

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Axitinib Accord 1 mg filmom obalené tablety
Axitinib Accord 3 mg filmom obalené tablety
Axitinib Accord 5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Axitinib Accord 1 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg axitinibu.

Axitinib Accord 3 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg axitinibu.

Axitinib Accord 5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg axitinibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Axitinib Accord 1 mg filmom obalená tableta

Každá filmom obalená tableta obsahuje 54,2 mg laktózy.

Axitinib Accord 3 mg filmom obalená tableta

Každá filmom obalená tableta obsahuje 32,5 mg laktózy.

Axitinib Accord 5 mg filmom obalená tableta

Každá filmom obalená tableta obsahuje 54,2 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Axitinib Accord 1 mg filmom obalené tablety

Červená modifikovaná bikonvexná filmom obalená tableta v tvare kapsuly s vyrytým nápisom „S14“ na jednej strane a hladká na druhej strane. Veľkosť tablety je približne $9,1 \pm 0,2$ mm X $4,6 \pm 0,2$ mm.

Axitinib Accord 3 mg filmom obalené tablety

Červená okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s vyrytým nápisom „S95“ na jednej strane a hladká na druhej strane. Veľkosť tablety je približne $5,3 \pm 0,3$ X $2,6 \pm 0,3$ mm.

Axitinib Accord 5 mg filmom obalené tablety

Červená trojuholníková bikonvexná filmom obalená tableta s vyrytým nápisom „S15“ na jednej strane a hladká na druhej strane. Veľkosť tablety je približne $6,4 \pm 0,3$ mm X $6,3 \pm 0,3$ mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Axitinib Accord je indikovaný dospelým na liečbu pokročilého karcinómu z obličkových buniek (renal cell carcinoma, RCC) po zlyhaní predchádzajúcej liečby sunitinibom alebo cytokínmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Axitinib Accord má vykonávať lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka axitinibu je 5 mg dvakrát denne.

Liečba má pokračovať, pokiaľ sa pozoruje klinický prínos alebo pokiaľ sa neprejaví neprijateľná toxicita, ktorú nie je možné zvládnuť súbežným podávaním liekov alebo úpravou dávky.

Pokiaľ pacient vracia alebo vynechá dávku, nesmie užiť dodatočnú dávku. Nasledujúca predpísaná dávka sa musí užiť v obvyklom čase.

Úpravy dávky

Zvýšenie alebo zníženie dávky sa odporúča na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti.

U pacientov, ktorí tolerujú axitinib v úvodnej dávke 5 mg dvakrát denne bez nežiaducich účinkov > ako stupeň 2 (t.j. bez závažných nežiaducich účinkov podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce účinky [CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events] verzia 3.0) počas dvoch po sebe idúcich týždňov, je možné dávku zvýšiť na 7 mg dvakrát denne, pokiaľ nie je krvný tlak pacienta > 150/90 mmHg alebo pacient neužíva antihypertenzívnu liečbu. Následne podľa rovnakých kritérií u pacientov, ktorí tolerujú axitinib v dávke 7 mg dvakrát denne, je možné zvýšiť ich dávku na maximálne 10 mg dvakrát denne. Pre dávku zvýšenú na 7 mg sú k dispozícii ďalšie lieky.

Zvládnutie niektorých nežiaducich účinkov si môže vyžadovať prechodné alebo trvalé prerušenie liečby a/alebo zníženie dávky axitinibu (pozri časť 4.4). Ak je potrebné znížiť dávku, dávka axitinibu môže byť znížená na 3 mg dvakrát denne a ďalej na 2 mg dvakrát denne.

Úprava dávkovania nie je potrebná kvôli veku, rase, pohlaviu alebo telesnej hmotnosti.

Súbežné užívanie silných inhibítorov CYP3A4/5

Súbežné podávanie axitinibu so silnými inhibítormi CYP3A4/5 môže zvyšovať plazmatické koncentrácie axitinibu (pozri časť 4.5). Odporúča sa výber alternatívneho súbežne podávaného lieku so žiadnym alebo minimálnym potenciálom inhibície CYP3A4/5.

Hoci u pacientov užívajúcich silné inhibítory CYP3A4/5 sa neskúmala úprava dávkovania axitinibu, ak sa musí súbežne podávať silný inhibítor CYP3A4/5, odporúča sa zníženie dávky axitinibu na približne polovičnú dávku (t.j. úvodná dávka by mala byť znížená z 5 mg dvakrát denne na 2 mg dvakrát denne). Zvládnutie niektorých nežiaducich účinkov si môže vyžadovať prechodné alebo trvalé prerušenie liečby axitinibom (pozri časť 4.4). Ak sa ukončí súbežné podávanie silného inhibítora, je potrebné zvážiť návrat k dávke axitinibu užíwanej pred začiatkom podávania silného inhibítora CYP3A4/5 (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie silných induktorov CYP3A4/5

Súbežné podávanie axitinibu so silnými induktormi CYP3A4/5 môže znižovať plazmatické koncentrácie axitinibu (pozri časť 4.5). Odporúča sa výber alternatívneho súbežne podávaného lieku so žiadnym alebo minimálnym potenciálom indukcie CYP3A4/5.

Hoci u pacientov užívajúcich silné induktory CYP3A4/5 sa neskúmala úprava dávkovania axitinibu, ak sa musí súbežne podávať silný induktor CYP3A4/5, odporúča sa postupné zvyšovanie dávky axitinibu. Maximálna indukcia pri vysokých dávkach silných induktorov CYP3A4/5 sa pozorovala v priebehu jedného týždňa liečby induktorom. Ak sa dávka axitinibu zvýši, treba pacienta starostlivo monitorovať kvôli toxicite. Zvládnutie niektorých nežiaducich účinkov môže vyžadovať prechodné

alebo trvalé prerušenie liečby a/alebo zníženie dávky axitinibu (pozri časť 4.4). Ak sa ukončí súbežné podávanie silného induktora, je treba okamžite upraviť dávku axitinibu na dávku užívanú pred začiatkom podávania silného induktora CYP3A4/5 (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (≥ 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nevyžaduje sa úprava dávkovania (pozri časť 5.2). Nie sú dostupné prakticky žiadne údaje týkajúce sa liečby axitinibom u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min.

Porucha funkcie pečene

Nevyžaduje sa úprava dávkovania, ak sa axitinib podáva pacientom s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A klasifikácie Childa-Pugha). Zníženie dávky sa odporúča pri podávaní axitinibu pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B klasifikácie Childa-Pugha) (t.j. úvodná dávka sa má znížiť z 5 mg dvakrát denne na 2 mg dvakrát denne). Axitinib sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C klasifikácie Childa-Pugha) a nemá sa preto používať v tejto skupine pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Axitinib Accord u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Axitinib je na vnútorné použitie. Tablety sa majú užívať perorálne dvakrát denne v približne 12-hodinových intervaloch s alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Majú sa prehltnúť celé a zapíť pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na axitinib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím a pravidelne počas liečby axitinibom je potrebné sledovať typické príhody týkajúce sa bezpečnosti liečby ako sú uvedené ďalej.

Príhody zlyhania srdca

V klinických štúdiách s axitinibom v liečbe pacientov s RCC boli hlásené príhody zlyhania srdca (vrátane zlyhania srdca, kongestívneho zlyhania srdca, kardiopulmonálneho zlyhania, dysfunkcie ľavej komory srdca, zníženia ejekčnej frakcie a zlyhania pravej komory srdca) (pozri časť 4.8).

Počas liečby axitinibom je potrebné pravidelne sledovať prejavy alebo príznaky zlyhania srdca. Zvládnutie príhod zlyhania srdca môže vyžadovať prechodné prerušenie alebo trvalé ukončenie liečby axitinibom a/alebo zníženie dávky axitinibu.

Hypertenzia

V klinických štúdiách s axitinibom v liečbe pacientov s RCC sa veľmi často hlásila hypertenzia (pozri časť 4.8).

V kontrolovanej klinickej štúdii sa medián času do vzniku hypertenzie (systolický tlak krvi > 150 mmHg alebo diastolický tlak krvi > 100 mmHg) dosiahol v priebehu prvého mesiaca od začiatku liečby axitinibom a vzostupy krvného tlaku sa pozorovali už po 4 dňoch od začiatku užívania axitinibu.

Už pred začiatkom liečby axitinibom sa musí krvný tlak dobre kontrolovať. Pacienti sa majú sledovať kvôli hypertenzii a podľa potreby liečiť štandardnou antihypertenzívnou liečbou. V prípade pretrvávania hypertenzie napriek užívaniu antihypertenzívnych liekov sa musí znížiť dávka axitinibu. U pacientov, u ktorých sa vyvinie závažná hypertenzia, dočasne prerušte liečbu axitinibom a pokračujte nižšou dávkou, keď je pacient normotenzný. Ak je liečba axitinibom prerušená, musia sa pacienti užívatí antihypertenzívne lieky sledovať kvôli hypotenzii (pozri časť 4.2).

V prípade závažnej alebo pretrvávajúcej artériovej hypertenzie a príznakov pripomínajúcich syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES) (viď nižšie) treba zvážiť diagnostické vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou (MRI).

Dysfunkcia štítnej žľazy

V klinických štúdiách s axitinibom v liečbe pacientov s RCC boli hlásené prípady hypotyreózy a v menšom rozsahu prípady hypertyreózy (pozri časť 4.8).

Funkcia štítnej žľazy sa má vyšetriť ešte pred začiatkom a pravidelne kontrolovať počas liečby axitinibom. Hypotyreóza alebo hypertyreóza sa majú liečiť podľa štandardných terapeutických postupov s cieľom udržať eutyroidný stav.

Arteriálne embolické a trombotické príhody

V klinických štúdiách s axitinibom boli hlásené arteriálne embolické a trombotické príhody (vrátane tranzitórneho ischemického ataku, infarktu myokardu, cerebrovaskulárnej príhody a oklúzie sietnicovej artérie) (pozri časť 4.8).

Axitinib sa má preto používať opatrne u pacientov, ktorí majú zvýšené riziko vzniku alebo sa u nich už vyskytli takéto príhody. Axitinib sa neskúmal u pacientov, ktorí mali arteriálnu embolickú a trombotickú príhodu počas predchádzajúcich 12 mesiacov.

