). Zatorowe i zakrzepowe działania niepożądane stopnia 3./4. zgłaszano u 3,1% pacjentów otrzymujących aksytynib. U jednego pacjenta (0,3%) otrzymującego aksytynib zgłoszono zatorowość płucną prowadzącą do zgonu.

W połączonych badaniach klinicznych aksytynibu (N = 672) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, żylne epizody zatorowe i zakrzepowe zgłoszono u 2,8% pacjentów otrzymujących aksytynib. Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe stopnia 3. zgłoszono u 0,9% pacjentów. Żylne epizody zatorowe i zakrzepowe stopnia 4. zgłoszono u 1,2% pacjentów. Zakończone zgonem żylne epizody zatorowe i zakrzepowe zgłoszono u 0,1% pacjentów otrzymujących aksytynib.

Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, tętnicze zatorowe i zakrzepowe działania niepożądane zgłoszono u 4,7% pacjentów otrzymujących aksytynib, w tym zawał mięśnia sercowego (1,4%), przemijający napad niedokrwieny (0,8%) i udar naczyniowy mózgu (0,6%). Tętnicze zatorowe i zakrzepowe działania niepożądane stopnia 3./4. zgłoszono u 3,3% pacjentów otrzymujących aksytynib. Zgłoszono po jednym przypadku (0,3%) ostrego zawału serca prowadzącego do zgonu i udaru naczyniowego mózgu prowadzącego do zgonu u pacjentów przyjmujących aksytynib. W badaniach aksytynibu stosowanego w monoterapii (N = 850), działania niepożądane w postaci tętnicznych epizodów zatorowych i zakrzepowych (w tym przemijający napad niedokrwieny, zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu) zgłoszono u 5,3% pacjentów otrzymujących aksytynib.

W połączonych badaniach klinicznych aksytynibu (N = 672) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe zgłoszono u 2,8% pacjentów otrzymujących aksytynib. Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe stopnia 3. zgłoszono u 1,2% pacjentów. Tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe stopnia 4. zgłoszono u 1,3% pacjentów. Zakończone zgonem tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe zgłoszono u 0,3% pacjentów otrzymujących aksytynib.

Policytemia (patrz „Zwiększenie stężenia hemoglobiny lub hematokrytu” w punkcie 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, policytemię zgłoszono u 1,4% pacjentów otrzymujących aksytynib. W rutynowych badaniach laboratoryjnych zwiększenie stężenia hemoglobiny powyżej górnej granicy normy stwierdzono u 9,7% pacjentów otrzymujących aksytynib. W czterech badaniach klinicznych aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (N = 537), zwiększenie stężenia hemoglobiny powyżej GGN stwierdzono u 13,6% pacjentów otrzymujących aksytynib.

W połączonych badaniach klinicznych aksytynibu (N = 672) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, policytemię zgłoszono u 1,5% pacjentów otrzymujących aksytynib.

Krwotok (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, z którego wyłączono pacjentów z nieleczonymi przerzutami do mózgu, działania niepożądane w postaci krwotoku zgłoszono u 21,4% pacjentów otrzymujących aksytynib. Do krwotocznych działań niepożądanych u pacjentów leczonych aksytynibem należały: krwawienie

z nosa (7,8%), krwimocz (3,6%), krwioplucie (2,5%), krwotok z odbytu (2,2%), krwawienie z dziąseł (1,1%), krwotok z żołądka (0,6%), krwotok mózgowy (0,3%) oraz krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (0,3%). Krwotoczne działania niepożądane stopnia ≥ 3 . zgłoszono u 3,1% pacjentów otrzymujących aksytynib (w tym krwotok mózgowy, krwotok z żołądka, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i krwioplucie). U jednego pacjenta (0,3%) otrzymującego aksytynib zgłoszono krwotok o przebiegu śmiertelnym (krwotok z żołądka). W badaniach aksytynibu w monoterapii (N = 850), krwioplucie zgłoszono u 3,9% pacjentów; krwioplucie stopnia ≥ 3 . zgłoszono u 0,5% pacjentów.

W połączonych badaniach klinicznych aksytynibu (N = 672) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, epizody krwotoczne zgłoszono u 25,7% pacjentów otrzymujących aksytynib. Działania niepożądane w postaci krwotoku stopnia 3. zgłoszono u 3% pacjentów. Działania niepożądane w postaci krwotoku stopnia 4. zgłoszono u 1% pacjentów, a krwotok zakończony zgonem zgłoszono u 0,4% pacjentów otrzymujących aksytynib.

Perforacja przewodu pokarmowego oraz powstawanie przetoki (patrz punkt 4.4)

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, zdarzenia typu perforacji przewodu pokarmowego zgłoszono u 1,7% pacjentów otrzymujących aksytynib (w tym przetoka odbytu (0,6%), przetoka (0,3%) i perforacja przewodu pokarmowego (0,3%)). W badaniach aksytynibu w monoterapii (N = 850), zdarzenia typu perforacji przewodu pokarmowego zgłaszano u 1,9% pacjentów, a perforację przewodu pokarmowego o przebiegu śmiertelnym zgłoszono u jednego pacjenta (0,1%).

W połączonych badaniach klinicznych aksytynibu (N = 672) w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, perforację przewodu pokarmowego oraz przetokę zgłoszono u 1,9% pacjentów otrzymujących aksytynib.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania aksytynibu.

W kontrolowanym badaniu klinicznym aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, jednemu pacjentowi podano w niezamierzony sposób dawkę 20 mg dwa razy na dobę przez 4 dni; wystąpiły u niego zawroty głowy (stopnia 1.).

W badaniu klinicznym, dotyczącym ustalenia dawkowania aksytynibu, u osób, które otrzymywały początkowe dawki 10 mg dwa razy na dobę lub 20 mg dwa razy na dobę, wystąpiły działania niepożądane, które obejmowały nadciśnienie tętnicze, drgawki związane z nadciśnieniem tętniczym oraz prowadzące do zgonu krwioplucie.

