Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Axitinib Accord, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/006206/0000).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/axitinib-accord>

# ANEXA I

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Axitinib Accord 1 mg comprimate fílmate

Axitinib Accord 3 mg comprimate fílmate

Axitinib Accord 5 mg comprimate fílmate

# COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Axitinib Accord 1 mg comprimate fílmate

Fiecare comprimat filmat conţine axitinib 1 mg.

Axitinib Accord 3 mg comprimate fílmate

Fiecare comprimat filmat conţine axitinib 3 mg.

Axitinib Accord 5 mg comprimate fílmate

Fiecare comprimat filmat conţine axitinib 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

*Axitinib Accord 1 mg comprimate fílmate*

Fiecare comprimat filmat conţine lactoză 54,2 mg.

*Axitinib Accord 3 mg comprimate fílmate*

Fiecare comprimat filmat conţine lactoză 32,5 mg.

*Axitinib Accord 5 mg comprimate fílmate*

Fiecare comprimat filmat conţine lactoză 54,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

# FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Axitinib Accord 1 mg comprimate fílmate

Comprimate filmate biconvexe, de culoare roșie, în formă de capsulă modificată, marcate cu “S14” pe o faţă şi fără marcaj pe cealaltă faţă. Dimensiunea comprimatului este de aproximativ 9,1 ± 0,2 mm X 4,6 ± 0,2 mm.

Axitinib Accord 3 mg comprimate fílmate

Comprimate filmate biconvexe, rotunde, de culoare roșie, marcate cu “S95” pe o faţă şi fără marcaj pe cealaltă faţă. Dimensiunea comprimatului este de aproximativ 5,3 ± 0,3 X 2,6 mm ± 0,3 mm.

Axitinib Accord 5 mg comprimate fílmate

Comprimate filmate biconvexe, de formă triunghiulară, de culoare roșie, marcate cu “S15” pe o faţă şi fără marcaj pe cealaltă faţă. Dimensiunea comprimatului este de aproximativ 6,4 ± 0,3 mm X 6,3 ± 0,3 mm.

# DATE CLINICE

* 1. **Indicaţii terapeutice**

Axitinib Accord este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom renal în stadiu avansat (CCR) după eşecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.

# Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu Axitinib Accord trebuie monitorizat de un medic cu experienţă în utilizarea tratamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât este observat un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile care nu poate fi gestionată prin medicamente administrate concomitent sau ajustări ale dozei.

Dacă pacientul prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze, nu trebuie luată o doză suplimentară. Următoarea doza prescrisă trebuie luată la ora obişnuită.

*Ajustări ale dozei*

Este recomandată creşterea sau scăderea dozei, în funcţie de siguranţa şi toleranţa individuală.

Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienţii care tolerează doza iniţială de

5 mg de două ori pe zi fără reacţii adverse > gradul 2 (adică fără reacţii adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacţiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events] versiunea 3.0) timp de două săptămâni consecutive, cu excepţia cazului în care tensiunea arterială a pacientului este > 150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv. Ulterior, utilizând aceleaşi criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienţii care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi. Sunt disponibile alte medicamente pentru doza crescută de 7 mg.

Managementul unor reacţii adverse poate necesita întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului şi/sau reducerea dozei tratamentului cu axitinib (vezi pct. 4.4). Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi şi, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârsta, rasa, sexul sau greutatea corporală a pacientului.

*Administrarea concomitentă cu inhibitori potenţi ai CYP3A4/5*

Administrarea concomitentă de axitinib şi inhibitori potenţi ai CYP3A4/5 poate creşte concentraţiile plasmatice ale axitinibului (vezi pct. 4.5). Este recomandată selectarea unui medicament alternativ, administrat concomitent, fără potenţial sau cu potenţial minim inhibitor asupra CYP3A4/5.

Este recomandată scăderea dozei de axitinib la aproximativ jumătate din valoare (de exemplu, doza iniţială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi, la 2 mg de două ori pe zi) dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor potent al CYP3A4/5, cu toate că nu a fost studiată ajustarea dozei de axitinib la pacienţii cărora li se administrează inhibitori potenţi ai CYP3A4/5. În managementul unor reacţii adverse poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu axitinib (vezi pct. 4.4). Dacă este întreruptă administrarea concomitentă a inhibitorului potent al CYP3A4/5, trebui luată în considerare revenirea la doza de axitinib utilizată înainte de începerea tratamentului cu inhibitorul potent al CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5).

*Administrarea concomitentă cu inductori potenţi ai CYP3A4/5*

Administrarea concomitentă de axitinib şi inductori potenţi ai CYP3A4/5 poate determina scăderea concentraţiei plasmatice a axitinibului (vezi pct. 4.5). Este recomandată selectarea unui medicament alternativ, administrat concomitent, fără potenţial sau cu potenţial minim inductor al CYP3A4/5.

Deşi ajustarea dozei de axitinib la pacienţii cărora li se administrează inductori potenţi ai CYP3A4/5 nu a fost studiată, dacă trebuie administrat concomitent un inductor potent al CYP3A4/5, se recomandă creşterea treptată a dozei de axitinib. În cazul administrării unei doze mari de inductor potent al CYP3A4/5 a fost raportată apariţia efectului inductor maxim în decurs de o săptămână de tratament cu inductorul. Dacă se creşte doza de axitinib, pacientul trebuie monitorizat atent cu privire la toxicitate. În managementul unor reacţii adverse poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului şi/sau reducerea dozei tratamentului cu axitinib (vezi pct. 4.4). Dacă se întrerupe administrarea concomitentă a inductorului potent al CYP3A4/5, trebuie luată în considerare revenirea la doza de axitinib utilizată înainte de începerea tratamentului cu inductorul potent al CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5).

*Grupe speciale de pacienţi*

*Vârstnici (cu vârsta ≥ 65ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). În principiu nu există date disponibile cu privire la tratamentul cu axitinib la pacienţii cu clearance-ul creatininei < 15 ml/min.

*Insuficienţă hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza iniţială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Axitinib nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) şi nu trebuie utilizat la acest grup de pacienţi (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea Axitinib Accord la copii şi adolescenţi < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Axitinib este destinat administrării orale. Comprimatele filmate trebuie administrate oral, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Acestea trebuie înghiţite întregi, cu un pahar cu apă.

# Contraindicaţii

Hipersensibilitate la axitinib sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

# Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Evenimentele specifice privind siguranţa trebuie monitortizate înaintea iniţierii şi, periodic, pe toată durata tratamentului cu axitinib, după cum este descris mai jos.

Evenimente de insuficienţă cardiacă

În studiile clinice cu axitinib, în tratamentul pacienţilor cu CCR, au fost raportate evenimente de insuficienţă cardiacă (inclusiv insuficienţă cardiacă, insuficienţă cardiacă congestivă, insuficienţă cardiopulmonară, disfuncţie ventriculară stângă, fracţie de ejecţie scăzută şi insuficienţă ventriculară dreaptă) (vezi pct. 4.8).

Semnele sau simptomele insuficienţei cardiace trebuie monitorizate periodic pe parcursul tratamentului cu axitinib. Managementul evenimentelor de insuficienţă cardiacă poate necesita întreruperea temporară sau permanentă şi/sau reducerea dozei tratamentului cu axitinib.

Hipertensiune arterială

În studiile clinice cu axitinib, în tratamentul pacienţilor cu CCR, hipertensiunea arterială a fost raportată foarte frecvent (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu clinic controlat, perioada mediană de instalare a hipertensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolică > 150 mmHg sau tensiunea arterială diastolică > 100 mmHg) a fost în cursul primei luni de la iniţierea tratamentului cu axitinib, iar creşterea valorilor tensiunii arteriale a fost observată chiar şi la numai 4 zile după iniţierea axitinib.

Tensiunea arterială trebuie controlată adecvat înainte de iniţierea tratamentului cu axitinib. Pacienţii trebuie să fie monitorizaţi pentru depistarea hipertensiunii arteriale şi trataţi corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard. În cazul persistenţei hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive, doza de axitinib trebuie scăzută. La pacienţii care dezvoltă hipertensiune arterială severă, întrerupeţi temporar axitinib şi reîncepeţi tratamentul cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv. Dacă se întrerupe axitinib, pacienţii cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizaţi pentru a depista apariţia hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.2).

În cazul hipertensiuni arteriale severe sau persistente şi a simptomelor sugestive de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) (vezi mai jos), trebuie avută în vedere efectuarea unei investigaţii în scop diagnostic, prin rezonanţă magnetică (RMN) la nivel cerebral.

Disfuncţie tiroidiană

În studiile clinice cu axitinib, în tratamentul pacienţilor cu CCR, au fost raportate cazuri de hipotiroidie şi, într-o măsură mai mică, de hipertiroidie (vezi pct. 4.8).

Funcţia tiroidiană trebuie monitorizată înainte de iniţierea şi, periodic, pe parcursul tratamentului cu axitinib. Hipotiroidia sau hipertiroidia trebuie tratate conform practicii medicale standard pentru menţinerea statusului eutiroidian.

Evenimente arteriale embolice şi trombotice

În studiile clinice cu axitinib au fost raportate evenimente arteriale embolice şi trombotice (inclusiv accident ischemic tranzitoriu, infarct miocardic, accident vascular cerebral şi ocluzia arterei retiniene) (vezi pct. 4.8).

Axitinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care prezintă risc pentru aceste evenimente sau care au astfel de antecedente. Axitinib nu a fost studiat la pacienţi care au prezentat un eveniment arterial embolic sau trombotic în intervalul de 12 luni înaintea administrării.

Evenimente venoase embolice şi trombotice

În studiile clinice cu axitinib, au fost raportate evenimente venoase embolice şi trombotice (inclusiv embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă şi ocluzia/tromboza venei retiniene) (vezi pct. 4.8).

Axitinib trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii care prezintă risc pentru aceste evenimente sau care au astfel de antecedente. Axitinib nu a fost studiat la pacienţi care au prezentat un eveniment venos embolic sau trombotic în intervalul de 6 luni înaintea administrării.

Creşterea valorilor hemoglobinei sau hematocritului

În timpul tratamentului cu axitinib pot să apară creşteri ale valorilor hemoglobinei sau hematocritului, care reflectă creşterea masei eritrocitare (vezi pct. 4.8, policitemie). Creşterea masei eritrocitare poate creşte riscul de evenimente embolice şi trombotice.

