

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axitinib Accord 1 mg Filmtabletten
Axitinib Accord 3 mg Filmtabletten
Axitinib Accord 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Axitinib Accord 1 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 1 mg Axitinib.

Axitinib Accord 3 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 3 mg Axitinib.

Axitinib Accord 5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 5 mg Axitinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Axitinib Accord 1 mg Filmtablette
Jede Filmtablette enthält 54,2 mg Lactose.

Axitinib Accord 3 mg Filmtablette
Jede Filmtablette enthält 32,5 mg Lactose.

Axitinib Accord 5 mg Filmtablette
Jede Filmtablette enthält 54,2 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Axitinib Accord 1 mg Filmtabletten
Rote, bikonvexe Filmtablette in modifizierter Kapselform mit Prägung „S14“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Die Größe der Tablette beträgt ca. $9,1 \pm 0,2$ mm x $4,6 \pm 0,2$ mm.

Axitinib Accord 3 mg Filmtabletten
Rote, runde, bikonvexe Filmtablette mit Prägung „S95“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Die Größe der Tablette beträgt ca. $5,3 \pm 0,3$ x $2,6$ mm $\pm 0,3$ mm.

Axitinib Accord 5 mg Filmtabletten
Rote, bikonvexe, dreieckige Filmtablette mit Prägung „S15“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Die Größe der Tablette beträgt ca. $6,4 \pm 0,3$ mm x $6,3 \pm 0,3$ mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Axitinib Accord ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (*renal cell cancer*, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Axitinib Accord sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Axitinib ist zweimal täglich 5 mg.

Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt, die nicht durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Dosisanpassungen beherrschbar ist.

Falls der Patient erbricht oder eine Dosis vergisst, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste verschriebene Dosis sollte zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Dosisanpassungen

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit wird eine Dosiserhöhung oder -reduktion empfohlen.

Bei Patienten, die die Axitinib-Startdosis von zweimal täglich 5 mg ohne Nebenwirkungen > Grad 2 über 2 aufeinanderfolgende Wochen vertragen (d. h. ohne schwerwiegende Nebenwirkungen gemäß den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] Version 3.0), kann die Dosis auf zweimal täglich 7 mg erhöht werden, es sei denn, der Blutdruck des Patienten beträgt > 150/90 mmHg oder der Patient erhält eine antihypertensive Behandlung. Im Anschluss daran kann, unter Verwendung der gleichen Kriterien, bei Patienten, die eine Axitinib-Dosis von zweimal täglich 7 mg vertragen, eine Erhöhung der Dosis auf ein Maximum von zweimal täglich 10 mg erfolgen. Für die erhöhte Dosis von 7 mg sind andere Präparate erhältlich.

Zum Management einiger Nebenwirkungen können ein zeitweises oder permanentes Absetzen und/oder eine Dosisreduktion der Axitinib-Therapie erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, kann die Axitinib-Dosis auf zweimal täglich 3 mg und weiter auf zweimal täglich 2 mg herabgesetzt werden.

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, die auf Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht oder Körpergewicht des Patienten basiert.

Gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4/5-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren kann die Axitinib-Plasmakonzentrationen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Es wird empfohlen, ein alternatives gleichzeitig angewendetes Arzneimittel mit keiner oder nur einer minimalen CYP3A4/5-hemmenden Wirkung zu wählen.

Obwohl eine Dosisanpassung von Axitinib nicht bei Patienten untersucht wurde, die starke CYP3A4/5-Inhibitoren erhielten, wird für den Fall, dass gleichzeitig ein starker CYP3A4/5-Inhibitor angewendet werden muss, empfohlen, die Axitinib-Dosis auf ungefähr die Hälfte zu reduzieren (z. B. sollte die Startdosis von zweimal täglich 5 mg auf zweimal täglich 2 mg reduziert werden). Zum Management einiger Nebenwirkungen können ein zeitweises oder permanentes Absetzen der Axitinib-Therapie erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Falls die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4/5-Inhibitors beendet wird, sollte eine Rückkehr zu der Axitinib-Dosis erwogen werden, die vor Behandlungsbeginn mit dem starken CYP3A4/5-Inhibitor verwendet wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4/5-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/5-Induktoren kann die Axitinib-Plasmakonzentrationen herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5). Es wird empfohlen, ein alternatives gleichzeitig angewendetes Arzneimittel mit keiner oder nur einer minimalen CYP3A4/5-induzierenden

Wirkung zu wählen.

Obwohl eine Dosisanpassung von Axitinib nicht bei Patienten untersucht wurde, die starke CYP3A4/5-Induktoren erhielten, wird für den Fall, dass gleichzeitig ein starker CYP3A4/5-Induktor angewendet werden muss, empfohlen, die Axitinib-Dosis schrittweise zu erhöhen. Es wurde berichtet, dass bei hochdosierten, starken CYP3A4/5-Induktoren innerhalb 1 Woche nach Beginn der Behandlung mit dem Induktor die maximale Induktion auftritt. Falls die Axitinib-Dosis erhöht wird, sollte der Patient sorgfältig im Hinblick auf Toxizitäten überwacht werden. Zum Management einiger Nebenwirkungen können ein zeitweises oder permanentes Absetzen und/oder Dosisreduktion der Axitinib-Therapie erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Falls die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4/5-Induktors beendet wird, sollte sofort zu der Axitinib-Dosis zurückgekehrt werden, die vor Behandlungsbeginn mit dem starken CYP3A4/5-Induktor verwendet wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen praktisch keine Daten zur Axitinib-Behandlung von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vor.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Anwendung von Axitinib an Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wird eine Dosisverringern empfohlen (z. B. sollte die Startdosis von zweimal täglich 5 mg auf zweimal täglich 2 mg reduziert werden). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Axitinib nicht untersucht (Child-Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Axitinib Accord bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Axitinib ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten sollten zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Sie sollten mit einem Glas Wasser eingenommen und im Ganzen geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Axitinib oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Einleitung einer Therapie mit Axitinib und regelmäßig während der Therapie sollten spezifische Sicherheitsaspekte überwacht werden. Diese werden im Folgenden beschrieben.

Herzinsuffizienz-Ereignisse

In klinischen Studien mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurden Herzinsuffizienz-Ereignisse (einschließlich Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, kardiopulmonales Versagen, linksventrikuläre Dysfunktion, verringerte Auswurfraction und Rechtsherzinsuffizienz) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Während der gesamten Behandlung mit Axitinib sollte eine regelmäßige Überwachung im

Hinblick auf Anzeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz stattfinden. Die Behandlung von Herzinsuffizienz-Ereignissen kann ein zeitweises oder permanentes Absetzen und/oder eine Dosisreduktion der Axitinib-Therapie erfordern.

Hypertonie

In klinischen Studien mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurde Hypertonie sehr häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer kontrollierten klinischen Studie lag die mittlere Zeitspanne bis zum Auftreten einer Hypertonie (systolischer Blutdruck > 150 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg) innerhalb des 1. Monats nach Beginn der Axitinib-Behandlung, und Erhöhungen des Blutdrucks wurden bereits 4 Tage nach Beginn der Axitinib-Behandlung beobachtet.

Vor Einleitung einer Axitinib-Therapie sollte der Blutdruck gut eingestellt worden sein. Die Patienten sollten im Hinblick auf Hypertonie überwacht werden und nach Bedarf eine Standard-Hypertonie-Behandlung erhalten. Falls trotz Anwendung von Antihypertensiva die Hypertonie andauert, sollte die Axitinib-Dosis reduziert werden. Bei Patienten, die eine schwere Hypertonie entwickeln, soll die Behandlung mit Axitinib vorübergehend unterbrochen und mit einer niedrigeren Dosis erneut gestartet werden, wenn der Blutdruck des Patienten wieder normal ist. Bei Unterbrechung der Axitinib-Behandlung sollten Patienten, die antihypertensive Arzneimittel erhalten, im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn schwere oder andauernde Hypertonie oder Symptome auftreten, die auf das Vorliegen eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) (siehe unten) hindeuten, sollte zur Diagnostik eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns in Erwägung gezogen werden.

Schilddrüsenfunktionsstörung

In klinischen Studien mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurden Fälle von Hypothyreose und seltener auch von Hyperthyreose berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie sollte die Schilddrüsenfunktion kontrolliert werden. Hypo- oder Hyperthyreose sollten entsprechend der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden, um einen euthyreoten Zustand aufrechtzuerhalten.

Arterielle embolische und thrombotische Ereignisse

In klinischen Studien mit Axitinib wurde über arterielle embolische und thrombotische Ereignisse (einschließlich transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, zerebrovaskuläres Ereignis und Verschluss der Retinaarterien) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einem Risiko für solche Ereignisse oder mit derartigen Vorkommnissen in der Vorgeschichte sollte Axitinib mit Vorsicht angewendet werden. Axitinib wurde nicht an Patienten untersucht, die innerhalb der letzten 12 Monate ein arterielles embolisches oder thrombotisches Ereignis hatten.

Venöse embolische und thrombotische Ereignisse

In klinischen Studien mit Axitinib wurde über venöse embolische und thrombotische Ereignisse (einschließlich Lungenembolie, tiefer Venenthrombose und Verschluss/Thrombose der Retinavenen) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einem Risiko für solche Ereignisse oder mit derartigen Vorkommnissen in der Vorgeschichte sollte Axitinib mit Vorsicht angewendet werden. Axitinib wurde nicht an Patienten untersucht, die innerhalb der letzten 6 Monate ein venöses embolisches oder thrombotisches Ereignis hatten.

Anstieg von Hämoglobin oder Hämatokrit

Während der Behandlung mit Axitinib kann es zu einer Erhöhung des Hämoglobins oder Hämatokrits

als Anzeichen einer Zunahme an Erythrozyten kommen (siehe Abschnitt 4.8, Polyzythämie). Eine Zunahme an Erythrozyten kann das Risiko für embolische und thrombotische Ereignisse erhöhen.

Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie sollten Hämoglobin und Hämatokrit kontrolliert werden. Falls die Werte für Hämoglobin oder Hämatokrit über das Normalniveau erhöht sind, sollten die Patienten entsprechend der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden, um das Hämoglobin oder Hämatokrit auf ein akzeptables Niveau zu senken.

Blutungen

In klinischen Studien mit Axitinib wurde über hämorrhagische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Axitinib wurde nicht an Patienten mit Hinweisen auf unbehandelte ZNS-Metastasen oder kürzlich aktive gastrointestinale Blutung untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht angewendet werden. Falls eine Blutung auftritt, die eine medizinische Intervention erforderlich macht, ist die Axitinib-Gabe vorübergehend zu unterbrechen.

Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Axitinib Accord sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Gastrointestinale Perforation und Bildung von Fisteln

In klinischen Studien mit Axitinib wurde über gastrointestinale Perforation und Bildung von Fisteln berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Während der gesamten Behandlung mit Axitinib sollte eine regelmäßige Überwachung im Hinblick auf Symptome einer gastrointestinalen Perforation und Fistelbildung stattfinden.

Wundheilungsstörungen

Es wurden keine formalen Studien zum Einfluss von Axitinib auf die Wundheilung durchgeführt.

Die Behandlung mit Axitinib sollte mindestens 24 Stunden vor einer geplanten Operation gestoppt werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Axitinib-Therapie sollte basierend auf der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung getroffen werden.

Posterior reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

In klinischen Studien mit Axitinib wurde über PRES berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

PRES ist eine neurologische Erkrankung, bei der Kopfschmerzen, Krämpfe, Lethargie, Verwirrtheit, Blindheit und andere visuelle und neurologische Störungen auftreten können. Dabei kann leichte bis schwere Hypertonie auftreten. Die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) ist erforderlich, um die Diagnose eines PRES zu bestätigen. Bei Patienten mit Anzeichen/Symptomen eines PRES muss die Behandlung mit Axitinib vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Axitinib-Therapie bei Patienten, die zuvor ein PRES hatten, ist nicht bekannt.

Proteinurie

In klinischen Studien mit Axitinib wurde über Proteinurie, einschließlich der Schweregrade 3 und 4, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie werden Untersuchungen auf Proteinurie empfohlen. Bei Patienten, die eine mäßige bis schwere Proteinurie entwickeln, soll die Dosis reduziert oder die Axitinib-Behandlung vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Axitinib sollte abgesetzt werden, wenn beim Patienten ein nephrotisches Syndrom auftritt.

Leberassoziierte Nebenwirkungen

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurde über leberassoziierte Nebenwirkungen berichtet. Zu den am häufigsten berichteten leberassoziierten Nebenwirkungen gehörten Anstiege der Alaninaminotransferase (ALT), der Aspartataminotransferase (AST) und des Bilirubins im Blut (siehe Abschnitt 4.8). Gleichzeitige Anstiege von ALT (> das 3-Fache der Obergrenze des Normalwertes [ULN – *upper limit of normal*]) und Bilirubin (> das 2-Fache des ULN) wurden nicht beobachtet.

In einer klinischen Dosisfindungsstudie wurde bei 1 Patienten, der Axitinib mit einer Startdosis von zweimal täglich 20 mg erhielt (das 4-Fache der empfohlenen Startdosis), ein gleichzeitiger Anstieg von ALT (auf das 12-Fache der ULN) und Bilirubin (auf das 2,3-Fache der ULN) beobachtet, welches als arzneimittelbedingte Hepatotoxizität angesehen wurde.

Die Leberfunktion sollte vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie kontrolliert werden.

Leberfunktionsstörung

In einer klinischen Studie mit Axitinib war bei Probanden mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) die systemische Exposition etwa zweimal höher als bei Probanden mit normaler Leberfunktion. Bei Anwendung von Axitinib an Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wird eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Axitinib wurde nicht an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) untersucht und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) und ethnische Zugehörigkeit

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC waren 34 % der mit Axitinib behandelten Patienten ≥ 65 Jahre alt. Die Mehrheit der Patienten waren Weiße (77 %) oder Asiaten (21 %). Obwohl bei einigen älteren Patienten und bei asiatischen Patienten eine größere Anfälligkeit zur Entwicklung von Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden kann, wurden insgesamt betrachtet keine größeren Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit von Axitinib zwischen Patienten im Alter ≥ 65 Jahre und jüngeren Patienten beobachtet sowie zwischen weißen Patienten und Patienten anderer ethnischer Zugehörigkeiten.

Es ist keine Dosisanpassung auf Basis des Patientenalters oder der ethnischen Zugehörigkeit erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Axitinib hauptsächlich über CYP3A4/5 und, in geringerem Ausmaß, über CYP1A2, CYP2C19 und Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 metabolisiert wird.

CYP3A4/5-Inhibitoren

Bei gesunden freiwilligen Probanden, die eine orale Einzeldosis von 5 mg Axitinib erhielten, erhöhte Ketoconazol, ein starker CYP3A4/5-Inhibitor, bei Anwendung einer Dosis von einmal täglich 400 mg über 7 Tage, die mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) auf das 2-Fache und C_{max} auf das 1,5-Fache. Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir und Telithromycin) kann die Plasmakonzentrationen von Axitinib erhöhen. Ebenso kann Grapefruit die Plasmakonzentrationen von Axitinib erhöhen. Es wird die Auswahl von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln mit keinem oder nur einem minimalen CYP3A4/5-Inhibitor-Potenzial empfohlen. Falls ein starker CYP3A4/5-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, wird eine Anpassung der Axitinib-Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

CYP1A2- und CYP2C19-Inhibitoren

CYP1A2 und CYP2C19 stellen untergeordnete Pathways (< 10 %) des Axitinib-Metabolismus dar. Der Einfluss von starken Inhibitoren dieser Isoenzyme auf die Pharmakokinetik von Axitinib wurde nicht untersucht. Wegen des erhöhten Risikos für erhöhte Axitinib-Plasmakonzentrationen ist Vorsicht geboten bei Patienten, die starke Inhibitoren dieser Isoenzyme einnehmen.

CYP3A4/5-Induktoren

Bei gesunden freiwilligen Probanden, die eine Einzeldosis von 5 mg Axitinib erhielten, verringerte Rifampicin, ein starker CYP3A4/5-Induktor, bei Anwendung einer Dosis von einmal täglich 600 mg über 9 Tage, die mittlere AUC um 79 % und C_{max} um 71 %.

Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/5-Induktoren (z. B. Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital und *Hypericum perforatum* [Johanniskraut]) kann die Plasmakonzentrationen von Axitinib herabsetzen. Es wird die Auswahl von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln mit keinem oder nur einem minimalen CYP3A4/5-Induktor-Potenzial empfohlen. Falls ein starker CYP3A4/5-Induktor gleichzeitig angewendet werden muss, wird eine Anpassung der Axitinib-Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

In-vitro-Studien zu CYP- und UGT-Inhibition und -Induktion

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Axitinib bei therapeutischen Plasmakonzentrationen CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 oder UGT1A1 nicht hemmt.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Axitinib über ein Potenzial zur Hemmung von CYP1A2 verfügt. Deshalb kann die gleichzeitige Anwendung von Axitinib mit CYP1A2-Substraten zu erhöhten Plasmakonzentrationen der CYP1A2-Substrate führen (z. B. Theophyllin).

In-vitro-Studien weisen auch darauf hin, dass Axitinib über ein Potenzial zur Hemmung von CYP2C8 verfügt. Die gleichzeitige Anwendung von Axitinib mit Paclitaxel, einem bekannten CYP2C8-Substrat, führte jedoch bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung nicht zu erhöhten Plasmakonzentrationen an Paclitaxel, was darauf hinweist, dass keine klinische CYP2C8-Inhibition stattfindet.

In-vitro-Studien an humanen Hepatozyten weisen auch darauf hin, dass Axitinib nicht CYP1A1, CYP1A2 oder CYP3A4/5 induziert. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe von Axitinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten CYP1A1-, CYP1A2- oder CYP3A4/5-Substraten *in vivo* reduziert.

In-vitro-Studien mit P-Glykoprotein

In-vitro-Studien weisen auch darauf hin, dass Axitinib P-Glykoprotein inhibiert. Bei therapeutischen Plasmakonzentrationen von Axitinib ist jedoch keine Hemmung von P-Glykoprotein zu erwarten. Daher ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe von Axitinib die Plasmakonzentrationen von Digoxin oder anderen P-Glykoprotein-Substraten *in vivo* erhöht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Axitinib an schwangeren Frauen vor. Basierend auf den pharmakologischen Eigenschaften von Axitinib kann dieses bei Anwendung an schwangeren Frauen den Fötus schädigen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich Missbildungen (siehe Abschnitt 5.3). Axitinib soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit diesem Arzneimittel aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 1 Woche nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Axitinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Axitinib soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Axitinib hat basierend auf nicht klinischen Untersuchungen das Potenzial, die Reproduktionsfunktion und Fertilität beim Menschen zu beeinflussen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Axitinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei ihnen während der Behandlung mit Axitinib Beschwerden wie Schwindel und/oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die folgenden Risiken, einschließlich der angemessenen zu ergreifenden Maßnahmen, werden in Abschnitt 4.4 detaillierter besprochen: Herzinsuffizienz-Ereignisse, Hypertonie, Schilddrüsenfunktionsstörung, arterielle thromboembolische Ereignisse, venöse thromboembolische Ereignisse, Anstieg von Hämoglobin oder Hämatokrit, Hämorrhagie, gastrointestinale Perforation und Fistelbildung, Wundheilungsstörungen, PRES, Proteinurie und Anstieg von Leberenzymen.