W przypadku podejrzewania przedawkowania, należy odstawić aksytynib i zastosować leczenie zachowawcze.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC:

Mechanizm działania

Aksytynib jest silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów czynnika wzrostu śródbłónka naczyń VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. Uważa się, że receptory te biorą udział w procesie patologicznej angiogenezy, wzrostu guza i powstawania przerzutów. Wykazano, że aksytynib silnie hamuje proliferację i przeżycie komórek śródbłónka, zależne od VEGF. W naczyniach krwionośnych obcogatunkowo przeszczepionego guza aksytynib hamuje fosforylację VEGFR-2, który ulega ekspresji w miejscu docelowym *in vivo*, oraz powoduje opóźnienie wzrostu guza, regresję i hamowanie przerzutów w wielu eksperymentalnych modelach guzów nowotworowych.

Wpływ na odstęp QTc

W randomizowanym, podwójnie skrzyżowanym badaniu, 35 zdrowym ochotnikom podawano doustnie pojedynczą dawkę aksytynibu (5 mg) bez lub wraz z 400 mg ketokonazolu przez 7 dni. Wyniki tego badania pokazały, że ekspozycja aksytynibu w osoczu do dwóch razy większa niż stężenia terapeutyczne spodziewane po podaniu dawki 5 mg, nie powodowała klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność aksytynibu oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu 3. fazy prowadzonym metodą otwartej próby. Pacjentów (N = 723) z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia lub po uprzednim leczeniu systemową terapią, w tym schematami zawierającymi sunitynib, bewacyzumab, temsyrolimus lub cytokinę, zrandomizowano (1:1) do grup otrzymujących aksytynib (N = 361) lub sorafenib (N = 362). Pierwszorzędowy punkt końcowy, przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), oceniano w głównej, niezależnej, zaślepionej analizie. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały obiektywny współczynnik odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) i przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).

W grupie pacjentów włączonych do tego badania, 389 (53,8%) otrzymywało wcześniej jedną terapię zawierającą sunitynib, 251 pacjentów (34,7%) – jedną terapię zawierającą cytokinę (interleukinę-2 lub interferon alfa), 59 pacjentów (8,2%) – jedną terapię zawierającą bewacyzumab, a 24 pacjentów (3,3%) – jedną terapię zawierającą temsyrolimus. Wyjściowe dane demograficzne oraz charakterystyka choroby były podobne pomiędzy grupami otrzymującymi aksytynib i sorafenib w odniesieniu do wieku, płci, rasy, stanu wydolności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), regionu geograficznego oraz uprzednio stosowanego leczenia.

W całkowitej populacji pacjentów oraz w dwóch głównych podgrupach (wcześniejsze leczenie sunitynibem i wcześniejsze leczenie cytokiną) stwierdzono statystycznie znaczącą korzyść po stosowaniu aksytynibu w porównaniu z sorafenibem w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, którym było PFS (patrz tabela 2 oraz wykres 1, 2 i 3). Wielkość wpływu na PFS (mediana) była różna w zależności od podgrupy uprzedniego leczenia. Dwie z podgrup były za małe, żeby podać wiarygodne wyniki (wcześniejsze leczenie temsyrolimusem i wcześniejsze leczenie bewacyzumabem). Nie stwierdzono statystycznie znaczącej różnicy pomiędzy ramionami badania odnośnie OS w całkowitej populacji pacjentów oraz w podgrupach wcześniejszego leczenia.

Tabela 2. Wyniki dotyczące skuteczności

Punkt końcowy / badana populacja	aksytynib	sorafenib	HR (95% CI)	wartość <i>p</i>
Całkowita ITT	N = 361	N = 362		
PFS ^{a,b} mediana, miesiące (95% CI)	6,8 (6,4, 8,3)	4,7 (4,6, 6,3)	0,67 (0,56, 0,81)	<0,0001 ^c
OS ^d mediana, miesiące (95% CI)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (95% CI)	19,4 (15,4, 23,9)	9,4 (6,6, 12,9)	2,06 ^f (1,41, 3,00)	0,0001 ^g
Podgrupa wcześniej leczona sunitynibem	N = 194	N = 195		
PFS ^{a,b} mediana, miesiące (95% CI)	4,8 (4,5, 6,4)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,58, 0,94)	0,0063 ^h
OS ^d mediana, miesiące (95% CI)	15,2 (12,8, 18,3)	16,5 (13,7, 19,2)	1,00 (0,78, 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (95% CI)	11,3 (7,2, 16,7)	7,7 (4,4, 12,4)	1,48 ^f (0,79, 2,75)	NS
Podgrupa wcześniej leczona cytokiną	N = 126	N = 125		
PFS ^{a,b} mediana, miesiące (95% CI)	12,1 (10,1, 13,9)	6,5 (6,4, 8,3)	0,52 (0,38, 0,72)	<0,0001 ^h
OS ^d mediana, miesiące (95% CI)	29,4 (24,5, NE)	27,8 (23,1, 34,5)	0,81 (0,56, 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (95% CI)	32,5 (24,5, 41,5)	13,6 (8,1, 20,9)	2,39 ^f (1,43-3,99)	0,0002 ⁱ

CI = *confidence interval* (przedział ufności); HR = *hazard ratio* [aksytynib/sorafenib] (współczynnik ryzyka); ITT: *intent-to-treat* (z intencją leczenia); NE = *not estimable* (niemożliwe do oszacowania); NS = *not statistically significant* (nieznamiennie statystycznie); ORR = *objective response rate* (współczynnik obiektywnej odpowiedzi); OS = *overall survival* (przeżycie całkowite); PFS = *progression-free survival* (przeżycie bez progresji choroby)

^a czas od randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek powodu, którekolwiek wystąpi pierwsze.
Data zakończenia gromadzenia danych: 3 czerwca 2011.

