

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акситиниб Accord 1 mg филмирани таблетки
Акситиниб Accord 3 mg филмирани таблетки
Акситиниб Accord 5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Акситиниб Accord 1 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg акситиниб (axitinib).

Акситиниб Accord 3 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg акситиниб (axitinib).

Акситиниб Accord 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg акситиниб (axitinib).

Помощни вещества с известно действие

Акситиниб Accord 1 mg филмирана таблетка

Всяка филмирана таблетка съдържа 54,2 mg лактоза.

Акситиниб Accord 3 mg филмирана таблетка

Всяка филмирана таблетка съдържа 32,5 mg лактоза.

Акситиниб Accord 5 mg филмирана таблетка

Всяка филмирана таблетка съдържа 54,2 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Акситиниб Accord 1 mg филмирани таблетки

Червени, двойноизпъкнали филмирани таблетки с формата на модифицирана капсула и с вдлъбнато релефно означение „S14” от едната страна и гладки от другата страна. Размерите на таблетката са приблизително $9,1 \pm 0,2$ mm X $4,6 \pm 0,2$ mm.

Акситиниб Accord 3 mg филмирани таблетки

Червена, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „S95” от едната страна и гладки от другата страна. Размерите на таблетката са приблизително $5,3 \pm 0,3$ mm X $2,6 \pm 0,3$ mm.

Акситиниб Accord 5 mg филмирани таблетки

Червени, триъгълни, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „S15” от едната страна и гладки от другата страна. Размерите на таблетката са приблизително $6,4 \pm 0,3$ mm X $6,3 \pm 0,3$ mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Акситиниб Accord е показан за лечение на възрастни пациенти с напреднал бъбречноклетъчен карцином (БКК) след неуспех на предходна терапия със сунитиниб или цитокини.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Акситиниб Accord трябва да се провежда от лекар с опит в противораковата терапия.

Дозировка

Препоръчителната доза акситиниб е 5 mg два пъти дневно.

Лечението трябва да продължи докато се наблюдава клинична полза или докато се появи неприемлива токсичност, която не може да бъде лекувана със съпътстваща терапия с лекарствени продукти или коригиране на дозата.

Ако пациентът повръща или пропусне доза, не трябва да взема допълнителна доза. Следващата предписана доза трябва да се приеме по обичайното време.

Адаптиране на дозата

Повишаване или понижаване на дозата се препоръчва на база на безопасността и поносимостта при конкретния пациент.

При пациенти, които понасят начална доза 5 mg акситиниб два пъти дневно без нежелани реакции > степен 2 (т.е. без тежки нежелани реакции според Общите терминологични критерии за нежелани събития - Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] версия 3.0) в продължение на две последователни седмици, дозата може да се повиши до 7 mg два пъти дневно, освен ако кръвното налягане на пациента не е > 150/90 mmHg или пациентът не получава антихипертензивно лечение. След това, на базата на същите критерии, при пациентите, които понасят доза от 7 mg акситиниб два пъти дневно, дозата може да се повиши до максимум 10 mg два пъти дневно. Други продукти са налични за употреба, ако дозата е повишена до 7 mg.

Овластяването на някои нежелани реакции може да изисква временно или постоянно прекратяване и/или понижаване на дозата на акситиниб (вж. точка 4.4). Когато е необходимо намаляване на дозата, дозата акситиниб може да се намали до 3 mg два пъти дневно и след това до 2 mg два пъти дневно.

Адаптиране на дозата не се изисква на база възраст, раса, пол или телесно тегло на пациента.

Съпътстващо приложение с мощни инхибитори на CYP3A4/5

Едновременното приложение на акситиниб с мощни инхибитори на CYP3A4/5 може да повиши плазмените концентрации на акситиниб (вж. точка 4.5). Препоръчва се избор на алтернативен лекарствен продукт без или с минимален CYP3A4/5 инхибиторен потенциал.

Въпреки че адаптирането на дозата на акситиниб не е проучвано при пациенти, приемащи мощни инхибитори на CYP3A4/5, ако мощен инхибитор на CYP3A4/5 трябва да се прилага едновременно, се препоръчва понижаване на дозата на акситиниб приблизително наполовина (напр. началната доза трябва да се намали от 5 mg два пъти дневно до 2 mg два пъти дневно). Овластяването на някои нежелани реакции може да изисква временно или постоянно прекратяване на терапията с акситиниб (вж. точка 4.4). Ако се прекрати приложението на мощния инхибитор, може да се обмисли връщане на терапията с акситиниб в дозата, използвана преди започването на мощния CYP3A4/5 инхибитор (вж. точка 4.5).

Съпътстващо приложение с мощни индуктори на CYP3A4/5

Едновременното приложение на акситиниб с мощни индуктори на CYP3A4/5 може да понижи плазмените концентрации на акситиниб (вж. точка 4.5). Препоръчва се избор на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт, без или с минимален CYP3A4/5 индуциращ потенциал.

Въпреки че адаптирането на дозата на акситиниб не е проучвано при пациенти, приемащи мощни индуктори на CYP3A4/5, ако мощен индуктор на CYP3A4/5 трябва да се прилага едновременно, се препоръчва постепенно повишаване на дозата на акситиниб. Максимална индукция с високи дози мощни индуктори на CYP3A4/5 е съобщено, че се появява в рамките на една седмица от започване на лечението с индуктора. Ако се повиши дозата на акситиниб, пациентът трябва внимателно да се проследява за токсичност. Овлабяването на някои нежелани реакции може да изисква временно или постоянно прекратяване и/или понижаване на дозата на акситиниб (вж.точка 4.4). Ако се прекрати едновременното приложение на мощния индуктор, приложението на акситиниб трябва незабавно да се върне в дозата, използвана преди започването на мощния CYP3A4/5 индуктор (вж.точка 4.5).

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага адаптиране на дозата (вж.точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата (вж.точка 5.2). Почти няма данни за лечение с акситиниб при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min.

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при приложение на акситиниб при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh). Препоръчва се понижаване на дозата при приложение на акситиниб при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) (напр. началната доза трябва да се намали от 5 mg два пъти дневно до 2 mg два пъти дневно). Акситиниб не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) и не трябва да се използва при тази популация (вж.точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Акситиниб Accord при деца и юноши < 18 -годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Акситиниб е за перорално приложение. Таблетките трябва да се приемат перорално два пъти дневно, на интервали от приблизително 12 часа, със или без храна (вж.точка 5.2). Те трябва да се поглъщат цели с чаша вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към акситиниб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечението с акситиниб и периодично след това трябва да се проследяват специфични събития, свързани с безопасността, както е описано по-долу.

Събития на сърдечна недостатъчност

В клинични проучвания с акситиниб за лечение на пациенти с БКК се съобщават събития на сърдечна недостатъчност (включително сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, кардиопулмонална недостатъчност, нарушена функция на лявата камера, понижена фракция на изтласкване и недостатъчност на дясната камера) (вж. точка 4.8).

Трябва периодично да се наблюдава за проява на признаци или симптоми на сърдечна недостатъчност по време на лечението с акситиниб. Овлабяването на събитията на сърдечна недостатъчност може да изисква временно прекъсване или постоянно прекратяване и/или понижаване на дозата акситиниб.

Хипертония

Хипертония е съобщавана много често в клинични проучвания с акситиниб при лечение на пациенти с БКК (вж.точка 4.8).

В контролирано клинично проучване медианата на времето на начало на хипертонията (систолично кръвно налягане > 150 mmHg или диастолично кръвно налягане > 100 mmHg) е в рамките на първия месец от началото на лечението с акситиниб, а повишения на кръвното налягане са наблюдавани още на четвъртия ден от започването на акситиниб.

Кръвното налягане трябва да бъде добре контролирано преди започване на акситиниб. Пациентите трябва да се проследяват за хипертония и при нужда да се лекуват със стандартна антихипертензивна терапия. В случай на персистираща хипертония, въпреки употребата на антихипертензивни лекарствени продукти, дозата на акситиниб трябва да се намали. При пациентите, които развият тежка хипертония, акситиниб трябва да се прекъсне временно и да се започне отново при по-ниска доза веднага, когато кръвното налягане на пациента се нормализира. Ако лечението с акситиниб се прекъсне, пациентите, приемащи антихипертензивни лекарствени продукти, трябва да се проследяват за хипотония (вж.точка 4.2).

В случай на тежка или персистираща артериална хипертония и симптоми, подсказващи синдром на постериорна обратима енцефалопатия (СПОЕ) (вж. по-долу), трябва да се обмисли образна диагностика на мозъка чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).

Нарушена функция на щитовидната жлеза

При клинични проучвания с акситиниб при лечение на пациенти с БКК са съобщавани случаи на хипотиреоидизъм и, в по-малка степен, на хипертиреоидизъм (вж.точка 4.8).

Функцията на щитовидната жлеза трябва да бъде проследена преди началото на лечението с акситиниб и периодично след това. Хипотиреоидизмът или хипертиреоидизмът трябва да се лекуват съгласно стандартната медицинска практика за поддържане на еутиреоидно състояние.

Артериални емболични и тромботични събития

При клинични проучвания с акситиниб са съобщавани артериални емболични и тромботични събития (включително преходна исхемична атака, миокарден инфаркт, мозъчносъдов инцидент и оклузия на артерията на ретината) (вж.точка 4.8).

Акситиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с риск или анамнеза за такива събития. Акситиниб не е проучван при пациенти, имали прояви на артериална емболия или тромбоза в предходните 12 месеца.

Венозни емболични и тромботични събития

При клинични проучвания с акситиниб са съобщавани венозни емболични и тромботични събития (включително белодробен емболизъм, дълбока венозна тромбоза и оклузия/тромбоза на вена в ретината) (вж.точка 4.8).

Акситиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с риск или анамнеза за такива събития. Акситиниб не е проучван при пациенти, имали прояви на венозна емболия или тромбоза в предходните 6 месеца.

Повишаване на хемоглобина или хематокрита

По време на лечението с акситиниб могат да се повишат стойностите на хемоглобина или хематокрита, отразяващи повишението на еритроцитната маса (вж.точка 4.8, полицитемия). Повишената еритроцитна маса може да повиши риска от емболични и тромботични събития.

Преди започване на лечението с акситиниб и периодично след това, трябва да се проследяват стойностите на хемоглобина или хематокрита. Ако хемоглобинът или хематокритът се повишат

над нормалните стойности, пациентите трябва да се лекуват съгласно стандартната медицинска практика за понижаване на стойностите на хемоглобина или хематокрита до приемливо ниво.

Кръвоизлив

При клинични проучвания с акситиниб са съобщавани хеморагични събития (вж.точка 4.8).

Акситиниб не е проучван при пациенти с доказани нелекувани мозъчни метастази или скорошен активен кръвоизлив в стомашно-чревния тракт и не трябва да се използва при тези пациенти. Ако някой кръвоизлив изисква медицинска намеса, временно преустановете приема на акситиниб.

Аневризми и артериални дисекции

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекции. Преди да се започне лечение с Акситиниб Accord, трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Перфорация на стомашно-чревния тракт и образуване на фистула

При клинични проучвания с акситиниб са съобщавани случаи на перфорация на стомашно-чревния тракт и фистули (вж.точка 4.8).

Симптомите на перфорация на стомашно-чревния тракт или фистула трябва да се проследяват периодично за времето на лечение с акситиниб.

Усложнения при процеса на заздравяване на рани

Не са провеждани официални проучвания за ефекта на акситиниб върху процеса на заздравяване на рани.

Лечението с акситиниб трябва да бъде прекратено поне 24 часа преди планирана хирургична интервенция. Решението за възобновяване на акситиниб след хирургична интервенция трябва да се базира на клиничната преценка за нормалното заздравяване на раната.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (СПОЕ)

При клинични проучвания с акситиниб са съобщавани случаи на СПОЕ (вж.точка 4.8).

СПОЕ е неврологично нарушение, което може да се прояви с главоболие, гърчове, летаргия, обърканост, слепота и други зрителни и неврологични нарушения. Може да има налична лека до тежка хипертония. За доказване на диагноза СПОЕ е необходима образна ЯМР диагностика. При пациенти с признаци или симптоми на СПОЕ, преустановете временно или постоянно лечението с акситиниб. Безопасността на възобновяването на терапията с акситиниб при пациенти с предходен СПОЕ, не е известна.

Протеинурия

При клинични проучвания с акситиниб е съобщавана протеинурия, включително от степен 3 и 4 по тежест (вж.точка 4.8).

Препоръчва се проследяване за протеинурия преди започване на лечението с акситиниб и периодично след това. При пациенти, които развият умерена до тежка протеинурия, намалете дозата или временно преустановете лечението с акситиниб (вж.точка 4.2). Приемът на акситиниб трябва да се преустанови, ако пациентът развие нефротичен синдром.

Нежелани реакции, свързани с черния дроб

При контролирани клинични проучвания с акситиниб за лечение на пациенти с БКК са съобщавани нежелани реакции, свързани с черния дроб. Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с черния дроб, са включвали повишени аланинаминотрансфераза (ALT), аспартатаминотрансфераза (AST) и билирубин в кръвта (вж.точка 4.8). Не са наблюдавани съпътстващи повишавания на ALT > 3 пъти над горната граница на нормата [ULN]) и билирубин (> 2 пъти над ULN).

При клинично проучване за определяне на дозата съпътстващо повишаване на ALT (12 пъти над ULN) и на билирубин (2,3 пъти над ULN), считани за лекарство-свързана хепатотоксичност, са наблюдавани при 1 пациент, приемащ акситиниб с начална доза 20 mg два пъти дневно (4 пъти над препоръчителната начална доза).

Чернодробните функционални показатели трябва да се проследяват преди започването на лечението с акситиниб и периодично след това.

Чернодробно увреждане

При клинични проучвания с акситиниб системната експозиция на акситиниб е приблизително двукратно по-висока при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Препоръчва се понижаване на дозата при приложение на акситиниб при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) (вж.точка 4.2).

Акситиниб не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) и не трябва да се използва при тази популация.

Старческа възраст (≥ 65 години) и раса

При контролирано клинично проучване с акситиниб при лечение на пациенти с БКК, 34% от пациентите, лекувани с акситиниб, са на възраст ≥ 65 години. Голяма част от пациентите са от бялата раса (77%) или от азиатски произход (21%). Въпреки че по-голямата чувствителност към развитие на нежелани реакции при някои по-възрастни пациенти и такива от азиатски произход не може да се изключи, като цяло не са наблюдавани големи разлики в безопасността и ефективността на акситиниб между пациентите на възраст ≥ 65 години и пациентите, които не са в старческа възраст, както и между пациентите от бялата раса и от други раси.

Не се налага адаптиране на дозата на база възраст на пациента или раса (вж.точки 4.2 и 5.2).

Помощни вещества

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro данните показват, че акситиниб се метаболизира главно чрез CYP3A4/5 и в по-малка степен чрез CYP1A2, CYP2C19 и уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансфераза (UGT) 1A1.

CYP3A4/5 инхибитори

Кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4/5, прилаган в доза 400 mg веднъж дневно за 7 дни, повишава двукратно средната стойност на площта под кривата (AUC) и 1,5 пъти C_{max} на единична перорална доза от 5 mg акситиниб, приложена при здрави доброволци. Едновременно приложение на акситиниб с мощни инхибитори на CYP3A4/5 (напр. кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, еритромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и телитромицин) може да повиши плазмените концентрации на акситиниб. Грейпфрутът също може да повиши плазмените концентрации на акситиниб. Препоръчва се избор на съпътстващо лечение с лекарствени продукти, които нямат или имат минимален CYP3A4/5 инхибиращ потенциал. Ако трябва да се приложи едновременно мощен CYP3A4/5 инхибитор, се препоръчва коригиране на дозата на акситиниб (вж. точка 4.2).

CYP1A2 и CYP2C19 инхибитори

CYP1A2 и CYP2C19 представляват малка (< 10 %) част от метаболитните пътища на акситиниб. Ефектът на мощните инхибитори на тези изоензими върху фармакокинетиката на акситиниб не е проучван. Необходимо е повишено внимание поради риск от повишени плазмени концентрации на акситиниб при пациенти, приемащи мощни инхибитори на тези изоензими.

CYP3A4/5 индуктори

Рифампицин, мощен индуктор на CYP3A4/5, приложен в доза от 600 mg веднъж дневно за 9 дни понижава средната AUC със 79 % и C_{max} със 71 % на единична доза от 5 mg акситиниб при здрави доброволци.

Едновременното приложение на акситиниб с мощни индуктори на CYP3A4/5 (напр. рифампицин, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал и *Hypericum perforatum* [жълт кантарион]) може да понижи плазмените концентрации на акситиниб. Препоръчва се избор на съвместен лекарствени продукти, които нямат или имат минимален CYP3A4/5 индуциращ потенциал. Ако се налага едновременното приложение на мощен CYP3A4/5 индуктор, се препоръчва адаптиране на дозата на акситиниб (вж.точка 4.2).

In vitro проучвания за инхибиране и индукция на CYP и UGT

In vitro проучвания показват, че акситиниб в терапевтични плазмени концентрации не инхибира CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 или UGT1A1.

In vitro проучвания показват, че акситиниб има потенциал да инхибира CYP1A2. Ето защо, едновременното приложение на акситиниб със субстрати на CYP1A2 може да доведе до повишени плазмени концентрации на субстратите на CYP1A2 (напр. теофилин).

In vitro проучвания също показват, че акситиниб има потенциал да инхибира CYP2C8. Въпреки това едновременното приложение на акситиниб с паклитаксел, известен субстрат на CYP2C8, не е довело до повишаване на плазмените концентрации на паклитаксел при пациенти с напреднал карцином, което показва липса на клинично значимо инхибиране на CYP2C8.

In vitro проучвания при човешки хепатоцити също показват, че акситиниб не индуцира CYP1A1, CYP1A2 или CYP3A4/5. Ето защо не се очаква акситиниб да понижи *in vivo* плазмените концентрации на едновременно приложени субстрати на CYP1A1, CYP1A2 или CYP3A4/5.

In vitro проучвания с Р-гликопротеин

In vitro проучвания показват, че акситиниб инхибира Р-гликопротеина. Въпреки това не се очаква акситиниб в терапевтични плазмени концентрации да инхибира Р-гликопротеина. Ето защо не се очаква едновременното приложение на акситиниб да повиши *in vivo* плазмените концентрации на дигоксин или други субстрати на Р-гликопротеина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни по отношение на употребата на акситиниб при бременни жени. На база фармакологичните му свойства, акситиниб може да причини фетални увреждания при приложение при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж.точка 5.3). Акситиниб не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с този лекарствен продукт.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 1 седмица след лечението.