Die häufigsten ($\geq 20\%$) nach Behandlung mit Axitinib beobachteten Nebenwirkungen waren Diarrhö, Hypertonie, Müdigkeit, verminderter Appetit, Übelkeit, Gewichtsabnahme, Dysphonie, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Hämorrhagie, Hypothyreose, Erbrechen, Proteinurie, Husten und Obstipation.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die in einem gepoolten Datensatz von 672 Patienten berichteten Nebenwirkungen zusammengestellt, die Axitinib in klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit RCC erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Darüber hinaus sind Nebenwirkungen, die in klinischen Studien nach Markteinführung berichtet wurden, enthalten.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse, Häufigkeitskategorie und Schweregrad aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien werden folgendermaßen definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die gegenwärtige Sicherheitsdatenbank für Axitinib ist zu klein, um seltene und sehr seltene Nebenwirkungen erfassen zu können.

Es wurden Kategorien gebildet basierend auf den absoluten Häufigkeiten der gepoolten klinischen Studiendaten. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden Nebenwirkungen mit der gleichen Häufigkeit nach abnehmendem Schweregrad geordnet dargestellt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in RCC-Studien von Patienten berichtet wurden, die

Axitinib erhielten (n = 672)

Systemorganklasse	Häufigkeits-kategorie	Nebenwirkungen ^a	Alle Grade ^b %	Grad 3 ^b %	Grad 4 ^b %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie	6,3	1,2	0,4
		Thrombozytopenie	1,6	0,1	0
		Polyzythämie ^c	1,5	0,1	0
	Gelegentlich	Neutropenie	0,3	0,1	0
		Leukopenie	0,4	0	0
Endokrine Erkrankungen	Sehr häufig	Hypothyreose ^c	24,6	0,3	0
	Häufig	Hyperthyreose ^c	1,6	0,1	0,1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	verminderter Appetit	39,0	3,6	0,3
	Häufig	Dehydrierung	6,7	3,1	0,3
		Hyperkaliämie	2,7	1,2	0,1
		Hyperkalziämie	2,2	0,1	0,3
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen	16,2	0,7	0
		Dysgeusie	11,5	0	0
	Häufig	Schwindel	9,1	0,6	0
	Gelegentlich	posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom ^e	0,3	0,1	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Tinnitus	3,1	0	0
Herzerkrankungen	Häufig	Herzinsuffizienz-Ereignisse ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie ^g	51,2	22,0	1,0
		Hämorrhagie ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Häufig	venöse embolische und thrombotische Ereignisse ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2
		arterielle embolische und thrombotische Ereignisse ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
	Nicht bekannt	Aneurysmen und Arteriendissektionen ^h	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dyspnoe ^d	17,1	3,6	0,6
		Husten	20,4	0,6	0
		Dysphonie	32,7	0	0,1
	Häufig	oropharyngealer Schmerz	7,4	0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö	55,4	10,1	0,1
		Erbrechen	23,7	2,7	0,1
		Übelkeit	33,0	2,2	0,1
		Bauchschmerzen	14,7	2,5	0,3
		Obstipation	20,2	1,0	0
		Stomatitis	15,5	1,8	0
		Dyspepsie	11,2	0,1	0
	Häufig	Oberbauchschmerzen	9,4	0,9	0
		Blähungen	4,5	0	0

Systemorganklasse	Häufigkeits- kategorie	Nebenwirkungen ^a	Alle Grade ^b %	Grad 3 ^b %	Grad 4 ^b %
		Hämorrhoiden	3,3	0	0
		Glossodynie	2,8	0	0
		gastrointestinale Perforation und Fistel ^{c,k}	1,9	0,9	0,3
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie	1,3	0,1	0,1
		Cholezystitis ⁿ	1,0	0,6	0,1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	palmar-plantares Erythrodysästhesie- Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	32,1	7,6	0
		Ausschlag	14,3	0,1	0
		trockene Haut	10,1	0,1	0
	Häufig	Pruritus	6,0	0	0
		Erytheme	3,7	0	0
		Alopezie	5,7	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie	17,7	1,9	0,3
		Schmerz in den Extremitäten	14,1	1,0	0,3
	Häufig	Myalgie	8,2	0,6	0,1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Proteinurie ^l	21,1	4,8	0,1
	Häufig	Nierenversagen ^m	1,6	0,9	0,1
Allgemeine Erkrankungen und	Sehr häufig	Müdigkeit	45,1	10,6	0,3
		Asthenie ^d	13,8	2,8	0,3
Beschwerden am Verabreichungsort		Mukositis	13,7	1,0	0
Untersuchungen	Sehr häufig	Gewichtsabnahme	32,7	4,9	0
	Häufig	Erhöhung der Lipase	3,7	0,7	0,7
		Erhöhung der Alaninaminotransferase	6,5	1,2	0
		Erhöhung der Amylase	3,4	0,6	0,4
		Erhöhung der Aspartatamino- transferase	6,1	1,0	0
		Erhöhung der alkalischen Phosphatase	4,8	0,3	0
		Erhöhung des Kreatinins	5,7	0,4	0
		Erhöhung des Thyreoida- stimulierenden- Hormons (TSH)	7,9	0	0

^a Bei der Angabe der Häufigkeit wurden die unter der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen aller Kausalitäten berücksichtigt.

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

^c Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

^d Es wurden Fälle mit tödlichem Ausgang (Grad 5) berichtet.

^e Einschließlich Leukenzephalopathie

^f Einschließlich Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, kardiopulmonales Versagen, verringerte

- Auswurfraction, linksventrikuläre Dysfunktion und Rechtsherzinsuffizienz
- ^g Einschließlich progressive Hypertonie, Blutdruck erhöht, Hypertonie und hypertensive Krise
- ^h Einschließlich aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Analblutung, arterielle Blutung, Blut im Urin nachweisbar, Blutung des Zentralnervensystems, Hirnblutung, Blutgerinnungszeit verlängert, Bindehautblutung, Kontusion, Diarrhö hämorrhagisch, dysfunktionelle Uterusblutung, Epistaxis, Magenblutung, Blutung gastrointestinal, Zahnfleischbluten, Hämatemesis, Blutstuhl, Hämatokrit erniedrigt, Hämatome, Hämaturie, Hämoglobin erniedrigt, Hämoptye, Blutung, Koronararterienblutung, Harnwegsblutung, Hämorrhoidalblutung, Hämostase, erhöhte Neigung zu blauen Flecken, international normalized ratio erhöht, Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt, Meläna, Petechien, Pharynxblutung, Prothrombinzeit verlängert, Lungenblutung, Purpura, Rektalblutung, Erythrozytenzahl erniedrigt, Nierenblutung, Blutung der Sklera, Hämatozele des Hodens, Hämatom der Milz, Splitterblutung, Subarachnoidalblutung, Zungenblutung, Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich und Vaginalblutung
- ⁱ Einschließlich Budd-Chiari-Syndrom, tiefe Beinvenenthrombose, Jugularvenenthrombose, Venenthrombose des Beckens, Lungenembolie, Netzhautvenenverschluss, Retinalvenenthrombose, Thrombose der Vena subclavia, Venenthrombose und Venenthrombose einer Extremität
- ^j Einschließlich akuter Myokardinfarkt, Embolie, Myokardinfarkt, Verschluss einer Netzhautarterie und transitorische ischämische Attacke
- ^k Gastrointestinale Perforation und Fistel beinhalten die folgenden bevorzugten Begriffe: abdominaler Abszess, Analabszess, Analfistel, Fistel, Anastomosenleck des Gastrointestinaltraktes, gastrointestinale Perforation, Dickdarmperforation, oesophagobronchiale Fistel und Peritonitis.
- ^l Proteinurie beinhaltet die folgenden bevorzugten Begriffe: Protein im Urin, Protein im Urin nachweisbar und Proteinurie.
- ^m Einschließlich akutes Nierenversagen
- ⁿ Cholezystitis einschließlich akute Cholezystitis, Cholezystitis, infektiöse Cholezystitis

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzinsuffizienz-Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4)

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC (n = 359) wurden Herzinsuffizienz-Ereignisse bei 1,7 % der mit Axitinib behandelten Patienten berichtet, einschließlich Herzinsuffizienz (0,6 %), kardiopulmonales Versagen (0,6 %), linksventrikuläre Dysfunktion (0,3 %) und Rechtsherzinsuffizienz (0,3 %). Bei 0,6 % der Patienten, die Axitinib erhielten, wurde über eine Herzinsuffizienz vom Grad 4 als Nebenwirkung berichtet. Eine Herzinsuffizienz mit tödlichem Ausgang wurde bei 0,6 % der Patienten, die Axitinib erhielten, berichtet.

In Studien zur Monotherapie mit Axitinib (n = 672) zur Behandlung von Patienten mit RCC wurden Herzinsuffizienz-Ereignisse (einschließlich Herzinsuffizienz, kongestive Herzinsuffizienz, kardiopulmonales Versagen, linksventrikuläre Dysfunktion, verringerte Auswurfraction und Rechtsherzinsuffizienz) bei 1,8 % der Patienten berichtet, die Axitinib erhielten. Herzinsuffizienz-Ereignisse der Grade 3/4 wurden bei 1,0 % der Patienten und Herzinsuffizienz-Ereignisse mit tödlichem Ausgang bei 0,3 % der Patienten berichtet, die Axitinib erhielten.

Schilddrüsenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4)

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurde bei 20,9 % der Patienten Hypothyreose und bei 1,1 % der Patienten Hyperthyreose berichtet. Eine Erhöhung des Thyreoidea-stimulierenden-Hormons (TSH) wurde als Nebenwirkung bei 5,3 % der Patienten berichtet, die Axitinib erhielten. Bei Routinelaborkontrollen trat bei 32,2 % der Patienten unter Axitinib-Behandlung, die vor der Behandlung TSH-Werte < 5 µU/ml hatten, Erhöhungen von TSH auf ≥ 10 µU/ml auf.

In gepoolten klinischen Studien mit Axitinib (n = 672) zur Behandlung von Patienten mit RCC wurde bei 24,6 % der Patienten, die Axitinib erhielten, Hypothyreose berichtet. Bei 1,6 % der Patienten wurde unter Axitinib-Behandlung über Hyperthyreose berichtet.

