

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axitinib Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Axitinib Accord 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Axitinib Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Axitinib Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg aksitiniibi.

Axitinib Accord 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg aksitiniibi.

Axitinib Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg aksitiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Axitinib Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tablett
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 54,2 mg laktoosi.

Axitinib Accord 3 mg õhukese polümeerikattega tablett
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 32,5 mg laktoosi.

Axitinib Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tablett
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 54,2 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Axitinib Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Punast värvi, kapslikujulised kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „S14“ ja mille teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu $9,1 \pm 0,2$ mm x $4,6 \pm 0,2$ mm.

Axitinib Accord 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Punast värvi ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „S95“ ja mille teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu $5,3 \pm 0,3$ mm x $2,6$ mm ± 0,3 mm.

Axitinib Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Punast värvi kolmnurkse kujuga kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „S15“ ja mille teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu $6,4 \pm 0,3$ mm x $6,3$ mm ± 0,3 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Axitinib Accord on näidustatud kaugelarenenud neerurakk-kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel eelnev ravi sunitiniibi või tsütokiinidega ei ole andnud tulemusi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Axitinib Accord'iga peab läbi viima vähivastaste ravimite kasutamise kogemusega arst.

Annustamine

Soovitav aksitiniibi annus on 5 mg kaks korda ööpäevas.

Ravi tuleb jätkata seni, kuni saavutatakse kliiniline kasu või kuni ilmneb talumatu toksilisus, mida ei saa kontrolli alla teiste ravimite või annuse kohandamisega.

Kui patsient oksendab või jääb annus vahele, ei tohi lisaannust võtta. Järgmine annus tuleb võtta ettenähtud ajal.

Annuse kohandamine

Annuse suurendamist või vähendamist soovitatakse individuaalse ohutuse ja taluvuse alusel.

Patsientidel, kes taluvad aksitiniibi algannust 5 mg kaks korda ööpäevas ilma kõrvaltoimeteta, mis on suuremad kui aste 2 [st ilma tõsiste kõrvaltoimeteta, CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versiooni 3.0 kohaselt] kahel järjestikusel nädalal, võib annust suurendada kuni 7 mg kaks korda ööpäevas juhul, välja arvatud kui patsiendi vererõhk ei ole kõrgem kui 150/90 mmHg või kui patsient saab hüpertensioonivastast ravi. Seejärel võib samade kriteeriumite alusel suurendada annust maksimaalselt 10 mg kaks korda ööpäevas nendel patsientidel, kes taluvad aksitiniibi annust 7 mg kaks korda ööpäevas. 7 mg annuse suurendamiseks on saadaval teised preparaadid.

Mõne kõrvaltoime kontrollimine võib vajada aksitiniibiga ravi ajutist või püsivat lõpetamist ja/või annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Kui annuse vähendamine on vajalik, võib annust vähendada kuni 3 mg kaks korda ööpäevas ja edasi kuni 2 mg kaks korda ööpäevas.

Annust ei pea kohandama patsiendi vanuse, rassi, soo ega kehakaalu alusel.

Koosmanustamine tugevate CYP3A4/5 inhibiitoritega

Aksitiniibi ja tugevate CYP3A4/5 inhibiitorite koosmanustamine võib suurendada aksitiniibi plasmakontsentratsioone (vt lõik 4.5). Soovitav on valida teine sarnase toimega ravim, millel puudub või on minimaalne CYP3A4/5 inhibeeriv toime.

Kuigi ei ole uuritud aksitiniibi annuse kohandamist tugevaid CYP3A4/5 inhibiitoreid saavatel patsientidel, on soovitatav tugevate CYP3A4/5 inhibiitorite koosmanustamisel vähendada aksitiniibi annust ligikaudu poole võrra (nt algannuse 5 mg kaks korda ööpäevas võib vähendada 2 mg kaks korda ööpäevas). Mõne kõrvaltoime kontrollimine võib vajada aksitiniibravi ajutist või püsivat lõpetamist (vt lõik 4.4). Kui tugeva inhibiitori koosmanustamine lõpetatakse, tuleb kaaluda aksitiniibi sellise annuse taaskasutamist, mis eelnes tugeva CYP3A4/5 inhibiitori kasutamisele (vt lõik 4.5).

Koosmanustamine tugevate CYP3A4/5 indutseerijatega

Aksitiniibi koosmanustamine tugevate CYP3A4/5 indutseerijatega võib vähendada aksitiniibi plasmakontsentratsioone (vt lõik 4.5). Soovitav on valida teine sarnase toimega ravim, millel puudub või on minimaalne CYP3A4/5 indutseeriv toime.

Kuigi ei ole uuritud aksitiniibi annuse kohandamist tugevaid CYP3A4/5 indutseerijaid saavatel patsientidel, on soovitatav tugevate CYP3A4/5 indutseerijatega koosmanustamisel järk-järgult suurendada aksitiniibi annust. On teatatud, et suure annuse CYP3A4/5 indutseerijate manustamisel on saavutatud maksimaalne induksioon ühe nädala jooksul. Kui suurendatakse aksitiniibi annust, tuleb patsienti hoolikalt jälgida võimaliku toksilisuse suhtes. Mõne kõrvaltoime kontrollimine võib vajada aksitiniibravi ajutist või püsivat lõpetamist ja/või annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Kui tugeva indutseerijaga koosmanustamine lõpetatakse, tuleb kaaluda aksitiniibi sellise annuse taaskasutamist, mis eelnes tugeva CYP3A4/5 indutseerija kasutamisele (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 aastat)

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed aksitiniibiga ravi kohta patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) patsientidel ei ole vaja aksitiniibi annust kohandada. Aksitiniibi annuse vähendamine on soovitatav mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) (nt algannus 5 mg kaks korda ööpäevas vähendada 2 mg kaks korda ööpäevas). Aksitiniibi ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass C) ja seetõttu ei tohi nendel patsientidel seda kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Axitinib Accord'i ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel alla 18 aasta ei ole hinnatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Aksitiniib on suukaudseks manustamiseks. Tablette tuleb võtta suu kaudu kaks korda ööpäevas ligikaudu 12 tunnise vahega kas toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Need tuleb neelata tervelt koos klaasi veega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus aksitiniibi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Allpool kirjeldatud spetsiifilisi kõrvaltoimeid tuleb jälgida enne ravi alustamist aksitiniibiga ja perioodiliselt ravi ajal.

Südamepuudulikkuse juhud

Kliinilistes uuringutes aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel teatati südamepuudulikkuse juhtudest (sealhulgas südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, kardiopulmonaalne puudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon, vähenenud väljutusfraktsioon ja parema vatsakese puudulikkus) (vt lõik 4.8).

Südamepuudulikkuse nähtusid või sümptomeid tuleb aksitiniibiga ravi kestel perioodiliselt jälgida. Südamepuudulikkuse ravimiseks võib olla vajalik aksitiniibiga ravi ajutine katkestamine või alaline lõpetamine ja/või annuse vähendamine.

Hüpertensioon

Kliinilistes uuringutes aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel teatati väga sageli hüpertensioonist (vt lõik 4.8).

Kontrolliga kliinilises uuringus oli mediaanne hüpertensiooni (süstoolne rõhk > 150 mmHg või diastoolne rõhk > 100 mmHg) algusaeg esimese kuu jooksul pärast ravi alustamist aksitiniibiga ja vererõhu tõus oli jälgitav juba 4. päeval pärast ravi algust aksitiniibiga.