^b oceniane w niezależnej analizie radiologicznej, według RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)

^c jednostronna wartość *p* w teście log-rank leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG i uprzedniej terapii

^d data zakończenia gromadzenia danych: 1 listopada 2011

^e data zakończenia gromadzenia danych: 31 sierpnia 2010

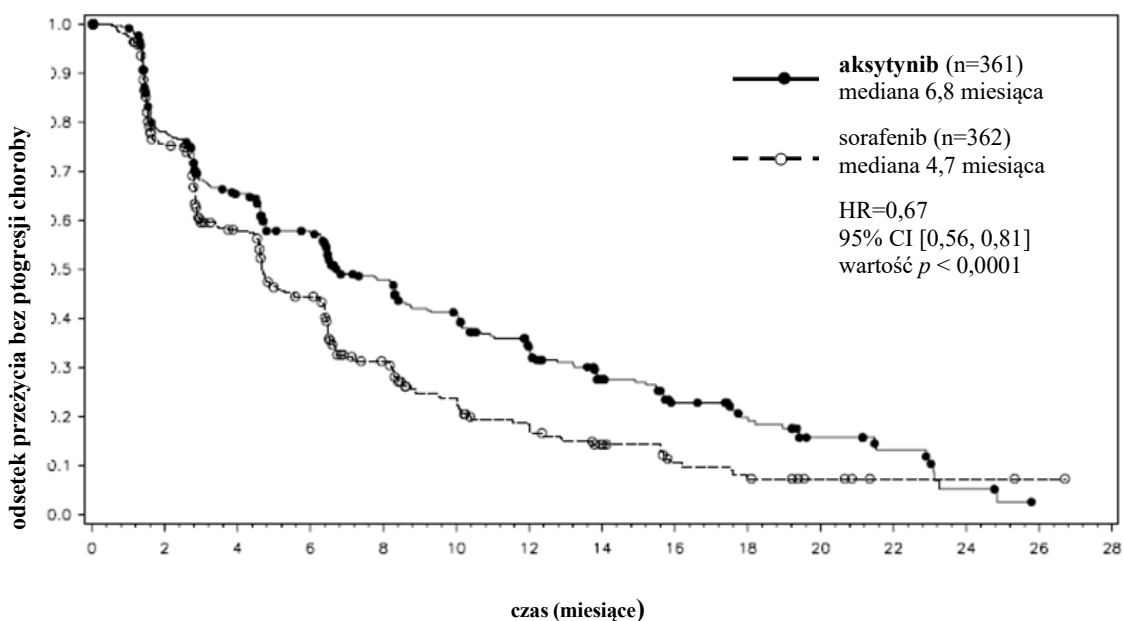
^f Współczynnik ryzyka jest stosowany dla ORR. Współczynnik ryzyka >1 wskazywał większe prawdopodobieństwo odpowiedzi w ramieniu aksytynibu; współczynnik ryzyka <1 wskazywał większe prawdopodobieństwo odpowiedzi w ramieniu sorafenibu.

^g jednostronna wartość *p* w teście Cochran-Mantel-Haenszel leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG i uprzedniej terapii

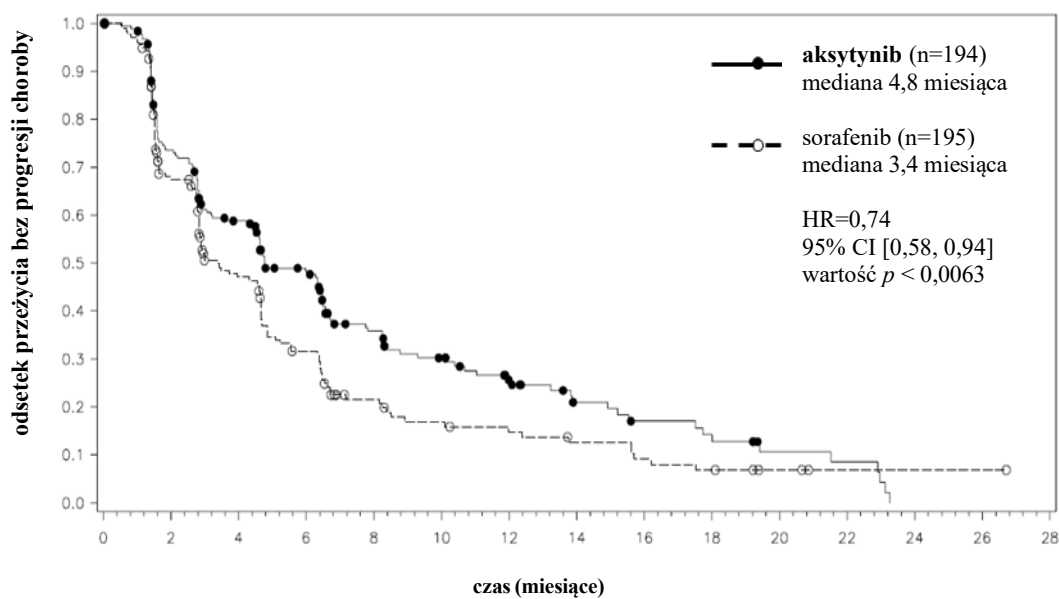
^h jednostronna wartość *p* w teście log-rank leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG

ⁱ jednostronna wartość *p* w teście Cochran-Mantel-Haenszel leczenia stratyfikowanego według stanu wydolności ECOG