Venöse embolische und thrombotische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4)

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurden bei 3,9 % der Patienten, die Axitinib erhielten, venöse embolische und thrombotische Ereignisse berichtet, einschließlich Lungenembolie (2,2 %), Verschluss/ Thrombose der Retinavenen (0,6 %)

und tiefe Venenthrombose (0,6 %). Bei 3,1 % der Patienten, die Axitinib erhielten, wurden venöse embolische und thrombotische Ereignisse der Grade 3 und 4 berichtet. Eine Lungenembolie mit tödlichem Ausgang trat bei 1 Patienten (0,3 %) unter Axitinib-Behandlung auf.

In gepoolten klinischen Studien mit Axitinib (n = 672) zur Behandlung von Patienten mit RCC wurden bei 2,8 % der Patienten, die Axitinib erhielten, venöse embolische und thrombotische Ereignisse berichtet. Bei 0,9 % der Patienten wurden venöse embolische und thrombotische Ereignisse des Grades 3 berichtet. Venöse embolische und thrombotische Ereignisse des Grades 4 wurden bei 1,2 % der Patienten berichtet. Venöse embolische und thrombotische Ereignisse mit tödlichem Ausgang traten bei 0,1 % der Patienten unter Axitinib-Behandlung auf.

Arterielle embolische und thrombotische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4)

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurden bei 4,7 % der Patienten, die Axitinib erhielten, arterielle embolische und thrombotische Ereignisse berichtet, einschließlich Herzinfarkt (1,4 %), transitorische ischämische Attacke (0,8 %) und zerebrovaskuläres Ereignis (0,6 %). Bei 3,3 % der Patienten, die Axitinib erhielten, wurden arterielle embolische und thrombotische Ereignisse der Grade 3 und 4 berichtet. Bei jeweils 1 Patienten (0,3 %) wurde ein letaler akuter Herzinfarkt bzw. ein letales zerebrovaskuläres Ereignis berichtet. In Studien zur Monotherapie mit Axitinib (n = 850) traten bei 5,3 % der Patienten arterielle embolische und thrombotische Ereignisse (einschließlich transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt und zerebrovaskuläres Ereignis) auf.

In gepoolten klinischen Studien mit Axitinib (n = 672) zur Behandlung von Patienten mit RCC wurden bei 2,8 % der Patienten, die Axitinib erhielten, arterielle embolische und thrombotische Ereignisse berichtet. Bei 1,2 % der Patienten wurden arterielle embolische und thrombotische Ereignisse des Grades 3 berichtet. Arterielle embolische und thrombotische Ereignisse des Grades 4 wurden bei 1,3 % der Patienten berichtet. Arterielle embolische und thrombotische Ereignisse mit tödlichem Ausgang traten bei 0,3 % der Patienten unter Axitinib-Behandlung auf.

Polyzythämie (siehe Anstieg von Hämoglobin oder Hämatokrit in Abschnitt 4.4)

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC berichteten 1,4 % der Patienten, die Axitinib erhielten, über eine Polyzythämie. In Routinelaborkontrollen fanden sich bei 9,7 % der Patienten, die Axitinib erhielten, über ULN erhöhte Hämoglobinwerte. In 4 klinischen Studien mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC (n = 537) traten unter Axitinib-Therapie bei 13,6 % der Patienten Hämoglobinerhöhungen über ULN auf.

In gepoolten klinischen Studien mit Axitinib (n = 672) zur Behandlung von Patienten mit RCC wurde bei 1,5 % der Patienten, die Axitinib erhielten, Polyzythämie berichtet.

Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC, die Patienten mit unbehandelten ZNS-Metastasen ausschloss, wurde bei 21,4 % der Patienten unter Axitinib-Therapie über hämorrhagische Nebenwirkungen berichtet. Zu den beobachteten hämorrhagischen Nebenwirkungen bei Patienten die mit Axitinib behandelt wurden, gehörten Epistaxis (7,8 %), Hämaturie (3,6 %), Hämoptyse (2,5 %), Rektalblutung (2,2 %), Zahnfleischblutung (1,1 %), Magenblutung (0,6 %), Hirnblutung (0,3 %) und Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt (0,3 %). Bei 3,1 % der Patienten, die Axitinib erhielten, traten hämorrhagische Nebenwirkungen der Grade ≥ 3 auf (einschließlich Hirnblutung, Magenblutung, Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt und Hämoptyse). Eine Blutung mit tödlichem Ausgang (Magenblutung) trat bei 1 Patienten (0,3 %) unter Axitinib-Behandlung auf. In Studien zur Monotherapie mit Axitinib (n = 850) trat bei 3,9 % der Patienten Hämoptyse auf; eine Hämoptyse mit einem Schweregrad ≥ 3 wurde bei 0,5 % der Patienten berichtet.

In gepoolten klinischen Studien mit Axitinib (n = 672) zur Behandlung von Patienten mit RCC wurde bei 25,7 % der Patienten unter Axitinib-Therapie über hämorrhagische Ereignisse berichtet. Bei 3 % der Patienten traten hämorrhagische Nebenwirkungen des Grades 3 auf. Hämorrhagische

Nebenwirkungen des Grades 4 traten unter Axitinib-Therapie bei 1 % der Patienten auf, und Hämorrhagien mit tödlichem Ausgang traten bei 0,4 % der Patienten unter Axitinib auf.

Gastrointestinale Perforation und Fistelbildung (siehe Abschnitt 4.4)

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurde bei 1,7 % der Patienten, die Axitinib erhielten, über gastrointestinale Ereignisse vom Perforationstyp berichtet, einschließlich Analfistel (0,6 %), Fistel (0,3 %) und gastrointestinale Perforation (0,3 %). In Studien zur Monotherapie mit Axitinib (n = 850) wurde bei 1,9 % der Patienten über gastrointestinale Ereignisse vom Perforationstyp berichtet, und bei 1 Patienten (0,1 %) kam es zu einer letalen gastrointestinalen Perforation.

In gepoolten klinischen Studien mit Axitinib (n = 672) zur Behandlung von Patienten mit RCC wurde bei 1,9 % der Patienten, die Axitinib erhielten, gastrointestinale Perforation und Fistel berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Axitinib gibt es keine spezifische Behandlung.

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC kam es bei 1 Patienten zu Schwindelgefühl (Grad 1), der versehentlich über 4 Tage eine Dosis von zweimal täglich 20 mg erhielt.

In einer klinischen Dosisfindungsstudie traten bei Patienten, die Axitinib mit einer Startdosis von zweimal täglich 10 mg oder zweimal täglich 20 mg erhielten, Nebenwirkungen auf, die Hypertonie, Krampfanfälle in Verbindung mit Hypertonie und tödlich verlaufende Hämoptyse einschlossen.

Im Falle einer vermuteten Überdosierung sollte Axitinib nicht weiter angewendet werden und es sollten unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren
ATC-Code: L01EK01

Wirkmechanismus

Axitinib ist ein potenter und selektiver Tyrosinkinase-Inhibitor der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (VEGFR)-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. Diese Rezeptoren sind an der pathologischen Angiogenese, dem Tumorwachstum und dem metastatischen Fortschreiten der Krebserkrankung beteiligt. Für Axitinib wurde gezeigt, dass es ein potenter Inhibitor der VEGF-vermittelten endothelialen Zellproliferation und des Zellüberlebens ist. Axitinib hemmte die Phosphorylierung von VEGFR-2 in Xenograft-Tumor-Blutgefäßen, die das Ziel *in vivo* exprimierten, und führte in vielen experimentellen Krebsmodellen zu einer Verzögerung des Tumorwachstums, zu Tumorregression und zur Hemmung von Metastasen.

Auswirkungen auf das QTc-Intervall

In einer randomisierten, zweiarmligen *Crossover*-Studie erhielten 35 gesunde Probanden über 7 Tage eine orale Einzeldosis Axitinib (5 mg) ohne oder mit gleichzeitiger Gabe von 400 mg Ketoconazol. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass eine Axitinib-Plasmaexposition, die bis zum 2-Fachen

über den nach einer 5-mg-Dosis zu erwartenden therapeutischen Spiegeln lag, zu keiner klinisch signifikanten Verlängerung des QT-Intervalls führte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Axitinib wurden in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie untersucht. Die Patienten (n = 723) mit fortgeschrittenem RCC, deren Erkrankung während oder nach der Behandlung mit einer systemischen Therapie, einschließlich Sunitinib-, Bevacizumab-, Temsirolimus- oder Zytokin-enthaltenden Regimen, progredient war, erhielten randomisiert (1:1) entweder Axitinib (n = 361) oder Sorafenib (n = 362). Der primäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben (PFS), wurde mittels eines verblindeten, unabhängigen, zentralen Reviews beurteilt. Sekundäre Endpunkte umfassten die objektive Ansprechrates (ORR, *objective response rate*) und das Gesamtüberleben (OS, *overall survival*).

Von den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten hatten 389 Patienten (53,8 %) eine vorangegangene Sunitinib-basierte Therapie erhalten, 251 Patienten (34,7 %) eine vorangegangene Zytokin-basierte Therapie (Interleukin 2 oder Interferon alpha), 59 Patienten (8,2 %) hatten eine vorangegangene Bevacizumab-basierte Therapie erhalten und 24 Patienten (3,3 %) eine vorangegangene Temsirolimus-basierte Therapie. Zwischen der Axitinib- und Sorafenib-Gruppe waren die Demographie- und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn ähnlich in Bezug auf Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Status der Leistungsfähigkeit gemäß *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), geographische Region und Vortherapie.

Für den primären Endpunkt PFS fand sich in der Gesamtpatientenpopulation und in den 2 wichtigsten Subgruppen (vorangegangene Sunitinib-Behandlung und vorangegangene Zytokin-Behandlung) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Axitinib gegenüber Sorafenib (siehe Tabelle 2 und Abbildungen 1, 2 und 3). Die Größe des medianen PFS war in den Subgruppen je nach Vorbehandlung unterschiedlich. Zwei der Subgruppen waren zu klein, um verlässliche Daten zu generieren (vorangegangene Temsirolimus-Behandlung und vorangegangene Bevacizumab-Behandlung). Es wurden zwischen den beiden Armen weder in der Gesamtpopulation noch in den Subgruppen nach Vortherapie statistisch signifikante Unterschiede bezüglich OS gefunden.