Este necesară monitorizarea valorilor hemoglobinei sau hematocritului înainte de iniţierea şi, periodic, pe parcursul tratamentului cu axitinib. Dacă apar creşteri peste valorile normale ale hemoglobinei sau hematocritului, pacienţii trebuie trataţi conform practicii medicale standard pentru scăderea hemoglobinei sau hematocritului la un nivel acceptabil.

Hemoragii

În studiile clinice cu axitinib au fost raportate evenimente hemoragice (vezi pct. 4.8).

Axitinib nu a fost studiat la pacienţi cu metastaze cerebrale netratate sau sângerări gastrointestinale active recente şi nu trebuie utilizat la aceşti pacienţi. Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenţia medicală, întrerupeţi temporar doza de axitinib.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Axitinib Accord, acest risc trebuie luat în considerare cu atenție la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Perforaţie gastrointestinală şi formarea de fistule

În studiile clinice cu axitinib, au fost raportate cazuri de perforaţie gastrointestinală şi fistule (vezi pct. 4.8).

Este necesară monitorizarea periodică a simptomelor de perforaţie gastrointestinală sau fistule pe parcursul tratamentului cu axitinib.

Complicaţii ale vindecării plăgilor

Nu au fost efectuate studii formale privind efectul axitinib asupra vindecării plăgilor.

Tratamentul cu axitinib trebuie întrerupt cu cel puţin 24 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală programată. Decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenţia chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

În studiile clinice cu axitinib, au fost raportate cazuri de SEPR (vezi pct. 4.8).

SEPR este o afecţiune neurologică ce se poate manifesta prin cefalee, crize convulsive, letargie, confuzie, orbire şi alte tulburări vizuale şi neurologice. Hipertensiune arterială uşoară până la severă poate fi prezentă. Este necesar un examen imagistic prin rezonanţă magnetică pentru confirmarea diagnosticului de SEPR. La pacienţii cu semne sau simptome de SEPR, întrerupeţi temporar sau opriţi permanent tratamentul cu axitinib. Siguranţa reînceperii terapiei cu axitinib la pacienţii cu SEPR în antecedente nu este cunoscută.

Proteinurie

În studiile clinice cu axitinib a fost raportată proteinuria, inclusiv cu severitate de gradul 3 şi 4 (vezi pct. 4.8).

Se recomandă monitorizarea pentru depistarea proteinuriei înainte de iniţierea terapiei şi, periodic, pe parcursul tratamentului cu axitinib. La pacienţii care dezvoltă proteinurie moderată până la severă, trebuie redusă doza sau se întrerupe temporar tratamentul cu axitinib (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu axitinib trebuie oprit dacă pacientul dezvoltă sindrom nefrotic.

Reacţii adverse hepatice

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienţilor cu CCR, au fost raportate reacţii adverse hepatice. Cele mai frecvent raportate reacţii adverse hepatice au inclus creşteri ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) şi bilirubinei plasmatice (vezi pct. 4.8). Nu au fost observate creşteri concomitente ale ALT (> 3 ori limita superioară a valorilor normale

[LSVN]) şi bilirubinei (> 2 ori LSVN).

Într-un studiu clinic de stabilire a dozei, la 1 pacient care a primit axitinib în doză iniţială de 20 mg de două ori pe zi (de 4 ori doza iniţială recomandată) a fost observată creşterea concomitentă a ALT (de 12 ori faţă de LSVN) şi a bilirubinei (2,3 ori LSVN), situaţie considerată a fi hepatotoxicitate cauzată de medicament.

Este necesară monitorizarea funcţiei hepatice înainte de iniţierea şi, periodic, pe parcursul tratamentului cu axitinib.

Insuficienţă hepatică

În studiile clinice cu axitinib, expunerea sistemică la axitinib a fost de aproximativ două ori mai mare la subiecţii cu insuficienţă hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) comparativ cu subiecţii cu funcţie hepatică normală. Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) (vezi pct. 4.2).

Axitinib nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh) şi nu trebuie utilizat la această grupă de pacienţi.

Vârstnici ( ≥ 65 ani) şi rasă

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienţilor cu CCR, 34% dintre pacienţii trataţi cu axitinib au avut vârste ≥ 65 ani. Majoritatea pacienţilor au fost de rasă caucaziană (77%) sau asiatică (21%). Deşi nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare pentru apariţia reacţiilor adverse la unii pacienţi vârstnici şi asiatici, în general nu au fost observate diferenţe majore privind siguranţa şi eficacitatea axitinib între pacienţii care au avut ≥ 65 ani şi cei care nu sunt vârstnici şi între pacienţii de rasă caucaziană şi cei ce aparţin altei rase.

Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârsta sau rasa pacientului (vezi pct. 4.2 şi 5.2). Excipienți

*Lactoză*

Acest medicament conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază totală sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

*Sodiu*

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conţine sodiu”.

# Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Datele *in vitro* demonstrează că axitinib este metabolizat în principal de CYP3A4/5 şi, într-o măsură mai mică, de CYP1A2, CYP2C19 şi uridin difosfat glucuronoziltransferaza (UGT) 1A1.

Inhibitori CYP3A4/5

Ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4/5, administrat în doză de 400 mg o dată pe zi timp de 7 zile, a crescut de 2 ori aria de sub curbă (ASC) medie şi de 1,5 ori Cmax după o doză orală unică de axitinib 5 mg, administrată la voluntari sănătoşi. Administrarea concomitentă de axitinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, eritromicină, atazanavir, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir şi telitromicină) poate creşte concentraţiile plasmatice ale axitinib. De asemenea, fructul de grepfrut poate creşte concentraţiile plasmatice ale axitinib. Este recomandată alegerea pentru administrare concomitentă, a medicamentelor fără potenţial sau cu potenţial minim de inhibare a CYP3A4/5. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP3A4/5, se recomandă ajustarea dozei de axitinib (vezi pct. 4.2).

Inhibitori CYP1A2 şi CYP2C19

CYP1A2 şi CYP2C19 reprezintă căi minore (< 10%) de metabolizare a axitinib. Nu a fost studiat efectul inhibitorilor puternici ai acestor izozime asupra farmacocineticii axitinib. La pacienţii trataţi cu inhibitori puternici ai acestor izozime este recomandată prudenţă din cauza riscului de creştere a concentraţiilor plasmatice ale axitinib.

Inductori CYP3A4/5

Rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4/5, administrată în doză de 600 mg o dată pe zi timp de 9 zile, a redus ASC medie cu 79% şi Cmax cu 71% pentru doza unică de axitinib 5 mg, la voluntari sănătoşi.

Administrarea concomitentă a axitinib cu inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu rifampicină, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital şi *Hypericum perforatum* [sunătoare]) poate reduce concentraţiile plasmatice ale axitinib. Este recomandată alegerea pentru administrare concomitentă, a medicamentelor fără potenţial sau cu potenţial minim de inducere a CYP3A4/5. Dacă trebuie asociat un inductor puternic al CYP3A4/5, se recomandă ajustarea dozei de axitinib (vezi pct. 4.2).

Studii in vitro cu privire la inhibarea şi inducerea CYP şi UGT

Studiile *in vitro* indică faptul că axitinib nu inhibă CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 sau UGT1A1 la concentraţiile plasmatice terapeutice.

Studiile *in vitro* indică faptul că axitinib are un potenţial de inhibare a CYP1A2. Prin urmare, administrarea concomitentă a axitinib cu substraturi ale CYP1A2 poate determina concentraţii plasmatice crescute ale substraturilor CYP1A2 (de exemplu, teofilină).

De asemenea, studiile *in vitro* indică faptul că axitinib are potenţialul de a inhiba CYP2C8. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a axitinib cu paclitaxel, un substrat cunoscut al CYP2C8, nu a avut ca rezultat creşterea concentraţiilor plasmatice ale paclitaxel la pacienţii cu neoplasm în stadiu avansat, indicând lipsa inhibării CYP2C8 în experienţa clinică.

De asemenea, studiile *in vitro* efectuate pe hepatocite umane au indicat faptul că axitinib nu induce CYP1A1, CYP1A2 sau CYP3A4/5. De aceea, administrarea concomitentă a axitinib nu este de aşteptat să scadă *in vivo* concentraţiile plasmatice ale substraturilor CYP1A1, CYP1A2 sau CYP3A4/5.

Studii in vitro cu glicoproteina P

Studiile *in vitro* indică faptul că axitinib inhibă glicoproteina P. Cu toate acestea, nu se aşteaptă inhibarea glicoproteinei P la concentraţiile plasmatice terapeutice de axitinib. Prin urmare, administrarea concomitentă a axitinib nu este de aşteptat să crească *in vivo* concentraţia plasmatică a digoxinului sau a altor substraturi ale glicoproteinei P.

# Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea axitinib la femeile gravide. Pe baza proprietăţilor farmacologice ale axitinib, acesta poate determina efecte dăunătoare asupra fătului când este administrat la femeia gravidă. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere, inclusiv malformaţii (vezi pct. 5.3). Axitinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 1 săptămână după tratament.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă axitinib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru sugar. Axitinib nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Pe baza rezultatelor preclinice, axitinib are potenţialul de a afecta funcţia de reproducere şi fertilitatea la om (vezi pct. 5.3).

# Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Axitinib are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie avertizaţi că pot prezenta reacții adverse precum ameţeală şi/sau oboseală în timpul tratamentului cu axitinib.

# Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Următoarele riscuri, inclusiv măsurile corespunzătoare care trebuie luate sunt discutate în detaliu la *pct. 4.4*: evenimente de insuficienţă cardiacă, hipertensiune arterială, disfuncţie tiroidiană, evenimente tromboembolice arteriale, evenimente tromboembolice venoase, creşterea concentraţiilor hemoglobinei sau a hematocritului, hemoragie, perforaţie gastro-intestinală şi formare de fistule, complicaţii la vindecarea rănilor, SEPR, proteinurie şi creşterea concentraţiilor enzimelor hepatice.

Cele mai frecvente (≥ 20%) reacţii adverse observate după tratamentul cu axitinib au fost diaree, hipertensiune arterială, fatigabilitate, scăderea apetitului alimentar, greaţă, scădere ponderală, disfonie, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (sindrom mână-picior), hemoragie, hipotiroidism, vărsături, proteinurie, tuse şi constipaţie.

Lista tabelară a reacţiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacţiile adverse raportate pentru un set de date combinate de la 672 pacienţi care au primit axitinib în studii clinice pentru tratamentul pacienţilor cu CCR (vezi pct. 5.1). Sunt, de asemenea, incluse reacţiile adverse identificate în studiile clinice efectuate după punerea pe piaţă.