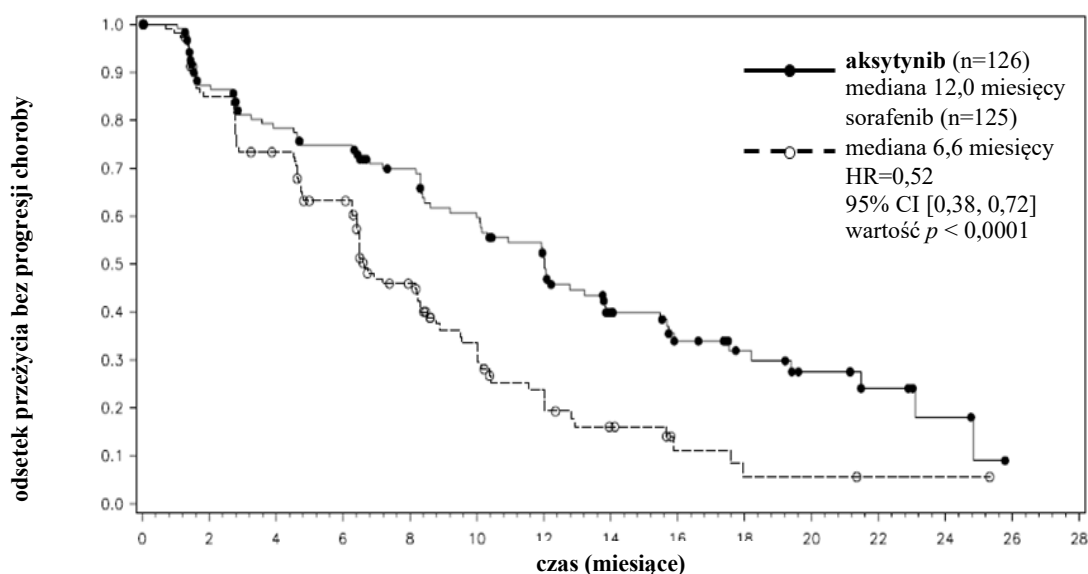
Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w niezależnej ocenie dla całkowitej populacji



Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w niezależnej ocenie dla podgrupy leczonej uprzednio sunitynibem



Wykres 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w niezależnej ocenie dla podgrupy leczonej uprzednio cytokiną



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań aksytynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerki oraz raka miedniczek nerkowych (z wyłączeniem nerczaka płodowego [guza Wilmsa], nerczakowatości, mięsaka jasnokomórkowego, nerczaka mezoblastycznego, raka rdzeniastego nerki i guza rabdoidalnego nerki) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu tabletek aksytynibu średnia bezwzględna biodostępność wynosi 58% w porównaniu z podaniem dożylnym. Okres półtrwania aksytynibu w osoczu wynosi od 2,5 do 6,1 godziny. Po podaniu aksytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stwierdzono mniej niż dwukrotną kumulację produktu, w porównaniu z podaniem pojedynczej dawki. Na podstawie krótkiego okresu półtrwania aksytynibu oczekuje się, że stan stacjonarny zostanie osiągnięty w ciągu 2 do 3 dni od podania początkowej dawki.

Wchłanianie i dystrybucja

Szczytowe stężenia aksytynibu w osoczu są osiągane generalnie w ciągu 4 godzin po podaniu doustnym, przy medianie T_{max} wynoszącej od 2,5 do 4,1 godziny. Podanie aksytynibu z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczu daje 10% niższą ekspozycję niż podawanie produktu na czczo. Posiłek wysokokaloryczny, o dużej zawartości tłuszczu, powoduje 19% wyższą ekspozycję niż podawanie produktu na czczo. Aksytynib można podawać z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 4.2).

Średnie wartości C_{max} i AUC zwiększały się proporcjonalnie po dawkach aksytynibu większych niż 5 do 10 mg. *In vitro* wiązanie aksytynibu z białkami osocza ludzkiego wynosi $> 99\%$, przy preferencyjnym wiązaniu z albuminami i umiarkowanym wiązaniu z kwaśną α_1 -glikoproteiną. Po dawce 5 mg dwa razy na dobę, przyjmowanej po posiłku, geometryczne średnie szczytowe stężenie w osoczu i 24-godzinne AUC wynosiły, odpowiednio 27,8 ng/ml i 265 ng · h/ml, u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Geometryczna średnia klirensu po podaniu doustnym i objętość dystrybucji wynosiły, odpowiednio 38 l/h i 160 l.

Metabolizm i eliminacja

Aksytynib jest metabolizowany głównie w wątrobie przez CYP3A4/5 oraz w mniejszym stopniu przez CYP1A2, CYP2C19 i UGT1A1.

Po doustnym podaniu 5 mg radioaktywnej dawki aksytynibu, 30–60% radioaktywności stwierdzano w kale, a 23% w moczu. Aksytynib w formie niezmienionej, odpowiadający 12% dawki, był głównym składnikiem wykrytym w kale. Aksytynib w formie niezmienionej nie został wykryty w moczu; metabolity kwasu karboksylowego i sulfotlenku odpowiadały za większość radioaktywności stwierdzanej w moczu. W osoczu metabolit N-glukuronidowy reprezentuje główny składnik radioaktywny (50% radioaktywności krążącej), a niezmieniony aksytynib i metabolit sulfotlenkowy odpowiadają za około 20% krążącej aktywności każdy.

Metabolity sulfotlenek i N-glukuronid wykazują, odpowiednio około 400-krotnie i 8000-krotnie mniejszą moc *in vitro*, wobec VEGFR-2, w porównaniu z aksytynibem.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku, płeć i rasa

Populacyjne analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową (w tym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym) oraz u zdrowych ochotników wskazują, że klinicznie istotnego wpływu na skuteczność leku nie wywiera wiek, płeć, masa ciała, rasa, funkcja nerek, genotyp UGT1A1 oraz genotyp CYP2C19.

Dzieci i młodzież

Nie badano aksytynibu u pacjentów w wieku < 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Dane *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że aksytynib jest metabolizowany głównie w wątrobie.

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby systemowa ekspozycja po podaniu pojedynczej dawki aksytynibu była podobna u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A Childa-Pugha) i wyższa (około dwukrotnie) u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Childa-Pugha). Aksytynibu nie badano u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Childa-Pugha) i nie należy go stosować w tej populacji pacjentów (zalecenia dotyczące dostosowywania dawki, patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Aksytynib w formie niezmienionej nie jest wykrywany w moczu.

Aksytynibu nie badano u osób z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych aksytynibu w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, z badania wyłączono pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 razy powyżej górnej granicy normy lub wyliczonym klirensiem kreatyniny < 60 ml/min. Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały, że klirens aksytynibu nie ulegał zmianie u osób z zaburzeniami czynności nerek; nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Główne objawy toksyczności u myszy i psów po podaniu wielokrotnym przez okres do 9 miesięcy, dotyczyły układu pokarmowego, krwiotwórczego, rozrodczego, szkieletowego oraz zębów, przy czym poziom, przy którym nie obserwuje się toksyczności NOAEL (ang. *No Observed Adverse Effect Levels*) był prawie równoważny lub mniejszy od oczekiwanej ekspozycji u człowieka po podaniu zalecanej początkowej dawki klinicznej (na podstawie poziomów AUC).