Vererõhk peab enne ravi alustamist aksitiniibiga olema kontrolli all. Patsiente tuleb hüpertensiooni suhtes jälgida ja vajaduse korral kasutada antihüpertensiivset ravi. Kui hüpertensioon püsib hoolimata antihüpertensiivsete ravimite kasutamisest, tuleb aksitiniibi annust vähendada. Kui patsiendil areneb raske hüpertensioon, tuleb ravi aksitiniibiga ajutiselt katkestada ja alustada uuesti väiksema annusega, kui patsient on normotensiivne. Kui ravi aksitiniibiga katkestatakse, tuleb antihüpertensiivset ravi saavaid patsiente jälgida hüpertensiooni tekke suhtes (vt lõik 4.2).

Raske või püsiva arteriaalse hüpertensiooni ning sümptomite puhul, mis viitavad pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomile (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (vt allpool), tuleb kaaluda diagnostilist aju magnetresonantstomograafiat (MRT).

Kilpnäärme funktsioonihäired

Kliinilistes uuringutes teatati sageli aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel hüpötüreoidismi ja vähemal määral hüpertüreoidismi (vt lõik 4.8).

Kilpnäärme funktsiooni tuleb ravi ajal aksitiniibiga jälgida enne ravi algust ja hiljem perioodiliselt. Hüpo- või hüpertüreoidismi tuleb ravida meditsiini tavapraktika kohaselt, et säilitada eutüreoidne seisund.

Arteriaalse emboolia ja tromboosi juhud

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on täheldatud arteriaalse emboolia ja tromboosi juhte (sealhulgas mööduv isheemiaatakk, müokardiinfarkt, ajuinsult ja silma võrkkesta arteri oklusioon) (vt lõik 4.8).

Aksitiniibi tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esineb nende seisundite tekkeoht või neil on juba neid seisundeid esinenud. Aksitiniibi ei ole uuritud patsientidel, kellel on eelneva 12 kuu jooksul esinenud embooliat ja tromboosi.

Venoosse emboolia ja tromboosi juhud

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud venoosse emboolia ja tromboosi juhte (sealhulgas kopsuemboolia, süvaveenitromboos ja silma võrkkesta veeni oklusioon/tromboos) (vt lõik 4.8).

Aksitiniibi tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esineb nende seisundite tekkeoht või on juba neid seisundeid esinenud. Aksitiniibi ei ole uuritud patsientidel, kellel on eelneva 6 kuu jooksul esinenud venoosset embooliat ja tromboosi.

Hemoglobiini või hematokriti väärtuste tõus

Ravi ajal aksitiniibiga võib tekkida hemoglobiini või hematokriti väärtuste tõus (vt lõik 4.8, polütsüteemia). Erütrotsüütide osakaalu suurenemine võib suurendada emboolia ja tromboosi ohtu.

Hemoglobiini ja hematokriti väärtusi tuleb ravi ajal aksitiniibiga jälgida enne ravi algust ja hiljem perioodiliselt. Kui hemoglobiin ja hematokriti väärtused tõusevad üle normväärtuse, tuleb patsiente ravida meditsiini tavapraktika kohaselt, et langetada hemoglobiin ja hematokrit rahuldava tasemeni.

Hemorraagia

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud hemorraagiajuhtudest (vt lõik 4.8).

Aksitiniibi ei ole uuritud patsientidel, kellel on ravimata ajumetastaaside või hiljutise aktiivse gastrointestinaalse veritsuse tunnused, ning seda ei tohi neil kasutada. Kui veritsus nõuab meditsiinilist sekkumist, tuleb ravi aksitiniibiga ajutiselt katkestada.

Aneurüsmid ja arteridissektioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne Axitinib Accord'i kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Seedetrakti perforatsioon ja fistuli moodustumine

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud seedetrakti perforatsioonist ja fistulite tekkimisest (vt lõik 4.8).

Seedetrakti perforatsiooni või fistuli sümptomeid tuleb ravi ajal aksitiniibiga perioodiliselt jälgida.

Haavade paranemisega seotud tüsistused

Ametlikke uuringuid aksitiniibi toimest haavade paranemisele ei ole tehtud.

Ravi aksitiniibiga tuleb katkestada vähemalt 24 tundi enne plaanilist operatsiooni. Aksitiniibiga ravi jätkamise otsus operatsiooni järel peab põhinema haavade paranemise adekvaatsel kliinilisel hinnangul.

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud PRES-ist (vt lõik 4.8).

PRES on neuroloogiline häire, mis võib avalduda peavalu, krampide, letargia, segasuse, pimedaksjäämise ning teiste visuaalsete ja neuroloogiliste häiretena. Esineda võib kerge kuni raske hüpertensioon. PRES-i diagnoosi kinnitamiseks on vajalik magnetresonantsuuring. PRES-i sümptomitega patsientidel tuleb kas ajutiselt või püsivalt lõpetada ravi aksitiniibiga. Aksitiniibiga ravi taasalustamise ohutus nendel patsientidel, kellel on varem esinenud PRES-i, ei ole teada.

Proteinuuria

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud proteinuuriast, sealhulgas 3. ja 4. raskusastmes (vt lõik 4.8).

Proteinuuria esinemist on soovitatav ravi ajal aksitiniibiga jälgida enne ravi algust ja hiljem perioodiliselt. Patsientidel, kellel tekib mõõdukas kuni raske proteinuuria, tuleb vähendada annust või ajutiselt katkestada ravi aksitiniibiga (vt lõik 4.2). Ravi aksitiniibiga tuleb katkestada, kui patsiendil tekib nefrootiline sündroom.

Maksaga seonduvad kõrvaltoimed

Kontrolliga kliinilises uuringus on kirjeldatud aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel maksaga seonduvaid kõrvaltoimeid. Sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed onalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse ja vere bilirubiinisalduse suurenemine (vt lõik 4.8). Samaaegset ALAT [> 3 korda üle normi ülemise piiri (ULN)] aktiivsuse ja bilirubiinisalduse (> 2 korda ULN) suurenemist ei ole täheldatud.

Annuse kohandamise kliinilises uuringus täheldati ühel patsiendil, kellele manustati aksitiniibi algannuses 20 mg kaks korda ööpäevas (neljakordne soovitatav algannus), samaaegset ALAT-i (12 korda ULN) aktiivsuse ja bilirubiinisalduse (2,3 korda ULN) suurenemist, mida loeti ravimiga seotud maksatoksisuseks.

Maksafunktsioonide teste tuleb ravi ajal aksitiniibiga jälgida enne ravi algust ja hiljem perioodiliselt.

Maksakahjustus

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes leiti, et aksitiniibi süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu kaks korda suurem mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) patsientidel võrreldes normaalse maksakahjustusega isikutega. Mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) patsientidel soovitatakse aksitiniibi annust vähendada (vt lõik 4.2).

Aksitiniibi ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) ja seetõttu ei tohi seda sellel patsiendirühmal kasutada.

Eakad (≥ 65 aasta) ja rass

Aksitiniibi kontrolliga kliinilises uuringus oli 34% aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest vanuses ≥ 65 aastat. Enamik patsientidest olid valgest rassist (77%) või asiaadid (21%). Kuigi ei saa välistada vanematel patsientidel ja asiaatidel suuremat kõrvaltoimete tekkimise riski, ei esinenud ≥ 65 -aastaste ja nooremate ning valgest rassist ja asiaatidest patsientide vahel üldiselt suuri erinevusi aksitiniibi ohutuses ning efektiivsuses.