Venózne embolické a trombotické príhody

V klinických štúdiách s axitinibom boli hlásené venózne embolické a trombotické príhody (vrátane pľúcnej embólie, hlbkej žilovej trombózy a oklúzie/trombózy sietnicovej vény) (pozri časť 4.8).

Axitinib sa má preto používať opatrne u pacientov, ktorí majú zvýšené riziko vzniku alebo sa u nich už vyskytli takéto príhody. Axitinib sa neskúmal u pacientov, ktorí mali venóznou embolickú a trombotickú príhodu počas predchádzajúcich 6 mesiacov.

Zvýšená hladina hemoglobínu alebo hematokritu

Počas liečby axitinibom sa môže vyskytnúť vzostup hemoglobínu alebo hematokritu ako prejav zvýšenia množstva červených krviniek (pozri časť 4.8, polycytémia). Zvýšenie množstva červených krviniek môže zvýšiť riziko vzniku embolických a trombotických príhod.

Hladina hemoglobínu alebo hodnota hematokritu sa majú vyšetriť ešte pred začiatkom a pravidelne kontrolovať počas liečby axitinibom. Ak dôjde k zvýšeniu hladiny hemoglobínu alebo hodnoty hematokritu nad normálnu úroveň, pacienti sa majú liečiť štandardnými terapeutickými postupmi s cieľom znížiť hladinu hemoglobínu alebo hodnotu hematokritu na prijateľnú úroveň.

Hemorágia

V klinických štúdiách s axitinibom boli hlásené hemoragické príhody (pozri časť 4.8).

Axitinib sa neskúmal u pacientov s dokázanými neliečenými metastázami v mozgu alebo nedávnym aktívnym gastrointestinálnym krvácaním a nemá sa u týchto pacientov používať. Ak si akékoľvek krvácanie vyžaduje medicínsky zásah, dočasne prerušte podávanie axitinibu.

Aneurizmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuriziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby liekom Axitinib Accord je potrebné toto

riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Gastrointestinálna perforácia a tvorba fistúl

V klinických štúdiách s axitinibom boli hlásené prípady gastrointestinálnej perforácie alebo vzniku fistúl (pozri časť 4.8).

Počas liečby axitinibom je potrebné sledovať príznaky svedčiace pre gastrointestinálnu perforáciu alebo vznik fistuly.

Komplikácie spojené s hojením rán

Neuskutočnili sa žiadne formálne klinické štúdie sledujúce vplyv axitinibu na hojenie rán.

Liečbu axitinibom sa má prerušiť najmenej 24 hodín pred plánovaným chirurgickým zákrokom. Rozhodnutie pokračovať v liečbe axitinibom po chirurgickom zákroku sa má opierať o klinické posúdenie adekvátneho hojenia rany.

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES)

V klinických štúdiách s axitinibom boli hlásené prípady PRES (pozri časť 4.8).

PRES je neurologické ochorenie, ktoré sa môže prejaviť bolesťou hlavy, záchvatom, letargiou, zmätenosťou, slepotou a ďalšími zrakovými a neurologickými poruchami. Môže byť prítomná ľahká až závažná hypertenzia. Na potvrdenie diagnózy PRES je nevyhnutná magnetická rezonancia. U pacientov s prejavmi alebo príznakmi PRES prechodne prerušte alebo definitívne ukončíte liečbu axitinibom. Bezpečnosť opätovného začatia liečby axitinibom u pacientov s anamnézou PRES nie je známa.

Proteinúria

V klinických štúdiách s axitinibom bola hlásená proteinúria, vrátane proteinúrie 3. a 4. stupňa závažnosti (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby a pravidelne v priebehu liečby axitinibom sa odporúča monitorovanie výskytu proteinúrie. V prípade pacientov, u ktorých sa vyvinie stredne závažná až závažná proteinúria, znížte dávku alebo dočasne prerušte liečbu axitinibom (pozri časť 4.2). Ak sa u pacienta vyvinie nefrotický syndróm, liečba axitinibom sa má prerušiť.

Nežiaduce účinky súvisiace s pečeňou

V kontrolovanej klinickej štúdii s axitinibom v liečbe pacientov s RCC boli hlásené nežiaduce účinky súvisiace s pečeňou. Najčastejšie uvádzané nežiaduce účinky súvisiace s pečeňou zahŕňali zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubínu v krvi (pozri časť 4.8). Nepozorovali sa súbežné zvýšenia hladiny ALT (> 3 -násobok hornej hranice normy [upper limit of normal, ULN]) a bilirubínu (> 2 -násobok ULN).

V klinickej štúdii na stanovenie dávky boli súbežné zvýšenia hladín ALT (12-násobok ULN) a bilirubínu (2,3-násobok ULN), považované za hepatotoxicitu súvisiacu s liekom, pozorované u 1 pacienta, ktorý užíval axitinib v úvodnej dávke 20 mg dvakrát denne (4-násobok odporúčanej úvodnej dávky).

Je potrebné vyšetriť pečeňové testy pred začiatkom liečby a kontrolovať pravidelne počas liečby axitinibom.

Porucha funkcie pečene

V klinických štúdiách s axitinibom bola systémová expozícia axitinibu približne 2-násobne vyššia u subjektov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B klasifikácie podľa Childa-Pugha) oproti subjektom s normálnou funkciou pečene. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B klasifikácie Childa-Pugha) sa odporúča zníženie dávky pri podávaní axitinibu (pozri časť 4.2).

Axitinib sa skúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C klasifikácie podľa Childa-Pugha) a nemá sa u tejto populácie používať.

Starší ľudia (≥ 65 rokov) a príslušnosť k rase

V kontrolovanej klinickej štúdii s axitinibom v liečbe pacientov s RCC bolo 34 % pacientov liečených axitinibom vo veku ≥ 65 rokov. Väčšina pacientov boli belosi (77 %) alebo aziati (21 %). Hoci nemožno vylúčiť väčšiu náchylnosť na vznik nežiaducich reakcií u niektorých starších pacientov a ázijských pacientov, celkovo neboli pozorované žiadne významné rozdiely v bezpečnosti a účinnosti axitinibu medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a mladšími a medzi príslušníkmi bielej rasy a iných rás.

Nie je potrebná úprava dávkovania na základe veku pacienta alebo príslušnosti k rase (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pomocné látky

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro údaje ukazujú, že axitinib je metabolizovaný primárne enzýmom CYP3A4/5 a v menšej miere enzýmami CYP1A2, CYP2C19 a uridín-difosfoglukuronyltransferázou (UGT) 1A1.

Inhibítory CYP3A4/5

Ketokonazol, silný inhibítor CYP3A4/5 podávaný v dávke 400 mg raz denne počas 7 dní, zvýšil 2-násobne priemernú plochu pod krivkou (AUC – area under the curve) a 1,5-násobne $C_{\max}$ jednorazovo podanej 5 mg perorálnej dávky axitinibu u zdravých dobrovoľníkov.

Súbežné podávanie axitinibu so silnými inhibítormi CYP3A4/5 (napr. ketokonazol, itraconazol, klaritromycín, erytromycín, atazanavir, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir a telitromycín) môže zvyšovať plazmatické koncentrácie axitinibu. Takisto grapefruit môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie axitinibu. Pri súbežnom užívaní sa odporúča vyberať lieky so žiadnym alebo minimálnym inhibičným potenciálom na CYP3A4/5. Ak musí byť podávaný súbežne silný inhibítor CYP3A4/5, odporúča sa úprava dávkovania axitinibu (pozri časť 4.2).

Inhibítory CYP1A2 a CYP2C19

CYP1A2 a CYP2C19 predstavujú minoritné (< 10 %) cesty metabolizácie axitinibu. Účinok silných inhibítorov týchto izoenzýmov na farmakokinetiku axitinibu sa neskúmal. U pacientov užívajúcich silné inhibítory týchto izoenzýmov je potrebná opatrnosť kvôli riziku zvýšenia plazmatických koncentrácií axitinibu.

Induktory CYP3A4/5

Rifampicín, silný induktor CYP3A4/5 podávaný v dávke 600 mg raz denne počas 9 dní, znížil priemernú AUC o 79 % a $C_{\max}$ o 71 % pri jednorazovo podanej dávke 5 mg axitinibu u zdravých dobrovoľníkov.

Súbežné podávanie axitinibu so silnými CYP3A4/5 induktormi (napr. rifampicín, dexametazón, fenytoín, karbamazepín, rifabutín, rifapentín, fenobarbital a *Hypericum perforatum* [Ľubovník bodkovaný]) môže znižovať plazmatické koncentrácie axitinibu. Pri súbežnom užívaní sa odporúča vyberať lieky so žiadnym alebo minimálnym indukčným potenciálom na CYP3A4/5. Ak sa musí súbežne podávať silný induktor CYP3A4/5, odporúča sa úprava dávkovania axitinibu (pozri časť 4.2).

In vitro štúdie inhibície a indukcie CYP a UGT

In vitro štúdie ukázali, že axitinib pri terapeutických plazmatických koncentráciách neinhibuje CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, alebo UGT1A1.

In vitro štúdie ukázali, že axitinib má potenciál inhibovať CYP1A2. Preto môže súbežné podávanie axitinibu so substrátmi CYP1A2 viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií substrátov CYP1A2 (napr. teofylínu).

In vitro štúdie tiež preukázali, že axitinib má potenciál inhibovať CYP2C8. Súbežné podávanie axitinibu s paklitaxelom, známym substrátom CYP2C8 však neviedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií paklitaxelu u pacientov s pokročilým karcinómom, čo dokazuje chýbanie klinicky významnej inhibície CYP2C8.

In vitro štúdie na ľudských hepatocytoch tiež ukázali, že axitinib neindukuje CYP1A1, CYP1A2 alebo CYP3A4/5. Preto sa pri súbežnom podávaní axitinibu neočakáva zníženie plazmatickej koncentrácie súbežne podávaných substrátov CYP1A1, CYP1A2 alebo CYP3A4/5 *in vivo*.

In vitro štúdie s P-glykoproteínom

In vitro štúdie ukázali, že axitinib inhibuje P-glykoproteín. Neočakáva sa však, že by axitinib inhiboval P-glykoproteín pri terapeutických plazmatických koncentráciách. Preto sa pri súbežnom podávaní axitinibu neočakáva zvýšenie plazmatickej koncentrácie digoxínu alebo iných substrátov P-glykoproteínu *in vivo*.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa podávania axitinibu tehotným ženám. Na základe svojich farmakologických vlastností môže axitinib spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva tehotným ženám. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane vzniku malformácií (pozri časť 5.3). Axitinib sa nemá podávať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu týmto liekom.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 1 týždňa po nej.