Reacţiile adverse sunt prezentate în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe, de frecvenţă şi de gradul de severitate. Categoriile de frecvenţă sunt definite ca: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente

≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000), foarte

rare (< 1/10 000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Baza

de date actuală privind siguranţa pentru axitinib este prea mică pentru a detecta reacţiile adverse rare şi foarte rare.

Categoriile au fost stabilite pe baza frecvenţelor absolute din datele combinate din studiile clinice. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse din aceeaşi categorie de frecvenţă sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

# Tabelul 1. Reacţii adverse raportate în studiile CCR la pacienţii care au primit axitinib (N = 672)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe** | **Categoria de frecvenţă** | **Reacţii adversea** | **Toate gradeleb**  **%** | **Gradul 3b**  **%** | **Gradul 4b**  **%** |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Frecvente | Anemie | 6,3 | 1,2 | 0,4 |
| Trombocitopenie | 1,6 | 0,1 | 0 |
| Policitemiec | 1,5 | 0,1 | 0 |
| Mai puţin frecvente | Neutropenie | 0,3 | 0,1 | 0 |
| Leucopenie | 0,4 | 0 | 0 |
| Tulburări endocrine | Foarte frecvente | Hipotiroidiec | 24,6 | 0,3 | 0 |
| Frecvente | Hipertiroidiec | 1,6 | 0,1 | 0,1 |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Foarte frecvente | Scăderea apetitului alimentar | 39,0 | 3,6 | 0,3 |
| Frecvente | Deshidratare | 6,7 | 3,1 | 0,3 |
| Hiperkaliemie | 2,7 | 1,2 | 0,1 |
| Hipercalcemie | 2,2 | 0,1 | 0,3 |
| Tulburări ale sistemului nervos | Foarte frecvente | Cefalee | 16,2 | 0,7 | 0 |
| Disgeuzie | 11,5 | 0 | 0 |
| Frecvente | Ameţeli | 9,1 | 0,6 | 0 |
| Mai puţin frecvente | Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilăe | 0,3 | 0,1 | 0 |
| Tulburări acustice şi vestibulare | Frecvente | Tinitus | 3,1 | 0 | 0 |
| Tulburări cardiace | Frecvente | Evenimente de insuficienţă cardiacăc,d,f | 1,8 | 0,3 | 0,7 |
| Tulburări vasculare | Foarte frecvente | Hipertensiune arterialăg | 51,2 | 22,0 | 1,0 |
| Hemoragiec,d,h | 25,7 | 3,0 | 1,0 |
| Frecvente | Evenimente venoase embolice şi tromboticec, d,i | 2,8 | 0,9 | 1,2 |
| Evenimente arteriale embolice şi tromboticec, d,j | 2,8 | 1,2 | 1,3 |
| Frecvență necunoscută | Anevrisme și disecții arterialed | - | - | - |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Foarte frecvente | Dispneed | 17,1 | 3,6 | 0,6 |
| Tuse | 20,4 | 0,6 | 0 |
| Disfonie | 32,7 | 0 | 0,1 |
| Frecvente | Durere orofaringiană | 7,4 | 0 | 0 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe** | **Categoria de frecvenţă** | **Reacţii adversea** | **Toate gradeleb**  **%** | **Gradul 3b**  **%** | **Gradul 4b**  **%** |
| Tulburări gastro- intestinale | Foarte frecvente | Diaree | 55,4 | 10,1 | 0,1 |
| Vărsături | 23,7 | 2,7 | 0,1 |
| Greaţă | 33,0 | 2,2 | 0,1 |
| Dureri abdominale | 14,7 | 2,5 | 0,3 |
| Constipaţie | 20,2 | 1,0 | 0 |
| Stomatită | 15,5 | 1,8 | 0 |
| Dispepsie | 11,2 | 0,1 | 0 |
| Frecvente | Dureri la nivelul etajului abdominal superior | 9,4 | 0,9 | 0 |
| Flatulenţă | 4,5 | 0 | 0 |
| Hemoroizi | 3,3 | 0 | 0 |
| Glosodinie | 2,8 | 0 | 0 |
| Perforaţie gastro- intestinală şi fistulăc,k | 1,9 | 0,9 | 0,3 |
| Tulburări hepato- biliare | Frecvente | Hiperbilirubinemie | 1,3 | 0,1 | 0,1 |
| Colecistităn | 1,0 | 0,6 | 0,1 |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Foarte frecvente | Eritrodisestezie palmo-plantară (sindrom mână- picior) | 32,1 | 7,6 | 0 |
| Erupţie cutanată tranzitorie | 14,3 | 0,1 | 0 |
| Xerodermie | 10,1 | 0,1 | 0 |
| Frecvente | Prurit | 6,0 | 0 | 0 |
| Eritem | 3,7 | 0 | 0 |
| Alopecie | 5,7 | 0 | 0 |
| Tulburări musculo- scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Foarte frecvente | Artralgie | 17,7 | 1,9 | 0,3 |
| Dureri la nivelul extremităţilor | 14,1 | 1,0 | 0,3 |
| Frecvente | Mialgie | 8,2 | 0,6 | 0,1 |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Foarte frecvente | Proteinuriel | 21,1 | 4,8 | 0,1 |
| Frecvente | Insuficienţă renalăm | 1,6 | 0,9 | 0,1 |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Foarte frecvente | Fatigabilitate | 45,1 | 10,6 | 0.3 |
| Astenied | 13,8 | 2,8 | 0,3 |
| Inflamaţia mucoaselor | 13,7 | 1,0 | 0 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe** | **Categoria de frecvenţă** | **Reacţii adversea** | **Toate gradeleb**  **%** | **Gradul 3b**  **%** | **Gradul 4b**  **%** |
| Investigaţii diagnostice | Foarte frecvente | Scădere ponderală | 32,7 | 4,9 | 0 |
| Frecvente | Creştere a lipazei | 3,7 | 0,7 | 0,7 |
| Creştere a alanin aminotranferazei | 6,5 | 1,2 | 0 |
| Creştere a amilazei | 3,4 | 0,6 | 0,4 |
| Creştere a aspartat aminotransferazei | 6,1 | 1,0 | 0 |
| Creştere a fosfatazei alcaline | 4,8 | 0,3 | 0 |
| Creştere a creatininei | 5,7 | 0,4 | 0 |
| Creştere a hormonului stimulator tiroidian | 7,9 | 0 | 0 |

a Reacţiile adverse sunt grupate în funcţie de frecvenţa în timpul tratamentului, indiferent de cauză.

b Criteriile de Terminologie Comună pentru Reacţii Adverse ale Institutului Naţional al Cancerului, Versiunea 3.0

c Vezi pct. Descrierea reacţiilor adverse selectate.

d Au fost raportate cazuri letale (Gradul 5).

e Inclusiv leucoencefalopatie.

f Inclusiv insuficienţă cardiacă, insuficienţă cardiacă congestivă, insuficienţă cardiopulmonară, fracţie de ejecţie scăzută, disfuncţie ventriculară stângă şi insuficienţă ventriculară dreaptă.

g Inclusiv hipertensiune arterială accelerată, creştere a tensiunii arteriale, hipertensiune arterială şi criză hipertensivă.

h Inclusiv timp de tromboplastină parţial activat prelungit, hemoragie anală, hemoragie arterială, hematurie, hemoragie a sistemului nervos central, hemoragie cerebrală, timp de coagulare prelungit, hemoragie conjunctivală, contuzie, diaree hemoragică, sângerare uterină disfuncţională, epistaxis, hemoragie gastrică, hemoragie gastrointestinală, sângerare gingivală, hematemeză, hematochezie, scădere a hematocritului, hematom, hematurie, scădere a hemogoblinei, hemoptizie, hemoragie a arterei coronare, hemoragie în tractul urinar, hemoragie hemoroidală, hemostază, tendinţă sporită de apariţie a hematoamelor, raport normalizat internaţional crescut, hemoragie gastro-intestinală inferioară, melenă, peteşii, hemoragie faringiană, timp de protrombină prelungit, hemoragie pulmonară, purpură, hemoragie rectală, scădere a numărului de eritrocite în sânge, hemoragie renală, hemoragie sclerală, hematocel scrotal, hematom splenic, hemoragie la baza unghială, hemoragie subarahnoidiană, hemoragie linguală, hemoragie gastro-intestinală superioară şi hemoragie vaginală.

i Inclusiv sindromul Budd-Chiari, tromboză venoasă profundă, tromboză venoasă jugulară, tromboză venoasă pelvină, embolie pulmonară, ocluzie a venei retiniene, tromboză venoasă retiniană, tromboză venoasă subclaviculară, tromboză venoasă şi tromboză venoasă a membrelor.

j Inclusiv infarct miocardic acut, embolie, infarct miocardic, ocluzie arterială retiniană şi accident ischemic tranzitoriu.

k Perforaţia gastro-intestinală şi fistula includ următorii termeni preferaţi: abces abdominal, abces anal, fistulă anală, fistulă, scurgere anastomotică gastro-intestinală, perforaţie gastro-intestinală, perforaţie a intestinului gros, fistulă esofagobronhică şi peritonită.

l Proteinuria include următorii termeni preferaţi: proteine în urină, prezenţa proteinelor în urină şi proteinurie.

m Inclusiv insuficienţă renală acută.

n Colecistita include colecistită acută, colecistită, colecistită infecțioasă

Descrierea reacţiilor adverse selectate

*Evenimente de insuficienţă cardiacă (vezi pct. 4.4)*

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib (N = 359), în tratamentul pacienţilor cu CCR, au fost raportate evenimente de insuficienţă cardiacă la 1,7 % dintre pacienţii care au primit axitinib, inclusiv

insuficienţă cardiacă (0,6%), insuficienţă cardiopulmonară (0,6%), disfuncţie ventriculară stângă (0,3%) şi insuficienţă ventriculară dreaptă (0,3%). Insuficienţa cardiacă de gradul 4 a fost raportată ca reacţie adversă la 0,6 % dintre pacienţii care au primit axitinib. Insuficienţa cardiacă letală a fost raportată la 0,6 % dintre pacienţii care au primit axitinib.