Działanie rakotwórcze

Nie prowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego aksytynibu.

Genotoksyczność

Aksytynib nie wykazywał działania mutagennego lub klastogennego w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności *in vitro*. Znamienne zwiększenie poliploidii obserwowano *in vitro* po stężeniach > 0,22 µg/ml; obserwowano także wzrost mikrojądrowych polichromatycznych erytrocytów *in vivo*,

przy NOEL (*No Observed Effect Level*) 69-krotnie przewyższającym oczekiwaną ekspozycję u człowieka. Obserwacje dotyczące genotoksyczności nie są uważane za klinicznie istotne przy poziomach ekspozycji obserwowanych u ludzi.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Obserwacje wpływu aksytynibu na jądra i najądrza obejmowały zmniejszenie masy organu, atrofię i degenerację, zmniejszenie liczby komórek germinalnych, hipospermię lub nieprawidłowe formy plemników oraz zmniejszenie gęstości i liczby plemników. Wyniki te obserwowano u myszy przy poziomach ekspozycji około 12-krotnie większych niż oczekiwana ekspozycja u człowieka, a u psów przy poziomach ekspozycji mniejszych niż oczekiwane u człowieka. Nie obserwowano wpływu na aktywność płciową i płodność u samców myszy przy poziomach ekspozycji około 57-krotnie większych niż oczekiwana ekspozycja u człowieka. U samic obserwowano objawy opóźnionego dojrzewania płciowego, zmniejszenie lub brak ciała żółtego, zmniejszenie masy macicy i atrofię macicy przy ekspozycjach prawie równoważnych z oczekiwaną ekspozycją u człowieka. U samic myszy obserwowano zmniejszoną płodność i żywotność zarodków po wszystkich testowanych dawkach, przy poziomach ekspozycji dla najniższej dawki prawie 10-krotnie większych niż oczekiwana ekspozycja u człowieka.

U ciężarnych myszy eksponowanych na aksytynib stwierdzano zwiększenie częstości rozszczepu podniebienia oraz zmian szkieletowych, w tym opóźnionego kostnienia, przy poziomach mniejszych niż oczekiwana ekspozycja u człowieka. Nie prowadzono badań, dotyczących toksycznego wpływu produktu na rozwój okołoporodowy i postnatalny.

Toksyczny wpływ na niedojrzałe zwierzęta

U myszy i psów, którym podawano aksytynib przez co najmniej 1 miesiąc, przy poziomach ekspozycji około sześciokrotnie większych niż oczekiwana ekspozycja u człowieka, obserwowano odwracalną dysplazję nasad kostnych. U myszy, którym podawano produkt przez ponad 1 miesiąc, przy poziomach ekspozycji podobnych do oczekiwanej ekspozycji u człowieka, obserwowano częściowo odwracalną próchnicę zębów. Innych działań toksycznych, budzących potencjalne obawy w związku ze stosowaniem produktu u dzieci i młodzieży, nie badano u młodych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Hydroksypropyloceluloza (300–600 mPa*s)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Talk
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910 (15 mPa*s) (E464)
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry: 3 lata

Butelka: 2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 1 mg – 45 dni, 3 mg i 5 mg – 30 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania.

Blister OPA/aluminium/PVC/aluminium:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka HDPE:

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Axitinib Accord 1 mg tabletki powlekane

Blister OPA/aluminium/PVC/aluminium zawierający 14 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 28 lub 56 tabletek powlekanych w blistrach albo 28×1 lub 56×1 tabletki powlekane w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

Butelka HDPE z żelą krzemionkowym jako środkiem osuszającym, z zamknięciem z polipropylenu zabezpieczającym przed dziećmi, zawierająca 180 tabletek powlekanych

Axitinib Accord 3 mg tabletki powlekane

Blister OPA/aluminium/PVC/aluminium zawierający 14 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 28 lub 56 tabletek powlekanych w blistrach albo 28×1 lub 56×1 tabletki powlekane w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

Butelka HDPE z żelą krzemionkowym jako środkiem osuszającym, z zamknięciem z polipropylenu zabezpieczającym przed dziećmi, zawierająca 60 tabletek powlekanych

Axitinib Accord 5 mg tabletki powlekane

Blister OPA/aluminium/PVC/aluminium zawierający 14 tabletek powlekanych. Każde opakowanie zawiera 28 lub 56 tabletek powlekanych w blistrach albo 28×1 lub 56×1 tabletki powlekane w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

Butelka HDPE z żelą krzemionkowym jako środkiem osuszającym, z zamknięciem z polipropylenu zabezpieczającym przed dziećmi, zawierająca 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª Planta

08039 Barcelona
Hiszpania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletka powlekana 1 mg

EU/1/24/1847/001 28 tabletek
EU/1/24/1847/002 28 × 1 tabletka (dawka pojedyncza)
EU/1/24/1847/003 56 tabletek
EU/1/24/1847/004 56 × 1 tabletka (dawka pojedyncza)
EU/1/24/1847/005 180 tabletek (butelka)

Tabletka powlekana 3 mg

EU/1/24/1847/006 28 tabletek
EU/1/24/1847/007 28 × 1 tabletka (dawka pojedyncza)
EU/1/24/1847/008 56 tabletek
EU/1/24/1847/009 56 × 1 tabletka (dawka pojedyncza)
EU/1/24/1847/010 60 tabletek (butelka)

Tabletka powlekana 5 mg

EU/1/24/1847/011 28 tabletek
EU/1/24/1847/012 28 × 1 tabletka (dawka pojedyncza)
EU/1/24/1847/013 56 tabletek
EU/1/24/1847/014 56 × 1 tabletka (dawka pojedyncza)
EU/1/24/1847/015 60 tabletek (butelka)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 wrzesień 2024.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten
Austria