Dojčenie

Nie je známe, či sa axitinib vylučuje do ľudského mlieka. Nemožno vylúčiť riziko pre kojené dieťa. Axitinib sa nemá užívať počas laktácie.

Fertilita

Na základe neklinických zistení má axitinib potenciál poškodzovať reprodukčnú funkciu a plodnosť u ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Axitinib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, že sa u nich počas liečby axitinibom môžu vyskytnúť závraty a/alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nasledujúce riziká vrátane príslušného opatrenia, ktoré sa má vykonať, sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4: príhody zlyhania srdca, hypertenzia, dysfunkcia štítnej žľazy, arteriálne tromboembolické príhody, venózne tromboembolické príhody, zvýšená hladina hemoglobínu alebo hematokritu, hemorágia, gastrointestinálna perforácia a tvorba fistúl, komplikácie spojené s hojením rán, PRES, proteinúria a zvýšená hladina pečeneových enzýmov.

Najčastejšie ($\geq 20\%$) nežiaduce účinky pozorované po liečbe axitinibom boli hnačka, hypertenzia, únava, znížená chuť do jedla, nevoľnosť, zníženie hmotnosti, dysfónia, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (syndróm ruka-noha), hemorágia, hypotyreóza, vracanie, proteinúria, kašeľ a zápcha.

Zoznam nežiaducich reakcií zostavený do tabuľky

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie hlásené v poolovanom súbore 672 pacientov, ktorí užívali axitinib v klinických štúdiách na liečbu pacientov s RCC (pozri časť 5.1). Zahrnuté sú aj nežiaduce reakcie zistené v klinických štúdiách po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov, kategórie frekvencie výskytu a stupňa ich závažnosti. Kategórie frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). Súčasná databáza údajov o bezpečnosti axitinibu je príliš malá na detegovanie zriedkavých a veľmi zriedkavých nežiaducich reakcií.

Kategórie boli zoradené podľa absolútnych početností podľa poolovaných údajov z klinických štúdií. V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce reakcie pri rovnakej častosti výskytu uvádzané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách s RCC u pacientov, ktorí užívali axitinib (N = 672)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie ^a	Všetky stupne závažnosti ^b n (%)	3. stupeň závažnosti ^b n (%)	4. stupeň závažnosti ^b n (%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia	6,3	1,2	0,4
		Trombocytopénia	1,6	0,1	0
		Polycytémia ^c	1,5	0,1	0
	Menej časté	Neutropénia	0,3	0,1	0
		Leukopénia	0,4	0	0
Poruchy endokrinného systému	Veľmi časté	Hypotyreóza ^c	24,6	0,3	0
	Časté	Hypertyreóza ^c	1,6	0,1	0,1

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie^a	Všetky stupne závažnosti^b n (%)	3. stupeň závažnosti^b n (%)	4. stupeň závažnosti^b n (%)
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla	39,0	3,6	0,3
	Časté	Dehydratácia	6,7	3,1	0,3
		Hyperkaliémia	2,7	1,2	0,1
		Hyperkalcémia	2,2	0,1	0,3
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy	16,2	0,7	0
		Poruchy chuti	11,5	0	0
	Časté	Závraty	9,1	0,6	0
	Menej časté	Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie ^e	0,3	0,1	0
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinnitus	3,1	0	0
Poruchy srdca	Časté	Príhody zlyhania srdca ^{c, d, f}	1,8	0,3	0,7
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia ^g	51,2	22,0	1,0
		Krvácanie ^{c, d, h}	25,7	3,0	1,0
	Časté	Venózne embolické a trombotické príhody ^{c, d, i}	2,8	0,9	1,2
		Arteriálne embolické a trombotické príhody ^{c, d, j}	2,8	1,2	1,3
	Neznáme	Aneuryzmy a arteriálne disekcie ^d	-	-	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Dyspnoe ^d	17,1	3,6	0,6
		Kašeľ	20,4	0,6	0
		Dysfónia	32,7	0	0,1
	Časté	Orofaryngeálna bolesť	7,4	0	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka	55,4	10,1	0,1
		Vracanie	23,7	2,7	0,1
		Nevoľnosť	33,0	2,2	0,1
		Bolesť brucha	14,7	2,5	0,3
		Zápcha	20,2	1,0	0
		Stomatitída	15,5	1,8	0
		Dyspepsia	11,2	0,1	0
	Časté	Bolesť v epigastriu	9,4	0,9	0
		Flatulencia	4,5	0	0
		Hemoroidy	3,3	0	0
		Glosodýnia	2,8	0	0
		Gastrointestinálna perforácia a fistula ^{c, k}	1,9	0,9	0,3

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie^a	Všetky stupne závažnosti^b (%)	3. stupeň závažnosti^b (%)	4. stupeň závažnosti^b (%)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hyperbilirubinémia	1,3	0,1	0,1
		Cholecystitída ⁿ	1,0	0,6	0,1
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Palmárno-plantárna erytrodyzestézia (syndróm ruka-	32,1	7,6	0
		Vyrážka	14,3	0,1	0
		Suchosť kože	10,1	0,1	0
	Časté	Pruritus	6,0	0	0
		Erytém	3,7	0	0
		Alopécia	5,7	0	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Artralgia	17,7	1,9	0,3
		Bolesť končatín	14,1	1,0	0,3
	Časté	Myalgia	8,2	0,6	0,1
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Proteinúria ^l	21,1	4,8	0,1
	Časté	Zlyhanie obličiek ^m	1,6	0,9	0,1
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	45,1	10,6	0,3
		Asténia ^d	13,8	2,8	0,3
		Zápal sliznice	13,7	1,0	0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Úbytok hmotnosti	32,7	4,9	0
	Časté	Zvýšenie hladiny lipázy	3,7	0,7	0,7
		Zvýšenie hladiny alanínamino transferázy	6,5	1,2	0
		Zvýšenie hladiny amylázy	3,4	0,6	0,4
		Zvýšenie hladiny aspartátamino transferázy	6,1	1,0	0
		Zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy	4,8	0,3	0
		Zvýšenie hladiny kreatinínu	5,7	0,4	0
		Zvýšenie hladiny tyreoidu stimulujúceho hormónu	7,9	0	0

^aNežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie výskytu počas liečby, bez ohľadu na kauzalitu.

^bVšeobecné terminologické kritériá pre nežiaduce účinky národného inštitútu pre rakovinu verzia 3.0 (CTCAE)

^cPozri časť Popis vybraných nežiaducich účinkov.

^dBoli hlásené fatálne prípady (5. stupeň závažnosti).

^eVrátane leukoencefalopatie

^fVrátane zlyhania srdca, kongestívneho zlyhania srdca, kardiopulmonálneho zlyhania, poklesu ejekčnej frakcie, dysfunkcie ľavej komory a zlyhania pravej komory.

^gVrátane akcelerácie hypertenzie, zvýšeného krvného tlaku, hypertenzie a hypertenznej krízy.

^hVrátane predĺženého aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, análnej hemorágie, arteriálnej hemorágie, prítomnosti krvi v moči, hemorágie do centrálného nervového systému, cerebrálnej hemorágie,

predĺženého času koagulácie, hemorágie spojoviek, kontúzie, hemoragickej hnačky, dysfunkčného maternicového krvácania, epistaxy, gastrickej hemorágie, gastrointestinálnej hemorágie, krvácania d'asien, hematemézy, hematochézie, poklesu hematokritu, hematómu, hematórie, zníženého hemoglobínu, hemoptýzy, hemorágie, hemorágie koronárnej artérie, hemorágie močových ciest, hemorágie hemoroidov, hemostázy, zvýšeného sklonu ku tvorbe podliatin, zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer (INR), krvácanie

z distálnej časti gastrointestinálneho traktu, meléna, petechie, faryngeálne krvácanie, predĺžený protrombínový čas, krvácanie do pľúc, purpura, rektálne krvácanie, pokles počtu erytrocytov, renálne krvácanie, krvácanie do skléry, hematokéla skróta, splenický hematóm, drobné krvácanie v nechťovom lôžku, subarachnoidálne krvácanie, krvácanie z jazyka, krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu a vaginálne krvácanie.

¹Vrátane Buddovho-Chiariho syndrómu, hlbkej žilovej trombózy, trombózy jugulárnej žily, pelvickej žilovej trombózy, pľúcnej embólie, retinálnej žilovej oklúzie, retinálnej žilovej trombózy, trombózy subklavikulárnej žily, žilovej trombózy a žilovej trombózy v končatinách.

¹Vrátane akútneho infarktu myokardu, embólie, infarktu myokardu, oklúzie retinálnej artérie a tranzitného ischemického ataku.

¹Perforácia gastrointestinálneho traktu a fistula zahŕňa nasledujúce preferované názvy: abdominálny absces, análny absces, análna fistula, fistula, presakovanie gastrointestinálnej anastomózy, perforácia gastrointestinálneho traktu, perforácia hrubého čreva, ezofagobronchiálna fistula a peritonitída.

¹Proteinúria zahŕňa nasledujúce preferované názvy: bielkoviny v moči, bielkoviny prítomné v moči a proteinúria.

^mVrátane akútneho zlyhania obličiek.

ⁿCholecystitída zahŕňa akútnu cholecystitídu, cholecystitídu, infekčnú cholecystitídu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Príhody zlyhania srdca (pozri časť 4.4)

V kontrolovanej klinickej štúdii s axitinibom (N = 359) v liečbe pacientov s RCC boli hlásené príhody zlyhania srdca u 1,7 % pacientov užívajúcich axitinib, vrátane zlyhania srdca (0,6 %), kardiopulmonálneho zlyhania (0,6 %), dysfunkcie ľavej komory srdca (0,3 %) a zlyhania pravej komory srdca (0,3 %). Nežiaduce účinky zlyhania srdca stupňa 4 boli hlásené u 0,6 % pacientov užívajúcich axitinib. Fatálne zlyhania srdca bolo hlásené u 0,6 % pacientov užívajúcich axitinib.