În studiile de monoterapie, cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienţilor cu CCR, au fost raportate evenimente de insuficienţă cardiacă (inclusiv insuficienţă cardiacă, insuficienţă cardiacă congestivă, insuficienţă cardiopulmonară, disfuncţie ventriculară stângă, fracţie de ejecţie scăzută şi insuficienţă ventriculară dreaptă) la 1,8% dintre pacienţii care au primit axitinib. Evenimente de insuficienţă cardiacă de gradul 3/4 au fost raportate la 1,0% dintre pacienţi şi evenimente de insuficienţă cardiacă letală au fost raportate la 0,3% dintre pacienţii care au primit axitinib*.*

*Disfuncţie tiroidiană (vezi pct. 4.4)*

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienţilor cu CCR, hipotiroidismul a fost raportat la 20,9% dintre pacienţi, iar hipertiroidismul a fost raportat la 1,1% dintre pacienţi. Valoarea crescută a hormonului stimulator tiroidian (TSH) a fost raportată ca reacţie adversă la 5,3% dintre pacienţii care au primit axitinib. În cadrul evaluărilor de laborator de rutină la pacienţii care aveau TSH < 5 μU/ml înainte de tratament, au apărut creşteri ale valorii TSH până la ≥ 10 μU/ml la 32,2% dintre pacienţii trataţi cu axitinib.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienţilor cu CCR, hipotiroidismul a fost raportat la 24,6% dintre pacienţii cărora li s-a administrat axitinib. Hipertiroidismul a fost raportat la 1,6% dintre pacienţii cărora li s-a administrat axitinib.

*Evenimente venoase embolice şi trombotice (vezi pct. 4.4)*

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienţilor cu CCR, reacţiile adverse venoase embolice şi trombotice au fost raportate la 3,9% dintre pacienţii care au primit axitinib şi au inclus embolie pulmonară (2,2%), ocluzia/tromboza venei retiniene (0,6%) şi tromboză venoasă profundă (0,6%). Reacţii adverse venoase embolice şi trombotice de gradul 3/4 au fost raportate la 3,1% dintre pacienţii care au primit axitinib. Embolia pulmonară letală a fost raportată la un pacient (0,3%) căruia i s-a administrat axitinib.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienţilor cu CCR, s-au raportat evenimente venoase embolice şi trombotice la 2,8% dintre pacienţii cărora li s-a administrat axitinib. Evenimente venoase embolice şi trombotice de grad 3 au fost raportate la 0,9% dintre pacienţi.

Evenimente venoase embolice şi trombotice de grad 4 au fost raportate la 1,2% dintre pacienţi. Evenimente venoase embolice şi trombotice letale au fost raportate la 0,1% dintre pacienţii cărora li s-a administrat axitinib.

*Evenimente arteriale embolice şi trombotice (vezi pct. 4.4)*

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienţilor cu CCR s-au raportat reacţii adverse arteriale embolice şi trombotice la 4,7% dintre pacienţii trataţi cu axitinib, inclusiv infarct miocardic (1,4%), accident ischemic tranzitoriu (0,8%) şi accident vascular cerebral (0,6%). Reacţiile adverse arteriale embolice şi trombotice de gradul 3/4 au fost raportate la 3,3% dintre pacienţii care au primit axitinib. Un infarct miocardic acut letal şi un accident vascular cerebral letal au fost raportate la câte un pacient (0,3%). În studiile cu axitinib administrat în monoterapie (N = 850), reacţiile adverse arteriale embolice şi trombotice (inclusiv accident ischemic tranzitoriu, infarct miocardic şi accident vascular cerebral) au fost raportate la 5,3% dintre pacienţii cărora li s-a administrat axitinib.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienţilor cu CCR, s-au raportat evenimente arteriale embolice şi trombotice la 2,8% dintre pacienţii cărora li s-a administrat axitinib. Evenimente arteriale embolice şi trombotice de grad 3 au fost raportate la 1,2% dintre pacienţi.

Evenimente arteriale embolice şi trombotice de grad 4 au fost raportate la 1,3% dintre pacienţi. Evenimente arteriale embolice şi trombotice letale au fost raportate la 0,3% dintre pacienţii cărora li s-a administrat axitinib.

*Policitemie (*vezi *Creşterea valorilor hemoglobinei sau hematocritului la pct. 4.4)*

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienţilor cu CCR, policitemia a fost raportată la 1,4% dintre pacienţii care au primit axitinib. Evaluările de laborator de rutină au detectat creşterea valorii hemoglobinei peste LSVN la 9,7% dintre pacienţii care au primit axitinib. În patru studii clinice cu axitinib în tratamentul pacienţilor cu CCR (N = 537), creşterea valorii hemoglobinei peste LSVN a fost observată la 13,6% dintre cei care au primit axitinib.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienţilor cu CCR, policitemia a fost raportată la 1,5% dintre pacienţii cărora li s-a administrat axitinib.

*Hemoragii (vezi pct. 4.4)*

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienţilor cu CCR, în care nu au fost incluşi pacienţii cu metastaze cerebrale netratate, reacţiile adverse hemoragice au fost raportate la 21,4% dintre pacienţii cărora li s-a administrat axitinib. Reacţiile adverse hemoragice la pacienţii trataţi cu axitinib au inclus epistaxis (7,8%), hematurie (3,6%), hemoptizie (2,5%) hemoragie rectală (2,2%), sângerări gingivale (1,1%), hemoragie gastrică (0,6%), hemoragie cerebrală (0,3%) şi hemoragie gastro-intestinală inferioară (0,3%). Reacţii adverse hemoragice de grad > 3 au fost raportate la 3,1% dintre pacienţii cărora li s-a administrat axitinib (inclusiv hemoragie cerebrală, hemoragie gastrică, hemoragie gastro-intestinală inferioară şi hemoptizie). Hemoragie letală a fost raportată la un pacient (0,3%) căruia i s-a administrat axitinib (hemoragie gastrică). În studiile cu axitinib administrat în monoterapie (N = 850), a fost raportată hemoptizia la 3,9% dintre pacienţi; hemoptizia de grad > 3

a fost raportată la 0,5% dintre pacienţi.

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienţilor cu CCR, s-au raportat evenimente hemoragice la 25,7% dintre pacienţii cărora li s-a administrat axitinib. Reacţii adverse hemoragice de grad 3 au fost raportate la 3% dintre pacienţi. Reacţii adverse hemoragice de grad 4 au fost raportate la 1% dintre pacienţi şi hemoragii letale au fost raportate la 0,4% dintre pacienţii cărora li s-a administrat axitinib.

*Perforaţie gastro-intestinală şi formarea de fistule (vezi pct. 4.4)*

Într-un studiu clinic controlat, cu axitinib, în tratamentul pacienţilor cu CCR, evenimente de tip perforaţie gastro-intestinală au fost raportate la 1,7% dintre pacienţii cărora li s-a administrat axitinib, inclusiv fistulă anală (0,6%), fistulă (0,3%) şi perforaţie gastro-intestinală (0,3%). În studiile cu axitinib administrat în monoterapie (N = 850), au fost raportate evenimente de tip perforaţie gastro- intestinală la 1,9% dintre pacienţi, iar perforaţia gastro-intestinală letală a fost raportată la un pacient (0,1%).

În studiile clinice combinate cu axitinib (N = 672), în tratamentul pacienţilor cu CCR, s-au raportat perforaţie gastro-intestinală şi fistulă la 1,9% dintre pacienţii cărora li s-a administrat axitinib.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

# Supradozaj

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu axitinib.

Într-un studiu clinic controlat cu axitinib în tratamentul pacienţilor cu CCR, un pacient a primit accidental o doză de 20 mg de două ori pe zi timp de 4 zile şi a prezentat ameţeli (Gradul 1).

Într-un studiu clinic de stabilire a dozei de axitinib, subiecţii care au primit doze iniţiale de 10 mg de două ori pe zi sau de 20 mg de două ori pe zi au prezentat reacţii adverse care au inclus hipertensiune arterială¸ crize convulsive asociate cu hipertensiune arterială şi hemoptizie letală.

În cazul unui supradozaj suspectat, administrarea axitinib trebuie întreruptă şi trebuie instituit tratamentul de susţinere.

# PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

* 1. **Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, inhibitori de protein kinază, cod ATC: L01EK01

Mecanism de acţiune

Axitinib este un inhibitor de tirozin kinază cu activitate puternică şi selectivă asupra receptorilor

factorului de creştere al endoteliului vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 şi VEGFR-3. Aceşti receptori sunt implicaţi în angiogeneza patologică, creşterea tumorală şi progresia metastatică a neoplasmului. S-a demonstrat că axitinib inhibă puternic proliferarea şi supravieţuirea celulelor endoteliale mediate prin VEGF. Axitinib a inhibat fosforilarea VEGFR-2 la nivelul vascularizaţiei xenogrefelor tumorale

care exprimau molecula ţintă *in vivo* şi a determinat întârzierea creşterii tumorale, regresia şi inhibarea metastazelor în numeroase modele experimentale de neoplasm.

Efectul asupra intervalului QTc

Într-un studiu randomizat, încrucişat, cu 2 braţe, la 35 de voluntari sănătoşi s-a administrat pe cale orală o doză unică de axitinib (5 mg) în monoterapie şi concomitent cu ketoconazol 400 mg, timp de 7 zile. Rezultatele acestui studiu au arătat că expunerile la niveluri plasmatice de axitinib până la de două ori mai mari decât nivelurile terapeutice preconizate după o doză de 5 mg, nu au produs o prelungire cu semnificaţie clinică a intervalului QT.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranţa şi eficacitatea axitinib au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, deschis, randomizat. Pacienţii (N = 723) cu CCR în stadiu avansat a căror boală a progresat în timpul sau după tratamentul cu o terapie sistemică anterioară, care a inclus scheme terapeutice cu sunitinib, bevacizumab, temsirolimus sau citokine, au fost repartizaţi randomizat (1:1) pentru administrare de axitinib (N = 361) sau de sorafenib (N = 362). Criteriul principal de evaluare, supravieţuirea fără progresia bolii (SFP), a fost evaluat folosind o analiză centralizată independentă mascată. Criteriile secundare de evaluare au inclus rata de răspuns obiectiv (RRO) şi supravieţuirea generală (SG).

Dintre pacienţii incluşi în acest studiu, la 389 pacienţi (53,8%) li s-a administrat anterior un tratament pe bază de sunitinib, la 251 pacienţi (34,7%) li s-a administrat anterior un tratament pe bază de citokine (interleukina-2 sau interferon alfa), la 59 pacienţi (8,2%) li s-a administrat anterior un tratament pe bază de bevacizumab, iar la 24 pacienţi (3,3%) li s-a administrat anterior un tratament pe bază de temsirolimus. Caracteristicile iniţiale demografice şi patologice au fost similare între grupurile de tratament cu axitinib şi sorafenib din punct de vedere al vârstei, sexului, rasei, statusului de performanţă ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), zonei geografice şi tratamentului anterior.