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE NA TABLETKI 1 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Axitinib Accord 1 mg tabletki powlekane
aksytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg aksytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
28 tabletek powlekanych
28 × 1 tabletka powlekana
56 tabletek powlekanych
56 × 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Axitinib Accord 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER NA TABLETKI 1 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axitinib Accord 1 mg tabletki
aksytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY JEDNODAWKOWE (28 × 1 TABLETKA, 56 × 1 TABLETKA) NA TABLETKI 1 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axitinib Accord 1 mg tabletki
aksytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE I ETYKIETA NA BUTELKĘ HDPE NA
TABLETKI 1 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Axitinib Accord 1 mg tabletki powlekane
aksytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg aksytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
180 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu butelki: zużyć w ciągu 45 dni

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1847/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Axitinib Accord 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA TABLETKI 3 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Axitinib Accord 3 mg tabletki powlekane
aksytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 3 mg aksytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
28 tabletek powlekanych
28 × 1 tabletka powlekana
56 tabletek powlekanych
56 × 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Axitinib Accord 3 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER NA TABLETKI 3 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axitinib Accord 3 mg tabletki
aksytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY JEDNODAWKOWE (28 × 1 TABLETKA, 56 × 1 TABLETKA) NA TABLETKI 3 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axitinib Accord 3 mg tabletki
aksytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA NA BUTELKĘ HDPE NA
TABLETKI 3 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Axitinib Accord 3 mg tabletki powlekane
aksytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 3 mg aksytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
60 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu butelki: zużyć w ciągu 30 dni

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1847/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Axitinib Accord 3 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA TABLETKI 5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Axitinib Accord 5 mg tabletki powlekane
aksytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg aksytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
28 tabletek powlekanych
28 × 1 tabletka powlekana
56 tabletek powlekanych
56 × 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Axitinib Accord 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER NA TABLETKI 5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axitinib Accord 5 mg tabletki
aksytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY JEDNODAWKOWE (28 × 1 TABLETKA, 56 × 1 TABLETKA) NA TABLETKI 5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axitinib Accord 5 mg tabletki
aksytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE I ETYKIETA NA BUTELKĘ HDPE NA
TABLETKI 5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Axitinib Accord 5 mg tabletki powlekane
aksytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg aksytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
60 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu butelki: zużyć w ciągu 30 dni

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1847/015

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Axitinib Accord 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Axitinib Accord 1 mg tabletki powlekane

Axitinib Accord 3 mg tabletki powlekane

Axitinib Accord 5 mg tabletki powlekane

aksytynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Axitinib Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Axitinib Accord
3. Jak stosować lek Axitinib Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Axitinib Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Axitinib Accord i w jakim celu się go stosuje

Axitinib Accord jest lekiem zawierającym substancję czynną aksytynib. Aksytynib zmniejsza dopływ krwi do nowotworu i spowalnia jego rozrost.

Lek Axitinib Accord jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerki (zaawansowany rak nerkowokomórkowy) u dorosłych, jeżeli inny lek (nazywany sunitynibem lub cytokiną) przestał hamować rozwój choroby.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu, w jaki działa lek lub dlaczego ten lek został przepisany, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Axitinib Accord

Kiedy nie przyjmować leku Axitinib Accord

Jeśli pacjent ma uczulenie na aksytynib lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli pacjent uważa, że może być uczulony, należy poradzić się lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Axitinib Accord należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- **jeżeli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie krwi**
Axitinib Accord może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi. Ważne jest, aby zmierzyć ciśnienie tętnicze krwi przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku oraz regularnie w trakcie jego stosowania. Jeżeli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie tętnicze),

może zaistnieć konieczność przyjmowania leków zmniejszających ciśnienie tętnicze krwi. Lekarz prowadzący powinien się upewnić, że ciśnienie tętnicze pacjenta jest prawidłowo kontrolowane przed rozpoczęciem przyjmowania leku Axitinib Accord oraz w trakcie jego stosowania.

- **jeśli u pacjenta występują problemy z gruczołem tarczycy**
Axitinib Accord może powodować problemy z gruczołem tarczycy. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent łatwo się męczy, zazwyczaj jest mu zimniej niż innym ludziom lub występuje obniżenie głosu podczas stosowania leku. Lekarz powinien sprawdzić czynność tarczycy przed rozpoczęciem przyjmowania leku Axitinib Accord oraz regularnie w trakcie jego stosowania. Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia lekiem Axitinib Accord lub w trakcie leczenia gruczoł tarczycy nie wytwarza wystarczającej ilości hormonu, pacjent powinien być leczony zastępczym hormonem tarczycy.
- **jeżeli u pacjenta ostatnio występowały problemy z zakrzepami krwi w żyłach i tętnicach (rodzaje naczyń krwionośnych), w tym udar mózgu, zawał serca, zator lub zakrzepica**
Należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną i skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeżeli podczas przyjmowania leku wystąpią takie objawy, jak ból lub ucisk w klatce piersiowej; ból ramion, pleców, karku lub szczęki; duszność; drętwienie lub osłabienie jednej strony ciała; utrudniona mowa; ból głowy; zaburzenia widzenia lub zawroty głowy.
- **jeśli u pacjenta występują krwawienia**
Axitinib Accord może zwiększać ryzyko krwawienia. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta w trakcie stosowania tego leku wystąpi krwawienie, wykrztuszanie krwi lub krwawa plwocina.
- **jeśli pacjent ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego**
- **jeżeli podczas leczenia wystąpi ciężki ból żołądka (brzucha) lub ból żołądka, który nie ustępuje**
Axitinib Accord może zwiększać ryzyko przedziurawienia żołądka lub jelita, albo powstania przetoki (nieprawidłowego połączenia jednej jamy ciała z drugą jamą ciała lub skórą). Należy powiedzieć lekarzowi o ciężkim bólu brzucha podczas leczenia tym lekiem.
- **jeżeli pacjent ma zostać poddany zabiegowi chirurgicznemu lub jeżeli ma niewyleczoną ranę**
Lekarz powinien przerwać stosowanie leku Axitinib Accord na co najmniej 24 godziny przed operacją, ponieważ Axitinib Accord może wpływać na gojenie rany. Leczenie tym lekiem należy wznowić po zagojeniu rany.
- **jeżeli podczas leczenia wystąpią takie objawy, jak ból głowy, dezorientacja, drgawki lub zaburzenia widzenia z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi**
Należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną i skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Mogą to być objawy rzadko występującego neurologicznego działania niepożądanego zwanego zespołem tylniej odwracalnej encefalopatii.
- **jeśli pacjent ma problemy z wątrobą**
Lekarz powinien zlecić wykonanie badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby przed rozpoczęciem przyjmowania leku Axitinib Accord oraz w trakcie jego stosowania.
- **jeżeli podczas leczenia wystąpią takie objawy, jak nadmierne zmęczenie, obrzęk brzucha, nóg lub kostek, duszność lub uwypuklenie żył szyjnych**
Axitinib Accord może zwiększać ryzyko wystąpienia niewydolności serca. Lekarz prowadzący powinien okresowo monitorować pacjenta w trakcie leczenia aksytynibem w celu wykrycia