Кърмене

Не е известно дали акситиниб се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Акситиниб не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

На база на неклиничните находки, акситиниб има потенциал да уврежда репродуктивната функция и фертилитет при хора (вж.точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Акситиниб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че могат да изпитат състояния като замаяност и/или умора по време на лечението с акситиниб.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Следните рискове, включително съответните мерки, които трябва да се предприемат, са обсъдени по-подробно в точка 4.4: събития на сърдечна недостатъчност, хипертония, нарушена функция на щитовидната жлеза, артериални тромбоемболични събития, венозни тромбоемболични събития, повишаване на хемоглобина или хематокрита, кръвоизлив, перфорация на стомашно-чревния тракт и образуване на фистула, усложнения при заздравяването на рани, СПОЕ, протеинурия и повишаване на чернодробните ензими.

Най-честите ($\geq 20\%$) нежелани реакции, наблюдавани по време на лечение с акситиниб, са диария, хипертония, умора, намален апетит, гадене, понижаване на телното, дисфония, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (синдром „ръка-крак”), кръвоизлив, хипотиреоидизъм, повръщане, протеинурия, кашлица и запек.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 1 представя нежелани реакции, съобщени при сборен набор от данни от 672 пациенти, които са приемали акситиниб в клинични проучвания при лечение на пациенти с БКК (вж. точка 5.1). Включени са също и нежеланите реакции от постмаркетинговия период, които са идентифицирани при клинични проучвания.

Нежеланите реакции са описани по системо-органен клас, честота и тежест. Класификацията по честота е както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Базата данни по отношение на безопасността на акситиниб понастоящем е твърде малка, за да се регистрират редки и много редки нежелани реакции.

Категориите са определени на база на абсолютните честоти в сборните данни от клинични проучвания. Във всеки системо-органен клас нежеланите реакции с еднаква честота са представени в низходящ ред на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщавани при пациенти, приемащи акситиниб в проучвания на БКК (N = 672)

Системо-органен клас	Категория честота	Нежелани реакции ^a	Всички степени ^b %	Степен 3 ^b %	Степен 4 ^b %
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия	6,3	1,2	0,4
		Тромбоцитопения	1,6	0,1	0
		Полицитемия ^b	1,5	0,1	0
	Нечести	Неутропения	0,3	0,1	0
		Левкопения	0,4	0	0
Нарушения на ендокринната система	Много чести	Хипотиреоидизъм ^b	24,6	0,3	0
	Чести	Хипертиреоидизъм ^b	1,6	0,1	0,1
Нарушения на метаболизма и	Много чести	Намален апетит	39,0	3,6	0,3
	Чести	Дехидратиране	6,7	3,1	0,3

Системо-органен клас	Категория честота	Нежелани реакции ^а	Всички степени ^б %	Степен 3 ^б %	Степен 4 ^б %
храненето		Хиперкалиемия	2,7	1,2	0,1
		Хиперкалциемия	2,2	0,1	0,3
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие	16,2	0,7	0
		Дисгеузия	11,5	0	0
	Чести	Замаяност	9,1	0,6	0
	Нечести	Синдром на постериорна обратима енцефалопатия ^д	0,3	0,1	0
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Тинитус	3,1	0	0
Сърдечни нарушения	Чести	Събития на сърдечна недостатъчност ^{в, г, е}	1,8	0,3	0,7
Съдови нарушения	Много чести	Хипертония ^ж	51,2	22,0	1,0
		Хеморагия ^{в, г, з}	25,7	3,0	1,0
	Чести	Венозни емболични и тромботични събития ^{в, г, и}	2,8	0,9	1,2
		Артериални емболични и тромботични събития ^{в, г, й}	2,8	1,2	1,3
	С неизвестна честота	Аневризми и артериални дисекции ^г	-	-	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Диспнея ^г	17,1	3,6	0,6
		Кашлица	20,4	0,6	0
		Дисфония	32,7	0	0,1
	Чести	Орофарингеална	7,4	0	0
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария	55,4	10,1	0,1
		Повръщане	23,7	2,7	0,1
		Гадене	33,0	2,2	0,1
		Коремна болка	14,7	2,5	0,3
		Запек	20,2	1,0	0
		Стоматит	15,5	1,8	0
		Диспепсия	11,2	0,1	0
	Чести	Болка в горната част на корема	9,4	0,9	0
		Флатуленция	4,5	0	0
		Хемороиди	3,3	0	0
		Глосодиния	2,8	0	0
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Стомашно-чревна перфорация и фистула ^{в, к}	1,9	0,9	0,3
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хипербилирубинемия	1,3	0,1	0,1
		Холецистит ^и	1,0	0,6	0,1

Системо-органен клас	Категория честота	Нежелани реакции ^a	Всички степени ⁶⁰ %	Степен 3 ⁶ %	Степен 4 ⁶ %
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много често	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (синдром „ръка-крак“)	32,1	7,6	0
		Обрив	14,3	0,1	0
		Суха кожа	10,1	0,1	0
	Често	Сърбеж	6,0	0	0
		Еритем	3,7	0	0
		Алопеция	5,7	0	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много често	Артралгия	17,7	1,9	0,3
		Болка в крайниците	14,1	1,0	0,3
	Често	Миалгия	8,2	0,6	0,1
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много често	Протеинурия ^l	21,1	4,8	0,1
	Често	Бъбречна недостатъчност ^m	1,6	0,9	0,1
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много често	Умора	45,1	10,6	0,3
		Астения ^г	13,8	2,8	0,3
		Възпаление на лигавиците	13,7	1,0	0
Изследвания	Много често	Понижаване на теллото	32,7	4,9	0
	Често	Повишена липаза	3,7	0,7	0,7
		Повишена аланин аминотрансфераза	6,5	1,2	0
		Повишена амилаза	3,4	0,6	0,4
		Повишена аспартат аминотрансфераза	6,1	1,0	0
		Повишена алкална фосфатаза	4,8	0,3	0
		Повишен креатинин	5,7	0,4	0
		Повишаване на тиреоид-	7,9	0	0

^a Нежеланите реакции са представени по честота на възникване в хода на лечението, по всякаква причина.

⁶ Общи терминологични критерии за нежелани реакции на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 3.0

^в Вижте Описание на избрани нежелани реакции.

^г Съобщавани са летални (степен 5) случаи.

^l Включително левкоенцефалопатия

^с Включително сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, кардиопулмонална недостатъчност, намалена фракция на изтласкване, левокамерна дисфункция и недостатъчност на дясната камера.

^ж Включително влошена хипертония, повишено кръвно налягане, хипертония и хипертонична криза.

^з Включително удължено активирано парциално тромбопластиново време, анален кръвоизлив, артериален кръвоизлив, наличие на кръв в урината, кръвоизлив в централната нервна система, мозъчен кръвоизлив, удължено време на съсирване, конюнктивален кръвоизлив, контузия, хеморагична диария, дисфункционално маточно кървене, епистаксис, стомашен кръвоизлив, кръвоизлив от стомашно-чревния тракт, кървене от венците, хематемеза, хематохезия, понижен хематокрит, хематом, хематурия, понижен

хемоглобин, хемоптиза, кръвоизлив, коронарноартериален кръвоизлив, кръвоизлив от пикочните пътища, хемороидален кръвоизлив, хемостаза, повишена склонност към кръвонасядания, повишено международно нормализирано съотношение, кръвоизлив от долната част на стомашно-чревния тракт, мелена, петехии, фарингеален кръвоизлив, удължено протромбиново време, белодробен кръвоизлив, пурпура, ректален кръвоизлив, понижен брой на еритроцитите, бъбречен кръвоизлив, кръвоизлив на склерата, скротално хематоцеле, хематом в далака, кръвоизливи под ноктите, субарахноидален кръвоизлив, кръвоизлив от езика, кръвоизлив от горната част на стомашно-чревния тракт и вагинален кръвоизлив.

ⁱⁱ Включително синдром на Budd-Chiari, дълбока венозна тромбоза, тромбоза на югуларната вена, венозна тромбоза в таза, белодробна емболия, оклузия на ретинална вена, тромбоза на ретинална вена, тромбоза на подключичната вена, венозна тромбоза и венозна тромбоза на крайниците.

^{jj} Включително остър миокарден инфаркт, емболия, миокарден инфаркт, оклузия на ретинална артерия и преходна исхемична атака.

^k „Стомашно-чревна перфорация и фистула“ включва следните предпочитани термини: абдоминален абсцес, анален абсцес, анална фистула, фистула, пропускане на стомашно-чревна анастомоза, стомашно-чревна перфорация, перфорация на дебелото черво, езофагобронхиална фистула и перитонит.

^l „Протеинурия“ включва следните предпочитани термини: протеин в урината, наличие на протеин в урината и протеинурия.

^m Включително остра бъбречна недостатъчност.

ⁿ Холецистит включва остър холецистит, холецистит, инфекциозен холецистит

Описание на избрани нежелани реакции

Събития на сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4)

В контролирано клинично проучване с акситиниб (N = 359) за лечение на пациенти с БКК при 1,7 % от приемащите акситиниб се съобщават събития на сърдечна недостатъчност, включително сърдечна недостатъчност (0,6 %), кардиопулмонарна недостатъчност (0,6 %), нарушена функция на лявата камера (0,3 %) и недостатъчност на дясната камера (0,3 %).

Нежелани реакции на сърдечна недостатъчност от степен 4 се съобщават при 0,6 % от пациентите, приемащи акситиниб. Сърдечна недостатъчност с летален изход се съобщава при 0,6 % от приемащите акситиниб.

В проучвания с монотерапия с акситиниб (N = 672) за лечение на пациенти с БКК при 1,8 % от приемащите акситиниб се съобщават събития на сърдечна недостатъчност (включително сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, кардиопулмонарна недостатъчност, нарушена функция на лявата камера, намалена фракция на изтласкване и недостатъчност на дясната камера). Събития на сърдечна недостатъчност от степен 3/4 се съобщават при 1,0 % от пациентите, а на сърдечна недостатъчност с летален изход – при 0,3 % от приемащите акситиниб.