V monoterapeutických klinických štúdiách s axitinibom (N = 672) v liečbe pacientov s RCC boli hlásené príhody zlyhania srdca (vrátane zlyhania srdca, kongestívneho zlyhania srdca, kardiopulmonálneho zlyhania, dysfunkcie ľavej komory srdca, zníženia ejekčnej frakcie a zlyhania pravej komory srdca) u 1,8 % pacientov užívajúcich axitinib. Príhody zlyhania srdca stupňa 3/4 boli hlásené u 1,0 % pacientov a fatálne príhody zlyhania srdca boli hlásené u 0,3 % pacientov užívajúcich axitinib.

Dysfunkcia štítnej žľazy (pozri časť 4.4)

V kontrolovanej klinickej štúdii s axitinibom v liečbe pacientov s RCC bola hypotyreóza hlásená u 20,9 % pacientov a hypertyreóza u 1,1 % pacientov. Zvýšenie hladiny thyreostimulačného hormónu (TSH) bolo ako nežiaduci účinok hlásené u 5,3 % pacientov užívajúcich axitinib. V rámci pravidelného laboratorného sledovania u pacientov, ktorí mali pred liečbou TSH < 5 µU/ml, sa objavilo zvýšenie TSH až na ≥ 10 µU/ml u 32,2 % pacientov užívajúcich axitinib.

V poolovaných klinických štúdiách s axitinibom (N = 672) v liečbe pacientov s RCC sa hypotyreóza hlásila u 24,6 % pacientov užívajúcich axitinib. Hypertyreóza bola hlásená u 1,6 % pacientov užívajúcich axitinib.

Venózne embolické a trombotické príhody (pozri časť 4.4)

V kontrolovanej klinickej štúdii s axitinibom v liečbe pacientov s RCC boli venózne embolické a trombotické nežiaduce reakcie hlásené u 3,9 % pacientov užívajúcich axitinib, vrátane pľúcnej embólie (2,2 %), oklúzie/trombózy sietnicovej vény (0,6 %) a hlbkej venózne trombózy (0,6 %). Venózne embolické a trombotické nežiaduce reakcie stupňa závažnosti 3/4 boli hlásené u 3,1 % pacientov užívajúcich axitinib. Fatálna pľúcna embólia bola hlásená u jedného pacienta (0,3 %) užívajúceho axitinib.

V poolovaných klinických štúdiách s axitinibom (N = 672) v liečbe pacientov s RCC sa venózne embolické a trombotické príhody hlásili u 2,8 % pacientov užívajúcich axitinib. Venózne embolické a

trombotické príhody 3. stupňa boli hlásené u 0,9 % pacientov. Venózne embolické a trombotické príhody 4. stupňa boli hlásené u 1,2 % pacientov. Fatálne venózne embolické a trombotické príhody boli hlásené u 0,1 % pacientov užívajúcich axitinib.

Arteriálne embolické a trombotické príhody (pozri časť 4.4)

V kontrolovanej klinickej štúdii s axitinibom v liečbe pacientov s RCC boli arteriálne embolické a trombotické nežiaduce reakcie hlásené u 4,7 % pacientov užívajúcich axitinib, vrátane infarktu myokardu (1,4 %), tranzitórneho ischemického ataku (0,8 %) a cerebrovaskulárnej príhody (0,6 %). Arteriálne embolické a trombotické nežiaduce reakcie stupňa závažnosti 3/4 boli hlásené u 3,3 % pacientov užívajúcich axitinib. Fatálny akútny infarkt myokardu a cerebrovaskulárna príhoda boli hlásené u jedného pacienta (každé z týchto ochorení) (0,3 %). V monoterapeutických klinických štúdiách s axitinibom (N = 850) boli arteriálne embolické a trombotické nežiaduce reakcie (vrátane tranzitórneho ischemického ataku, infarktu myokardu a cerebrovaskulárnej príhody) hlásené u 5,3 % pacientov užívajúcich axitinib.

V poolovaných klinických štúdiách s axitinibom (N = 672) v liečbe pacientov s RCC sa arteriálne embolické a trombotické príhody hlásili u 2,8 % pacientov užívajúcich axitinib. Arteriálne embolické a trombotické príhody 3. stupňa boli hlásené u 1,2 % pacientov. Arteriálne embolické a trombotické príhody 4. stupňa boli hlásené u 1,3 % pacientov. Fatálne arteriálne embolické a trombotické príhody boli hlásené u 0,3 % pacientov užívajúcich axitinib.

Polycytémia (pozri Zvýšená hladina hemoglobínu alebo hematokritu v časti 4.4)

V kontrolovanej klinickej štúdii s axitinibom v liečbe pacientov s RCC bola polycytémia hlásená u 1,4 % pacientov užívajúcich axitinib. V rámci pravidelného laboratórneho sledovania bola zvýšená hladina hemoglobínu nad ULN zistená u 9,7 % pacientov užívajúcich axitinib. V štyroch klinických štúdiách s axitinibom v liečbe pacientov s RCC (N = 537) bola zvýšená hladina hemoglobínu nad ULN pozorovaná u 13,6 % pacientov užívajúcich axitinib.

V poolovaných klinických štúdiách s axitinibom (N = 672) v liečbe pacientov s RCC sa polycytémia hlásila u 1,5 % pacientov užívajúcich axitinib.

Hemorágia (pozri časť 4.4)

V kontrolovanej klinickej štúdii s axitinibom v liečbe pacientov s RCC, kam neboli zaradení pacienti s neliečenými metastázami v mozgu, boli hlásené hemoragické nežiaduce reakcie u 21,4 % pacientov užívajúcich axitinib. K hemoragickým nežiaducim reakciám u pacientov liečených axitinibom patrili epistaxa (7,8 %), hematúria (3,6 %), hemoptýza (2,5 %), krvácanie z konečníka (2,2 %), krvácanie z ďasien (1,1 %), žalúdočné krvácanie (0,6 %), cerebrálne krvácanie (0,3 %) a krvácanie z distálneho gastrointestinálneho traktu (0,3 %). Hemoragické nežiaduce reakcie stupňa závažnosti ≥ 3 boli hlásené u 3,1 % pacientov užívajúcich axitinib (vrátane cerebrálneho krvácania, žalúdočného krvácania, krvácania z distálneho gastrointestinálneho traktu a hemoptýzy). Fatálna hemorágia bola hlásená u jedného pacienta (0,3 %), ktorý užíval axitinib (žalúdočné krvácanie). V monoterapeutických klinických štúdiách s axitinibom (N = 850) bola hemoptýza hlásená ako nežiaduca reakcia u 3,9 % pacientov; hemoptýza so stupňom závažnosti ≥ 3 bola hlásená u 0,5 % pacientov.

V poolovaných klinických štúdiách s axitinibom (N = 672) v liečbe pacientov s RCC sa hemoragické príhody hlásili u 25,7 % pacientov užívajúcich axitinib. Hemoragické nežiaduce reakcie 3. stupňa boli hlásené u 3 % pacientov. Hemoragické nežiaduce reakcie 4. stupňa boli hlásené u 1 % pacientov a fatálna hemorágia bola hlásená u 0,4 % pacientov užívajúcich axitinib.

Gastrointestinálna perforácia a tvorba fistúl (pozri časť 4.4)

V kontrolovanej klinickej štúdii s axitinibom v liečbe pacientov s RCC boli účinky typu gastrointestinálnej perforácie hlásené u 1,7 % pacientov, ktorí užívali axitinib, vrátane análnej fistuly (0,6 %), fistuly (0,3 %) a gastrointestinálnej perforácie (0,3 %). V monoterapeutických klinických štúdiách s axitinibom (N = 850) boli účinky typu gastrointestinálnej perforácie hlásené u 1,9 % pacientov a fatálna gastrointestinálna perforácia bola hlásená u jedného pacienta (0,1 %).

V poolovaných klinických štúdiách s axitinibom (N = 672) v liečbe pacientov s RCC sa perforácia gastrointestinálneho traktu a fistula hlásili u 1,9 % pacientov užívajúcich axitinib.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadna špecifická liečba v prípade predávkovania axitinibom.

V kontrolovanej klinickej štúdii s axitinibom v liečbe pacientov s RCC jeden pacient, ktorý neúmyselne užíval dávku 20 mg dvakrát denne počas 4 dní, udával závraty (stupeň závažnosti 1).

V klinickej štúdii s axitinibom na stanovenie dávky probandi, ktorí užívali úvodnú dávku 10 mg dvakrát denne alebo 20 mg dvakrát denne mali nežiaduce reakcie, ktoré zahŕňali hypertenziu, záchvaty spojené s hypertenziou a fatálnu hemoptýzu.

V prípade podozrenia z predávkovania je potrebné vysadiť axitinib a začať podpornú starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EK01

Mechanizmus účinku

Axitinib je účinný a selektívny inhibítor tyrozínkinázy receptorov vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3). Tieto receptory sa podieľajú na patologickej angiogenéze, raste nádoru a metastatickej progresii karcinómu. Preukázalo sa, že axitinib účinne inhibuje proliferáciu endoteliálnych buniek a ich prežívanie sprostredkované VEGF. Axitinib inhiboval fosforyláciu VEGFR-2 nádorovej vaskulatúry xenograftu, ktorá predstavovala cieľ liečby *in vivo* a viedol k oddialeniu rastu nádoru, regresii a inhibícii metastáz v mnohých experimentálnych modeloch rakoviny.

Vplyv na QTc interval

V randomizovanej dvojramennej štúdii s prekrížením liečebných ramien bola 35 zdravým probandom podaná jedna perorálna dávka axitinibu (5 mg) bez podávania a s podávaním 400 mg ketokonazolu počas 7 dní. Výsledky tejto štúdie ukázali, že expozícia axitinibu v plazme až dvojnásobne vyššia ako očakávané terapeutické hladiny pri 5 mg dávkovaní nevedla ku klinicky významnému predĺženiu QT intervalu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť axitinibu sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej multicentrickej klinickej štúdii fázy 3. Pacienti (N = 723) s pokročilým RCC, ktorých ochorenie progredovalo počas alebo po liečbe jednou predchádzajúcou systémovou terapiou, zahrňujúcou režimy so sunitinibom, bevacizumabom, temsirolimom alebo cytokín-obsahujúce, boli randomizovaní (1:1) na užívanie axitinibu (N = 361) alebo sorafenibu (N = 362). Primárny cieľový ukazovateľ, prežívanie bez progresie (PFS) sa hodnotil centrálnou metódou zaslepeného nezávislého posúdenia. Medzi sekundárne cieľové ukazovatele patrili miera objektívnej odpovede (ORR) a celkové prežívanie (OS).