Patsiendi vanuse ja rassi alusel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Abiained

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro andmed viitavad, et aksitiniib metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4/5 ning vähemal määral CYP1A2, CYP2C19 ja uridiindifosfaat-glükuronosüül-transferaas (UGT) 1A1 kaudu.

CYP3A4/5 inhibiitorid

CYP3A4/5 tugev inhibiitor ketokonasool, mida manustati 400 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul, suurendas tervetel vabatahtlikel 5 mg suukaudse aksitiniibi keskmist kõveraalt pindala (AUC) 2 korda ja C_{max} suurenes 1,5 korda. Aksitiniibi koosmanustamine CYP3A4/5 tugevate inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, erütromütsiin, atasanaviir, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir ja telitromütsiin) võib suurendada aksitiniibi plasmakontsentratsiooni. Ka greipfruut võib suurendada aksitiniibi plasmakontsentratsiooni. Soovitav on valida selline ravim, millel puudub või on minimaalne CYP3A4/5 inhibeeriv toime. Kui tugeva CYP3A4/5 inhibiitori koosmanustamine on vajalik, tuleb aksitiniibi annust kohandada (vt lõik 4.2).

CYP1A2 ja CYP2C19 inhibiitorid

CYP1A2 ja CYP2C19 moodustavad väiksema osa ($< 10\%$) aksitiniibi metabolismist. Nende isoensüümide tugevate inhibeerijate toimet aksitiniibi farmakokineetikale ei ole uuritud. Nende isoensüümide tugevaid inhibiitoreid kasutavad patsiendid peavad olema ettevaatlikud, sest esineb oht aksitiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemiseks.

CYP3A4/5 indutseerijad

CYP3A4/5 tugev indutseerija rifampitsiin, mida manustati 600 mg üks kord ööpäevas 9 päeva jooksul, vähendas tervetel vabatahtlikel 5 mg ühekordse suukaudse annuse aksitiniibi keskmist AUC- d 79% ja C_{max} vähenes 71%.

Aksitiniibi koosmanustamine CYP3A4/5 tugevate indutseerijatega (nt rifampitsiin, deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifabutiin, rifapentiin, fenobarbitaal ja *Hypericum perforatum* (naistepuna) võib vähendada aksitiniibi plasmakontsentratsiooni. Soovitav on valida selline ravim, millel puudub või on minimaalne CYP3A4/5 indutseeriv toime. Kui tugeva CYP3A4/5 indutseerija koosmanustamine on vajalik, tuleb aksitiniibi annust kohandada (vt lõik 4.2).

CYP ja UGT inhibeerimise ning indutseerimise *in vitro* uuringud

In vitro uuringud näitasid, et aksitiniib ei inhibeeri CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ega UGT1A1 terapeutiliste plasmakontsentratsioonide juures.

In vitro uuringud näitasid, et aksitiniibil on CYP1A2 inhibeeriv toime. Seetõttu võib aksitiniibi koosmanustamisel CYP1A2 substraatidega suureneda CYP1A2 substraatide (nt teofülliin) plasmakontsentratsioon.

In vitro uuringud näitasid, et aksitiniibil on CYP2C8 inhibeeriv toime. Kuid aksitiniibi koosmanustamine CYP2C8 substraadi paklitakseeliga ei suurendanud paklitakseeli plasmakontsentratsioone kaugelearenenud vähiga patsientidel, viidates CYP2C8 kliiniliselt olulise inhibeerimise puudumisele.

Inimese maksarakkude *in vitro* uuringud näitasid samuti, et aksitiniib ei indutseeri CYP1A1, CYP1A2 ega CYP3A4/5. Seepärast ei tohiks aksitiniibi koosmanustamine CYP1A1, CYP1A2 või CYP3A4/5 substraatidega plasmakontsentratsiooni *in vivo* vähendada.

In vitro uuringud P-glükoproteiiniga

In vitro uuringud näitasid, et aksitiniib inhibeeri P-glükoproteiini. Kuid aksitiniib ei tohiks P-glükoproteiini terapeutiliste plasmakontsentratsioonide juures inhibeeri. Seega ei peaks aksitiniibi koosmanustamine suurendama digoksiini või teiste P-glükoproteiini substraatide plasmakontsentratsioone *in vivo*.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed aksitiniibi kasutamisest rasedatel. Arvestades aksitiniibi farmakoloogilisi omadusi, võib selle manustamine rasedatele põhjustada kahju lootele. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas väärarenguid (vt lõik 5.3). Aksitiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise seisund nõuab ravi selle ravimpreparaadiga.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni nädal pärast ravi kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Ei ole teada, kas aksitiniib eritub rinnapiima. Ohtu imikule ei saa välistada. Aksitiniibi ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Mittekliiniliste tulemuste alusel on aksitiniibil inimese reproduktiivset funktsiooni ja fertiilsust kahjustav toime (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Aksitiniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal võivad nad kogeda selliseid toimeid nagu peeringlus ja/või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lõigus 4.4 on käsitletud üksikasjalikumalt järgmisi riske, sealhulgas sobivaid rakendatavaid meetmeid: südamepuudulikkuse juhud, hüpertensioon, kilpnäärme funktsioonihäired, arteriaalse trombemboolia juhud, venoosse trombemboolia juhud, hemoglobiini või hematokriti väärtuste tõus,

hemorraagia, seedetrakti perforatsioon ja fistuli moodustumine, haavade paranemisega seotud tüsistused, PRES, proteiinuuria ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Enamlevinud ($\geq 20\%$) kõrvaltoimed pärast ravi aksitiniibiga olid kõhulahtisus, hüpertensioon, väsimus, vähenenud söögiisu, iiveldus, kehakaalu vähenemine, düsfoonia, palmoplantaarne erütrodüsesteesia (käe-jala) sündroom, hemorraagia, hüpotüreoidism, oksendamine, proteiinuuria, kõha ja kõhukinnisus.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed 672 patsiendi koondandmete kogumi järgi neerurakk-kartsinoomiga patsientide kohta, keda raviti aksitiniibiga (vt lõik 5.1). Need hõlmavad ka turuletulekujärgselt kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa, esinemissageduse ja raskusastmete alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Praegune aksitiniibi ohutuse andmebaas on liiga väike selleks, et tuvastada harva ja väga harva esinevad kõrvaltoimed.

Kategooriad on määratud kliinilistes uuringutes saadud absoluutsetele esinemissageduste koondandmetele põhinedes. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Neerurakk-kartsinoomi uuringutes teatatud kõrvaltoimed aksitiniibiga ravitud patsientidel (N = 672)

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed ^a	Kõik astmed ^b %	Aste 3 ^b %	Aste 4 ^b %
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia	6,3	1,2	0,4
		Trombotsütopeeniat	1,6	0,1	0
		Polütsüteemia ^c	1,5	0,1	0
	Aeg-ajalt	Neutropeeniat	0,3	0,1	0
		Leukopeeniat	0,4	0	0
Endokriinsüsteemi häired	Väga sage	Hüpotüreoidism ^c	24,6	0,3	0
	Sage	Hüpertüreoidism ^c	1,6	0,1	0,1
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine	39,0	3,6	0,3
	Sage	Dehüdratsioon	6,7	3,1	0,3
		Hüperkaleemia	2,7	1,2	0,1
		Hüperkaltseemia	2,2	0,1	0,3
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu	16,2	0,7	0
		Maitsetundlikkuse häired	11,5	0	0
	Sage	Pearinglus	9,1	0,6	0
	Aeg-ajalt	Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom ^c	0,3	0,1	0
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Tinnitus	3,1	0	0