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse

Endpunkt/ Studienpopulation	Axitinib	Sorafenib	HR (95%-KI)	p-Wert
Gesamt ITT	n = 361	n = 362		
Medianes PFS ^{a,b} in Monaten (95%-KI)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c
Medianes OS ^d in Monaten (95%-KI)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	n.s.
ORR ^{b,e} % (95%-KI)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Vorangegangene Sunitinib-Behandlung	n = 194	n = 195		
Medianes PFS ^{a,b} in Monaten (95%-KI)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
Medianes OS ^d in Monaten (95%-KI)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	n.s.
ORR ^{b,e} % (95% KI)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	n.s.
Vorangegangene Zytokin-Behandlung	n = 126	n = 125		
Medianes PFS ^{a,b} in Monaten (95%-KI)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 ^h
Medianes OS ^d in Monaten (95%-KI)	29,4 (24,5; n.e.)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	n.s.
ORR ^{b,e} % (95%-KI)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43-3,99)	0,0002 ⁱ

KI = Konfidenzintervall, HR = Risikoverhältnis (Hazard ratio) (Axitinib/Sorafenib); ITT: Intention-to-treat-Analyse; n.e.: nicht schätzbar (not estimable); n.s.: nicht statistisch signifikant; ORR: objektive Ansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben

^a Zeitspanne von der Randomisierung bis zu Progression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftritt. Datenendpunkt 03. Juni 2011

^b Beurteilung durch Review eines unabhängigen Radiologen gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)

^c Einseitiger p-Wert aus einem Log-rank-Test der Behandlung, stratifiziert nach ECOG-Performance-Status und vorangegangener Therapie

^d Datenendpunkt: 01. November 2011

^e Datenendpunkt: 31. August 2010

^f Das Risikoverhältnis wird für die ORR verwendet. Ein Risikoverhältnis > 1 bedeutete eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens im Axitinib-Arm; ein Risikoverhältnis < 1 bedeutete eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens im Sorafenib-Arm.

^g Einseitiger p-Wert aus einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test der Behandlung, stratifiziert nach ECOG-Performance-Status und Vorbehandlung.

^h Einseitiger p-Wert aus einem Log-rank-Test der Behandlung, stratifiziert nach ECOG-Performance-Status

ⁱ Einseitiger p-Wert aus einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test der Behandlung, stratifiziert nach ECOG-Performance-Status

Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve des progressionsfreien Überlebens nach unabhängiger Beurteilung der Gesamtpopulation

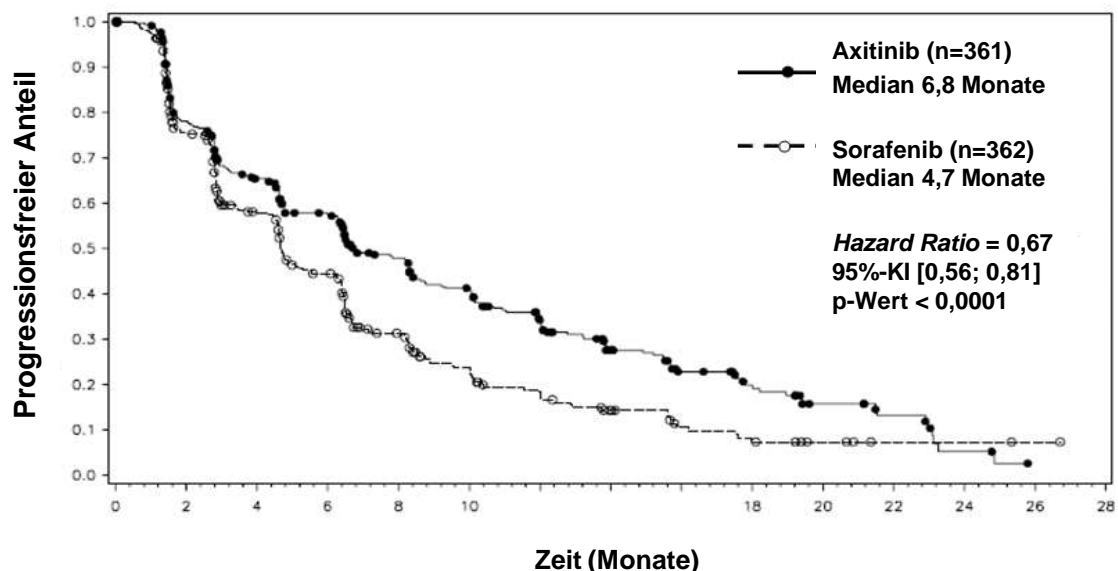


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve des progressionsfreien Überlebens nach unabhängiger Beurteilung der mit Sunitinib vorbehandelten Subgruppe

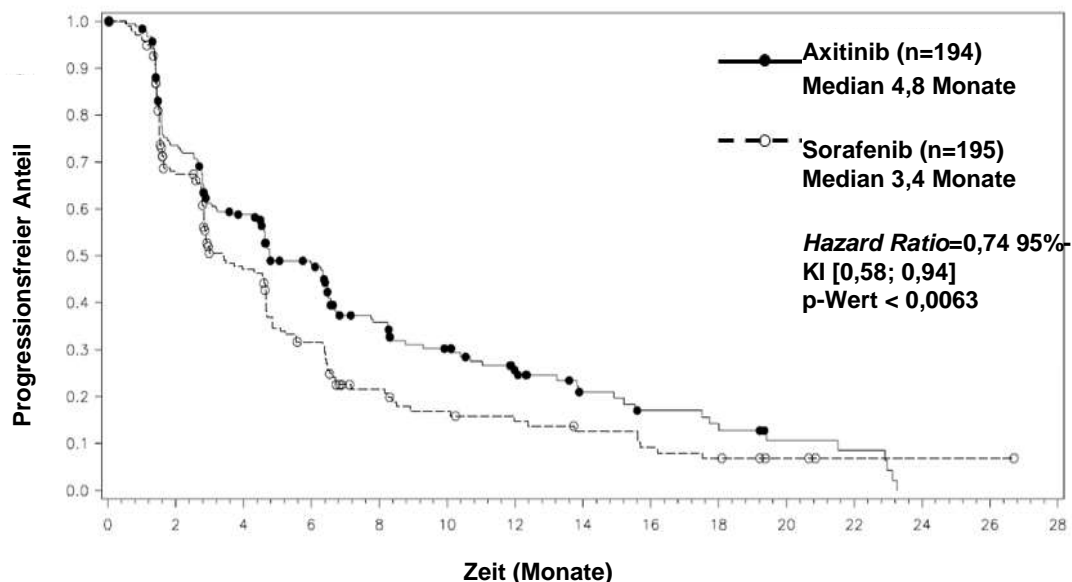
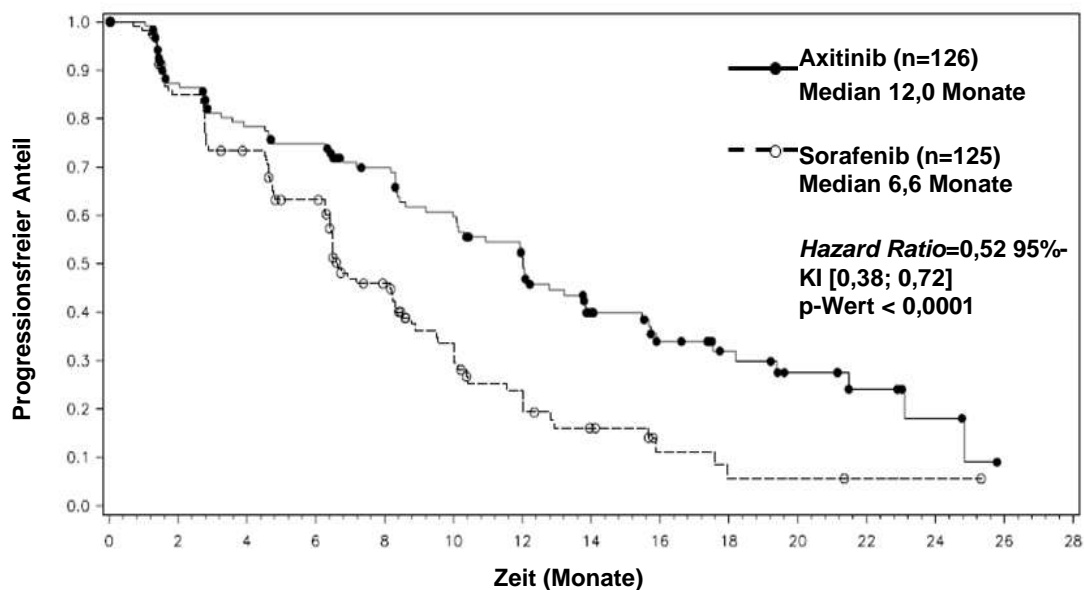


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve des progressionsfreien Überlebens nach unabhängiger Beurteilung der mit Cytokin vorbehandelten Subgruppe



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Axitinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Nieren- und Nierenbeckenkarzinomen (mit Ausnahme von Nephroblastom, Nephroblastomatose, Klarzellsarkom, mesoblastischem Nephrom, medullärem Nierenkarzinom und Rhabdoide Tumoren der Niere) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Anwendung von Axitinib Tabletten beträgt die mittlere absolute Bioverfügbarkeit im Vergleich zu intravenöser Gabe 58 %. Die Plasmahalbwertszeit von Axitinib liegt im Bereich von 2,5 bis 6,1 Stunden. Im Vergleich zur Anwendung einer Einzeldosis führte eine Axitinib-Dosierung von zweimal täglich 5 mg zu einer weniger als 2-fachen Akkumulation. Basierend auf der kurzen Halbwertszeit von Axitinib ist ein *Steady State* innerhalb von 2 bis 3 Tagen nach der Startdosis zu erwarten.