În totalul grupelor de pacienţi şi în cele două subgrupe principale (tratament anterior cu sunitinib şi tratament anterior cu citokine) a existat un avantaj semnificativ statistic al axitinib comparativ cu sorafenib în privinţa criteriului principal de evaluare, reprezentat de SFP (vezi tabelul 2 şi figurile 1, 2 şi 3). Valoarea SFP mediane a fost diferită în subgrupuri, în funcţie de terapia anterioară. Două dintre subgrupuri au fost prea mici pentru a oferi rezultate demne de încredere (tratament anterior cu temsirolimus sau tratament anterior cu bevacizumab). În ceea ce priveşte SG, nu au fost diferenţe semnificative statistic între braţe, în totalul grupelor de pacienţi sau în subgrupe, în funcţie de terapia anterioară.

# Tabelul 2. Rezultate privind eficacitatea

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Criteriu principal de evaluare**  **/ populaţia inclusă în studiu** | **axitinib** | **sorafenib** | **RR (IÎ 95%)** | **Valoarea p** |
| **ITT totală** | **N = 361** | **N = 362** |  |  |
| SFP mediană a,b exprimată în | 6,8 (6,4, 8.3) | 4,7 (4,6, 6.3) | 0,67 (0,56, 0,81) | < 0.0001c |
| luni (IÎ 95%) |  |  |  |  |
| SG mediană d exprimată în luni | 20,1 (16,7, 23,4) | 19,2 (17,5, 22,3) | 0,97 (0,80, 1,17) | NS |
| (IÎ 95%) |  |  |  |  |
| RRO b,e % (IÎ 95%) | 19,4 (15,4, 23,9) | 9,4 (6,6, 12,9) | 2,06f (1,41, 3,00) | 0,0001g |
| **Tratament anterior cu sunitinib** | **N = 194** | **N = 195** |  |  |
| SFP medianăa,b exprimată în | 4,8 (4,5, 6,5) | 3,4 (2,8, 4,7) | 0,74 (0,58, 0,94) | 0,0063h |
| luni (IÎ 95%) |  |  |  |  |
| SG medianăd exprimată în luni | 15,2 (12,8, 18,3) | 16,5 (13,7, 19,2) | 1,00 (0,78, 1,27) | NS |
| (IÎ 95%) |  |  |  |  |
| RRO b,e % (IÎ 95%) | 11,3 (7,2, 16,7) | 7,7 (4,4, 12,4) | 1,48f (0,79, 2,75) | NS |
| **Tratament anterior cu citokine** | **N = 126** | **N = 125** |  |  |
| SFP mediană a,b exprimată în | 12,0 (10,1, 13,9) | 6,6 (6,4, 8,3) | 0,52 (0,38, 0,72) | < 0,0001h |
| luni (IÎ 95%) |  |  |  |  |
| SG mediană d exprimată în luni | 29,4 (24,5, NE) | 27,8 (23,1, 34,5) | 0,81 (0,56, 1,19) | NS |
| (IÎ 95%) |  |  |  |  |
| RRO b,e % (IÎ 95%) | 32,5 (24,5, 41,5) | 13,6 (8,1, 20,9) | 2,39f (1,43-3,99) | 0,0002i |

IÎ = Interval de încredere, RR = Risc relativ (axitinib/sorafenib); ITT: Intenţie de tratament; NE: Nu poate fi evaluat; NS: Nesemnificativ statistic; RRO: Rata de răspuns obiectiv; SG: Supravieţuirea generală; SFP: Supravieţuire fără progresia bolii.

a Perioada de timp de la randomizare până la progresia bolii sau deces de orice cauză, oricare survine primul. Data limită de colectare a datelor: 03 iunie 2011.

b Evaluată printr-o analiză radiologică independentă conform Criteriului de evaluare a răspunsului la tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST).

c Valoarea p unilaterală pe baza unui test log-rank pentru tratament stratificat în funcţie de statusul de performanţă ECOG şi terapia anterioară

d Data limită de colectare a datelor: 01 noiembrie 2011.

e Data limită de colectare a datelor: 31 august 2010.

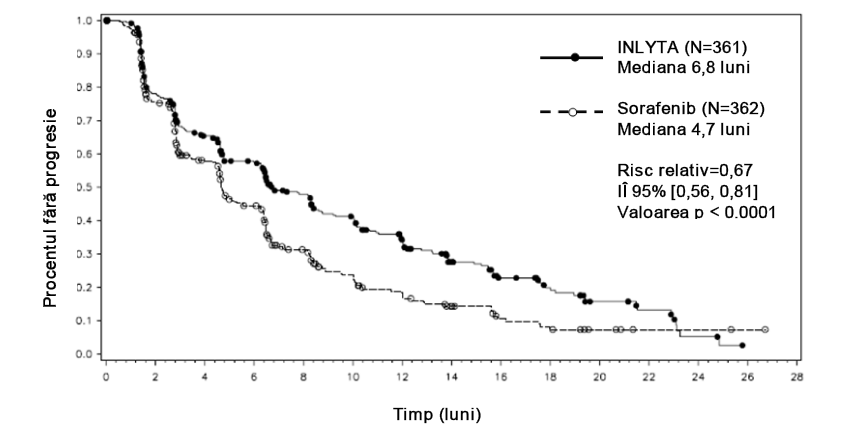
f Rata de risc este utilizată pentru RRO. O rată de risc > 1 a indicat o probabilitate mai mare de răspuns în braţul tratat cu axitinib; o rată de risc < 1 a indicat o probabilitate mai mare de răspuns în braţul tratat cu sorafenib.

g Valoarea p unilaterală din testul Cochran-Mantel-Haenszel pentru tratament stratificat în funcţie de statusul de performanţă ECOG şi terapia anterioară.

h Valoarea p unilaterală pe baza unui test log-rank pentru tratament stratificat în funcţie de statusul de performanţă ECOG.

i Valoarea p unilaterală din testul Cochran-Mantel-Haenszel pentru tratament stratificat în funcţie de statusul de performanţă ECOG.

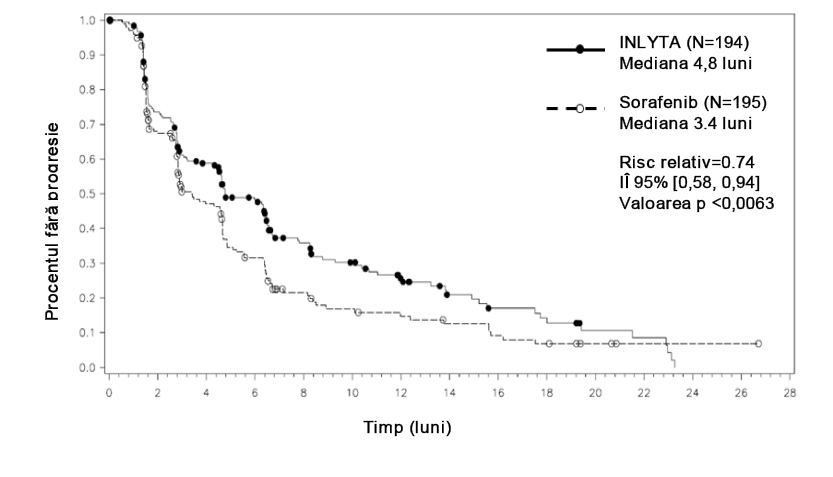
# Figura 1. Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără progresie a bolii, obţinută în urma evaluării independente a întregii populaţii incluse în studiu



**Axitinib (N=361)**

**Mediana 6,8 luni**

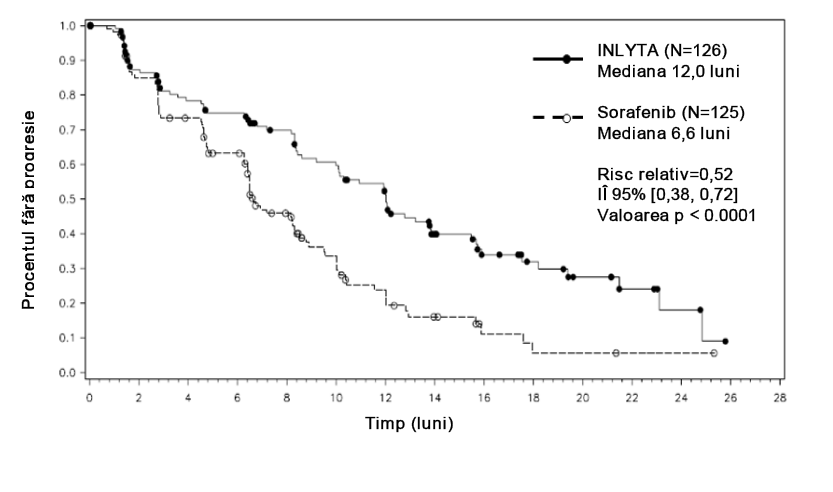
**Figura 2. Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără progresie a bolii, obţinută în urma evaluării independente a subgrupului tratat anterior cu sunitinib**



**Axitinib (N=194)**

**Mediana 4,8 luni**

**Figura 3. Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără progresie a bolii, obţinută în urma evaluării independente a subgrupului tratat anterior cu citokine**



**Axitinib (N=126)**

**Mediana 12,0 luni**

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu axitinib la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în carcinomul de pelvis renal şi de rinichi (excluzând nefroblastomul, nefroblastomatoza, sarcomul cu celule clare, nefromul mezoblastic, carcinomul renal medular şi tumora renală rabdoidă) (vezi pct. 4.2 pentru informaţii cu privire la utilizarea la copii şi adolescenţi).

# Proprietăţi farmacocinetice

După administrarea orală a axitinib comprimate, biodisponibilitatea medie absolută este 58% comparativ cu administrarea intravenoasă. Timpul de înjumătăţire plasmatică al axitinibului se situează în intervalul 2,5-6,1 ore. Administrarea axitinibului în doză de 5 mg de două ori pe zi a avut ca rezultat o acumulare mai mică decât dublul acumulării la administrarea unei doze unice. Datorită timpului de înjumătăţire scurt al axitinib, atingerea stării de echilibru este de aşteptat după 2-3 zile de la doza iniţială.