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed ^a	Kõik astmed ^b %	Aste 3 ^b %	Aste 4 ^b %
---------------------	-----------------------------	---------------------------	----------------------------	-----------------------	-----------------------

Südame häired	Sage	Südamepuudulikkuse juhud ^{c, d, f}	1,8	0,3	0,7
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon ^g	51,2	22,0	1,0
		Hemorraagia ^{c, d, h}	25,7	3,0	1,0
	Sage	Venoosse emboolia ja tromboosi juhud ^{c, d, i}	2,8	0,9	1,2
		Arteriaalse emboolia ja tromboosi juhud ^{c, d, j}	2,8	1,2	1,3
	Teadmata	Aneurüsmid ja arteridissektsioonid ^d	-	-	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Düspnoe ^d	17,1	3,6	0,6
		Köha	20,4	0,6	0
		Düsfoonia	32,7	0	0,1
	Sage	Neeluvalu	7,4	0	0
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus	55,4	10,1	0,1
		Oksendamine	23,7	2,7	0,1
		Iiveldus	33,0	2,2	0,1
		Kõhuvalu	14,7	2,5	0,3
		Kõhukinnisus	20,2	1,0	0
		Stomatiit	15,5	1,8	0
		Düspepsia	11,2	0,1	0
	Sage	Valu ülakõhus	9,4	0,9	0
		Kõhupuhitus	4,5	0	0
		Hemorroidid	3,3	0	0
		Keelevalu	2,8	0	0
		Seedetrakti perforatsioon ja fistul ^{c, k}	1,9	0,9	0,3
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hüperbilirubineemia	1,3	0,1	0,1
		Koletsüstiit ⁿ	1,0	0,6	0,1
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hüperbilirubineemia	1,3	0,1	0,1
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia (käe- ja jalasündroom)	32,1	7,6	0
		Nahalööve	14,3	0,1	0
		Naha kuivus	10,1	0,1	0
	Sage	Sügelus	6,0	0	0
		Erüteem	3,7	0	0
		Alopeetsia	5,7	0	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia	17,7	1,9	0,3
		Valu jäsemetes	14,1	1,0	0,3
	Sage	Müalgia	8,2	0,6	0,1
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Proteinuuria ^l	21,1	4,8	0,1
	Sage	Neerupuudulikkus ^m	1,6	0,9	0,1
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	45,1	10,6	0,3
		Asteenid ^d	13,8	2,8	0,3
		Limaskestas põletik	13,7	1,0	0

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed ^a	Kõik astmed ^b %	Aste 3 ^b %	Aste 4 ^b %
---------------------	-----------------------------	---------------------------	-------------------------------	--------------------------	--------------------------

Uuringud	Väga sage	Kaalulangus	32,7	4,9	0
	Sage	Lipaasi aktiivsuse suurenemine	3,7	0,7	0,7
		Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	6,5	1,2	0
		Amülaasi aktiivsuse suurenemine	3,4	0,6	0,4
		Aspartaadiaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	6,1	1,0	0
		Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine	4,8	0,3	0
		Kreatiniinisalduse suurenemine	5,7	0,4	0
		Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine	7,9	0	0

^a Ravi ajal tekkinud kõrvaltoimed on esitatud esinemissageduse järgi kõikidel põhjustel.

^b Riikliku Vähiinstituudi CTCAE, versioon 3.0

^c Vt valitud kõrvaltoimete kirjelduste lõiku.

^d On täheldatud surmaga lõppenud (aste 5) juhte.

^e Sealhulgas leukoentsefalopaatia.

^f Sealhulgas südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, kardiopulmonaalne puudulikkus, väljutusfraktsiooni langus, vasaku vatsakese funktsioonihäire ja parema vatsakese funktsioonihäire.

^g Sealhulgas maliigne hüpertensioon, vererõhu tõus, hüpertensioon ja hüpertensiivne kriis.

^h Sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, anaalne verejooks, arteriaalne verejooks, vere sisaldumine uriinis, kesknärvisüsteemi verejooks, ajuverejooks, hüübimisaja pikenemine, konjunktiivverejooks, põrutus, verine kõhulahtisus, düsfunktsionaalne emakaverejooks, epistaksis, maoverejooks, seedetrakti verejooks, igemete veritsus, veriokse, veriroe, hematokriti taseme langus, hematoom, hematuuria, hemoglobiinitaseme langus, verirõga, verejooks, pärgarteri verejooks, kuseteede verejooks, hemorroidide verejooks, hemostaas, suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks, rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu tõus, seedetrakti alaosa verejooks, mustroe, petehhiad, neelu verejooks, protrombiiniaja pikenemine, kopsuverejooks, purpur, rektaalne verejooks, vere punaliblede arvu vähenemine, neerude verejooks, skleera verejooks, munandikoti hematotseele, põrna hematoom, leegikujuline verejooks küüne all, subarahnoidaalne verejooks, keele verejooks, seedetrakti ülaosa verejooks ja tupeverejooks.

ⁱ Sealhulgas Buddi-Chiari sündroom, süvaveenitromboos, kägiveeni tromboos, vaagnapiirkonna veenitromboos, kopsuarterite trombemboolia, reetina veeni sulgus, reetina veeni tromboos, rangluualuse veeni tromboos, veenitromboos ja jäsme veenitromboos.

^j Sealhulgas äge müokardiinfarkt, emboolia, müokardiinfarkt, reetina arteri sulgus ja mööduv isheemiline atakk.

^k Seedetrakti perforatsioon ja fistul hõlmavad järgmisi eelistatavaid termineid: kõhuõõne abstsess, anaalne abstsess, anaalne fistul, fistul, seedetrakti anastomoosi leke, seedetrakti perforatsioon, jämesoole perforatsioon, söögitoru-bronhide fistul ja peritoniit.

^l Proteinuuria hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: valk uriinis, valgu sisaldumine uriinis ja proteinuuria.

^m Sealhulgas äge neerupuudulikkus.

ⁿ Koletsüstiit hõlmab: äge koletsüstiit, koletsüstiit, nakkuslik koletsüstiit.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südamepuudulikkuse juhud (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus aksitiniibiga (N = 359) ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel teatati südamepuudulikkuse juhtudest 1,7%-l aksitiniibi saanud patsientidest, sealhulgas südamepuudulikkus (0,6%), kardiopulmonaalne puudulikkus (0,6%), vasaku vatsakese düsfunktsioon (0,3%) ja parema vatsakese puudulikkus (0,3%). 4. astme südamepuudulikkusega seotud

kõrvaltoimetest teatati 0,6%-l aksitiniibi saanud patsientidest. Surmaga lõppenud südamepuudulikkusest teatati 0,6%-l aksitiniibi saanud patsientidest.

Monoteraapia uuringutes aksitiniibiga (N = 672) ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel teatati südamepuudulikkuse juhtudest (sealhulgas südamepuudulikkus, kongestiivne südamepuudulikkus, kardiopulmonaalne puudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon, vähenenud väljutusfraktsioon ja parema vatsakese puudulikkus) 1,8%-l aksitiniibi saanud patsientidest. ¾ astme südamepuudulikkuse juhtudest teatati 1,0%-l aksitiniibi saanud patsientidest ja surmaga lõppenud südamepuudulikkuse juhtudest teatati 0,3%-l aksitiniibi saanud patsientidest.