Resorption und Verteilung

Plasmaspitzenkonzentrationen von Axitinib werden üblicherweise innerhalb von 4 Stunden nach oraler Gabe von Axitinib erreicht, mit medianen t_{max} -Werten im Bereich von 2,5 bis 4,1 Stunden. Eine Anwendung von Axitinib zusammen mit einer mäßig fetten Mahlzeit führte im Vergleich zur Gabe nach nächtlichem Fasten zu einer um 10 % niedrigeren Exposition. Eine hochkalorische Mahlzeit mit hoher Fettaufnahme führte im Vergleich zur Gabe nach nächtlichem Fasten zu einer um 19 % höheren Exposition. Axitinib kann mit oder ohne Nahrung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Über einen Dosierungsbereich von 5 bis 10 mg Axitinib stiegen die durchschnittlichen Werte für C_{max} und AUC proportional an. Die Bindung von Axitinib an humanes Plasmaprotein beträgt *in vitro* > 99 %, wobei die bevorzugte Bindung an Albumin und eine mäßige Bindung an saures α 1-Glycoprotein erfolgt. Bei Gabe von zweimal täglich 5 mg nach einer Mahlzeit an Patienten mit fortgeschrittenem RCC betrug die geometrische mittlere Plasmaspitzenkonzentration und der 24-Stunden-Wert für AUC 27,8 ng/ml bzw. 265 ng•h/ml. Die geometrische mittlere orale *Clearance* und das scheinbare Verteilungsvolumen waren 38 l/h bzw. 160 l.

Biotransformation und Elimination

Axitinib wird hauptsächlich in der Leber über CYP3A4/5 und, in geringerem Ausmaß, über CYP1A2, CYP2C19 und UGT1A1 metabolisiert.

Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten 5-mg-Axitinib-Dosis wurden 30 bis 60 % der Radioaktivität in den Faeces und 23 % der Radioaktivität im Urin wiedergefunden. Unverändertes Axitinib, welches 12 % der Dosis ausmachte, war die Hauptkomponente, die in den Faeces identifiziert wurde. Im Urin wurde kein unverändertes Axitinib gefunden; Carboxylsäure- und Sulfoxidmetaboliten waren für die Mehrheit der Radioaktivität im Urin verantwortlich. Im Plasma stellte der N-Glucuronid-Metabolit die vorherrschende radioaktive Komponente dar (50 % der zirkulierenden Radioaktivität), und jeweils etwa 20 % der zirkulierenden Radioaktivität stammten von unverändertem Axitinib und dem Sulfoxidmetaboliten.

Im Vergleich zu Axitinib zeigen die Sulfoxid- und N-Glucuronid-Metaboliten *in vitro* eine etwa 400-fach bzw. 8.000-fach niedrigere Potenz gegen VEGFR-2.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Pharmakokinetische Populationsanalysen an Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung (einschließlich fortgeschrittenem RCC) und an gesunden Freiwilligen zeigen, dass es keine klinisch relevanten Einflüsse durch Alter, Geschlecht, Körpergewicht, ethnische Zugehörigkeit, Nierenfunktion, UGT1A1-Genotyp oder CYP2C19-Genotyp gibt.

Kinder und Jugendliche

Axitinib wurde nicht an Patienten im Alter < 18 Jahre untersucht.

Leberfunktionsstörung

In-vitro- und *In-vivo*-Daten zeigen, dass Axitinib hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird.

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion war nach einer Einzeldosis Axitinib die systemische Exposition bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ähnlich und bei Probanden mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) höher (etwa zweimal). An Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Axitinib nicht untersucht und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 für Empfehlungen zur Dosisanpassung).

Nierenfunktionsstörung

Im Urin fand sich kein unverändertes Axitinib.

Bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung wurde Axitinib nicht untersucht. In klinischen Studien mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC waren Patienten mit einem Serumkreatinin > 1,5-mal des ULN oder einer berechneten Kreatinin-Clearance < 60 ml/min ausgeschlossen. Pharmakokinetische Populationsanalysen zeigten, dass die Axitinib-Clearance bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung nicht verändert wurde und dass keine Dosisanpassung von Axitinib erforderlich ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die wichtigsten Toxizitätsergebnisse an Mäusen und Hunden nach wiederholter Gabe über bis zu 9 Monate betrafen den Gastrointestinaltrakt sowie die hämatopoetischen, reproduktiven, skelettalen und dentalen Systeme. Das Expositions-niveau, bei dem keine Nebenwirkungen beobachtet wurden (*No Observed Adverse Effect Levels* [NOAEL]), war ungefähr äquivalent zu oder unterhalb der humanen Exposition, die bei der empfohlenen klinischen Startdosis (basierend auf den Höhen der AUC) erwartet wird.

Kanzerogenität

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Axitinib durchgeführt.

Genotoxizität

In konventionellen *In-vitro*-Untersuchungen zur Genotoxizität war Axitinib nicht mutagen oder klastogen. *In vitro* wurde bei Konzentrationen > 0,22 µg/ml ein signifikanter Anstieg an Polyploidien beobachtet. Eine Zunahme an polychromatischen Erythrozyten mit Mikronuklei wurde *in vivo* beobachtet, wobei das Expositions-niveau, bei dem keine Auswirkungen beobachtet wurden (*No Observed Effect Level* [NOEL]), beim 69-Fachen der erwarteten humanen Exposition lag. Die Ergebnisse zur Genotoxizität werden bei Expositionshöhen, die beim Menschen beobachtet werden, als nicht klinisch relevant erachtet.

Reproduktionstoxizität

Mit Axitinib in Zusammenhang stehende Befunde der Hoden und Nebenhoden umfassten vermindertes Organgewicht, Atrophie oder Degeneration, verminderte Anzahl an Keimzellen, Hypospermie oder anormale Spermienformen und verminderte Spermindichte und -anzahl. Diese Befunde wurden an Mäusen bei Expositionshöhen beobachtet, die etwa dem 12-Fachen der erwarteten humanen Exposition entsprachen, und an Hunden bei Expositionshöhen unterhalb der erwarteten humanen Exposition. Es gab keinen Einfluss auf die Paarung oder Fruchtbarkeit bei männlichen Mäusen bei Expositionshöhen, die etwa dem 57-Fachen der erwarteten humanen Exposition entsprachen. Ergebnisse bei Weibchen umfassten Zeichen einer verzögerten sexuellen Reife, verringerte oder nicht vorhandenes *Corpus luteum*, verminderte Uterusgewichte und Uterusatrophie bei Expositionen ungefähr äquivalent zu der erwarteten humanen Exposition. Bei Expositionshöhen von etwa dem 10-Fachen der erwarteten humanen Exposition bei der niedrigsten Dosis wurde bei allen untersuchten Dosierungen eine verringerte Fertilität und embryonale Lebensfähigkeit der weiblichen Mäuse beobachtet.

Bei schwangeren Mäusen, die Axitinib ausgesetzt waren, fand sich bei Expositionshöhen, die unterhalb der erwarteten humanen Exposition lagen, ein erhöhtes Auftreten von Fehlbildungen der Gaumenspalte und Variationen des Skeletts, einschließlich verzögerter Ossifikation.

Toxizitätsergebnisse an juvenilen Tieren

Bei Mäusen und Hunden, die Axitinib über mindestens 1 Monat mit Expositionshöhen etwa 6-fach höher als die erwartete humane Exposition erhielten, wurden reversible Physendysplasien beobachtet. Bei Mäusen, die über mehr als 1 Monat mit Expositionshöhen behandelt wurden, die ähnlich denen der erwarteten humanen Exposition waren, wurde partiell reversibler Zahnkaries beobachtet. Andere Toxizitäten, die für Kinder und Jugendliche potenziell bedenklich wären, wurden bei juvenilen Tieren nicht festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid
Hydroxypropylcellulose (300–600 mPa*s)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Talkum
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmüberzug der Tablette

Hypromellose 2910 (15 mPa*s) (E 464)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Triacetin (E 1518)

Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Packungen mit Blistern und Flaschen: 2 Jahre
Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch der Flasche:
1 mg: 45 Tage
3mg und 5 mg: 30 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blister:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

HDPE-Flasche:

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Axitinib Accord 1 mg Filmtablette

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blister mit 14 Filmtabletten. Jede Packung enthält 28 oder 56 Filmtabletten oder perforierte Blister mit 28 x 1 oder 56 x 1 Filmtablette.

HDPE-Flasche mit einem Silicagel-Trockenmittel und einem kindersicheren Polypropylenverschluss mit 180 Filmtabletten.

Axitinib Accord 3 mg Filmtablette

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blister mit 14 Filmtabletten. Jede Packung enthält 28 oder 56 Filmtabletten oder perforierte Blister mit 28 x 1 oder 56 x 1 Filmtablette.

HDPE-Flasche mit einem Silicagel-Trockenmittel und einem kindersicheren Polypropylenverschluss mit 60 Filmtabletten.

Axitinib Accord 5 mg Filmtablette

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blister mit 14 Filmtabletten. Jede Packung enthält 28 oder 56 Filmtabletten oder perforierte Blister mit 28 x 1 oder 56 x 1 Filmtablette.