Тиреоидна дисфункция (вж. точка 4.4)

В контролирано клинично проучване с акситиниб при лечение на пациенти с БКК се съобщава за хипотиреоидизъм при 20,9% от пациентите и хипертиреоидизъм при 1,1 % от пациентите. Като нежелана реакция е съобщавано повишаване на тиреоид-стимулиращия хормон (TSH) при 5,3 % от пациентите, приемащи акситиниб. По време на рутинни лабораторни изследвания при пациенти, които имат TSH < 5 µU/ml преди лечението, при 32,2 % от пациентите, приемащи акситиниб, са възникнали повишени стойности на TSH до ≥10 µU/ml.

В сборни клинични проучвания с акситиниб (N = 672) при лечение на пациенти с БКК, хипотиреоидизъм се съобщава при 24,6 % от пациентите, приемащи акситиниб. Хипертиреоидизъм се съобщава при 1,6 % от пациентите, приемащи акситиниб.

Венозни емболични и тромботични събития (вж. точка 4.4)

В контролирано клинично проучване с акситиниб за лечение на пациенти с БКК са съобщавани венозни емболични и тромботични нежелани реакции при 3,9 % от пациентите, приемащи акситиниб, включително белодробна емболия (2,2 %), венозна оклузия/тромбоза в ретината (0,6 %) и дълбока венозна тромбоза (0,6 %). За нежеланите реакции венозна емболия и тромбоза степен 3/4 се съобщава при 3,1 % от пациентите, приемащи акситиниб. При един пациент (0,3 %), приемащ акситиниб, е съобщена белодробна емболия с летален изход.

В сборни клинични проучвания с акситиниб (N = 672) при лечение на пациенти с БКК, венозни емболични и тромботични събития се съобщават при 2,8 % от пациентите, приемащи акситиниб. Венозни емболични и тромботични събития степен 3 се съобщават при 0,9 % от пациентите. Венозни емболични и тромботични събития степен 4 се съобщават при 1,2 % от пациентите. Венозни емболични и тромботични събития с летален изход се съобщават при 0,1 % от пациентите, приемащи акситиниб.

Артериални емболични и тромботични събития (вж. точка 4.4)

В контролирано клинично проучване с акситиниб при лечение на пациенти с БКК при 4,7 % от пациентите, приемащи акситиниб, се съобщават артериални емболични и тромботични нежелани реакции, включително миокарден инфаркт (1,4 %), преходна исхемична атака (0,8 %) и мозъчносъдов инцидент (0,6 %). При 3,3 % от пациентите, приемащи акситиниб, се съобщава за нежелани реакции артериална емболия и тромбоза степен 3/4. Съобщава се за по един случай на летален остър миокарден инфаркт и мозъчносъдов инцидент (0,3 %). При проучвания с монотерапия с акситиниб (N = 850) за нежеланите реакции артериална емболия и тромбоза (включително преходна исхемична атака, миокарден инфаркт и мозъчносъдов инцидент) се съобщава при 5,3 % от пациентите, приемащи акситиниб.

В сборни клинични проучвания с акситиниб (N = 672) при лечение на пациенти с БКК, артериални емболични и тромботични събития се съобщават при 2,8 % от пациентите, приемащи акситиниб. Артериални емболични и тромботични събития степен 3 се съобщават при 1,2 % от пациентите. Артериални емболични и тромботични събития степен 4 се съобщават при 1,3 % от пациентите. Артериални емболични и тромботични събития с летален изход се съобщават при 0,3 % от пациентите, приемащи акситиниб.

Полицитемия (вж. Повишаване на хемоглобина или хематокрита в точка 4.4)

В контролирано клинично проучване с акситиниб при лечение на пациенти с БКК е съобщавана полицитемия при 1,4% от пациентите, приемащи акситиниб. При рутинни лабораторни изследвания се регистрира повишен хемоглобин над ULN при 9,7% от пациентите, приемащи акситиниб. В четири клинични проучвания с акситиниб за лечение на пациенти с БКК (N = 537) при 13,6 % от пациентите, приемащи акситиниб, е наблюдаван повишен хемоглобин над ULN.

В сборни клинични проучвания с акситиниб (N = 672) при лечение на пациенти с БКК, полицитемия се съобщава при 1,5 % от пациентите, приемащи акситиниб.

Кръвоизлив (вж. точка 4.4)

В контролирано клинично проучване с акситиниб при лечение на пациенти с БКК, изключващо пациенти с нелекувани мозъчни метастази, се съобщават хеморагични нежелани реакции при 21,4 % от пациентите, приемащи акситиниб. Хеморагичните нежелани реакции при пациенти, лекувани с акситиниб, включват епистаксис (7,8 %), хематурия (3,6 %), хемоптиза (2,5 %), ректален кръвоизлив (2,2 %), кървене от венците (1,1 %), стомашен кръвоизлив (0,6 %), мозъчен кръвоизлив (0,3 %) и кръвоизлив в долната част на стомашно-чревния тракт (0,3 %). За хеморагични нежелани реакции от степен ≥ 3 се съобщава при 3,1 % от пациентите, приемащи акситиниб (включително мозъчен кръвоизлив, стомашен кръвоизлив, кръвоизлив в долната част на стомашно-чревния тракт и хемоптиза). За летален кръвоизлив (стомашен кръвоизлив) се съобщава при един пациент (0,3 %), приемащ акситиниб. При проучвания с монотерапия акситиниб (N = 850) е съобщавана хемоптиза при 3,9 % от пациентите. При 0,5 % е съобщена хемоптиза от степен ≥ 3 .

В сборни клинични проучвания с акситиниб (N = 672) при лечение на пациенти с БКК, хеморагични събития се съобщават при 25,7% от пациентите, приемащи акситиниб. Хеморагични събития степен 3 се съобщават при 3% от пациентите. Хеморагични събития степен 4 се съобщават при 1% от пациентите, а кръвоизлив с летален изход се съобщава при 0,4% от пациентите, приемащи акситиниб.

Стомашно-чревна перфорация и образуване на фистула (вж. точка 4.4)

В контролирано клинично проучване с акситиниб при лечение на пациенти с БКК при 1,7 % от приемащите акситиниб се съобщава за събития от типа стомашно-чревна перфорация,

включително анална фистула (0,6 %), фистула (0,3 %) и стомашно-чревна перфорация (0,3 %). При проучвания на монотерапия с акситиниб (N = 850), при 1,9 % от пациентите се съобщава за събития на стомашно-чревна перфорация и при един пациент (0,1 %) се съобщава за летална стомашно-чревна перфорация.

В сборни клинични проучвания с акситиниб (N = 672) при лечение на пациенти с БКК, стомашно-чревна перфорация и фистула се съобщават при 1,9 % от пациентите, приемащи акситиниб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение на предозирането с акситиниб.

В контролирано клинично проучване с акситиниб при лечение на пациенти с БКК един пациент е приемал по невнимание в продължение на 4 дни доза от 20 mg два пъти дневно и е получил замаяност (степен 1).

В проучване за определяне на дозата на акситиниб участниците, които са приемали начални дози по 10 mg два пъти дневно или 20 mg два пъти дневно са получили нежелани реакции, включващи хипертония, свързани с хипертонията гърчове и летална хемоптиза.

При подозирано предозиране приемът на акситиниб трябва да се прекрати и да се започне поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EK01

Механизъм на действие

Акситиниб е мощен и селективен тирозинкиназен инхибитор на рецепторите за съдовия ендотелен растежен фактор (VEGFR)-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. Тези рецептори участват в патологичната ангиогенеза, туморния растеж и метастазирането на тумора. Установено е, че акситиниб инхибира силно VEGF-медираната ендотелна клетъчна пролиферация и преживяемост. Акситиниб инхибира фосфорилирането на VEGFR-2 в съдовете на ксенографтен тумор, които експресират прицелните рецептори *in vivo*, и води до забавяне на туморния растеж, регресия и инхибиране на метастазите в много експериментални модели на рак.

Ефект върху QTc интервала

В рандомизирано двойнокръстосано проучване 35 здрави доброволци са приели единична перорална доза акситиниб (5 mg) при отсъствие и при съпътстващ прием на 400 mg кетоконазол за 7 дни. Резултатите от това проучване показват, че плазмените експозиции на акситиниб до терапевтични нива двукратно по-високи от очакваните след прием на доза от 5 mg, не са довели до клинично значимо удължаване на QT интервала.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на акситиниб са оценени в рандомизирано, отворено, многоцентрово, фаза 3 проучване. Пациенти (N = 723) с напреднал БКК, чието заболяване е прогресирало по време на или след лечение с предходна системна терапия, включваща

сунитиниб-, бевацизумаб-, темсиролимуc- или цитокин-съдържащи схеми, са рандомизирани (1:1) да приемат акситиниб (N = 361) или сорафениб (N = 362). Първичната крайна точка, преживяемост без прогресия (ПБП) (progression-free survival, PFS), е оценена чрез заслепен независим централен преглед. Вторичните крайни точки са включвали честота на обективен отговор (ЧОО) (objective response rate, ORR) и обща преживяемост (ОП) (overall survival, OS).

От пациентите, включени в това проучване, 389 пациенти (53,8 %) са на една предходна терапия със сунитиниб, 251 пациенти (34,7 %) са на предходна терапия с цитокини (интерлевкин-2 или интерферон-алфа), 59 пациенти (8,2 %) са на терапия с бевацизумаб и 24 пациенти (3,3 %) са на предходна терапия с темсиролимуc. Изходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването са сходни при групите с акситиниб и сорафениб по отношение на възраст, пол, раса, функционален статус по „Източна кооперативна онкологична група” (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), географски регион и предходно лечение.