objawów niewydolności serca.

Dzieci i młodzież

Lek Axitinib Accord nie jest zalecany u osób poniżej 18 lat. Lek ten nie był badany w grupie dzieci i młodzieży.

Axitinib Accord a inne leki

Niektóre leki mogą wpływać na lek Axitinib Accord lub Axitinib Accord może wpływać na niektóre leki. Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym o lekach wydawanych bez recepty, witaminach i lekach ziołowych. Leki wymienione w tej ulotce mogą nie być jedynymi, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem Axitinib Accord.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych leku Axitinib Accord:

- ketokonazol lub itraconazol - leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- klarytromycyna, erytromycyna lub telitromycyna - antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- atazanawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir lub sakwinawir - leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV/AIDS;
- nefazodon - lek stosowany w leczeniu depresji.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku Axitinib Accord:

- ryfampicyna, ryfabutyna lub ryfapentyna - leki stosowane w leczeniu gruźlicy;
- deksametazon - lek steroidowy stosowany w wielu stanach, w tym w ciężkich chorobach;
- fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital - leki przeciwpadaczkowe stosowane w celu zatrzymania napadu drgawek;
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) - lek roślinny stosowany w leczeniu depresji.

W trakcie leczenia lekiem Axitinib Accord, **nie należy** stosować wyżej wymienionych leków. Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Lekarz prowadzący może zmienić dawkę tych leków, dawkę leku Axitinib Accord lub zmienić lek na inny.

Axitinib Accord może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych związanych z teofiliną, lekiem stosowanym w leczeniu astmy lub innych chorób płuc.

Stosowanie leku Axitinib Accord z jedzeniem i pić

Nie należy przyjmować tego leku z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym, ponieważ może to zwiększyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.
- Axitinib Accord może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko lub dziecko karmione piersią.
- Nie przyjmować tego leku w ciąży. Przed przyjęciem leku należy porozmawiać z lekarzem, jeżeli pacjentka jest w ciąży lub może zajść w ciążę.
- Należy stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas przyjmowania leku Axitinib Accord oraz przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki tego leku, w celu zapobiegnięcia zajścia

- w ciąży.
- Nie karmić piersią w trakcie leczenia lekiem Axitinib Accord. Jeżeli pacjentka karmi piersią należy porozmawiać z lekarzem, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie leku Axitinib Accord.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku wystąpienia zawrotów głowy i (lub) zmęczenia podczas leczenia lekiem Axitinib Accord, należy zachować szczególną ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Axitinib Accord zawiera laktozę

Jeżeli pacjent został poinformowany przez lekarza o występującej nietolerancji niektórych cukrów, przed przyjęciem leku należy skontaktować się z lekarzem.

Axitinib Accord zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekana, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Axitinib Accord

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zalecana dawka wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Następnie lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć dawkę leku w zależności od tolerancji leczenia lekiem Axitinib Accord. Dla zwiększonej dawki 7 mg dostępne są inne produkty.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, z jedzeniem lub bez jedzenia. Dawki leku Axitinib Accord należy przyjmować w odstępie około 12 godzin.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Axitinib Accord

Jeżeli przypadkowo pacjent przyjmie za dużo tabletek lub większą niż zalecana dawkę, należy jak najszybciej poradzić się lekarza. Jeżeli to możliwe należy pokazać lekarzowi opakowanie leku lub tę ulotkę. Pacjent może wymagać opieki medycznej.

Pominięcie przyjęcia leku Axitinib Accord

Należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Wymioty w trakcie przyjmowania leku Axitinib Accord

W przypadku wystąpienia wymiotów nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Następną przepisaną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Przerwanie przyjmowania leku Axitinib Accord

Jeżeli pacjent nie może przyjmować leku zgodnie z zaleceniami lekarza lub jeżeli pacjent uważa, że lek nie jest mu dłużej potrzebny, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeżeli wystąpi którykolwiek z niżej wymienionych ciężkich działań niepożądanych (patrz również punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Axitinib Accord”):

- **epizody niewydolności serca.** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta występuje nadmierne zmęczenie, obrzęk brzucha, nóg lub kostek, duszność lub uwypuklenie żył szyjnych.
- **zakrzepy krwi w żyłach i tętnicach (rodzaje naczyń krwionośnych), w tym udar mózgu, zawał serca, zator lub zakrzepica.** Należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną i skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeżeli w trakcie przyjmowania leku wystąpią takie objawy, jak ból lub ucisk w klatce piersiowej, ból ramion, pleców, karku lub szczęki, duszność, drętwienie lub osłabienie jednej strony ciała, utrudniona mowa, ból głowy, zaburzenia widzenia lub zawroty głowy.
- **krwawienie.** Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów lub wystąpi ciężkie krwawienie w trakcie stosowania leku Axitinib Accord: czarne smołowate stolce, wykrztuszanie krwi lub krwawa plwocina albo zmiany świadomości.
- **przedziurawienie żołądka lub jelita, albo powstanie przetoki (nieprawidłowego połączenia jednej jamy ciała z drugą jamą ciała lub skórą).** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta występuje ciężki ból brzucha.
- **ciężkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (przełom nadciśnieniowy).** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta występuje bardzo wysokie ciśnienie tętnicze krwi, ciężki ból głowy lub ciężki ból w klatce piersiowej.
- **odwracalny obrzęk mózgu (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii).** Należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną i skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak ból głowy, dezorientacja, drgawki lub zaburzenia widzenia z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi.