Kilpnäärme funktsioonihäired (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus teatati aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest hüpötüreoidismi 20,9%-l ja hüpertüreoidismi 1,1%-l. Kilpnääret stimuleeriva hormooni (*Thyroid Stimulating Hormone*, TSH) sisalduse suurenemist teatati kõrvaltoimena 5,3%-l aksitiniibiga ravi saavatest patsientidest. Rutiinsete laboratoorsete hindamiste käigus täheldati, et patsientidel, kellel enne ravi oli TSH < 5 µRÜ/ml, tõusis TSH ravi korral aksitiniibiga 32,2%-l patsientidest kuni ≥ 10 µRÜ/ml.

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines hüpötüreoidismi 24,6%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi. Hüpertüreoidismi esines 1,6%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Venoosse emboolia ja tromboosijuhud (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus teatati 3,9%-l aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest venoosse emboolia ja tromboosi juhtudest, sealhulgas kopsuemboolia (2,2%), silma võrkkesta veeni oklusioon/tromboos (0,6%) ja süvaveenide tromboos (0,6%). Astmega 3/4 venoosset embooliat ja tromboosi teatati 3,1%-l aksitiniibravi saavatest patsientidest. Surmaga lõppenud kopsuembooliast teatati ühel aksitiniibiga ravitud patsiendil (0,3%).

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines venoosse emboolia ja tromboosi juhtusid 2,8%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi. 3. astme venoosse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 0,9%-l patsientidest. 4. astme venoosse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 1,2%-l patsientidest. Surmaga lõppenud venoosse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 0,1%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Arteriaalse emboolia ja tromboosi juhud (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus neerurakk-kartsinoomiga patsientidel esines arteriaalset embooliat ja tromboosi kõrvaltoimena 4,7% aksitiniibiga ravitud patsientidest, sealhulgas müokardiinfarkti (1,4%), mööduvat isheemilist atakki (0,8%) ja ajuinsulti (0,6%). 3,3%-l aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest teatati astmega 3/4 arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtudest. Surmaga lõppenud ägedast müokardiinfarktist ja ajuinsuldist teatati kummastki ühel patsiendil (0,3%). Aksitiniibi monoteraapia uuringutes (N = 850) teatati 5,3%-l aksitiniibiga ravi saavatest patsientidest kõrvaltoimena arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtudest (sealhulgas mööduv isheemiline atakk, müokardiinfarkt ja ajuinsult).

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtusid 2,8%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi. 3. astme arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 1,2%-l patsientidest. 4. astme arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 1,3%-l patsientidest. Surmaga lõppenud arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 0,3%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Polütsüteemia (vt hemoglobiini- või hematokritisalduse suurenemine lõigus 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus teatati 1,4%-l aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest polütsüteemiast. Rutiinsete laboratoorsete hindamiste käigus tuvastati hemoglobiini tõus üle ULN 9,7%-l aksitiniibiga ravi saanud patsientidel. Neljas kliinilises uuringus teatati 13,6%-l

aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga (N = 537) patsientidest hemoglobiini sisalduse tõusust üle ULN.

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines polütsüteemiat 1,5%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Hemorraagia (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus, kuhu ei kaasatud ravimata ajumetastaasidega patsiente, teatati 21,4%-l aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest kõrvaltoimena hemorraagiast. Aksitiniibiga ravitud patsientidel esinesid hemorraagiliste kõrvaltoimetenähtena muu hulgas ninaverejooks (7,8%), hematuuria (3,6%), veriköha (2,5%), rektaalne verejooks (2,2%), igemete veritsemine (1,1%), maoverejooks (0,6%), ajuverejooks (0,3%) ja seedetrakti alaosa verejooks (0,3%). Astmega ≥ 3 hemorraagiat täheldati 3,1%-l aksitiniibiga ravitud patsientidest (sealhulgas ajuverejooks, maoverejooks, verejooks seedetrakti alumises osas ja veriköha). Surmaga lõppenud hemorraagiat teatati ühel aksitiniibiga ravitud patsiendil (0,3%) (maoverejooks). Aksitiniibi monoterapia uuringutes (N = 850) täheldati 3,9%-l aksitiniibiga ravitud patsientidest veriköha, ≥ 3 astme veriköha esines 0,5% patsientidest.

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines hemorraagia juhtusid 25,7%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi. 3. astme hemorraagilisi kõrvaltoimeid esines 3%-l patsientidest. 4. astme hemorraagilisi kõrvaltoimeid esines 1%-l patsientidest ja surmaga lõppenud hemorraagiat esines 0,4%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Seedetrakti perforatsioon ja fistuli moodustumine (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus täheldati 1,7% aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest kõrvaltoimena seedetrakti perforatsiooni-tüüpi nähte, sealhulgas anaalfistul (0,6%), fistul (0,3%) ja seedetrakti perforatsioon (0,3%). Aksitiniibi monoterapia uuringutes (N = 850) täheldati 1,9%-l patsientidest seedetrakti perforatsiooni-tüüpi nähte ja surmaga lõppenud seedetrakti perforatsiooni täheldati ühel patsiendil (0,1%).

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines seedetrakti perforatsiooni ja fistulit 1,9%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Aksitiniibi üleannustamisele puudub spetsiifiline ravi.

Kontrolliga kliinilises uuringus täheldati aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest ühel pearinglust (aste 1). See patsient sai kogemata 4 päeva jooksul 20 mg annuse kaks korda ööpäevas.

Aksitiniibi annuse kohandamise kliinilises uuringus leiti, et ravimit algannuses 10 mg või 20 mg kaks korda ööpäevas saanud ravialustest esines kõrvaltoimetenähtena hüpertensiooni, hüpertensiooniga seotud krampe ja surmaga lõppevat veriköha.

Üleannustamise kahtluse korral tuleb ravi aksitiniibiga katkestada ja rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EK01

Toimemehhanism

Aksitiniib on tugev selektiivne vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori retseptorite (VEGFR)-1, VEGFR-2 ja VEGFR-3 türosiinkinaasi inhibiitor. Need retseptorid on seotud patoloogilise angiogeneesiga, tuumori kasvu ja vähi metastaaside arenguga. On näidatud, et aksitiniib pärssib tugevalt VEGF-seotud endoteelirakkude paljunemist ja elulemust. Aksitiniib pärssis VEGFR-2 fosforüülimist siirdatud kasvaja veresoontes, mis ekspresseeris *in vivo* sihtmärki ning põhjustas tuumori arengu pidurdumise, regressiooni ja metastaaside pidurdumise mitmetes kasvajamudelites.

Mõju QTc-intervallile

Randomiseeritud 2-suunalises ristuvast uuringus manustati 35 tervele vabatahtlikule suukaudselt ühekordne annus aksitiniibi (5 mg) koos ketokonasooliga (7 päeva 400 mg) või ilma. Selle uuringu tulemused näitasid, et aksitiniibi plasmakontsentratsioon oli kuni 2 korda suurem kui terapeutiliselt eeldatav 5 mg annuse manustamise järel, kuid see ei kutsunud esile olulist QT-intervalli pikendamist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Aksitiniibi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud avatud mitmekeskuselises III faasi uuringus. Kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiga patsiendid (N = 723), kelle haigus oli progresseerunud ravi ajal või pärast ravi lõppu ühe süsteemse ravimiga (sealhulgas sunitiniibi, bevatsizumabi, temsiroliimust või tsütokiini sisaldav raviskeem), randomiseeriti (1:1) aksitiniibi (N = 361) või sorafenibi (N = 362) rühma. Esmase tulemusnäitaja, progressioonivaba elulemuse (*Progression-free Survival*, PFS) hindamine oli sõltumatu tsentraliseeritud pimemeetodil. Teised tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastuse määr (*Objective Response Rate*, ORR) ja üldine elulemus (*Overall Survival*, OS).