HDPE-Flasche mit einem Silicagel-Trockenmittel und einem kindersicheren Polypropylenverschluss mit 60 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1 mg Filmtablette

EU/1/24/1847/001 28 Tabletten
EU/1/24/1847/002 28 x 1 Tablette (Einzeldosis)
EU/1/24/1847/003 56 Tabletten
EU/1/24/1847/004 56 x 1 Tablette (Einzeldosis)
EU/1/24/1847/005 180 Tabletten (Flasche)

3 mg Filmtablette

EU/1/24/1847/006 28 Tabletten
EU/1/24/1847/007 28 x 1 Tablette (Einzeldosis)
EU/1/24/1847/008 56 Tabletten
EU/1/24/1847/009 56 x 1 Tablette (Einzeldosis)
EU/1/24/1847/010 60 Tabletten (Flasche)

5 mg Filmtablette

EU/1/24/1847/011 28 Tabletten
EU/1/24/1847/012 28 x 1 Tablette (Einzeldosis)
EU/1/24/1847/013 56 Tabletten
EU/1/24/1847/014 56 x 1 Tablette (Einzeldosis)
EU/1/24/1847/015 60 Tabletten (Flasche)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 1 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axitinib Accord 1 mg Filmtabletten
Axitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 1 mg Axitinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
28 Filmtabletten
28 x 1 Filmtablette
56 Filmtabletten
56 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Axitinib Accord 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER FÜR 1 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axitinib Accord 1 mg Tabletten

Axitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. WEITERE ANGABEN

Zum Einnehmen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

EINZELDOSIS-BLISTER (28 x 1 TABLETTE, 56 x 1 TABLETTE) FÜR 1 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axitinib Accord 1 mg Tabletten

Axitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. WEITERE ANGABEN

Zum Einnehmen

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON UND ETIKETT FÜR HDPE-FLASCHE FÜR 1 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axitinib Accord 1 mg Filmtabletten
Axitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 1 mg Axitinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
180 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Nach Anbruch der Flasche innerhalb von 45 Tagen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1847/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Axitinib Accord 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 3 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axitinib Accord 3 mg Filmtabletten
Axitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 3 mg Axitinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
28 Filmtabletten
28 x 1 Filmtablette
56 Filmtabletten
56 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Axitinib Accord 3 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER FÜR 3 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axitinib Accord 3 mg Tabletten

Axitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. WEITERE ANGABEN

Zum Einnehmen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

EINZELDOSIS-BLISTER (28 x 1 TABLETTE, 56 x 1 TABLETTE) FÜR 3 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axitinib Accord 3 mg Tabletten

Axitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. WEITERE ANGABEN

Zum Einnehmen

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON UND ETIKETT FÜR HDPE-FLASCHE FÜR 3 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axitinib Accord 3 mg Filmtabletten
Axitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 3 mg Axitinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Nach Anbruch der Flasche innerhalb von 30 Tagen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1847/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Axitinib Accord 3 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axitinib Accord 5 mg Filmtabletten
Axitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 5 mg Axitinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
28 Filmtabletten
28 x 1 Filmtablette
56 Filmtabletten
56 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Axitinib Accord 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER FÜR 5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axitinib Accord 5 mg Tabletten

Axitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. WEITERE ANGABEN

Zum Einnehmen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

EINZELDOSIS-BLISTER (28 x 1 TABLETTE, 56 x 1 TABLETTE) FÜR 5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axitinib Accord 5 mg Tabletten

Axitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Accord

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. WEITERE ANGABEN

Zum Einnehmen

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON UND ETIKETT FÜR HDPE-FLASCHE FÜR 5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axitinib Accord 5 mg Filmtabletten
Axitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 5 mg Axitinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Nach Anbruch der Flasche innerhalb von 30 Tagen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1847/015

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Axitinib Accord 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Axitinib Accord 1 mg Filmtabletten Axitinib Accord 3 mg Filmtabletten Axitinib Accord 5 mg Filmtabletten Axitinib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Axitinib Accord und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Axitinib Accord beachten?
3. Wie ist Axitinib Accord einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Axitinib Accord aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Axitinib Accord und wofür wird es angewendet?

Axitinib Accord ist ein Arzneimittel, das den wirksamen Bestandteil Axitinib enthält. Axitinib verringert die Blutzufuhr zum Tumor und verlangsamt das Krebswachstum.

Axitinib Accord wird zur Behandlung von fortgeschrittenem Nierenkrebs (fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom) bei Erwachsenen angewendet, wenn andere Medikamente (genannt Sunitinib oder ein Zytokin) das Fortschreiten der Erkrankung nicht länger stoppen können.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche Fragen dazu haben, wie dieses Arzneimittel wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Axitinib Accord beachten?

Axitinib Accord darf nicht eingenommen werden,

wenn Sie allergisch gegen Axitinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie denken, dass Sie allergisch sein könnten, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Axitinib Accord einnehmen

- **wenn Sie hohen Blutdruck haben.**
Axitinib Accord kann Ihren Blutdruck erhöhen. Es ist wichtig, dass Ihr Blutdruck vor

Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Einnahme kontrolliert wird. Falls Sie Bluthochdruck haben (Hypertonie), können Sie mit Arzneimitteln zur Senkung des Blutdrucks behandelt werden. Ihr Arzt sollte vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung sicher stellen, dass Ihr Blutdruck unter Kontrolle ist.

- **wenn Sie Probleme mit der Schilddrüse haben.**
Axitinib Accord kann Schilddrüsenprobleme verursachen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie leichter ermüden, Ihnen allgemein kälter ist als anderen Menschen oder wenn während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Ihre Stimme tiefer wird. Ihre Schilddrüsenfunktion sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Einnahme kontrolliert werden. Falls Ihre Schilddrüse vor oder während der Behandlung nicht genug Schilddrüsenhormon bildet, sollten Sie eine Ersatztherapie mit Schilddrüsenhormon erhalten.
- **wenn Sie vor Kurzem Probleme mit Blutgerinnseln in Ihren Venen und Arterien (Blutgefäßtypen) hatten, einschließlich Schlaganfall, Herzinfarkt, Embolie oder Thrombose.**
Rufen Sie sofort einen Notarzt und informieren Sie Ihren behandelnden Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Symptome entwickeln wie Brustschmerz oder Druck in der Brust; Schmerzen in Ihren Armen, im Rücken, Nacken oder Kiefer; Kurzatmigkeit; Taubheitsgefühl oder Schwäche auf einer Körperseite; Sprachschwierigkeiten; Kopfschmerzen; Sehveränderungen oder Schwindel.
- **wenn Sie zu Blutungen neigen.**
Axitinib Accord kann die Wahrscheinlichkeit für Blutungen erhöhen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel irgendwelche Blutungen, Bluthusten oder blutigen Auswurf haben.
- **wenn Sie ein Aneurysma (Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand) oder einen Einriss in einer Blutgefäßwand haben oder hatten.**
- **wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel starke Magenschmerzen (Bauchschmerzen) bekommen, die nicht wieder weggehen.**
Axitinib Accord kann das Risiko erhöhen, dass sich ein Loch im Magen oder Darm oder sich eine Fistel bildet (anormale röhrenartige Verbindung von einer normalen Körperhöhle zu einer anderen Körperhöhle oder zur Haut).
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel starke Bauchschmerzen haben.
- **wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist oder wenn Sie eine nicht heilende Wunde haben.**
Ihr Arzt sollte die Behandlung mit Axitinib Accord mindestens 24 Stunden vor Ihrer Operation beenden, da es die Wundheilung beeinträchtigen kann. Ihre Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte wieder gestartet werden, wenn die Wunde angemessen geheilt ist.
- **wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Symptome bekommen wie Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krämpfe (Anfälle) oder Änderungen des Sehvermögens mit oder ohne hohen Blutdruck.**
Rufen Sie sofort einen Notarzt und informieren Sie Ihren behandelnden Arzt. Die Symptome könnten eine seltene Nebenwirkung sein, die posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom genannt wird.
- **wenn Sie Leberprobleme haben.**
Vor und während der Behandlung mit Axitinib Accord sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen machen, um Ihre Leberfunktion zu kontrollieren.

- **wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Symptome bekommen wie übermäßige Müdigkeit, Schwellung von Bauch, Beinen oder Knöcheln, Kurzatmigkeit oder hervortretende Halsvenen.**

Axitinib Accord kann das Risiko erhöhen, dass sich eine Herzschwäche entwickelt. Während der gesamten Behandlung mit Axitinib sollte Ihr Arzt eine regelmäßige Überwachung im Hinblick auf Anzeichen oder Symptome einer Herzschwäche durchführen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Axitinib Accord wird bei Patienten unter 18 Jahre nicht empfohlen. Dieses Arzneimittel wurde nicht an Kindern und Jugendlichen untersucht.

Einnahme von Axitinib Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln

Einige Arzneimittel können Axitinib Accord beeinflussen oder können durch Axitinib Accord beeinflusst werden. Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, einschließlich Vitamine und pflanzliche Arzneimittel. Die in dieser Packungsbeilage aufgelisteten Arzneimittel sind möglicherweise nicht die einzigen, die Wechselwirkungen mit Axitinib Accord haben können.

Die folgenden Arzneimittel können das Risiko für Nebenwirkungen mit Axitinib Accord erhöhen:

- Ketoconazol oder Itraconazol, welche zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet werden
- Clarithromycin, Erythromycin oder Telithromycin, Antibiotika, die zur Behandlung von bakteriellen Infektionen verwendet werden
- Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir oder Saquinavir, welche zur Behandlung von HIV-Infektionen/ Aids verwendet werden
- Nefazodon, welches zur Behandlung von Depressionen verwendet wird

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Axitinib Accord verringern:

- Rifampicin, Rifabutin oder Rifapentin, welche zur Behandlung von Tuberkulose (Tb) verwendet werden
- Dexamethason, ein Steroid-Arzneimittel, welches bei verschiedenen Störungen und auch bei schweren Erkrankungen verschrieben wird
- Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital, das sind Antiepileptika, die zur Beendigung von Krämpfen oder Anfällen verwendet werden
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen

Diese Arzneimittel **sollten** Sie während der Behandlung mit Axitinib Accord **nicht** einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, falls Sie eines von ihnen einnehmen. Ihr Arzt könnte die Dosis dieser Arzneimittel oder die Dosis von Axitinib Accord ändern oder Sie auf ein anderes Arzneimittel umstellen.

Axitinib Accord kann zu vermehrten Nebenwirkungen führen, die bei Anwendung von Theophyllin auftreten können, welches zur Behandlung von Asthma oder Lungenerkrankungen verwendet wird.