Inne działania niepożądane leku Axitinib Accord mogą obejmować:

Bardzo częste: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- wysokie ciśnienie tętnicze krwi lub zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi
- biegunka, nudności lub wymioty, ból żołądka, niestrawność, ból jamy ustnej, języka lub gardła, zaparcia
- duszność, kaszel, chrypka
- brak energii, uczucie osłabienia lub zmęczenia
- niedoczynność gruczołu tarczycy (może być wykryta w badaniu krwi)
- zaczerwienienie i obrzęk palców dłoni lub stóp (zespół ręka-stopą), wysypka skórna, suchość skóry
- ból stawów, ból dłoni lub stóp
- utrata apetytu
- białko w moczu (może być wykryte w badaniu krwi)
- utrata masy ciała
- ból głowy, zaburzenia smaku lub utrata smaku

Częste: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób

- odwodnienie (utrata płynów ciała)
- niewydolność nerek
- wzdęcie z oddawaniem gazów, hemoroidy, krwawienie z dziąseł, krwawienie z odbytu, uczucie palenia lub pieczenia w jamie ustnej
- nadczynność gruczołu tarczycy (może być wykryta w badaniu krwi)

- ból gardła lub nosa oraz podrażnienie gardła
- ból mięśni
- krwawienie z nosa
- świąd skóry, zaczerwienienie skóry, wypadanie włosów
- dzwonienie w uszach (szumy uszne)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (może być wykryte w badaniu krwi)
- zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek, które biorą udział w krzepnięciu krwi) (może być wykryte w badaniu krwi)
- obecność czerwonych krwinek w moczu (może być wykryta w badaniu moczu)
- zmiany stężenia różnych substancji i (lub) enzymów we krwi (mogą być wykryte w badaniu krwi)
- zwiększenie liczby czerwonych krwinek (może być wykryte w badaniu krwi)
- obrzęk brzucha, nóg lub kostek, wypuklenie żył szyjnych, nadmierne zmęczenie, duszność (objawy epizodów niewydolności serca)
- przetoka (nieprawidłowe połączenie jednej jamy ciała z drugą jamą ciała lub skórą)
- zawroty głowy
- zapalenie pęcherzyka żółciowego

Niezbyt częste: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób

- zmniejszenie liczby białych krwinek (może być wykryte w badaniu krwi)

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub przerwanie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Axitinib Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze lub butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania leku.

Blister OPA/aluminium/PVC/aluminium:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka HDPE:

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub występują na nim oznaki próby otwarcia.

Tabletki w butelce:

Po pierwszym otwarciu butelki:

1 mg: zużyć w ciągu 45 dni

3 mg i 5 mg: zużyć w ciągu 30 dni

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Axitinib Accord

Substancją czynną leku jest aksytynib. Tabletki powlekane leku Axitinib Accord dostępne są w różnych mocach.

Axitinib Accord 1 mg: każda tabletka zawiera 1 mg aksytynibu.

Axitinib Accord 3 mg: każda tabletka zawiera 3 mg aksytynibu.

Axitinib Accord 5 mg: każda tabletka zawiera 5 mg aksytynibu.

- Pozostałe składniki to: laktoza, celuloza mikrokrystaliczna (E460), krzemionka koloidalna bezwodna, hydroksypropyloceluloza (300–600 mPa*s), kroscarmeloza sodowa (E468), talk, magnezu stearynian (E470b), hypromeloza 2910 (15 mPa*s) (E464), laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), triacetyna, żelaza tlenek czerwony (E172) [patrz punkt 2, Axitinib Accord zawiera laktozę].

Jak wygląda Axitinib Accord i co zawiera opakowanie

Axitinib Accord tabletki powlekane 1 mg są czerwone, w kształcie zmodyfikowanej kapsułki, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „S14” na jednej stronie i bez napisu na drugiej stronie. Wymiary tabletki to w przybliżeniu $9,1 \pm 0,2 \text{ mm} \times 4,6 \pm 0,2 \text{ mm}$. Axitinib Accord 1 mg jest dostępny w butelkach zawierających 180 tabletek i w blistrach zawierających 14 tabletek. Opakowania z blistrami zawierają 28 lub 56 tabletek w blistrach albo 28×1 lub 56×1 tabletka w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

Axitinib Accord tabletki powlekane 3 mg są czerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „S95” na jednej stronie i bez napisu na drugiej stronie. Wymiary tabletki to w przybliżeniu $5,3 \pm 0,3 \text{ mm} \times 2,6 \pm 0,3 \text{ mm}$. Axitinib Accord 3 mg jest dostępny w butelkach zawierających 60 tabletek i w blistrach zawierających 14 tabletek. Opakowania z blistrami zawierają 28 lub 56 tabletek w blistrach albo 28×1 lub 56×1 tabletka w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

Axitinib Accord tabletki powlekane 5 mg są czerwone, trójkątne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „S15” na jednej stronie i bez napisu na drugiej stronie. Wymiary tabletki to w przybliżeniu $6,4 \pm 0,3 \text{ mm} \times 6,3 \pm 0,3 \text{ mm}$. Axitinib Accord 5 mg jest dostępny w butelkach zawierających 60 tabletek i w blistrach zawierających 14 tabletek. Opakowania z blistrami zawierają 28 lub 56 tabletek w blistrach albo 28×1 lub 56×1 tabletka w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9

9065 Ebenthal in Kärnten
Austria

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.