В общата популация пациенти и в двете главни подгрупи (с предходно лечение със сунитиниб и с предходно лечение с цитокини) има статистически значимо преимущество за акситиниб пред сорафениб по отношение на първичната крайна точка ПБП (вж. таблица 2 и фигури 1, 2 и 3). Големината на ефекта, изразена чрез медианата на ПБП е различна в подгрупите с предходна терапия. Две от подгрупите са твърде малки, за да предоставят надеждни резултати (предходно лечение с темсиролимуc или предходно лечение с бевацизумаб). Няма статистически значими разлики между двете рамена на проучването по отношение на ОП в общата популация или в подгрупите с предходна терапия.

Таблица 2. Резултати за ефикасност

Крайна точка/изследвана популация	акситиниб	сорафениб	Коефициент на риск (95% ДИ)	р-стойност
Общ брой включени (ИТТ)	N = 361	N = 362		
Медиана на ПБП ^{а,б} в месеци (95% ДИ)	6,8 (6,4, 8,3)	4,7 (4,6, 6,3)	0,67 (0,56, 0,81)	< 0,0001 ^в
Медиана на ОП ^г в месеци (95% ДИ)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	НСЗ
ЧОО ^{б,д} % (95% ДИ)	19,4 (15,4, 23,9)	9,4 (6,6, 12,9)	2,06 ^с (1,41, 3,00)	0,0001 ^ж
Предходно лечение със сунитиниб	N = 194	N = 195		
Медиана на ПБП ^{а,б} в месеци (95% ДИ)	4,8 (4,5, 6,5)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,58, 0,94)	0,0063 ^з
Медиана на ОП ^г в месеци (95% ДИ)	15,2 (12,8, 18,3)	16,5 (13,7, 19,2)	1,00 (0,78, 1,27)	НСЗ
ЧОО ^{б,д} % (95% ДИ)	11,3 (7,2, 16,7)	7,7 (4,4, 12,4)	1,48 ^с (0,79, 2,75)	НСЗ
Предходно лечение с цитокини	N = 126	N = 125		
Медиана на ПБП ^{а,б} в месеци (95% ДИ)	12,0 (10,1, 13,9)	6,6 (6,4, 8,3)	0,52 (0,38, 0,72)	< 0,0001 ^з
Медиана на ОП ^г в месеци (95% ДИ)	29,4 (24,5, NE)	27,8 (23,1, 34,5)	0,81 (0,56, 1,19)	НСЗ
ЧОО ^{б,д} % (95% ДИ)	32,5 (24,5, 41,5)	13,6 (8,1, 20,9)	2,39 ^с (1,43-3,99)	0,0002 ^и

ДИ = доверителен интервал, HR = коефициент на риск (акситиниб/сорафениб); ИТТ: общ брой пациенти, включени в проучването (Intent-to-treat); НО: не може да се оцени; НСЗ: няма статистическа значимост; ЧОО: честота на обективен отговор; ОП: обща преживяемост; ПБП: преживяемост без прогресия

^а Време от рандомизиране до прогресия или смърт по всякаква причина, което от двете настъпи първо. Дата на заключване на базата-данни: 03 юни 2011.

^б Оценено чрез независим преглед на рентгенологичните резултати съгласно Критериите за оценка на повлияването при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) (RECIST).

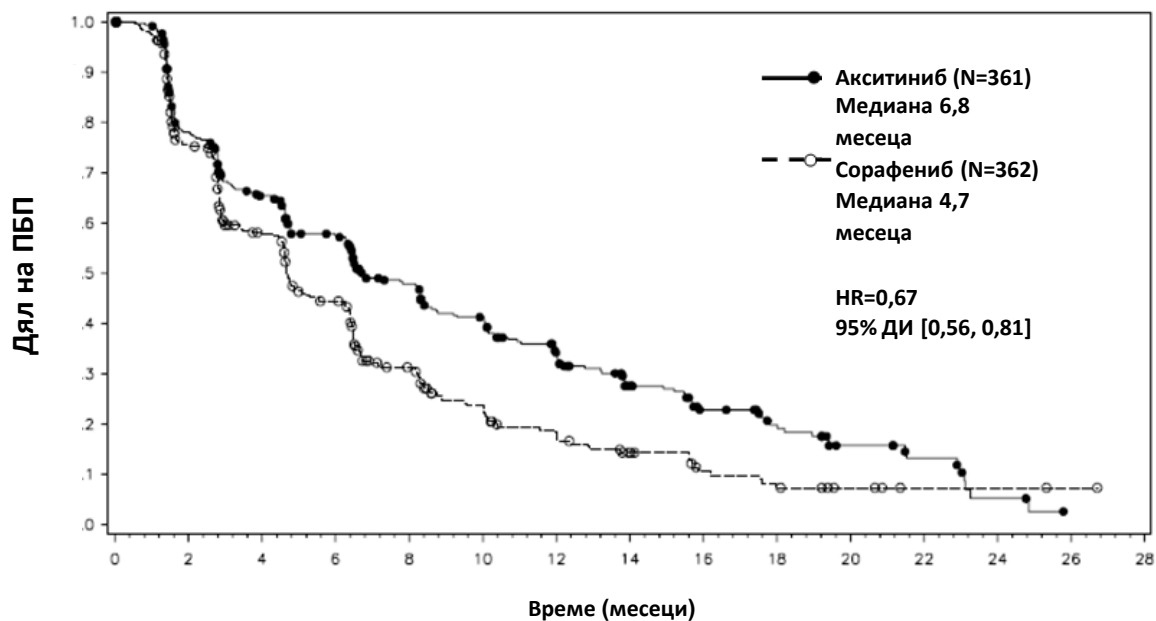
^в Едностранны р-стойност от log-rank тест на лечението, стратифицирана по функционален статус по ECOG и предходната терапия.

^г Дата на заключване на базата-данни: 01 ноември 2011.

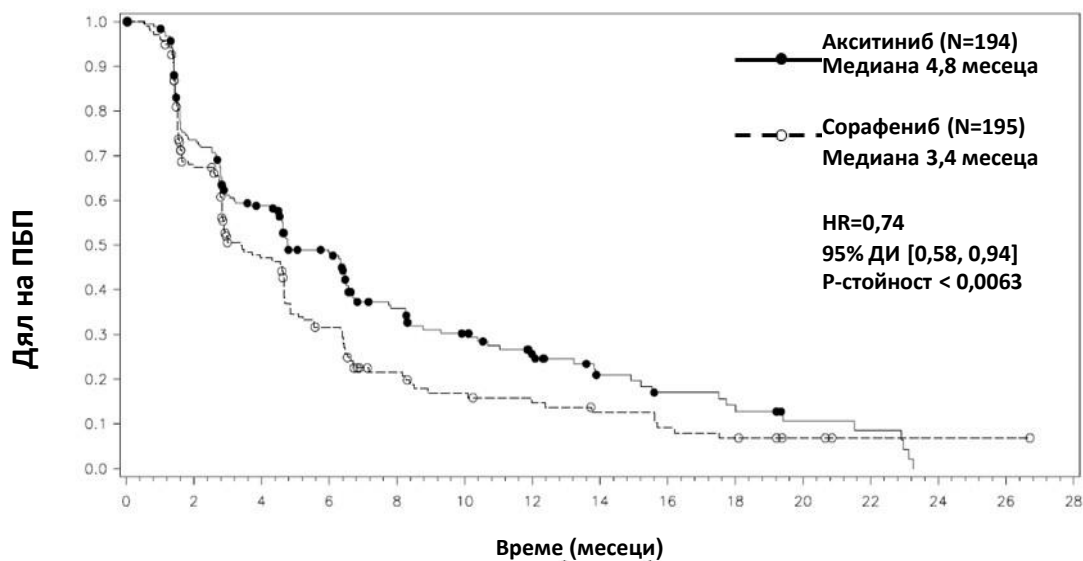
^д Дата на заключване на базата-данни: 31 август 2010.

- с Отношение на рисковете се използва за честота на обективен отговор. Отношение на рисковете > 1 показва висока вероятност от отговор на рамото с акситиниб; отношение на рисковете < 1 показва висока вероятност от отговор на рамото със сорафениб.
- ж Едностранна р-стойност от Cochran-Mantel-Haenszel тест на лечението, стратифицирана по функционален статус по ECOG и предходна терапия.
- з Едностранна р-стойност от log-rank тест на лечението, стратифицирана по функционален статус по ECOG.
- и Едностранна р-стойност от Cochran-Mantel-Haenszel тест на лечението, стратифицирана по функционален статус по ECOG.