Absorbţie şi distribuţie

Concentraţiile plasmatice maxime de axitinib se obţin în general după 4 ore de la administrarea orală a axitinib, cu Tmax median în intervalul 2,5-4,1 ore. Administrarea axitinib cu o masă cu un conţinut moderat de lipide a avut ca rezultat o expunere cu 10% mai redusă comparativ cu administrarea à jeun. O masă bogată în lipide, cu conţinut caloric ridicat a avut ca rezultat o expunere cu 19% mai mare comparativ cu administrarea à jeun. Axitinib se poate administra cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Cmax şi ASC medii au crescut proporţional pentru dozele de axitinib din intervalul între 5 şi 10 mg. *In vitro*, legarea axitinib de proteinele plasmatice umane este > 99%, cu o legare preferenţială de albumină şi legare moderată de glicoproteina acidă α1. La doza de 5 mg de două ori pe zi administrată cu alimente, media geometrică a concentraţiei plasmatice maxime şi ASC la 24 de ore au fost de

27,8 ng/ml şi, respectiv, de 265 ng·h/ml la pacienţii cu CCR în stadiu avansat. Media geometrică a clearance-lui după administrarea orală şi volumul aparent de distribuţie au fost de 38 l/h şi, respectiv, de 160 l.

Metabolizare şi eliminare

Axitinib este metabolizat în principal în ficat de CYP3A4/5 şi, într-o măsură mai mică, de CYP1A2, CYP2C19 şi UGT1A1.

După administrarea orală a unei doze de 5 mg axitinib radiomarcat, 30-60% din radioactivitate a fost regăsită în materiile fecale, iar 23% din radioactivitate a fost regăsită în urină. Axitinib nemodificat, reprezentând 12% din doză, a fost componenta principală identificată în materiile fecale. Axitinib nemodificat nu a fost detectat în urină; metaboliţii acid carboxilic şi sulfoxid au reprezentat majoritatea radioactivă din urină. În plasmă, metabolitul N-glucuronid a reprezentat componenta radioactivă predominantă (50% din radioactivitatea circulantă), iar axitinib nemodificat şi metabolitul sulfoxid au reprezentat fiecare aproximativ câte 20% din radioactivitatea circulantă.

Metaboliţii sulfoxid şi N-glucuronid au demonstrat o potenţă *in vitro* mai mică de aproximativ 400 de ori şi, respectiv, 8000 de ori împotriva VEGFR-2 comparativ cu axitinib.

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici, sex şi rasă*

Analiza farmacocineticii în grupuri populaţionale la pacienţii cu neoplasm în stadiu avansat (inclusiv CCR în stadiu avansat) şi voluntari sănătoşi indică faptul că nu există efecte relevante clinic ale vârstei, sexului, greutăţii corporale, rasei, funcţiei renale, genotipului UGT1A1 sau genotipului CYP2C19.

*Copii şi adolescenţi*

Axitinib nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta < 18 ani.

*Insuficienţă hepatică*

Datele *in vitro* şi *in vivo* indică faptul că axitinib este metabolizat în principal în ficat.

Comparativ cu subiecţii cu funcţie hepatică normală, expunerea sistemică după administrarea unei doze unice de axitinib a fost similară la subiecţii cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa A Child-Pugh) şi a fost mai mare (de aproximativ două ori) la subiecţii cu insuficienţă hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). Axitinib nu a fost studiat la subiecţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh) şi nu trebuie utilizat la acest grup de pacienţi (vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind ajustarea

dozei).

*Insuficienţă renală*

Axitinib nemodificat nu este detectat în urină.

Axitinib nu a fost studiat la subiecţii cu insuficienţă renală. În studiile clinice cu axitinib în tratamentul pacienţilor cu CCR, au fost excluşi pacienţii cu creatinină serică > de 1,5 ori decât LSVN sau valoarea calculată a clearance-ului creatininei < 60 ml/min. Analiza farmacocineticii în grupuri populaţionale a arătat că, clearance-ul axitinib nu a fost modificat la subiecţii cu insuficienţă renală şi nu este necesară ajustarea dozei de axitinib.

# Date preclinice de siguranţă

Toxicitate după doze repetate

După administrarea de doze repetate pentru o perioadă de până la 9 luni, la şoarece şi câine, principalele efecte de toxicitate au fost identificate la nivelul sistemului gastro-intestinal, hematopoietic, reproducător, osos şi dentar, cu un nivel la care nu se observă reacţii adverse (NOAEL) aproximativ echivalent sau sub expunerea aşteptată în timpul utilizării la om după doza iniţială recomandată clinic (pe baza nivelurilor ASC).

Carcinogenicitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu axitinib.

Genotoxicitate

Axitinib nu a avut efect mutagen sau clastogen în studiile convenţionale de genotoxicitate *in vitro*.

*In vitro*, a fost observată o creştere semnificativă a poliploidiei la concentraţii > 0,22 µg/ml, iar *in vivo* a fost observată o creştere a eritrocitelor policromatice micronucleate cu un nivel la care nu se observă reacţii adverse (NOAEL) de 69 de ori mai mare decât expunerea aşteptată în timpul utilizării la om.

Datele privind genotoxicitatea nu sunt considerate semnificative clinic la nivelurile de expunere observate la om.

Toxicitate asupra funcţiei de reproducere

Datele cu privire la efectul axitinib la nivelul testiculelor şi epididimului au inclus scăderea greutăţii, atrofia sau degenerarea organului, scăderea numărului de celule germinale, hipospermie sau anomalii de formă la nivelul spermatozoizilor şi scăderea densităţii spermei şi a numărului de spermatozoizi. Aceste date au fost observate la şoarece, la niveluri de expunere de aproximativ 12 ori mai mari decât expunerea aşteptată la om, şi la câine, la niveluri de expunere sub expunerea aşteptată la om. Nu a fost observat niciun efect asupra reproducerii sau fertilităţii la şoarecii masculi la niveluri de expunere de aproximativ 57 de ori mai mari decât expunerea aşteptată la om. Rezultatele obţinute la femele au inclus semne de întârziere a maturizării sexuale, corpi luteali reduşi sau absenţi, greutate uterină redusă şi atrofie uterină la expuneri aproximativ echivalente cu expunerea aşteptată la om. Scăderea

fertilităţii şi a viabilităţii embrionare au fost observate la femelele de şoarece cu toate dozele testate, cu niveluri de expunere la cea mai mică doză de aproximativ 10 ori mai mari decât expunerea aşteptată la om.

Expunerea la axitinib a femelelor de şoarece gestante a arătat o creştere a apariţiei malformaţiilor de tip palatoschizis şi a modificărilor scheletice, inclusiv întârzierea osificării, la niveluri de expunere sub cele ale expunerii aşteptate la om. Nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra dezvoltării perinatale şi postnatale.

Date cu privire la toxicitatea la animale imature

A fost observată displazie epifizară reversibilă la şoarece şi la câine după administrarea axitinib cel puţin 1 lună la niveluri de expunere de aproximativ şase ori mai mari decât cele aşteptate la om. Au fost observate carii dentare parţial reversibile la şoarece tratat mai mult de 1 lună la niveluri de expunere similare cu cele ale expunerii aşteptate la om. Nu au fost evaluate la animalele tinere alte manifestări de toxicitate de potenţial interes la pacienţii copii şi adolescenţi.

# PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

* 1. **Lista excipienţilor**

Nucleul comprimatului

Lactoză

Celuloză microcristalină (E460)

Silice coloidal anhidru

Hidroxipropilceluloză (300–600 mPa\*s)

Croscarmeloză sodică (E468)

Talc

Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Hipromeloză 2910 (15 mPa\*s) (E464)

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E171)

Triacetină

Oxid roşu de fer (E172)

# Incompatibilităţi

Nu este cazul.

# Perioada de valabilitate

Blistere și flacoane: 2 ani.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 1 mg - 45 de zile și 3, 5 mg - 30 de zile

# Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură pentru păstrare.

Blister OPA/aluminiu/PVC/aluminiu:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Flacon din PEÎD:

Păstrați flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

# Natura şi conţinutul ambalajului

Axitinib Accord 1 mg comprimate fílmate

Blister din OPA/aluminiu/PVC/aluminiu care conţine 14 comprimate filmate. Fiecare cutie conţine 28 sau 56 de comprimate filmate sau blistere perforate cu doză unică de 28 x 1 sau 56 x 1 comprimate filmate.

Flacon din PEÎD cu desicant silicagel și cu capac din polipropilenă cu sistem de siguranță pentru copii, ce conţine 180 de comprimate filmate.

Axitinib Accord 3 mg comprimate fílmate

Blister din OPA/aluminiu/PVC/aluminiu care conţine 14 comprimate filmate. Fiecare cutie conţine 28 sau 56 comprimate filmate sau blistere cu doze unitare cu 28 x 1 sau 56 x 1 comprimate filmate.

Flacon din PEÎD cu desicant silicagel și cu capac din polipropilenă cu sistem de siguranță pentru copii, ce conţine 60 de comprimate filmate.

Axitinib Accord 5 mg comprimate fílmate

Blister din OPA/aluminiu/PVC/aluminiu care conţine 14 comprimate filmate. Fiecare cutie conţine 28 sau 56 comprimate filmate sau blistere cu doze unitare cu 28 x 1 sau 56 x 1 comprimate filmate.

Flacon din PEÎD cu desicant silicagel și cu capac din polipropilenă cu sistem de siguranță pentru copii, ce conţine 60 de comprimate filmate.

# Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

# DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

# NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

# 1 mg comprimat filmat

# EU/1/24/1847/001 28 comprimate

# EU/1/24/1847/002 28 x 1 comprimate (doze unitare)

# EU/1/24/1847/003 56 comprimate

# EU/1/24/1847/004 56 x 1 comprimate (doze unitare)

# EU/1/24/1847/005 180 comprimate (flacon)

# 3 mg comprimat filmat

# EU/1/24/1847/006 28 comprimate

# EU/1/24/1847/007 28 x 1 comprimate (doze unitare)

# EU/1/24/1847/008 56 comprimate

# EU/1/24/1847/009 56 x 1 comprimate (doze unitare)

# EU/1/24/1847/010 60 comprimate (flacon)

# 5 mg comprimat filmat

# EU/1/24/1847/011 28 comprimate

# EU/1/24/1847/012 28 x 1 comprimate (doze unitare)

# EU/1/24/1847/013 56 comprimate

# EU/1/24/1847/014 56 x 1 comprimate (doze unitare)

# EU/1/24/1847/015 60 comprimate (flacon)

# DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

Data primei autorizări: 19 septembrie 2024.

# DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

# ANEXA II

1. **FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
2. **CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**
3. **ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**
4. **CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
5. **FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele şi adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

APIS Labor GmbH

Resslstraβe 9, 9065 Ebenthal in Kärnten,

Austria

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o

ul Lutomierska 50,95-200

Pabianice, Polonia

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009, Grecia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea lotului în cauză.

# CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

# ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

# CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR-ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de

informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

# ANEXA III

# ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

* 1. **ETICHETAREA**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU 1 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Axitinib Accord 1 mg comprimate filmate axitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conţine axitinib 1 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat

28 comprimate filmate

28 x 1 comprimate filmate

56 comprimate filmate

56 x 1 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1847/001

EU/1/24/1847/002

EU/1/24/1847/003

EU/1/24/1847/004

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Axitinib Accord 1 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU 1 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Axitinib Accord 1 mg

axitinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Administrare orală

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER CU DOZĂ UNICĂ (28 X 1 COMPRIMATE, 56 X 1 COMPRIMATE) PENTRU 1 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Axitinib Accord 1 mg comprimate

axitinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Administrare orală

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI ETICHETĂ PENTRU FLACON DIN PEÎD PENTRU 1 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Axitinib Accord 1 mg comprimate filmate

axitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conţine axitinib 1 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat

180 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere a flaconului: a se utiliza în decurs de 45 de zile

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1847/005

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Axitinib Accord 1 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU 3 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Axitinib Accord 3 mg comprimate filmate

axitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conţine axitinib 3 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat

28 comprimate filmate

28 x 1 comprimate filmate

56 comprimate filmate

56 x 1 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1847/006

EU/1/24/1847/007

EU/1/24/1847/008

EU/1/24/1847/009

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Axitinib Accord 3 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU 3 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Axitinib Accord 3 mg comprimate

axitinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Administrare orală

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER CU DOZĂ UNICĂ (28 X 1 COMPRIMATE, 56 X 1 COMPRIMATE) PENTRU 3 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Axitinib Accord 3 mg comprimate

axitinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Administrare orală

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI ETICHETĂ PENTRU FLACON DIN PEÎD PENTRU 3 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Axitinib Accord 3 mg comprimate filmate

axitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conţine axitinib 3 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat

60 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere a flaconului: a se utiliza în maximum 30 de zile

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1847/010

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Axitinib Accord 3 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU 5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Axitinib Accord 5 mg comprimate filmate

axitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conţine axitinib 5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat

28 comprimate filmate

28 x 1 comprimate filmate

56 comprimate filmate

56 x 1 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1847/011

EU/1/24/1847/012

EU/1/24/1847/013

EU/1/24/1847/014

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Axitinib Accord 5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU 5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Axitinib Accord 5 mg

axitinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Administrare orală

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER CU DOZĂ UNICĂ (28 X 1 COMPRIMATE, 56 X 1 COMPRIMATE) PENTRU 5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Axitinib Accord 5 mg comprimate

axitinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Administrare orală

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI ETICHETĂ PENTRU FLACON DIN PEÎD PENTRU 5 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Axitinib Accord 5 mg comprimate filmate

axitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conţine axitinib 5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat

60 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere a flaconului: a se utiliza în maximum 30 de zile

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1847/015

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Axitinib Accord 5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

# PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Axitinib Accord 1 mg comprimate filmate**

**Axitinib Accord 3 mg comprimate filmate**

**Axitinib Accord 5 mg comprimate filmate**

axitinib

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

# Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Axitinib Accord şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Axitinib Accord
3. Cum să luaţi Axitinib Accord
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Axitinib Accord
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

# Ce este Axitinib Accord şi pentru ce se utilizează

Axitinib Accord este un medicament ce conţine substanţa activă axitinib. Axitinib scade aportul de sânge către tumoră şi încetineşte dezvoltarea cancerului.

Axitinib Accord este indicat pentru tratamentul cancerului de rinichi în stadiu avansat (carcinom renal în stadiu avansat) la adulţi, atunci când alt medicament (sunitinib sau o citokină) nu mai reuşeşte să oprească progresia bolii.

Dacă aveţi întrebări privind modul de acţiune al acestui medicament sau de ce v-a fost prescris acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

# Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Axitinib Accord

# Nu luaţi Axitinib Accord:

Dacă sunteţi alergic la axitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Dacă dumneavoastră credeţi că aţi putea fi alergic, cereţi sfatul medicului dumneavoastră.

# Atenţionări şi precauţii

**Înainte să luaţi Axitinib Accord, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale**

* **Dacă aveţi tensiune arterială mare.**

Axitinib Accord vă poate creşte tensiunea arterială. Este important să vă măsuraţi tensiunea arterială înainte de a lua acest medicament şi, în mod regulat, pe parcursul tratamentului. Dacă aveţi tensiune arterială mare (hipertensiune arterială) puteţi fi tratat cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale. Medicul dumneavoastră trebuie să se asigure că tensiunea arterială este controlată înainte de începerea tratamentului cu Axitinib Accord şi pe parcursul tratamentului cu acest medicament.

# Dacă aveţi probleme ale glandei tiroide.

Axitinib Accord poate cauza probleme ale glandei tiroide. Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă obosiţi mai uşor, dacă în general vă este mai frig decât celorlalte persoane sau dacă vi se îngroaşă vocea în timpul tratamentului cu acest medicament. Funcţia dumneavoastră tiroidiană trebuie verificată înainte de a lua Axitinib Accord şi, în mod regulat, pe parcursul tratamentului. Dacă glanda tiroidă nu producea suficient hormon tiroidian înaintea sau în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie să fiţi tratat cu înlocuitor al hormonului tiroidian.

# Dacă aţi avut recent o problemă legată de formarea de cheaguri de sânge în vene şi artere (tipuri de vase de sânge), inclusiv accident vascular cerebral, infarct miocardic, embolie sau tromboză.

Cereţi imediat ajutor medical de urgenţă şi sunaţi-l pe medicul dumneavoastră dacă, în timpul tratamentului cu acest medicament, prezentaţi simptome cum sunt durere sau senzaţie de presiune în piept, durere la nivelul braţelor, spatelui, gâtului sau mandibulei, scurtare a respiraţiei, amorţeală sau slăbiciune musculară pe o jumătate a corpului, dificultăţi de vorbire, dureri de cap, tulburări de vedere sau ameţeli.

# Dacă aveţi probleme de sângerare.

Axitinib Accord vă poate creşte riscul de sângerare. Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă, în timpul tratamentului cu acest medicament, aveţi orice sângerare, eliminaţi sânge după tuse sau spută cu sânge.

# Dacă aveți sau ați avut un anevrism (lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau o ruptură în peretele unui vas de sânge.

* **Dacă în timpul tratamentului cu acest medicament aveţi dureri de stomac (abdominale) severe sau dureri de stomac care nu trec.**

Axitinib Accord poate creşte riscul de apariţie a unei perforaţii în stomac sau intestin sau de formare a unei fistule (o comunicare anormală, de forma unui tub, între o cavitate normală a corpului şi o altă cavitate a corpului sau piele). Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi dureri abdominale severe în timpul tratamentului cu acest medicament.

* **Dacă urmează să vi se efectueze o operaţie sau dacă aveţi o rană care nu s-a vindecat.** Medicul dumneavoastră trebuie să oprească administrarea Axitinib Accord cu cel puţin 24 de ore înaintea operaţiei, deoarece acesta poate afecta vindecarea rănii. Tratamentul dumneavoastră cu acest medicament trebuie reînceput când plaga s-a vindecat în mod adecvat.
* **Dacă, în timpul tratamentului cu acest medicament, aveţi simptome cum sunt dureri de cap, confuzie, crize convulsive sau tulburări de vedere cu sau fără tensiune arterială mare.** Cereţi imediat ajutor medical de urgenţă şi sunaţi-l pe medicul dumneavoastră. Aceasta ar putea fi o reacţie adversă neurologică rară numită sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă.

# Dacă aveţi probleme ale ficatului.

Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă analize de sânge pentru a vă verifica funcţia ficatului înaintea şi în timpul tratamentului cu Axitinib Accord.

# Dacă, în timpul tratamentului cu acest medicament, aveţi simptome cum sunt oboseală excesivă, umflare a abdomenului, a picioarelor sau a gleznelor, scurtare a respiraţiei sau vene proeminente la nivelul gâtului.

Axitinib Accord poate creşte riscul de apariţie a evenimentelor de insuficienţă cardiacă. Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze periodic în decursul tratamentului cu axitinib pentru a descoperi apariţia semnelor sau simptomelor de insuficienţă cardiacă.

# Utilizarea la copii şi adolescenţi

Axitinib Accord nu este recomandat persoanelor cu vârsta sub 18 ani. Acest medicament nu a fost studiat la copii şi adolescenţi.

# Axitinib Accord împreună cu alte medicamente

Unele medicamente pot influenţa Axitinib Accord sau pot fi influenţate de acesta. Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente, inclusiv medicamente obţinute fără prescripţie medicală, vitamine sau preparate pe bază de plante. Este posibil ca medicamentele enumerate în acest prospect să nu fie singurele care pot interacţiona cu Axitinib Accord.

Următoarele medicamente pot creşte riscul de reacţii adverse la administrarea Axitinib Accord:

* ketoconazol sau itraconazol, utilizate în tratamentul infecţiilor fungice;
* claritromicină, eritromicină sau telitromicină, antibiotice utilizate în tratamentul infecţiilor bacteriene;
* atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir sau saquinavir, utilizate în tratamentul infecţiei HIV/SIDA;
* nefazodonă, utilizat în tratamentul depresiei.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea Axitinib Accord:

* rifampicină, rifabutină sau rifapentină, utilizate în tratamentul tuberculozei (TBC);
* dexametazonă, un medicament steroidian prescris pentru mai multe afecţiuni diferite, inclusiv pentru boli grave;
* fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital, antiepileptice utilizate pentru oprirea crizelor convulsive;
* sunătoare (*Hypericum perforatum*), un preparat pe bază de plante utilizat în tratamentul depresiei.

**Nu trebuie** să luaţi aceste medicamente în timpul tratamentului dumneavoastră cu Axitinib Accord. Dacă luaţi oricare dintre aceste ele, spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Medicul dumneavoastră vă poate schimba doza acestor medicamente, vă poate schimba doza de Axitinib Accord sau vă poate schimba tratamentul cu un alt medicament.

Axitinib Accord poate creşte reacţiile adverse asociate teofilinei, utilizată în tratamentul astmului bronşic sau al altor boli pulmonare.

# Axitinib Accord împreună cu alimente şi băuturi

Nu luaţi acest medicament cu grepfrut sau suc de grepfrut, deoarece aceasta poate creşte riscul de reacţii adverse.