Selles uuringus osalenud patsientidest olid 389 (53,8%) varem saanud ühe sunitiniibipõhise ravikuuri, 251 (34,7%) ühe tsütokiinipõhise ravikuuri (interleukiin-2 või interferoon alfa), 59 (8,2%) ühe bevatsizumabipõhise ravikuuri ja 24 (3,3%) ühe temsiroliimusepõhise ravikuuri. Demograafilised lähteandmed ja haigustunnused olid aksitiniibi- ja sorafenibirühmade vahel sarnased vanuse, soo, rassi, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoori, geograafilise piirkonna ja eelneva ravi suhtes.

Üldises patsientide populatsioonis ja kahes peamises alarühmas (varasema sunitiniibraviga ja varasema tsütokiinraviga) esines statistiliselt oluline aksitiniibi paremus sorafenibi ees esmase tulemusnäitaja progressioonivaba elulemuse osas (vt tabel 2 ning joonised 1, 2 ja 3). Mõju tugevus keskmisele progressioonivabale elulemusele oli erinev eelneva raviga alarühmades. Kaks alarühma olid liiga väikesed, et anda usaldusväärseid tulemusi (varasem ravi temsiroliimusega või varasem ravi bevatsizumabiga). Statistiliselt olulist erinevust elulemuses ravirühmade vahel üldpopulatsioonis ega alarühmades ei esinenud.

Tabel 2. Tõhususe tulemusnäitajad

Tulemusnäitaja/uuringu-populatsioon	Aksitiniib	Sorafenibi	HR (95% CI)	p-väärtus
Üldine ITT	N=361	N=362		
Mediaan PFS ^{a, b} kuudes (95% CI)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c
Mediaan OS ^d kuudes (95% CI)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{b, e} % (95% CI)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Varasem ravi sunitiniibiga	N=194	N=195		
Mediaan PFS ^{a, b} kuudes (95% CI)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
Mediaan OS ^d kuudes (95% CI)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS

ORR ^{b, e} % (95% CI)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48f (0,79; 2,75)	NS
Varasem ravi tsütokiiniga	N=126	N=125		
Mediaan PFS ^{a, b} kuudes (95% CI)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 ^h
Mediaan OS ^d kuudes (95% CI)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR ^{b, e} % (95% CI)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43...3,99)	0,0002 ⁱ

CI = usaldusintervall, HR = riskitiheduste suhe, *hazard ratio* (aksitiniib/sorafeniib); ITT: ravikavatsuslik populatsioon; NE: ei ole võimalik hinnata; NS: ei ole statistiliselt oluline; ORR: objektiivne ravivastuse määr; OS: üldine elulemus; PFS: progressioonivaba elulemus.

^a Aeg randomiseerimisest kuni progresseerumise või surmani ükskõik mis põhjusel olenevalt sellest, kumb esineb enne. Andmete kogumise lõpukuupäev: 3. juuni 2011.

^b Hinnatud sõltumatu radioloogi poolt soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) kohaselt.

^c Ühepoolne p-väärtus ravi logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna ECOG staatuse ja varasema ravi alusel.

^d Andmete kogumise lõpukuupäev: 1. november 2011.

^e Andmete kogumise lõpukuupäev: 31. august 2010.

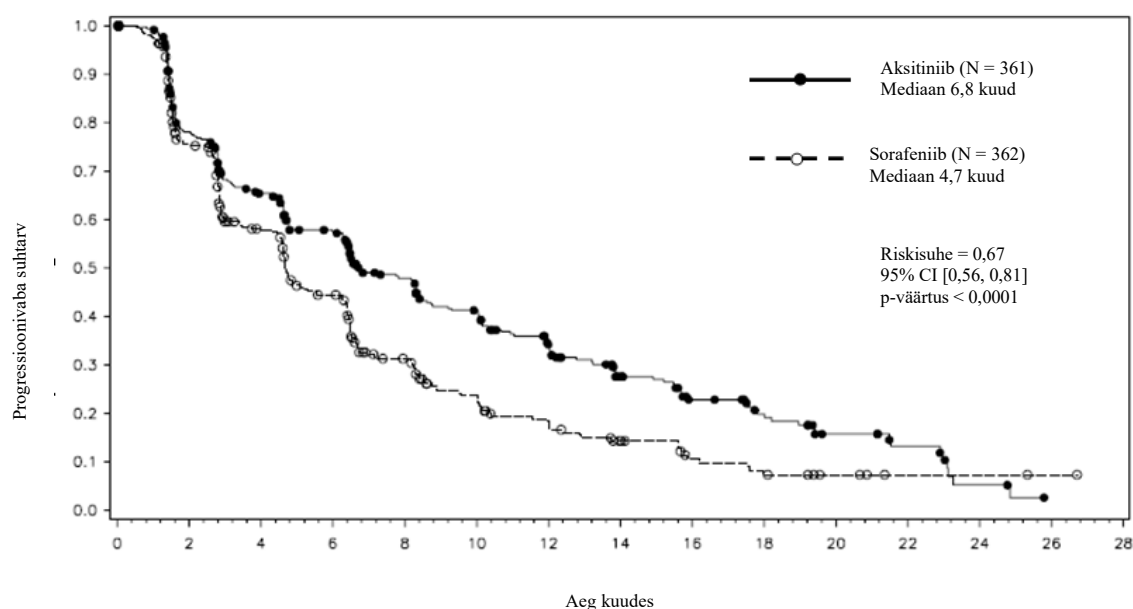
^f ORR-i jaoks kasutatakse suhtelist riski. Suhteline risk > 1 näitas suuremat ravivastuse tõenäosust aksitiniibi rühmas; suhteline risk < 1 näitas suuremat ravivastuse tõenäosust sorafeniibi rühmas.

^g Ühepoolne p-väärtus Cochran-Manteli-Haenszeli testist, stratifitseerituna ECOG staatuse ja varasema ravi alusel.

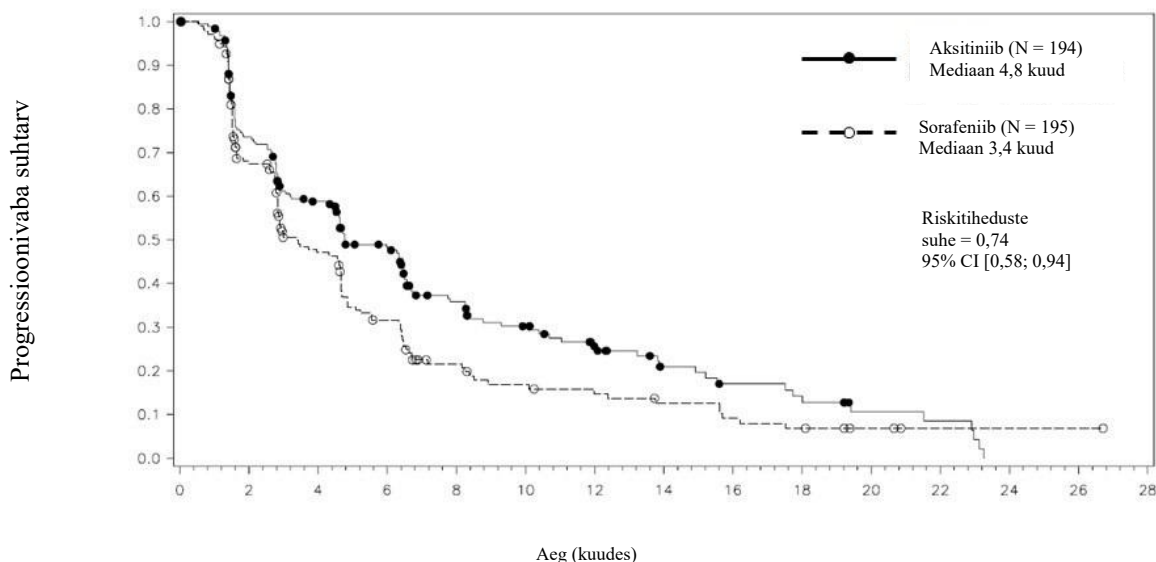
^h Ühepoolne p-väärtus logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna ECOG staatuse alusel.