Einnahme von Axitinib Accord zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft ein, denn dadurch kann die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen erhöht werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

- Axitinib Accord kann ein ungeborenes Baby oder ein gestilltes Baby schädigen.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht während der Schwangerschaft ein. Wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie es einnehmen.
- Verwenden Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung mit Axitinib Accord und bis zu 1 Woche nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.
- Stillen Sie nicht während der Behandlung mit Axitinib Accord. Falls Sie stillen, sollte Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, ob Sie das Stillen oder die Behandlung mit Axitinib Accord abbrechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie sollten beim Fahren oder bei dem Bedienen von Maschinen besonders vorsichtig sein, wenn Sie während der Behandlung mit Axitinib Accord an Schwindelgefühl leiden und/oder sich müde fühlen.

Axitinib Accord enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Axitinib Accord enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Axitinib Accord einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 5 mg. Je nachdem, wie Sie die Behandlung mit Axitinib Accord vertragen, kann Ihr Arzt anschließend die Dosis steigern oder senken. Für die erhöhte Dosis von 7 mg sind andere Präparate erhältlich.

Schlucken Sie die Tabletten unzerteilt mit Wasser, mit oder ohne Nahrung. Nehmen Sie die Axitinib Accord-Dosen in einem Abstand von etwa 12 Stunden ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Axitinib Accord eingenommen haben, als Sie sollten

Fragen Sie umgehend Ihren Arzt um Rat, wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten oder eine höhere Dosis einnehmen, als Sie benötigen. Zeigen Sie dem Arzt wenn möglich die Packung oder diese Gebrauchsinformation. Es kann sein, dass eine medizinische Behandlung erforderlich ist.

Wenn Sie die Einnahme von Axitinib Accord vergessen haben

Nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie nach der Einnahme von Axitinib Accord erbrechen

Wenn Sie erbrechen, nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein. Nehmen Sie die nächste verschriebene Dosis zur üblichen Zeit ein.

Wenn Sie die Einnahme von Axitinib Accord abbrechen

Wenn Sie dieses Arzneimittel nicht so wie von Ihrem Arzt verschrieben einnehmen können oder Sie meinen, dass Sie es nicht mehr benötigen, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt,

Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. Sie müssen sich sofort an Ihren Arzt wenden, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachten (siehe auch Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Axitinib Accord beachten?“):

- **Herzschwäche.** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen übermäßige Müdigkeit, Schwellung von Bauch, Beinen oder Knöcheln, Kurzatmigkeit oder hervortretende Halsvenen auftreten.
- **Blutgerinnsel in Ihren Venen und Arterien (Arten von Blutgefäßen), einschließlich Schlaganfall, Herzinfarkt, Embolie oder Thrombose.** Rufen Sie sofort einen Notarzt und informieren Sie Ihren behandelnden Arzt, wenn Sie Symptome entwickeln wie Brustschmerz oder Druck in der Brust, Schmerzen in Ihren Armen, im Rücken, Nacken oder Kiefer, Kurzatmigkeit, Taubheitsgefühl oder Schwäche auf einer Körperseite, Sprachschwierigkeiten, Kopfschmerzen, Sehveränderungen oder Schwindel.
- **Blutungen.** Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Axitinib Accord eines dieser Symptome oder ein schweres Blutungsproblem haben: Schwarzer, teerartiger Stuhl, Bluthusten oder blutiger Auswurf oder Veränderungen in Ihrer geistigen Verfassung.
- **Durchbruch des Magens oder Darms oder Fistelbildung (anormale röhrenartige Verbindung von einer normalen Körperhöhle zu einer anderen Körperhöhle oder zur Haut).** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie starke Bauchschmerzen haben.
- **Starker Blutdruckanstieg (hypertensive Krise).** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie einen sehr hohen Blutdruck, starke Kopfschmerzen oder starke Schmerzen in der Brust haben.
- **Vorübergehende Schwellung des Hirns (posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom).** Rufen Sie sofort einen Notarzt und informieren Sie Ihren behandelnden Arzt, wenn Sie Symptome entwickeln wie Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krämpfe (Anfälle) oder Änderungen des Sehvermögens mit und ohne hohen Blutdruck.

Weitere mögliche Nebenwirkungen mit Axitinib Accord können sein:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Hoher Blutdruck oder Anstieg des Blutdrucks
- Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen, Magenschmerzen, Verdauungsstörung, wund Stellen im Bereich von Mund, Zunge oder Rachen, Verstopfung
- Atemnot, Husten, Heiserkeit
- Fehlende Energie, Schwäche- oder Müdigkeitsgefühl
- Unterfunktion der Schilddrüse (kann sich bei Ihren Blutuntersuchungen zeigen)
- Rötung und Schwellung der Handinnenflächen oder Fußsohlen (Hand-Fuß-Syndrom), Hautausschlag, Hauttrockenheit
- Gelenkschmerz, Schmerzen in Händen oder Füßen
- Appetitverlust
- Protein im Urin (kann sich bei Ihren Urinuntersuchungen zeigen)
- Gewichtsverlust
- Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen oder Verlust des Geschmacksinns

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Dehydrierung (Verlust von Körperflüssigkeiten)
- Nierenversagen
- Blähungen, Hämorrhoiden, Zahnfleischbluten, Rektalblutung, ein Gefühl von Brennen oder Stechen im Mund
- Überfunktion der Schilddrüse (kann sich bei Ihren Blutuntersuchungen zeigen)
- Wundheit von Rachen oder Nase, Rachenreizung
- Muskelschmerz
- Nasenbluten
- Hautjucken, Hautrötung, Haarausfall
- Klingeln/ Geräusche in den Ohren (Tinnitus)
- Verringerung der Anzahl an roten Blutkörperchen (kann sich bei Ihren Blutuntersuchungen zeigen)
- Verringerung der Anzahl an Blutplättchen (Zellen, die Ihrem Blut bei der Gerinnung helfen) (kann sich bei Ihren Blutuntersuchungen zeigen)
- Auftreten von roten Blutkörperchen im Urin (kann sich bei Ihren Urinuntersuchungen zeigen)
- Änderungen der Höhe von verschiedenen Substanzen/ Enzymen im Blut (kann sich bei Ihren Urinuntersuchungen zeigen)
- Erhöhung der Anzahl an roten Blutkörperchen (kann sich bei Ihren Blutuntersuchungen zeigen)
- Schwellung von Bauch, Beinen oder Knöcheln, hervortretende Halsvenen, übermäßige Müdigkeit, Kurzatmigkeit (Anzeichen einer Herzschwäche)
- Fistelbildung (anormale röhrenartige Verbindung von einer normalen Körperhöhle zu einer anderen Körperhöhle oder zur Haut)
- Schwindel
- Entzündung der Gallenblase

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Verringerung der Anzahl an weißen Blutzellen (kann sich bei Ihren Blutuntersuchungen zeigen)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arteriendissektionen).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Axitinib Accord aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ bzw. der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blister:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

HDPE-Flasche:

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

Sie dürfen keine Packung verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Sie ist beschädigt oder weist Anzeichen einer Fremdeinwirkung auf.

Packungen mit Flaschen:

Nach Anbruch der Flasche:

1 mg: innerhalb von 45 Tagen verbrauchen.

3 mg und 5 mg: innerhalb von 30 Tagen verbrauchen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Axitinib Accord enthält

- Der Wirkstoff ist Axitinib. Axitinib Accord Filmdoubletten werden in verschiedenen Stärken zur Verfügung gestellt.
Axitinib Accord 1 mg: Jede Doublette enthält 1 mg Axitinib.
Axitinib Accord 3 mg: Jede Doublette enthält 3 mg Axitinib.
Axitinib Accord 5 mg: Jede Doublette enthält 5 mg Axitinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose, mikrokristalline Cellulose (E 460), wasserfreies Siliciumdioxid, Hydroxypropylcellulose (300–600 mPa*s), Croscarmellose-Natrium (E 468), Talkum, Magnesiumstearat (E 470b), Hypromellose 2910 (15 mPa*s) (E 464), Lactosemonohydrat, Titandioxid (E 171), Triacetin und Eisen(III)-oxid (rot, E 172) (siehe Abschnitt 2 „Axitinib Accord enthält Lactose“).

Wie Axitinib Accord aussieht und Inhalt der Packung

Axitinib Accord 1 mg Filmdoubletten sind rote, bikonvexe Filmdoubletten in modifizierter Kapselform mit Prägung „S14“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Die Größe der Doublette beträgt ca. $9,1 \pm 0,2$ mm x $4,6 \pm 0,2$ mm. Axitinib Accord 1 mg ist in Flaschen mit 180 Doubletten und Blistern mit 14 Doubletten erhältlich. Jede Blisterpackung enthält 28 oder 56 Filmdoubletten oder perforierte Blister mit 28 x 1 oder 56 x 1 Filmdoublette.

Axitinib Accord 3 mg Filmdoubletten sind rote, runde bikonvexe Filmdoubletten mit Prägung „S95“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Die Größe der Doublette beträgt ca. $5,3 \pm 0,3$ x $2,6$ mm $\pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 3 mg ist in Flaschen mit 60 Doubletten und Blistern mit 14 Doubletten erhältlich. Jede Blisterpackung enthält 28 oder 56 Filmdoubletten oder perforierte Blister mit 28 x 1 oder 56 x 1 Filmdoublette.

Axitinib Accord 5 mg Filmdoubletten sind rote, bikonvexe, dreieckige Filmdoubletten mit Prägung „S15“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Die Größe der Doublette beträgt ca. $6,4 \pm 0,3$ mm x $6,3 \pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 3 mg ist in Flaschen mit 60 Doubletten und Blistern mit 14 Doubletten erhältlich. Jede Blisterpackung enthält 28 oder 56 Filmdoubletten oder perforierte Blister mit 28 x 1 oder 56 x 1 Filmdoublette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten,
Österreich

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}>

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.