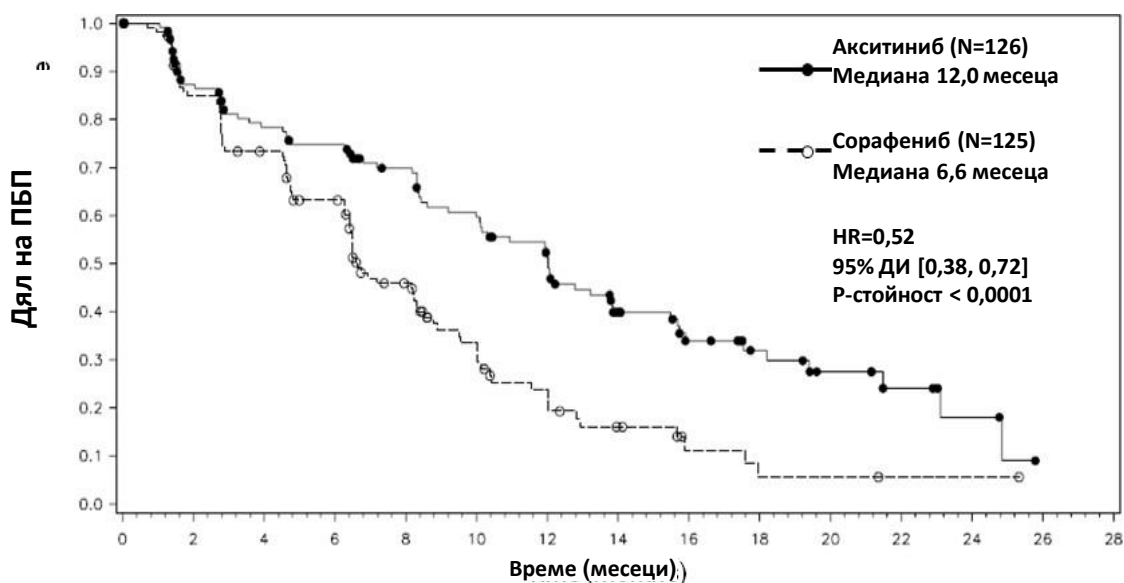
Фигура 1. Крива на преживяемост без прогресия по Kaplan-Meier по независима оценка на общата популация



Фигура 2. Крива на преживяемост без прогресия по Kaplan-Meier по независима оценка на подгрупата с предходно лечение със сунитиниб



Фигура 3. Крива на преживяемост без прогресия по Kaplan-Meier по независима оценка на подгрупата с предходно лечение с цитокини



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с акситиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на карцином на бъбрека и бъбречното легенче (с изключение на нефробластом, нефробластоматоза, светлоклетъчен сарком, мезобластен нефром, бъбречен медуларен карцином и рабдоиден тумор на бъбрека) (вж.точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение на таблетки акситиниб средната абсолютна бионаличност е 58 % в сравнение с интравенозно приложение. Плазменият полуживот на акситиниб варира от 2,5 до 6,1 часа. Прилагането на 5 mg акситиниб два пъти дневно води до по-малко от двукратно кумулиране в сравнение с еднократна доза. Поради краткия полуживот на акситиниб се очаква стационарното състояние да се достигне в рамките на 2 до 3 дни след първоначалната доза.

Абсорбция и разпределение

Максимални концентрации на акситиниб в плазмата най-общо се достигат в рамките на 4 часа след перорален прием на акситиниб с медиана на T_{max} в диапазона от 2,5 до 4,1 часа. Приемът на акситиниб с храна с умерено съдържание на мазнини води до 10 % по-ниска експозиция в сравнение с прием на гладно. Храна с високо съдържание на мазнини и калории води до 19 % по-висока експозиция в сравнение с прием на гладно сутрин. Акситиниб може да се приема със или без храна (вж.точка 4.2).

Средните стойности на C_{max} и AUC се повишават пропорционално при прилагане на акситиниб в диапазона от 5 до 10 mg. Свързването на акситиниб *in vitro* с човешките плазмени протеини е > 99% с най-голям афинитет към албумина и умерено свързване към α_1 -киселия гликопротеин. При доза 5 mg два пъти дневно след прием на храна средногеометричната най-висока плазмена концентрация и 24-часовата AUC са съответно 27,8 ng/ml и 265 ng.h/ml при пациенти с напреднал БКК. Средногеометричният перорален клирънс и привидният обем на разпределение са съответно 38 l/h и 160 l.

Биотрансформация и елиминиране

Акситиниб се метаболизира главно в черния дроб от CYP3A4/5 и в по-малка степен от CYP1A2, CYP2C19 и UGT1A1.

След перорално приложение на 5 mg доза радиоактивен акситиниб 30-60 % от радиоактивността се открива във фецеса и 23 % в урината. Главният компонент, открит във фецеса и представляващ 12 % от дозата, е непроменен акситиниб. В урината не е открит непроменен акситиниб; метаболити като карбоксилна киселина и сулфоксид допринасят за голяма част от радиоактивността в урината. Главният радиоактивен компонент в плазмата (50 % от циркулиращата радиоактивност) представлява метаболитът N-глюкуронид, а всеки от непроменения акситиниб и метаболитът сулфоксид допринася за приблизително 2 0% от циркулиращата радиоактивност.

Метаболитите сулфоксид и N-глюкуронид показват приблизително 400 пъти и съответно 8 000 пъти по-слаб *in vitro* ефект срещу VEGFR-2 в сравнение с акситиниб.

Специални популации

Старческа възраст, пол и раса

Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с напреднал тумор (включително напреднал БКК) и здрави доброволци са показали, че няма клинично значими ефекти на възрастта, пола, телесното тегло, расата, бъбречната функция, UGT1A1 генотипа или CYP2C19 генотипа.

Педиатрична популация

Акситиниб не е проучван при пациенти на възраст < 18 години.

Чернодробно нарушение

In vitro и *in vivo* данните показват, че акситиниб се метаболизира главно през черния дроб.

В сравнение с индивидите с нормална чернодробна функция системната експозиция след единична доза акситиниб е сходна с тази при индивиди с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) и по-висока (приблизително двукратно) при индивиди с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh). Акситиниб не е проучван при индивиди с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) и не трябва да се използва при тази популация (за препоръките за адаптиране на дозата вж. точка 4.2).

Бъбречно нарушение

Непроменен акситиниб не се открива в урината.

Акситиниб не е проучван при индивиди с бъбречно увреждане. В клиничните проучвания с акситиниб при лечение на пациенти с БКК, пациентите със серумен креатинин > 1,5 пъти ULN или изчислен креатининов клирънс < 60 ml/min са били изключени. Популационните фармакокинетични анализи показват, че клирънсът на акситиниб не се променя при индивиди с бъбречно увреждане и не е необходимо адаптиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно приложение

Главните находки по отношение на токсичност при мишки и кучета след многократно приложение за период до 9 месеца са свързани със стомашно-чревния тракт, хемопоезата, репродуктивната система, скелета и зъбите с нива без наблюдаван нежелан ефект (No Observed Adverse Effect Levels - NOAEL) приблизително еквивалентни на или под очакваната експозиция при хора при препоръчителна клинична начална доза (на база стойности на AUC).

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания с акситиниб за канцерогенен потенциал.

Генотоксичност

При конвенционални *in vitro* изследвания за генотоксичност акситиниб не е показвал мутагенност или кластогенност. Наблюдавано е значимо повишение на полиплоидията *in vitro*

при концентрации $> 0,22 \mu\text{g/ml}$ и повишаване броя на микронуклеарните полихроматични еритроцити *in vivo* с ниво без наблюдаван ефект (No Observed Effect Level - NOEL) 69 пъти очакваната експозиция при хора. Находките по отношение на генотоксичност не се считат за клинично значими при нивата на експозиция, наблюдавани при хора.

Репродуктивна токсичност

Свързаните с акситиниб находки, засягащи тестисите и епидидима, включват намалено тегло на органите, атрофия или дегенерация, намален брой герминативни клетки, хипоспермия или необичайни форми на сперма, намалени плътност на спермата и брой на сперматозоидите. Тези находки са наблюдавани при мишки при нива на експозиция приблизително 12 пъти очакваната експозиция при хора и при кучета при нива на експозиция под очакваната при хора. Не е установен ефект върху репродукцията или фертилитета при мъжки мишки при нива на експозиция приблизително 57 пъти очакваната експозиция при хора. Находките при женските включват признаци на забавена полова зрялост, редуцирано или липсващо жълто тяло, намалено тегло на матката и маточна атрофия при експозиция приблизително еквивалентна на очакваната при хора. Наблюдавани са намалени фертилитет и жизнеспособност на ембрионите при женски мишки при всички тествани дози с нива на експозиция при най-ниската доза приблизително 10 пъти очакваната експозиция при хора.

Бременни мишки с експозиция на акситиниб са показали повишена честота на малформации, характеризирани се с разцепване на небцето и промени в скелета, включително забавена осификация при нива на експозиция под очакваната при хора. Не са провеждани проучвания за токсичността върху перинаталното и постнаталното развитие.

Токсикологични находки при полово незрели животни

Обратима дисплазия на епифизите е наблюдавана при мишки и кучета, на които е прилаган акситиниб за най-малко 1 месец при нива на експозиция приблизително шест пъти по-високи от очакваните при хора. Частично обратими зъбни кариеси са наблюдавани при мишки, третирани за повече от 1 месец при нива на експозиция подобни на очакваните при хора. Други токсични ефекти с възможна значимост за педиатричните пациенти не са оценявани при млади животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза

Микрокристална целулоза (E460)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Хидроксипропилцелулоза (300–600 mPa*s)

Кроскармелоза натрий (E 468)

Талк

Магнезиев стеарат (E 470b)

Филмово покритие на таблетката

Хипромелоза 2910 (15 mPa*s) (E 464)

Лактоза монохидрат

Титанов диоксид (E171)

Триацетин

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Опаковка блистер: 3 години

Опаковка бутилка: 2 години

Срок на годност след първо отваряне на бутилката: 1 mg – 45 дни и 3 mg и 5 mg – 30 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Блистер от ОПА/алуминий/PVC/алуминий:

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка от HDPE:

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Акситиниб Accord 1 mg филмирани таблетки

Блистер от ОПА/алуминий/PVC/алуминий, съдържащ 14 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 28 или 56 филмирани таблетки или перфорирани блистери с единични дози от 28 x 1 или 56 x 1 филмирани таблетки.