ⁱ Ühepoolne p-väärtus Cochran-Mantel-Haenszeli testist, stratifitseerituna ECOG staatuse alusel.

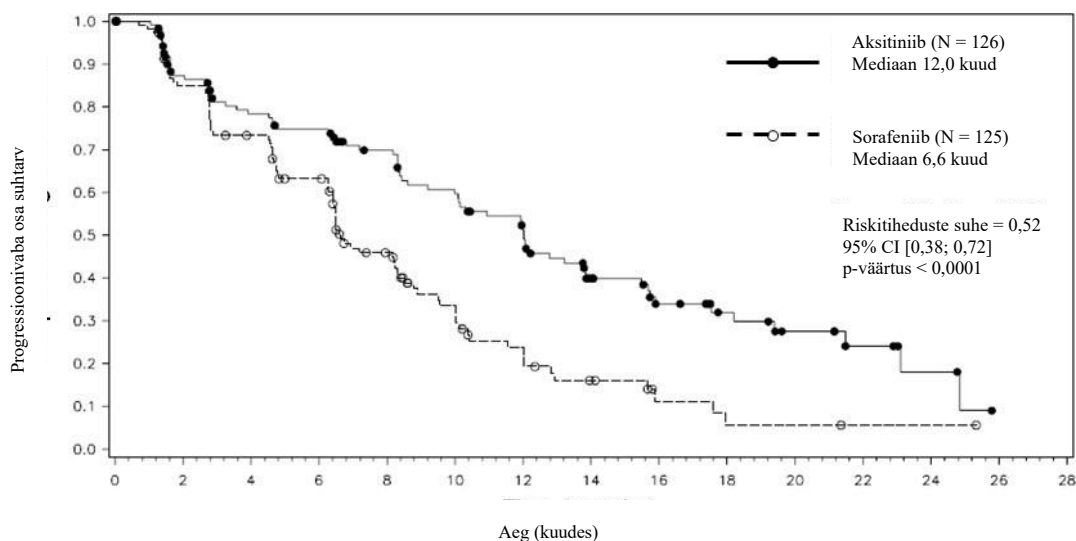
Joonis 1. Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver üldise populatsiooni sõltumatu hindamise järgi



Joonis 2. Varasema sunitiniibravi alarühma Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver sõltumatu hindamise järgi



Joonis 3. Varasema tsütokiinravi alarühma Kaplani-Meieri progressioonivaba elumuse kõver sõltumatu hindamise järgi



Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada aksitiniibiga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta neeru- või neeruvaagna kartsinoomi (välja arvatud nefroblastoom, nefroblastomatoos, selgerakuline sarkoom, mesoblastiline nefroom ja neeru rabdoidtuumor) puhul (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aksitiniibi suukaudse manustamise järel on keskmine absoluutne biosaadavus 58% võrreldes veenisisesega manustamisega. Aksitiniibi poolestusaeg plasmas on 2,5...6,1 tundi. Aksitiniibi 5 mg annuse manustamine kaks korda ööpäevas tõi kaasa kahekordse akumul eerumise võrreldes ühekordse annusega. Arvestades aksitiniibi lühikest poolestusaega saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 2...3 päevaga algannuse manustamisest.

Imendumine ja jaotumine

Aksitiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 4 tunniga aksitiniibi suukaudse manustamise järel, mediaanne T_{max} vahemikus 2,5...4,1 tundi. Aksitiniibi manustamisel koos keskmiselt rasvase toiduga oli tulemuseks 10% väiksem plasmakontsentratsioon kui tühja kõhuga

manustamisel. Manustamine koos suure rasvasisalduse ja kaloririkka toiduga oli tulemuseks 19% väiksem plasmakontsentratsioon. Aksitiniibi võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

Keskmine C_{max} ja AUC suurenesid proportsionaalselt aksitiniibi annusega vahemikus 5...10 mg. *In vitro* aksitiniibi seondumine inimese plasmavalkudega on > 99% eelistusega albumiiniga ja mõõdukas α 1-happelise glükoproteiiniga. Täiskõhuga manustamisel 5 mg 2 korda ööpäevas olid geomeetriline keskmine C_{max} ja 24 tunni AUC kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel vastavalt 27,8 ng/ml ja 265 ng/h/ml. Geomeetriline keskmine kliirens ja näiline jaotusruumala vastavalt 38 l/h ja 160 l.

Biotransformatsioon ja eritumine

Aksitiniibi metaboliseeritakse peamiselt maksas CYP3A4/5 ning vähemal määral CYP1A2, CYP2C19 ja UGT1A1 poolt.

5 mg suukaudse aksitiniibi radioaktiivse annuse manustamise järel tuvastati 30...60% radioaktiivsusest roojas ja 23% uriinis. 12% manustatud annusest (muutumatul kujul) oli peamine tuvastatud komponent roojas. Muutumatul kujul aksitiniibi uriinis ei tuvastatud; karboksüülhappe ja sulfoksiidi metaboliidid moodustasid uriinis suurema osa radioaktiivsusest. Plasmas moodustasid peamise radioaktiivse komponendi N-glükuroniidi metaboliidid (50% ringlevast radioaktiivsusest) ning muutumatu aksitiniibi ja sulfoksiidi metaboliidid moodustasid ligikaudu 20% ringlevast radioaktiivsusest.

Sulfoksiidi ja N-glükuroniidi metaboliidid omavad *in vitro* ligikaudu 400 ja 8000 korda väiksemat toimet VEGFR-2 suhtes kui aksitiniib.

Patsientide erirühmad.

Eakad, sugu ja rass

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs kaugelearenenud kasvaja (sealhulgas kaugelearenenud neerurakk-kartsinoom) patsientidel ja tervetel vabatahtlikel näitas, et vanusel, sool, kehakaalul, rassil, neerufunktsioonil, UGT1A1 ega CYP2C19 genotüübil ei ole kliiniliselt olulist mõju.

Lapsed

Aksitiniibi ei ole uuritud alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Maksakahjustus

In vitro ja *in vivo* andmed viitavad, et aksitiniibi metaboliseeritakse peamiselt maksas.

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega oli aksitiniibi plasmakontsentratsioon üksikannuse manustamisel kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) patsientidel sarnane ja mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) patsientidel ligikaudu kaks korda suurem. Aksitiniibi ei ole uuritud raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel ja seetõttu ei tohi seda selles patsientiderühmas kasutada (vt lõik 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“).