Z pacientov zaradených do tejto klinickej štúdie dostalo 389 pacientov (53,8 %) jednu predchádzajúcu liečbu založenú na sunitinibe, 251 pacientov (34,7 %) dostalo jednu predchádzajúcu liečbu založenú na cytokínoch (interleukín-2 alebo interferón-alfa), 59 pacientov (8,2 %) dostalo jednu predchádzajúcu liečbu založenú na bevacizumabe a 24 pacientov (3,3 %) dostalo jednu predchádzajúcu liečbu

založenú na temsirolime. Demografické a nádorové charakteristiky na začiatku štúdie boli podobné medzi liečebnými skupinami s axitinibom a sorafenibom čo sa týka veku, pohlavia, rasy, výkonnostného stavu podľa ECOG kritérií (Eastern Cooperative Oncology Group), geografického regiónu a predchádzajúcej liečby.

V celej populácii pacientov a dvoch hlavných podskupinách (skupina s predchádzajúcou liečbou sunitinibom a skupina s predchádzajúcou liečbou cytokínmi) pre primárny cieľový ukazovateľ hodnotenia PFS bol preukázaný štatisticky významný prínos axitinibu oproti sorafenibu (pozri Tabuľka 2 a Obrázky 1, 2 a 3). Hodnota mediánu PFS bola v oboch podskupinách rozdelených podľa predchádzajúcej liečby odlišná. Dve podskupiny boli príliš malé, aby poskytli dôveryhodné výsledky (skupina s predchádzajúcou liečbou temsirolimom a skupina s predchádzajúcou liečbou bevacizumabom). Medzi liečebnými ramenami neboli žiadne štatisticky významné rozdiely v OS v celkovej populácii ani v podskupinách rozdelených podľa predchádzajúcej liečby.

Tabuľka 2. Výsledky účinnosti

Cieľový ukazovateľ/ Populácia štúdie	axitinib	Sorafenib	HR (95% CI)	p-hodnota
Celá ITT populácia	N = 361	N = 362		
Medián PFS v mesiacoch (95% CI)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c
Medián OS ^d v mesiacoch (95% CI)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{b, e} % (95% CI)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Predchádzajúca liečba sunitinibom	N = 194	N = 195		
Medián PFS ^{a, b} v mesiacoch (95% CI)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
Medián OS ^d v mesiacoch (95% CI)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	
ORR ^{b, e} % (95% CI)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	NS
Predchádzajúca liečba cytokínmi	N = 126	N = 125		
Medián PFS ^{a, b} v mesiacoch (95% CI)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 ^h
Medián OS ^d v mesiacoch (95% CI)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR ^{b, e} % (95% CI)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43; 3,99)	0,0002 ⁱ

CI = interval spoľahlivosti, HR = miera rizika (axitinib/sorafenib); ITT: všetci pacienti zaradení do štúdie; NE: nemožné predpovedať; NS: štatisticky nesignifikantné; ORR: miera objektívnej odpovede; OS: celkové prežívanie; PFS: prežívanie bez progresie.

^aČas od randomizácie po progresiu alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny, podľa toho, ktorá udalosť nastane prvá. Dátum ukončenia: 3. jún 2011.

^bStanovené podľa Kritérií hodnotenia odpovede u pevných nádorov (RECIST) nezávislým rádiologickým posudkom.

^cJednostranná hodnota p podľa log-rank testu pre liečbu so stratifikáciou podľa ECOG výkonnostného stavu a predchádzajúcej liečby.

^dDátum ukončenia: 1. november 2011.

^eDátum ukončenia: 31. august 2010.

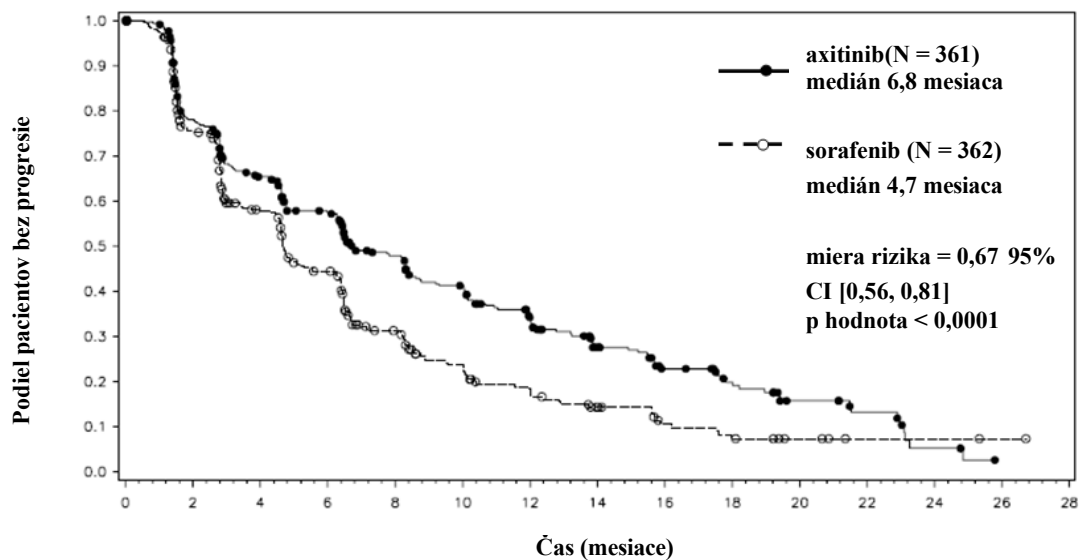
^fPre ORR je použitá veličina pomer rizík. Pomer rizík > 1 znamenal väčšiu pravdepodobnosť liečebnej odpovede v ramene s axitinibom; pomer rizík < 1 znamenal väčšiu pravdepodobnosť liečebnej odpovede v ramene so sorafenibom.

^gJednostranná hodnota p Cochran-Mantel-Haenszel testu pre liečbu so stratifikáciou podľa ECOG výkonnostného stavu a predchádzajúcej terapie.

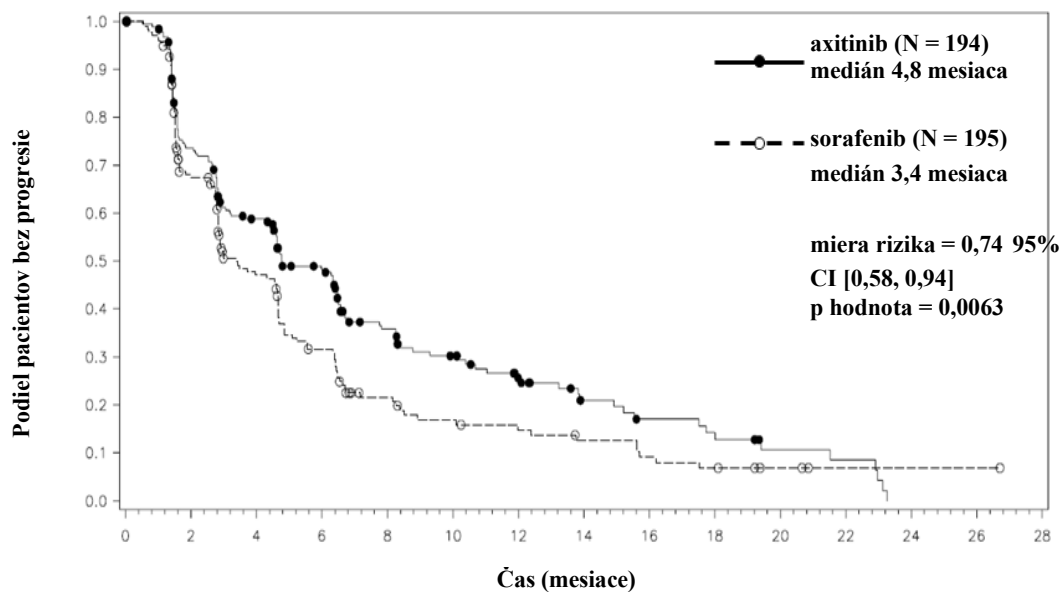
^hJednostranná hodnota p log-rank testu pre liečbu so stratifikáciou podľa ECOG výkonnostného stavu.

ⁱJednostranná hodnota p Cochran-Mantel-Haenszel testu pre liečbu so stratifikáciou podľa ECOG výkonnostného stavu.

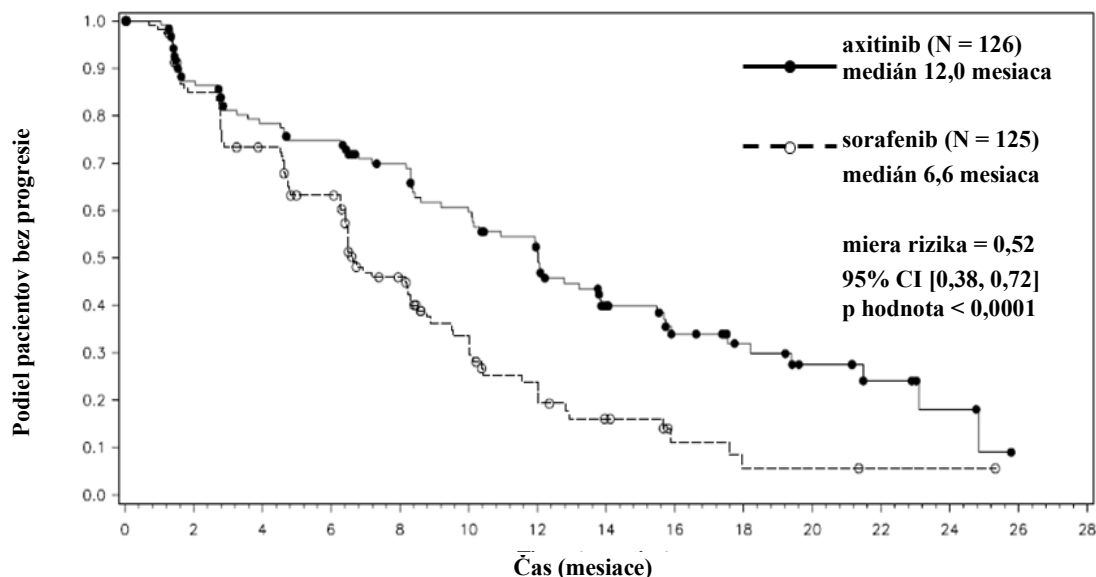
Obrázok 1. Kaplan-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa nezávislého hodnotenia pre celkovú populáciu



Obrázok 2. Kaplan-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa nezávislého hodnotenia pre podskupinu s predchádzajúcou liečbou sunitinibom



Obrázok 3. Kaplan-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa nezávislého hodnotenia pre podskupinu s predchádzajúcou liečbou cytokínom.