Бутилка от HDPE със сушител силикагел и полипропиленова, защитена от деца запушалка, съдържаща 180 филмирани таблетки.

Акситиниб Accord 3 mg филмирани таблетки

Блистер от ОПА/алуминий/PVC/алуминий, съдържащ 14 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 28 или 56 филмирани таблетки или перфорирани блистери с единични дози от 28 x 1 или 56 x 1 филмирани таблетки.

Бутилка от HDPE със сушител силикагел и полипропиленова, защитена от деца запушалка, съдържаща 60 филмирани таблетки.

Акситиниб Accord 5 mg филмирани таблетки

Блистер от ОПА/алуминий/PVC/алуминий, съдържащ 14 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 28 или 56 филмирани таблетки или перфорирани блистери с единични дози от 28 x 1 или 56 x 1 филмирани таблетки.

Бутилките от HDPE със сушител силикагел и полипропиленова, защитена от деца запушалка, съдържаща 60 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6^a Planta

08039 Barcelona

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

1 mg филмирана таблетка

EU/1/24/1847/001 28 таблетки
EU/1/24/1847/002 28 x 1 таблетки (единична доза)
EU/1/24/1847/003 56 таблетки
EU/1/24/1847/004 56 x 1 таблетки (единична доза)
EU/1/24/1847/005 180 таблетки (бутилка)

3 mg филмирана таблетка

EU/1/24/1847/006 28 таблетки
EU/1/24/1847/007 28 x 1 таблетки (единична доза)
EU/1/24/1847/008 56 таблетки
EU/1/24/1847/009 56 x 1 таблетки (единична доза)
EU/1/24/1847/010 60 таблетки (бутилка)

5 mg филмирана таблетка

EU/1/24/1847/011 28 таблетки
EU/1/24/1847/012 28 x 1 таблетки (единична доза)
EU/1/24/1847/013 56 таблетки
EU/1/24/1847/014 56 x 1 таблетки (единична доза)
EU/1/24/1847/015 60 таблетки (бутилка)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ

Дата на първо разрешаване: 19 септември 2024.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 1 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акситиниб Accord 1 mg филмирани таблетки
акситиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ)ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg акситиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
56 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Акситиниб Accord 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА 1 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акситиниб Accord 1 mg таблетки
акситиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Перорално приложение

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ОПАКОВКА БЛИСТЕРИ С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ (28 x 1 ТАБЛЕТКИ, 56 x 1 ТАБЛЕТКИ)
ЗА 1 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акситиниб Accord 1 mg таблетки
акситиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Перорално приложение

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА ОТ HDPE ЗА 1 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акситиниб Accord 1 mg филмирани таблетки
акситиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg акситиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
180 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първо отваряне на бутилката: използвайте в рамките на 45 дни

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1847/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Акситиниб Accord 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 3 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акситиниб Accord 3 mg филмирани таблетки
акситиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ)ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg акситиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
56 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Акситиниб Accord 3 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА 3 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акситиниб Accord 3 mg таблетки
акситиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Перорално приложение

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ОПАКОВКА БЛИСТЕРИ С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ (28 x 1 ТАБЛЕТКИ, 56 x 1 ТАБЛЕТКИ)
ЗА 3 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акситиниб Accord 3 mg таблетки
акситиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Перорално приложение

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА ОТ HDPE ЗА 3 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акситиниб Accord 3 mg филмирани таблетки
акситиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg акситиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първо отваряне на бутилката: използвайте в рамките на 30 дни

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1847/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Акситиниб Accord 3 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акситиниб Accord 5 mg филмирани таблетки
акситиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ)ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg акситиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
56 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Акситиниб Accord 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акситиниб Accord 5 mg таблетки
акситиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Перорално приложение

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ОПАКОВКА БЛИСТЕРИ С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ (28 x 1 ТАБЛЕТКИ, 56 x 1 ТАБЛЕТКИ)
ЗА 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акситиниб Accord 5 mg таблетки
акситиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Перорално приложение

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА ОТ HDPE ЗА 5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акситиниб Accord 5 mg филмирани таблетки
акситиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg акситиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първо отваряне на бутилката: използвайте в рамките на 30 дни

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1847/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Акситиниб Accord 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Акситиниб Accord 1 mg филмирани таблетки
Акситиниб Accord 3 mg филмирани таблетки
Акситиниб Accord 5 mg филмирани таблетки
акситиниб (axitinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Акситиниб Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Акситиниб Accord
3. Как да приемате Акситиниб Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Акситиниб Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Акситиниб Accord и за какво се използва

Акситиниб Accord е лекарство, съдържащо активното вещество акситиниб. Акситиниб намалява кръвоснабдяването на тумора и забавя растежа на рака.

Акситиниб Accord е показан за лечение на рак на бъбреците в напреднал стадий (напреднал бъбречноклетъчен карцином) при възрастни, когато друго лекарство (наречено сунитиниб или цитокини) не може да спре прогресирането на заболяването.

Ако имате въпроси по отношение на действието на това лекарство или защо Ви е било предписано, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Акситиниб Accord Не приемайте Акситиниб Accord:

Ако сте алергични към акситиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако мислите, че може да сте алергични, посъветвайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете Акситиниб Accord:

- **Ако имате високо кръвно налягане.**

Акситиниб Accord може да повиши Вашето кръвно налягане. Важно е да проверявате кръвното си налягане преди да приемете това лекарство и периодически след това, докато продължава приема. Ако имате високо кръвно налягане (хипертония), Вие може да се лекувате с лекарства, понижаващи кръвното налягане. Вашият лекар трябва да се увери, че Вашето кръвно налягане е

добре контролирано преди да започнете и по време на лечението с Акситиниб Accord.

- **Ако имате проблеми с щитовидната жлеза.**

Акситиниб Accord може да причини проблеми с щитовидната жлеза. Информирайте Вашия лекар, ако докато приемате това лекарство се уморявате по-лесно, като цяло Ви е по-студено в сравнение с другите хора или гласът Ви става по-дебел и дрезгав. Функцията на Вашата щитовидна жлеза трябва да се провери преди да започнете да приемате Акситиниб Accord и периодично след това. Ако Вашата щитовидна жлеза не произвежда достатъчно тиреоиден хормон преди или докато сте на лечение с това лекарство, трябва да се лекувате със заместител на тиреоидния хормон.

- **Ако наскоро сте имали проблем с образуване на кръвни съсиреци във вените и артериите (кръвоносни съдове), включително инсулт, инфаркт, емболия или тромбоза.**

Веднага потърсете спешна помощ и се обадете на Вашия лекар, ако получите симптоми като гръдна болка или стягане; болка в ръцете, гърба, шията или челюстта; задух; мравучкане или слабост, засягаща едната половина на тялото Ви; проблем с говора; главоболие; промени в зрението или замаяност, докато сте на лечение с това лекарство.

- **Ако страдате от кръвоизливи.**

Акситиниб Accord може да повиши склонността към кръвоизливи. Кажете на Вашия лекар, ако имате някакъв кръвоизлив, изкашляне на кръв или кървави храчки докато сте на лечение с това лекарство.

- **Ако имате или сте имали аневризма (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд.**

- **Ако по време на лечение с това лекарство получите тежка стомашна (коремна) болка или стомашна болка, която не отшумява.**

Акситиниб Accord може да повиши риска от пробив в стената на стомаха или червата или образуване на фистула (неестествено каналче от една телесна кухина до друга телесна кухина или до кожата).

Кажете на Вашия лекар, ако изпитвате силна коремна болка, докато сте на лечение с това лекарство.

- **Ако Ви предстои хирургична операция или ако имате незараснала рана.**

Вашият лекар трябва да прекрати приема на Акситиниб Accord поне 24 часа преди операцията, тъй като лекарственият продукт може да повлияе процеса на заздравяване на рани. Лечението Ви с това лекарство трябва да се възобнови, когато раната е нормално зараснала.

- **Ако по време на лечение с това лекарство се появят симптоми като главоболие, обърканост, гърчове или промени в зрението със или без повишено кръвно налягане.**

Потърсете спешна помощ незабавно и се обадете на Вашия лекар. Това може да бъде рядка неврологична нежелана реакция, известна като синдром на постериорна обратима енцефалопатия.

- **Ако имате чернодробни проблеми.**

Вашият лекар ще направи изследвания на кръвта, за да провери функцията на черния дроб преди и по време на лечението с Акситиниб Accord.

- **Ако по време на лечение с това лекарство се появят симптоми като прекомерна умора, подуване на корема, краката или глезените, задух или изпъкване на вените по шията.**

Акситиниб Accord може да увеличи риска от развитие на събития на сърдечна недостатъчност. Вашият лекар трябва периодично да наблюдава за признаци или симптоми на събития на сърдечна недостатъчност за времето на лечение с акситиниб.

Употреба при деца и юноши

Акситиниб Accord не се препоръчва на хора под 18 години. Това лекарство не е проучено при деца и юноши.

Други лекарства и Акситиниб Accord

Някои лекарства може да повлияят на или да бъдат повлияни от Акситиниб Accord. Моля информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за всички лекарства, които сте приемали наскоро, приемате в момента или планирате да приемете, включително лекарства без рецепта, витамини и растителни лекарствени продукти. Лекарствата, описани в тази листовка, може да не са всички, които биха могли да взаимодействат с Акситиниб Accord.

Следните лекарства може да повишат риска от нежелани реакции с Акситиниб Accord:

- кетоконазол или итраконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции;
- кларитромицин, еритромицин или телитромицин, антибиотици, използвани за лечение на бактериални инфекции;
- атазанавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир или саквинавир, използвани за лечение на ХИВ инфекции/СПИН;
- нефазодон, използван за лечение на депресия.