# Sarcina şi alăptarea

* Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți

gravidă, adresați-vă medicului dumeavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

* Axitinib Accord poate avea efecte dăunătoare asupra fătului sau a sugarului alimentat la sân.
* Nu luaţi acest medicament în timpul sarcinii. Dacă sunteţi gravidă sau credeţi că aţi putea fi gravidă spuneţi-i medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
* Folosiţi o metodă eficace de contracepţie în timp ce luaţi Axitinib Accord şi până la 1 săptămână după ultima doză administrată din acest medicament, pentru a preveni sarcina.
* Nu alăptaţi în timpul tratamentului cu Axitinib Accord. Dacă alăptaţi, medicul dumneavoastră trebuie să stabilească cu dumneavoastră fie întreruperea alăptării, fie întreruperea tratamentului cu Axitinib Accord.

# Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Dacă aveţi ameţeli şi/sau vă simţiţi obosit în timpul tratamentului cu Axitinib Accord, fiţi precauţi atunci când conduceţi sau folosiţi utilaje.

# Axitinib Accord conţine lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat ca aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament

# Axitinib Accord conţine sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conţine sodiu”.

# Cum să luaţi Axitinib Accord

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Doza recomandată este de 5 mg de două ori pe zi. Apoi, medicul dumneavoastră vă poate creşte sau scădea doza în funcţie de modul în care toleraţi tratamentul cu Axitinib Accord. Sunt disponibile alte medicamente pentru doza crescută de 7 mg.

Înghiţiţi comprimatele filmate întregi, cu apă, cu sau fără alimente. Luaţi dozele de Axitinib Accord la interval de aproximativ 12 ore.

# Dacă luaţi mai mult Axitinib Accord decât trebuie

Dacă luaţi în mod accidental prea multe comprimate sau o doză mai mare decât aveţi nevoie, cereţi imediat sfatul medicului. Dacă este posibil, arătaţi-i medicului ambalajul sau acest prospect. Aţi putea avea nevoie de îngrijiri medicale.

# Dacă uitaţi să luaţi Axitinib Accord

Luaţi doza următoare la ora obişnuită. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa comprimatele uitate.

# Dacă aveți vărsături în timp ce luați Axitinib Accord

# Dacă prezentaţi vărsături nu trebuie luată o doză suplimentară. Luaţi doza următoare prescrisă la ora obişnuită.

# Dacă încetaţi să luaţi Axitinib Accord

Dacă nu puteţi lua acest medicament aşa cum vi l-a prescris medicul sau dacă simţiţi că nu mai aveţi nevoie de acesta, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

# Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

# Unele reacţii adverse pot fi grave. Trebuie să vă adresaţi imediat medicului dumneavoastră dacă manifestaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse grave (vezi şi pct. 2 „Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Axitinib Accord”):

* **Evenimente de insuficienţă cardiacă.** Spuneţi-i medicului dumneavostră dacă prezentaţi oboseală excesivă, umflare a abdomenului, a picioarelor sau a gleznelor, scurtare a respiraţiei sau vene proeminente la nivelul gâtului.
* **Cheaguri de sânge în vene şi artere (tipuri de vase de sânge), inclusiv accident vascular cerebral, infarct miocardic, embolie sau tromboză.** Cereţi imediat ajutor medical de urgenţă şi sunaţi-l pe medicul dumneavoastră dacă aveţi simptome cum sunt durere sau presiune în piept, durere la nivelul braţelor, de spate, gât sau mandibulă, scurtare a respiraţiei, amorţeală sau slăbiciune musculară pe o jumătate a corpului, dificultăţi de vorbire, dureri de cap, tulburări de vedere sau ameţeli.
* **Sângerare.** Spuneţi-i imediat medicului dacă manifestaţi oricare dintre aceste simptome sau o problemă gravă de sângerare în timpul tratamentului cu Axitinib Accord: scaune de culoare neagră, eliminaţi sânge după tuse sau spută cu sânge sau modificări ale statusului mental.
* **Perforaţie la nivelul stomacului sau intestinului sau formarea unei fistule (o comunicare anormală, de forma unui tub, între o cavitate normală a corpului şi o altă cavitate a corpului sau piele).** Spuneţi-i medicului dacă aveţi dureri abdominale severe.
* **Creştere mare a tensiunii arteriale (criză hipertensivă).** Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă aveţi tensiune arterială foarte mare, dureri de cap severe sau durere în piept severă.
* **Acumularea reversibilă de lichid la nivelul creierului (sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă).** Cereţi imediat ajutor medical de urgenţă şi sunaţi-l pe medicul dumneavoastră dacă manifestaţi simptome cum sunt dureri de cap, confuzie, crize convulsive sau tulburări de vedere cu sau fără tensiune arterială mare.

Alte reacţii adverse ale tratamentului cu Axitinib Accord pot include:

# Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

* Tensiune arterială mare sau creşteri ale tensiunii arteriale
* Diaree, senzaţie sau stare de rău (greaţă sau vărsături), dureri de stomac, indigestie, dureri la nivelul gurii, limbii sau gâtului, constipaţie
* Scurtarea respiraţiei, tuse, răguşeală
* Lipsă de energie, senzaţie de slăbiciune sau oboseală
* Scădere a activităţii glandei tiroide (observată la testele de sânge)
* Înroşire şi umflare a palmelor sau tălpilor (sindromul mână-picior), erupţii trecătoare pe piele, uscăciune a pielii
* Dureri articulare, dureri ale mâinilor sau picioarelor
* Pierdere a poftei de mâncare
* Proteine în urină (observate la testele de urină)
* Scădere în greutate
* Dureri de cap, tulburări ale gustului sau pierderea gustului

# Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

* Deshidratare (pierderea lichidelor din organism)
* Insuficienţă renală
* Flatulenţă (gaze), hemoroizi, sângerări gingivale, sângerări rectale, senzaţie de arsură sau înţepătură bucală
* Creştere a activităţii glandei tiroide (observată la testele de sânge)
* Dureri de gât sau nas şi iritaţia gâtului
* Durere musculară
* Sângerări nazale
* Mâncărime la nivelul pielii, înroşire a pielii, căderea părului
* Ţiuituri/sunete în urechi (tinitus)
* Scădere a numărului de celule roşii din sânge (observată la testele de sânge)
* Scădere a numărului de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui) (observată la testele de sânge)
* Prezenţa de celule roşii ale sângelui în urină (observată la testele de urină)
* Modificări ale nivelului diferitelor substanţe/enzime în sânge (observate la testele de sânge)
* Creştere a numărului de celule roşii din sânge (observată la testele de sânge)
* Umflare a abdomenului, a picioarelor sau a gleznelor, vene proeminente la nivelul gâtului, oboseală excesivă, scurtare a respiraţiei (semne ale unor evenimente de insuficienţă cardiacă)
* Fistulă (comunicare anormală, de forma unui tub, între o cavitate normală a corpului şi o altă cavitate a corpului sau piele)
* Ameţeli
* Inflamație a vezicii biliare

# Mai puţin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

* Scădere a numărului de celule albe din sânge (observată la testele de sânge)

# Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

* Lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră).

# Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

# Cum se păstrează Axitinib Accord

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi folia de blister sau flacon după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură pentru păstrare.

Blister din OPA/aluminiu/PVC/aluminiu:

Păstrați în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Flacon din PEÎD:

Păstrați flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizaţi nicio cutie care este deteriorată sau prezintă semne de desigilare.

Flacon:

După prima deschidere a flaconului:

1 mg: utilizați în maximum 45 de zile.

3 mg și 5 mg: utilizați în maximum 30 de zile.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

# Conţinutul ambalajului şi alte informaţii Ce conţine Axitinib Accord

* Substanţa activă este axitinib. Axitinib Accord comprimate filmate este disponibil în diferite concentraţii.

Axitinib Accord 1 mg: fiecare comprimat filmat conţine axitinib 1 mg

Axitinib Accord 3 mg: fiecare comprimat filmat conţine axitinib 3 mg

Axitinib Accord 5 mg: fiecare comprimat filmat conţine axitinib 5 mg

* Celelalte componente sunt lactoză, celuloză microcristalină (E460), silice coloidal anhidru, hidroxipropilceluloză (300–600 mPa\*s), croscarmeloză sodică (E468), talc, stearat de magneziu (E470b), hipromeloză 2910 (15 mPa\*s) (E464), dioxid de titan (E171), triacetină și oxid roşu de fer (E172) (vezi pct. 2 Axitinib Accord conține lactoză).

# Cum arată Axitinib Accord şi conţinutul ambalajului

Axitinib Accord 1 mg comprimate fílmate sunt comprimate filmate biconvexe, de culoare roșie, în formă de capsulă modificată, marcate cu “S14” pe o faţă şi fără marcaj pe cealaltă faţă. Dimensiunea comprimatului este de aproximativ 9,1 ± 0,2 mm X 4,6 ± 0,2 mm. Axitinib Accord 1 mg este disponibil în flacoane a 180 de comprimate şi blistere a 14 comprimate. Fiecare cutie cu blistere conține 28 de comprimate sau 56 de comprimate sau blistere cu doze unitare cu 28 x 1 sau 56 x 1 comprimate.

Axitinib Accord 3 mg comprimate fílmate sunt comprimate filmate biconvexe, rotunde, de culoare roșie, marcate cu “S95” pe o faţă şi fără marcaj pe cealaltă faţă. Dimensiunea comprimatului este de aproximativ 5,3 ± 0,3 X 2,6 mm ± 0,3 mm. Axitinib Accord 3 mg este disponibil în flacoane a 60 de comprimate şi blistere a 14 comprimate. Fiecare cutie cu blistere conține 28 de comprimate sau 56 de comprimate sau blistere cu doze unitare cu 28 x 1 sau 56 x 1 comprimate.

Axitinib Accord 5 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate biconvexe, de formă triunghiulară, de culoare roșie, marcate cu “S15” pe o faţă şi fără marcaj pe cealaltă faţă. Dimensiunea comprimatului este de aproximativ 6,4 ± 0,3 mm X 6,3 ± 0,3 mm. Axitinib Accord 5 mg este disponibil în flacoane a 60 comprimate filmate şi blistere a 14 comprimate. Fiecare cutie cu blistere conține 28 de comprimate sau 56 de comprimate sau blistere cu doze unitare cu 28 x 1 sau 56 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

# Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Spania

# Fabricantul

APIS Labor GmbH

Resslstraβe 9

9065 Ebenthal in Kärnten,

Austria

# Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o

ul Lutomierska 50,95-200

Pabianice, Polonia

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009, Grecia

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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 Α.Ε.

Τηλ: +30 210 74 88 821

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru medicamente <https://www.ema.europa.eu>.