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Axitinib Accord vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe karcinómu obličky a obličkovej panvičky (okrem nefroblastómu, nefroblastomatózy, sarkómu z jasných buniek, mezoblastického nefrómu, obličkového medulárneho karcinómu a rabdoidného nádoru obličky) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní tabliet axitinibu je priemerná absolútna biologická dostupnosť 58 % v porovnaní s intravenóznym podaním. Plazmatický polčas axitinibu kolíše od 2,5 do 6,1 hodiny. Dávkovanie axitinibu po 5 mg dvakrát denne viedlo k menej než dvojnásobnému nahromadeniu v porovnaní s podaním v jednej dávke. Vzhľadom na krátky eliminačný polčas axitinibu sa očakáva dosiahnutie rovnovážneho stavu v priebehu 2 až 3 dní po úvodnej dávke.

Absorpcia a distribúcia

Maximálne koncentrácie axitinibu v plazme sa obvykle dosiahnu v priebehu 4 hodín po perorálnom podaní axitinibu s mediánom T_{max} v rozmedzí od 2,5 do 4,1 hodiny. Podávanie axitinibu so stredne mastným jedlom viedlo k zníženiu expozície o 10 % v porovnaní s celonočným hladovaním. Veľmi mastné, vysoko kalorické jedlo viedlo k zvýšeniu expozície o 19 % v porovnaní s celonočným hladovaním. Axitinib môže byť užívaný s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

Priemerná C_{max} a AUC sa proporcionálne zvýšili v závislosti na dávkovaní axitinibu v rozsahu 5 až 10 mg. *In vitro* väzba axitinibu na ľudské plazmatické proteíny je > 99 % s prednostným naviazaním na albumín a strednou väzbou na α 1-kyslý glykoproteín. Pri dávkovaní 5 mg dvakrát denne u pacientov s pokročilým RCC bola v stave nasýtenosti geometrická priemerná maximálna plazmatická koncentrácia 27,8 ng/ml a 24-hodinová AUC 265 ng.h/ml. Po perorálnom podaní bol geometrický priemerný klírens 38 l/h a distribučný objem bol 160 litrov.

Biotransformácia a eliminácia

Axitinib sa metabolizuje primárne v pečeni enzýmom CYP3A4/5 a v menšej miere enzýmami CYP1A2, CYP2C19 a UGT1A1.

Po perorálnom podaní 5 mg dávky rádioaktívne značeného axitinibu bolo 30 – 60 % rádioaktivity zachytenej v stolici a 23 % rádioaktivity v moči. Nemetabolizovaný axitinib, na úrovni 12 % z dávky, bol hlavnou zložkou identifikovanou v stolici. Nemetabolizovaný axitinib nebol zistený v moči; metabolity kyseliny karboxylovej a sulfoxidu predstavovali väčšinu rádioaktivity v moči. V plazme predstavoval N-glukuronidový metabolit predominantnú rádioaktívnu zložku (50 % rádioaktivity v cirkulácii) a nemetabolizovaný axitinib a sulfoxidový metabolit každý jeden tvorili približne 20 % rádioaktivity v cirkulácii.

Sulfoxidové a N-glukuronidové metabolity vykazujú približne 400-násobne a 8000-násobne menšiu účinnosť *in vitro* voči VEGFR-2 v porovnaní s axitinibom.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia, pohlavie a rasa

Populačné farmakokinetické analýzy u pacientov s pokročilým karcinómom (vrátane pokročilého RCC) a zdravých dobrovoľníkov ukazujú, že vek, pohlavie, telesná hmotnosť, rasa, obličkové funkcie, genotyp UGT1A1 alebo CYP2C19 nemajú žiadne klinicky relevantné účinky.

Pediatrická populácia

Axitinib sa nesledoval u pacientov mladších ako 18 rokov.

Porucha funkcie pečene

In vitro a *in vivo* údaje ukazujú, že axitinib je primárne metabolizovaný v pečeni.

V porovnaní s pacientami s normálnou funkciou pečene je systémová expozícia po podaní jednej dávky axitinibu podobná u subjektov s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A klasifikácie podľa Childa-Pugha) a vyššia (približne dvojnásobne) u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B klasifikácie podľa Childa-Pugha). Axitinib sa nesledoval u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C klasifikácie podľa Childa-Pugha) a nemá sa používať v tejto populácii (odporúčania pre úpravu dávkovania pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Nemetabolizovaný axitinib nie je detegovaný v moči.

Axitinib sa nesledoval u pacientov s poruchou funkcie obličiek. V klinických štúdiách s axitinibom v liečbe pacientov s RCC neboli zaradení pacienti s hladinou sérového kreatinínu > 1,5 násobok ULN alebo kalkulovaným klírensom kreatinínu < 60 ml/min. Populačné farmakokinetické analýzy preukázali, že klírens axitinibu nebol zmenený u pacientov s poruchou funkcie obličiek a nevyžaduje sa žiadna úprava dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita pri opakovanom podávaní

Hlavné prejavy toxicity u myší a psov pri opakovanom podávaní v trvaní do 9 mesiacov boli v gastrointestinálnom, hematopoetickom, reprodukčnom, skeletálnom a dentálnom systéme, s hladinami bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL – No Observed Adverse Effect Levels) približne rovnakými alebo nižšími ako je očakávaná expozícia u človeka pri odporúčanej klinickej úvodnej dávke (podľa hladín AUC).

Karcinogenita

Nevykonal sa žiadne klinické štúdie skúmajúce karcinogenitu axitinibu.

Genotoxicita

Axitinib nebol mutagénny alebo klastogénny v konvenčných skúškach genotoxicity *in vitro*. Signifikantné zvýšenie polyploidity bolo pozorované *in vitro* pri koncentráciách > 0,22 µg/ml a vzostup počtu mikrojadrových polychromatických erytrocytov sa pozoroval *in vivo* pri hladine bez pozorovaného účinku na organizmus (NOEL – No Observed Effect Level) 69-násobne presahujúcej

očakávanú expozíciu u človeka. Nálezy genotoxicity sa nepovažujú za klinicky relevantné pri expozičných hladinách pozorovaných u ľudí.

Reprodukčná toxicita

Medzi nálezy súvisiace s axitinibom v semenníkoch a nadsemenníkoch patrili zníženie hmotnosti orgánu, atrofia alebo degenerácia, zníženie počtu germinálnych buniek, hypospermia alebo výskyt abnormálnych foriem spermií a znížená denzita a počet spermií. Tieto nálezy sa pozorovali u myší pri expozičných hladinách rovnajúcich sa približne 12-násobku očakávanej expozície u ľudí, u psov pri expozičných hladinách nižších ako je očakávaná expozícia u ľudí. Nepozoroval sa vplyv na párenie alebo fertilitu u samčích myší pri expozičných hladinách rovnajúcich sa približne 57-násobku očakávanej expozície u ľudí. K nálezom u samičiek patrili prejavy oneskorenia pohlavnej dospelosti, zmenšenie alebo chýbanie corpora lutea, zníženie hmotnosti maternice a atrofia maternice pri expozíciách približne rovnakých ako je očakávaná expozícia u ľudí. Znížená fertilita a viabilita embryí boli pozorované pri všetkých testovaných dávkach s expozičnými hladinami na najnižšej dávke rovnajúcimi sa približne 10-násobku očakávanej expozície u ľudí.

U gravidných myší vystavených účinku axitinibu bol preukázaný zvýšený výskyt rázštepov podnebia a skeletálnych variácií, vrátane oneskorenej osifikácie pri expozičných hladinách nižších ako očakávaná expozícia u ľudí. Štúdie perinatálnej a postnatálnej vývojovej toxicity neboli realizované.

Prejavy toxicity u nezrelých zvierat

U myší a psov, ktorí užívali axitinib najmenej 1 mesiac pri expozičných hladinách približne 6-násobne vyšších než očakávané expozičné hladiny u ľudí bola pozorovaná reverzibilná dysplázia rastovej platničky. U myší užívajúcich axitinib viac než 1 mesiac pri expozičných hladinách podobných očakávanej expozícii u ľudí bol pozorovaný výskyt čiastočne reverzibilných zubných kazov. Iné toxické prejavy s možným rizikom pre pediatrických pacientov sa u juvenilných zvierat neskúmali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza
mikrokryštalická celulóza (E460)
koloidný bezvodý oxid kremičitý
hydroxypropylcelulóza (300–600 mPa*s)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
mastenec
stearát horečnatý (E 470b)

Obalujúci film tablety

hypromelóza 2910 (15 mPa*s) (E464)
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E171)
triacetín
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Balenie v blistri: 3 roky

Balenie vo fľaštičke: 2 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľaštičky: 1 mg – 45 dní, 3 a 5 mg – 30 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

OPA/hliníkový/PVC/hliníkový blister:

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

HDPE fľaštička:

Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Axitinib Accord 1 mg filmom obalená tableta

OPA/hliníkový/PVC/hliníkový blister obsahujúci 14 filmom obalených tabliet. Každé balenie obsahuje 28 alebo 56 filmom obalených tabliet alebo perforované blistre umožňujúce oddelenie jednotlivých dávky po 28 x 1 alebo 56 x 1 filmom obalených tabliet.

HDPE fľaštička s vysušovadlom obsahujúcim silikagél na absorpciu vlhkosti a polypropylénovým bezpečnostným uzáverom obsahujúca 180 filmom obalených tabliet.

Axitinib Accord 3 mg filmom obalená tableta

OPA/hliníkový/PVC/hliníkový blister obsahujúci 14 filmom obalených tabliet. Každé balenie obsahuje 28 alebo 56 filmom obalených tabliet alebo perforované blistre umožňujúce oddelenie jednotlivých dávky po 28 x 1 alebo 56 x 1 filmom obalených tabliet.

HDPE fľaštička s vysušovadlom obsahujúcim silikagél na absorpciu vlhkosti a polypropylénovým bezpečnostným uzáverom obsahujúca 60 filmom obalených tabliet.