Следните лекарства може да намалят ефективността на Акситиниб Accord:

- рифампицин, рифабутин или рифапентин, използвани за лечение на туберкулоза;
- дексаметазон, стероидно лекарство, предписвано за различни състояния, включително сериозни заболявания;
- фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал, антиепилептици, използвани за предотвратяване на гърчове или припадъци;
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), растителен продукт, използван за лечение на депресия.

Не трябва да приемате тези лекарства по време на лечението Ви с Акситиниб Accord. Ако приемате някои от тях, информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Вашият лекар може да смени дозата на тези лекарства, да промени дозата на Акситиниб Accord или да смени лечението Ви с друго лекарство.

Акситиниб Accord може да засили нежеланите реакции, свързани с употребата на теофилин, използван за лечение на астма или други белодробни заболявания.

Акситиниб Accord с храна и напитки

Не приемайте това лекарство с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като това може да засили нежеланите реакции.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.
- Акситиниб Accord може да навреди на нероденото дете или на кърмачето. Не приемайте това лекарство по време на бременност. Ако сте бременна или може да забременеете, говорете с Вашия лекар преди да го приемете.
- Използвайте надежден метод за предпазване от бременност докато приемате Акситиниб Accord и до 1 седмица след последната доза на това лекарство.

- Не кърмете по време на лечение с Акситиниб Accord. Ако кърмите, Вашият лекар трябва да обсъди с Вас дали да прекратите кърменето или да прекратите лечението с Акситиниб Accord.

Шофиране и работа с машини

Ако получите замаяност и/или чувствате умора докато сте на лечение с Акситиниб Accord, при шофиране или работа с машини бъдете много внимателни.

Акситиниб Accord съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди да приемете това лекарство.

Акситиниб Accord съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Акситиниб Accord

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Препоръчителната доза е 5 mg два пъти дневно. След това Вашият лекар може да повиши или понижи Вашата доза в зависимост от това как понасяте лечението с Акситиниб Accord. Други продукти са налични за употреба, ако дозата е повишена до 7 mg.

Гълтайте таблетките цели, с вода, със или без храна. Приемайте Акситиниб Accord приблизително през 12 часа.

Ако сте приели повече от необходимата доза Акситиниб Accord

Ако случайно сте приели твърде много таблетки или по-висока доза от необходимата, незабавно се посъветвайте с Вашия лекар. Ако е възможно покажете на лекаря опаковката или тази листовка. Възможно е да се нуждаете от лекарска намеса.

Ако сте пропуснали да приемете Акситиниб Accord

Приемете следващата си доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако повърнете докато приемате Акситиниб Accord

Ако повърнете, не бива да приемате допълнителна доза. Следващата предписана доза трябва да бъде приета в обичайното време.

Ако сте спрели приема на Акситиниб Accord

Ако не можете да приемате повече това лекарство така, както е предписал Вашия лекар или считате, че вече не Ви е необходимо, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от нежеланите реакции може да бъдат сериозни. Вие трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции (вижте също точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да приемете Акситиниб Accord“):

- **Събития на сърдечна недостатъчност.** Съобщете на Вашия лекар, ако изпитате прекомерна умора, подуване на корема, краката или глезените, задух или изпъкване на вените по шията.
- **Кръвни съсиреци във вените и артериите (видове кръвоносни съдове), включително инсулт, инфаркт, емболия или тромбоза.** Незабавно потърсете спешна помощ и се свържете с Вашия лекар, ако получите симптоми като болка или стягане в гърдите; болка в ръцете, гърба, шията или челюстта; задух; скованост или слабост в едната половина на тялото; затруднен говор; главоболие; промени в зрението или замаяност.
- **Кръвоизлив.** Незабавно съобщете на Вашия лекар, ако имате някой от тези симптоми или сериозен кръвоизлив по време на лечението с Акситиниб Accord: катранено черни изпражнения, изкашляне на кръв или кървави храчки или промени в психичното състояние.
- **Пробив в стомаха или червата или образуване на фистула (неестествено каналче от една нормална телесна кухина към друга телесна кухина или към кожата).** Кажете на Вашия лекар, ако имате силна коремна болка.
- **Силно повишаване на кръвното налягане (хипертонична криза).** Кажете на Вашия лекар, ако имате много високо кръвно налягане, силно главоболие или силна гръдна болка.
- **Обратим оток на мозъка (синдром на постериорна обратима енцефалопатия).** Потърсете незабавно медицинска помощ и се свържете с Вашия лекар, ако получите симптоми като главоболие, обърканост, гърчове или промени в зрението със или без високо кръвно налягане.

Други нежелани реакции с Акситиниб Accord може да включват:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Високо кръвно налягане или повишения на кръвното налягане
- Диария, неразположение (гадене или повръщане), болка в стомаха, нарушено храносмилане, възпаление на устата, езика или гърлото, запек
- Задух, кашлица, пресипнал глас
- Липса на енергия, слабост или умора
- Понижена активност на щитовидната жлеза (може да се види при изследване на кръвта)
- Зачервяване и подуване на дланите на ръцете или стъпалата на краката (синдром „ръка-крак“), кожен обрив, суха кожа
- Ставна болка, болка в дланите или ходилата
- Загуба на апетит
- Наличие на белтък в урината (може да се види при изследване на урината)
- Загуба на тегло
- Главоболие, нарушен вкус или загуба на вкус

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Дехидратиране (загуба на телесни течности)
- Бъбречна недостатъчност
- Образуване на газове, хемороиди, кървене от венците, кървене от ректума (крайната част на дебелото черво), парене или смъдене в устата
- Свърхактивност на щитовидната жлеза (може да се види при изследване на кръвта)
- Възпалено гърло или нос и дразнене на гърлото

- Мускулна болка
- Кървене от носа
- Сърбеж по кожата, зачервяване на кожата, косопад
- Звънтене/шум в ушите (тинитус)
- Намаляване на броя на еритроцитите (може да се види при изследване кръвта)
- Намаляване на броя на тромбоцитите (клетките, които помагат на кръвта да се съсери) (може да се види при изследване кръвта)
- Наличие на еритроцити в урината (може да се види при изследване на урината)
- Промени в стойностите на различни показатели/ензими в кръвта (може да се види при изследване кръвта)
- Повишен брой на еритроцитите (може да се види при изследване на кръвта)
- Подуване на корема, краката или глезените, изпъкване на вените по шията, прекомерна умора, задух (признаци на събития на сърдечна недостатъчност)
- Фистула (неестествено каналче от една нормална телесна кухина към друга или към кожата)
- Замаяност
- Възпаление на жлъчния мехур

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- Намаляване на броя на белите кръвни клетки (може да се види при изследване на кръвта)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Акситиниб Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката или блистера след „Годен до:” или „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Блистер от ОРА/алуминий/PVC/алуминий:

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка от HDPE:

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е с нарушена цялост или има признаци на отваряне.

Опаковка бутилка:

След първо отваряне на бутилката:

1 mg: използвайте в рамките на 45 дни.

3 mg и 5 mg: използвайте в рамките на 30 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Акситиниб Accord

- Активното вещество е акситиниб. Филмираните таблетки Акситиниб Accord имат различно количество на активното вещество в дозова единица.
Акситиниб Accord 1 mg: всяка таблетка съдържа 1 mg акситиниб
Акситиниб Accord 3 mg: всяка таблетка съдържа 3 mg акситиниб
Акситиниб Accord 5 mg: всяка таблетка съдържа 5 mg акситиниб
- Другите съставки са: лактоза, микрокристална целулоза (E460), силициев диоксид, колоиден безводен, хидроксипропилцелулоза (300–600 mPa*s), кроскармелоза натрий (E 468), талк, магнезиев стеарат (E 470b), хипромелоза 2910 (15 mPa*s), лактоза монохидрат, титанов диоксид (E171), триацетин и червен железен оксид (E172) (вж. точка 2 „Акситиниб Accord съдържа лактоза“).

Как изглежда Акситиниб Accord и какво съдържа опаковката

Акситиниб Accord 1 mg филмирани таблетки са червени, двойноизпъкнали филмирани таблетки с формата на модифицирана капсула и с вдлъбнато релефно означение „S14” от едната страна и гладки от другата страна. Размерите на таблетката са приблизително $9,1 \pm 0,2$ mm X $4,6 \pm 0,2$ mm. Акситиниб Accord 1 mg се предлага в бутилки от 180 таблетки и блистери от 14 таблетки. Всяка опаковка с блистери съдържа 28 таблетки или 56 таблетки или перфорирани блистери с единични дози 28 x 1 или 56 x 1 таблетки.

Акситиниб Accord 3 mg филмирани таблетки са червени, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „S95” от едната страна и гладки от другата страна. Размерите на таблетката са приблизително $5,3 \pm 0,3$ mm X $2,6 \pm 0,3$ mm. Акситиниб Accord 3 mg се предлага в бутилки от 60 таблетки и блистери от 14 таблетки. Всяка опаковка с блистери съдържа 28 таблетки или 56 таблетки или перфорирани блистери единични дози от 28 x 1 или 56 x 1 таблетки.

Акситиниб Accord 5 mg филмирани таблетки са червени, триъгълни, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „S15” от едната страна и гладки от другата страна. Размерите на таблетката са приблизително $6,4 \pm 0,3$ mm X $6,3 \pm 0,3$ mm. Акситиниб Accord 5 mg се предлага в бутилки от 60 таблетки и блистери от 14 таблетки. Всяка опаковка с блистери съдържа 28 таблетки или 56 таблетки или перфорирани блистери единични дози от 28 x 1 или 56 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten,
Австрия

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.