Axitinib Accord 5 mg filmom obalená tableta

OPA/hliníkový/PVC/hliníkový blister obsahujúci 14 filmom obalených tabliet. Každé balenie obsahuje 28 alebo 56 filmom obalených tabliet alebo perforované blistre umožňujúce oddelenie jednotlivých dávky po 28 x 1 alebo 56 x 1 filmom obalených tabliet.

HDPE fľaštička s vysušovadlom obsahujúcim silikagél na absorpciu vlhkosti a polypropylénovým bezpečnostným uzáverom obsahujúca 60 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

1 mg filmom obalená tableta

EU/1/24/1847/001 28 tabliet
EU/1/24/1847/002 28 x 1 tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/24/1847/003 56 tabliet
EU/1/24/1847/004 56 x 1 tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/24/1847/005 180 tabliet (flaštička)

3 mg filmom obalená tableta

EU/1/24/1847/006 28 tabliet
EU/1/24/1847/007 28 x 1 tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/24/1847/008 56 tabliet
EU/1/24/1847/009 56 x 1 tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/24/1847/010 60 tabliet (flaštička)

5 mg filmom obalená tableta

EU/1/24/1847/011 28 tabliet
EU/1/24/1847/012 28 x 1 tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/24/1847/013 56 tabliet
EU/1/24/1847/014 56 x 1 tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/24/1847/015 60 tabliet (flaštička)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19 september 2024.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA PRE 1 mg

1. NÁZOV LIEKU

Axitinib Accord 1 mg filmom obalené tablety
axitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg axitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
28 filmom obalených tabliet
28 x 1 filmom obalená tableta
56 filmom obalených tabliet
56 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Axitinib Accord 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE 1 mg

1. NÁZOV LIEKU

Axitinib Accord 1 mg tablety
axitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Na vnútorné použitie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER UMOŽŇUJÚCI ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY (28 x 1 TABLETA, 56 x 1 TABLETA) PRE 1 mg

1. NÁZOV LIEKU

Axitinib Accord 1 mg tablety
axitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Na vnútorné použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠKATULEKA A ŠTÍTOK NA HDPE FLAŠTIČKU PRE 1 mg

1. NÁZOV LIEKU

Axitinib Accord 1 mg filmom obalené tablety
axitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg axitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení fláštičky: spotrebujte do 45 dní

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Fláštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1847/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Axitinib Accord 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEKA PRE 3 mg****1. NÁZOV LIEKU**

Axitinib Accord 3 mg filmom obalené tablety
axitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg axitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
28 filmom obalených tabliet
28 x 1 filmom obalená tableta
56 filmom obalených tabliet
56 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Axitinib Accord 3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE 3 mg

1. NÁZOV LIEKU

Axitinib Accord 3 mg tablety
axitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Na vnútorné použitie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER UMOŽŇUJÚCI ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY (28 x 1 TABLETA, 56 x 1 TABLETA) PRE 3 mg

1. NÁZOV LIEKU

Axitinib Accord 3 mg tablety
axitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Na vnútorné použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠKATULEKA A ŠTÍTOK NA HDPE FľaŠTIČKU PRE 3 mg

1. NÁZOV LIEKU

Axitinib Accord 3 mg filmom obalené tablety
axitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg axitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení fľaštičky: spotrebujte do 30 dní

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1847/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Axitinib Accord 3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEKA PRE 5 mg****1. NÁZOV LIEKU**

Axitinib Accord 5 mg filmom obalené tablety
axitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg axitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
28 filmom obalených tabliet
28 x 1 filmom obalená tableta
56 filmom obalených tabliet
56 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Axitinib Accord 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER PRE 5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Axitinib Accord 5 mg tablety
axitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Na vnútorné použitie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER UMOŽŇUJÚCI ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY (28 x 1 TABLETA, 56 x 1 TABLETA) PRE 5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Axitinib Accord 5 mg tablety
axitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Na vnútorné použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠKATULEKA A ŠTÍTOK NA HDPE FLAŠTIČKU PRE 5 mg

1. NÁZOV LIEKU

Axitinib Accord 5 mg filmom obalené tablety
axitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg axitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení fláštičky: spotrebujte do 30 dní

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Fláštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1847/015

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Axitinib Accord 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Axitinib Accord 1 mg filmom obalené tablety
Axitinib Accord 3 mg filmom obalené tablety
Axitinib Accord 5 mg filmom obalené tablety
axitinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Axitinib Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Axitinib Accord
3. Ako užívať Axitinib Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Axitinib Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Axitinib Accord a na čo sa používa

Axitinib Accord je liek, ktorý obsahuje liečivo axitinib. Axitinib obmedzuje krvné zásobenie nádoru a spomaľuje rast nádoru.

Axitinib Accord je určený na liečbu pokročilej rakoviny obličky (pokročilý karcinóm z obličkových buniek) u dospelých v prípade, keď iný liek (nazývaný: sunitinib alebo cytokín) už nebrzdí progresiu (vývoj) ochorenia.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky ako tento liek účinkuje alebo prečo vám bol liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Axitinib Accord

Neužívajte Axitinib Accord

- ak ste alergický na axitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, požiadajte lekára o radu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Axitinib Accord, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru

- **ak máte vysoký krvný tlak.**
Axitinib Accord môže zvýšiť váš krvný tlak. Je preto potrebné váš krvný tlak skontrolovať pred začiatkom užívania tohto lieku a pravidelne počas liečby. Ak máte vysoký krvný tlak (hypertenziu), môžete sa liečiť liekmi na zníženie krvného tlaku. Váš lekár sa má pred začatím liečby liekom Axitinib Accord a počas trvania liečby týmto liekom uistiť, že váš krvný tlak je pod kontrolou.

- **ak máte problémy so štítnou žľazou.**
Axitinib Accord môže spôsobovať problémy so štítnou žľazou. Informujte svojho lekára, ak sa ľahšie unavíte, celkovo pociťujete chlad viac ako iní ľudia alebo vám počas užívania tohto lieku zhrubne hlas. Ešte pred začiatkom užívania lieku Axitinib Accord a pravidelne počas jej užívania je potrebné skontrolovať funkciu vašej štítnej žľazy. Ak vaša štítna žľaza neprodukuje dostatočné množstvo tyreoidného hormónu pred začiatkom liečby alebo počas užívania tohto lieku, mali by ste užívať náhradnú hormonálnu liečbu.
- **ak ste mali nedávno problémy s krvnými zrazeninami v žilách a tepnách (typy krvných ciev), vrátane mozgovej príhody, srdcovej príhody, embólie alebo trombózy.**
Privolajte okamžite rýchlu zdravotnícku pomoc a informujte svojho lekára, ak sa u vás prejavia také príznaky ako bolesť alebo tlak na hrudníku; bolesť v končatinách, chrbte, krku alebo čeľusti; dýchavičnosť; strata citlivosti alebo slabosť na jednej strane tela; problém s rečou; bolesť hlavy; poruchy zraku alebo závraty počas užívania tohto lieku.
- **ak trpíte problémami s krvácanosťou.**
Axitinib Accord môže u vás zvyšovať riziko krvácania. Informujte svojho lekára, ak máte akékoľvek krvácania, vykašľavate krv alebo máte krvavé spútum počas užívania tohto lieku.
- **ak máte alebo ste mali aneurizmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlínu v stene krvnej cievy.**
- **ak počas liečby týmto liekom dostanete prudké bolesti žalúdka (brucha) alebo bolesti žalúdka, ktoré neustupujú.**
Axitinib Accord môže zvýšiť riziko vzniku prederavenia žalúdka alebo tenkého čreva alebo vytvorenia fistuly (abnormálny priechod podobný kanálíku medzi jednou normálnou telesnou dutinou a inou telesnou dutinou alebo kožou).
Informujte svojho lekára, ak máte počas užívania tohto lieku silné bolesti brucha.
- **ak sa chystáte na operáciu alebo máte nezhojenú ranu.**
Váš lekár by mal prerušiť vašu liečbu liekom Axitinib Accord najmenej 24 hodín pred operáciou, pretože môže ovplyvňovať hojenie rany. Vaša liečba týmto liekom môže byť opätovne začatá, keď sa rana primerane zhojila.
- **ak počas liečby týmto liekom máte také príznaky ako bolesť hlavy, zmätenosť, záchvaty (krče) alebo poruchy videnia s alebo bez zvýšenia krvného tlaku.**
Privolajte okamžite rýchlu zdravotnícku pomoc a informujte svojho lekára. Mohlo by ísť o zriedkavý neurologický vedľajší účinok nazývaný syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie.
- **ak máte problémy s pečeňou.**
Pred začiatkom liečby a počas užívania lieku Axitinib Accord by váš lekár mal krvnými skúškami skontrolovať funkciu vašej pečene.
- **ak sa u vás počas liečby týmto liekom vyskytnú príznaky ako nadmerná únava, opuch brucha, nôh alebo členkov, ťažkosti pri dýchaní alebo vystupujúce krčné žily.**
Axitinib Accord môže zvýšiť riziko vzniku príhod zlyhávania srdca. Počas liečby axitinibom má váš lekár pravidelne sledovať prejavy alebo príznaky príhod zlyhávania srdca.

Použitie u detí a dospelých

Axitinib Accord sa neodporúča pre ľudí mladších ako 18 rokov. Tento liek sa nesledoval u detí a dospelých.

Iné lieky a Axitinib Accord

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať Axitinib Accord alebo naopak môžu byť ním ovplyvnené. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých

výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, vitamínov a rastlinných liekov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Lieky uvedené v tejto písomnej informácii nemusia byť jediné, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s liekom Axitinib Accord.

Nasledovné lieky môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov pri užívaní lieku Axitinib Accord:

- ketokonazol alebo itrakonazol používané na liečbu hubových infekcií;
- klaritromycín, erytromycín alebo telitromycín, antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií;
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir alebo sachinavir, používané na liečbu infekcií HIV/AIDS;
- nefazodón, používaný na liečbu depresie.

Nasledovné lieky môžu znižovať účinnosť lieku Axitinib Accord:

- rifampicín, rifabutín alebo rifapentín, používané na liečbu tuberkulózy (TBC);
- dexametazón, steroidný liek predpisovaný na množstvo rôznych ochorení, vrátane závažných chorôb;
- fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital, antiepileptiká používané na liečbu záchvatov alebo kŕčov;
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek používaný na liečbu depresie.

Počas liečby liekom Axitinib Accord **by ste nemali** užívať tieto lieky. Ak užívate niektorý z nich, informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Váš lekár môže zmeniť dávkovanie týchto liekov, zmeniť dávku lieku Axitinib Accord alebo vás prestaviť na iný liek.

Axitinib Accord môže zvyšovať vedľajšie účinky spojené s užívaním teofylínu, ktorý sa používa na liečbu astmy alebo iných pľúcnych ochorení.

Axitinib Accord a jedlo a nápoje

Neužívajte tento liek spoločne s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom, pretože to môže zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Axitinib Accord môže poškodiť nenarodené alebo dojčené dieťa.
- Neužívajte tento liek počas tehotenstva. Ak ste tehotná alebo by ste mohli otehotnieť, informujte o tom svojho lekára ešte pred začiatkom liečby.
- Aby ste predišli tehotenstvu, používajte účinnú metódu antikoncepcie počas užívania lieku Axitinib Accord a až 1 týždeň po užití poslednej dávky.
- Nedoďte počas liečby liekom Axitinib Accord. Ak dojčíte, váš lekár by mal s vami prediskutovať, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu liekom Axitinib Accord.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa u vás vyskytnú závraty alebo neprimeraná únava počas užívania lieku Axitinib Accord, buďte obzvlášť opatrný počas vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov.

Axitinib Accord obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Axitinib Accord obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Axitinib Accord

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Odporúčaná dávka je 5 mg dvakrát denne. Váš lekár môže následne zvýšiť alebo znížiť vašu dávku v závislosti od toho, ako znášate liečbu liekom Axitinib Accord. Pre dávku zvýšenú na 7 mg sú k dispozícii ďalšie lieky.

Prehltajte celé tablety a zapite vodou, s jedlom alebo bez jedla. Užívajte Axitinib Accord približne každých 12 hodín.

Ak užijete viac lieku Axitinib Accord, ako máte

Ak neúmyselne užijete príliš veľa tabliet alebo vyššiu dávku ako potrebujete, ihneď kontaktujte lekára a poraďte sa. Ak je to možné, ukážte lekárovi balenie alebo túto písomnú informáciu. Môžete potrebovať lekársku starostlivosť.

Ak zabudnete užiť Axitinib Accord

Užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané tablety.

Ak vraciate počas užívania lieku Axitinib Accord

Ak vraciate, ďalšia dávka sa nesmie užiť. Nasledujúca predpísaná dávka sa má užiť v obvyklom čase.

Ak prestanete užívať Axitinib Accord

Ak nemôžete užívať tento liek tak, ako vám ho predpísal váš lekár alebo máte pocit, že jeho užívanie už nie je potrebné, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa užívania tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Musíte okamžite kontaktovať svojho lekára, ak sa u vás prejavia ktorékoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov (pozrite tiež časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Axitinib Accord“):

- **Príhody zlyhávania srdca.** Informujte svojho lekára, ak pociťujete nadmernú únavu, máte opuch brucha, nôh alebo členkov, ťažkosti pri dýchaní alebo vám vystupujú krčné žily.
- **Krvné zrazeniny vo vašich žilách a tepnách (typy krvných ciev), vrátane mozgovej príhody, srdcovej príhody, embólie alebo trombózy.** Privolajte okamžite rýchlu zdravotnícku pomoc a informujte svojho lekára, ak sa u vás prejavia také príznaky ako bolesť alebo tlak na hrudníku; bolesť v končatinách, chrbte, krku alebo čeľusti; dýchavičnosť; strata citlivosti alebo slabosť na jednej strane tela; problém s rečou; bolesť hlavy; poruchy zraku alebo závraty.

Krvácanie. Informujte svojho lekára ihneď ako spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov alebo máte problém so závažným krvácaním počas užívania lieku Axitinib Accord: čierna smolnatá stolica, vykašliavanie krvi alebo krvavé spútum alebo zmenený duševný stav.

- **Prederavenie žalúdka alebo tenkého čreva alebo vytvorenie fistuly (abnormálny priechod podobný kanáliku medzi jednou normálnou telesnou dutinou a inou telesnou dutinou alebo kožou).** Informujte svojho lekára, ak máte výrazné bolesti brucha.
- **Výrazné zvýšenie krvného tlaku (hypertenzná kríza).** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte veľmi vysoký tlak krvi, silnú bolesť hlavy alebo výrazné bolesti na hrudníku.
- **Vratný opuch mozgu (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie).** Privolajte okamžite rýchlu zdravotnícku pomoc a informujte svojho lekára, ak sa u vás prejavia také príznaky ako sú bolesť hlavy, zmätenosť, záchvaty (krčce) alebo poruchy videnia s alebo bez zvýšenia krvného tlaku.

Ďalšie vedľajšie účinky lieku Axitinib Accord môžu zahŕňať:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- Vysoký krvný tlak alebo zvýšenie krvného tlaku
- Hnačka, pocit nevoľnosti (nevoľnosť alebo vracanie), bolesť žalúdka, porucha trávenia, bolestivosť v ústach, na jazyku alebo v hrdle, zápcha
- Dýchavičnosť, kašeľ, zachrípnutie
- Nedostatok energie, pocit slabosti alebo únavy
- Znížená funkcia štítnej žľazy (môže sa dokázať krvnými testami)
- Sčervenanie a opuch dlaní na rukách alebo chodidiel na nohách (syndróm ruka-noha), kožný výsyp, suchosť kože
- Bolesť kĺbov, bolesť rúk alebo nôh
- Nechutenstvo
- Prítomnosť bielkoviny v moči (môže sa dokázať vyšetreniami moču)
- Strata telesnej hmotnosti
- Bolesť hlavy, poruchy vnímania chuti alebo strata chuti

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- Dehydratácia (strata telesných tekutín)
- Zlyhávajúce obličky
- Plynatosť (vetry), hemoroidy, krvácanie z ďasien, krvácanie z konečníka, bodavá bolesť alebo pocit pálenia v ústach
- Zvýšená funkcia štítnej žľazy (môže sa dokázať krvnými testami)
- Bolesť hrdla alebo nosa a podráždenie hrdla
- Bolesť svalov
- Krvácanie z nosa
- Svrbenie kože, sčervenanie kože, vypadávanie vlasov
- Zvonenie alebo hučanie v ušiach (tinnitus)
- Pokles počtu červených krviniek (môže sa dokázať krvnými testami)
- Zníženie počtu krvných doštičiek (buniek, ktoré napomáhajú zrážanlivosti krvi) (môže sa prejavovať vo vašich krvných testoch)
- Prítomnosť červených krviniek v moči (môže sa dokázať vyšetreniami moču)
- Zmeny v hladinách rôznych látok/enzýmov vo vašej krvi (môže sa dokázať krvnými testami)
- Zvýšenie počtu červených krviniek (môže sa dokázať krvnými testami)
- Opuch brucha, nôh alebo členkov, vystupujúce krčné žily, nadmerná únava, ťažkosti pri dýchaní (prejavy príhod zlyhávania srdca)
- Fistula (abnormálny priechod podobný kanáliku medzi jednou normálnou telesnou dutinou a inou telesnou dutinou alebo kožou)

- Závraty
- Zápal žľzníka

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- Zníženie počtu bielych krviniek (môže sa prejavíť vo vašich krvných testoch)

Neznáme: častot výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- Zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlinka v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Axitinib Accord

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na fólii blistra alebo na fľaštičke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

OPA/hliníkový/PVC/hliníkový blister:

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

HDPE fľaštička:

Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete, že balenie je poškodené alebo vykazuje prejavy manipulácie.

Balenie vo fľaštičke:

po prvom otvorení fľaštičky:

1 mg: spotrebujte do 45 dní.

3 mg a 5 mg: spotrebujte do 30 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Axitinib Accord obsahuje

- Liečivo je axitinib. Axitinib Accord filmom obalené tablety sú dostupné v rôznych silách.
Axitinib Accord 1 mg: každá tableta obsahuje 1 mg axitinibu
Axitinib Accord 3 mg: každá tableta obsahuje 3 mg axitinibu
Axitinib Accord 5 mg: každá tableta obsahuje 5 mg axitinibu
- Ďalšie zložky sú laktóza, mikrokryštalická celulóza (E460), koloidný bezvodý oxid kremičitý, hydroxypropylcelulóza (300–600 mPa*s), sodná soľ kroskarmelózy (E468), mastenec, stearát horečnatý (E470b), hypromelóza 2910 (15 mPas) (E464), monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171), triacetín a červený oxid železitý (E172) (pozri časť 2 Axitinib Accord obsahuje laktózu).

Ako vyzerá Axitinib Accord a obsah balenia

Axitinib Accord 1 mg filmom obalené tablety sú červené modifikované bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kapsuly s vyrytým nápisom „S14“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Veľkosť tablety je približne $9,1 \pm 0,2$ mm X $4,6 \pm 0,2$ mm. Axitinib Accord 1 mg je dostupný vo fľaštičkách so 180 tabletami a v blisteroch so 14 tabletami. Každé blisterové balenie obsahuje 28 tabliet alebo 56 tabliet alebo perforované blistre umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky po 28 x 1 alebo 56 x 1 filmom obalených tabliet.

Axitinib Accord 3 mg filmom obalené tablety sú červené okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytým nápisom „S95“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Veľkosť tablety je približne $5,3 \pm 0,3$ X $2,6$ mm $\pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 3 mg je dostupný vo fľaštičkách so 60 tabletami a v blisteroch so 14 tabletami. Každé blisterové balenie obsahuje 28 tabliet alebo 56 tabliet alebo perforované blistre umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky po 28 x 1 alebo 56 x 1 filmom obalených tabliet.

Axitinib Accord 5 mg filmom obalené tablety sú červené trojuholníkové bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytým nápisom „S15“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Veľkosť tablety je približne $6,4 \pm 0,3$ mm X $6,3 \pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 5 mg je dostupný vo fľaštičkách so 60 tabletami a v blisteroch so 14 tabletami. Každé blisterové balenie obsahuje 28 tabliet alebo 56 tabliet alebo perforované blistre umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky po 28 x 1 alebo 56 x 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten,
Rakúsko

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o
ul Lutomiarska 50,95-200
Pabianice, Poľsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.