Neerukahjustus

Aksitiniib ei ole muutumatul kujul uriinis tuvastatav.

Aksitiniibi ei ole neerukahjustusega patsientidel uuritud. Neerurakk-kartsinoomiga patsientide aksitiniibravi kliinilistes uuringutes jäid uuringust välja need patsiendid, kelle seerumi kreatiniinisaldus oli 1,5 korda suurem kui ULN või arvutuslik kreatiniini kliirens <60 ml/min. Populatsiooni farmakokineetilised uuringud näitasid, et aksitiniibi kliirens ei olnud neerukahjustusega patsientidel muutunud ja aksitiniibi annuse kohandamine ei ole vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Peamised toksilisuse leiud hiirtel ja koertel 9 kuu korduvannuse manustamise järel olid seotud seedetrakti, vereloome, reproduktiivsüsteemi, skeletisüsteemi ja hammastega, kusjuures täheldatava kahjuliku toimet annus (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) on ligikaudu samaväärne või väiksem, kui on eeldatav plasmatase (AUC) inimestel soovitusliku kliinilise algannuse korral.

Kartsinogeensus

Aksitiniibiga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud.

Genotoksilisus

Aksitiniib ei olnud tavapärastes *in vitro* uuringutes mutageenne ega klastogeenne. Märgatav suurenemine polüploidisuses oli täheldatav *in vitro* kontsentratsiooni > 0,22 mikrogrammi/ml juures. Väiketuumaliste polükromaatiliste erütrotsüütide arvu suurenemist *in vivo* täheldati kahjuliku toimet annuse (NOAEL) puhul, mis ületas 69 korda inimesel eeldatava plasmakontsentratsiooni. Genotoksilisuse leide ei loeta inimestel kasutatavate annuste puhul kliiniliselt olulisteks.

Reproduktsoonitoksilisus

Aksitiniibiga seotud leiud munandites ja munandimanustes hõlmasid muuhulgas organite vähenenud kaalu, atroofiat või degeneratsiooni, suguvõimeliste rakkude vähenemist, hüpospermiat või ebanormaalselt seemnerakkude kuju ning vähenenud spermatoosidide tihedust ja arvu. Need tulemused olid täheldatavad hiirtel 12-kordse inimesele sobiva annuse juures ja koertel väiksema annuse juures kui inimesele manustatav annus. 57-kordse inimestel kasutatava annuse juures ei esinenud hiirtel toimet paaritumisele ega fertiilsusele. Tulemused emastel loomadel näitasid hilinevat seksuaalset küpsust, vähenenud või puuduvat kollakeha, emaka kaalu vähenemist ja emaka atroofiat inimestele sobivatele annustele lähedaste annuste juures. Vähenenud fertiilsust ja loote elulemust täheldati emastel hiirtel kõikide annuste juures, ka väikseima 10-kordse inimestel kasutatava annuse juures.

Tiined hiired, kellele manustati aksitiniibi inimesele sobivate annustega sarnastes annustes, näitasid suulaelõhe ja skeletimuutuste tekkeriski suurenemist, sealhulgas hilinevat luustumist. Perinataalse ja postnataalse arengutoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Toksilisus noorloomadel

Kui hiirtele ja koertele manustati ligikaudu 6-kordne inimestel kasutatav aksitiniibi annus vähemalt 1 kuu jooksul, täheldati pöörduvat kasvuplaadi düsplaasiat. Osaliselt pöörduvat hambakaariest täheldati nendel hiirtel, kellele manustati rohkem kui 1 kuu jooksul inimestele eeldatavalt sobiva annusega sarnast annust. Noorloomadel ei ole teisi lastel tekkida võivaid toksilisi toimeid uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoos

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Hüdroksüpropüültselluloos (300...600 mPa*s)

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Talk

Magneesiumstearaat (E 470b)

Tableti kate

Hüpromelloos 2910 (15 mPa*s) (E464)

Laktoosmonohüdraat

Titaandioksiid (E171)

Triatsetiin

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blisterpakend: 3 aastat

Pudel: 2 aastat

Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 1 mg – 45 päeva ning 3 mg ja 5 mg – 30 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

OPA/Alumiinium/PVC/Alumiiniumblister:

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

HDPE pudel:

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Axitinib Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tablett

OPA/Alumiinium/PVC/Alumiiniumblister, milles on 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti või 28 x 1 või 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

HDPE pudel silikageelist kuivatusaine ja polüpropüleenist lastekindla korgiga, sisaldab 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Axitinib Accord 3 mg õhukese polümeerikattega tablett

OPA/Alumiinium/PVC/Alumiiniumblister, milles on 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti või 28 x 1 või 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

HDPE pudel silikageelist kuivatusaine ja polüpropüleenist lastekindla korgiga, sisaldab 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Axitinib Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tablett

OPA/Alumiinium/PVC/Alumiiniumblister, milles on 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti või 28 x 1 või 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

HDPE pudel silikageelist kuivatusaine ja polüpropüleenist lastekindla korgiga, sisaldab 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/24/1847/001 28 tabletti
EU/1/24/1847/002 28 x 1 tabletti (üheannuseline)
EU/1/24/1847/003 56 tabletti
EU/1/24/1847/004 56 x 1 tabletti (üheannuseline)
EU/1/24/1847/005 180 tabletti (pudel)

3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/24/1847/006 28 tabletti
EU/1/24/1847/007 28 x 1 tabletti (üheannuseline)
EU/1/24/1847/008 56 tabletti
EU/1/24/1847/009 56 x 1 tabletti (üheannuseline)
EU/1/24/1847/010 60 tabletti (pudel)

5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/24/1847/011 28 tabletti
EU/1/24/1847/012 28 x 1 tabletti (üheannuseline)
EU/1/24/1847/013 56 tabletti
EU/1/24/1847/014 56 x 1 tabletti (üheannuseline)
EU/1/24/1847/015 60 tabletti (pudel)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19 september 2024.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 1 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axitinib Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
axitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg aksitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
28 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Axitinib Accord 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 1 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axitinib Accord 1 mg tabletid
axitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
1 mg ÜHEANNUSELINE BLISTERPAKEND (28 x 1 TABLETTI, 56 x 1 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axitinib Accord 1 mg tabletid
axitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1 mg HDPE PUDELI KARP JA SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axitinib Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
axitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg aksitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

Pärast pudeli esmast avamist: kasutada ära 45 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1847/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Axitinib Accord 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 3 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axitinib Accord 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
axitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg aksitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
28 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Axitinib Accord 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 3 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axitinib Accord 3 mg tabletid
axitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
3 mg ÜHEANNUSELINE BLISTERPAKEND (28 x 1 TABLETTI, 56 x 1 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axitinib Accord 3 mg tabletid
axitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

3 mg HDPE PUDELI KARP JA SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axitinib Accord 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
axitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg aksitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast pudeli esmast avamist: kasutada ära 30 päeva jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1847/010

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Axitinib Accord 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP 5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axitinib Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
axitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg aksitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
28 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Axitinib Accord 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER 5 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axitinib Accord 5 mg tabletid
axitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
5 mg ÜHEANNUSELINE BLISTERPAKEND (28 x 1 TABLETTI, 56 x 1 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axitinib Accord 5 mg tabletid
axitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

5 mg HDPE PUDELI KARP JA SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axitinib Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
axitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg aksitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast pudeli esmast avamist: kasutada ära 30 päeva jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1847/015

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Axitinib Accord 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Axitinib Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid Axitinib Accord 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid Axitinib Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid aksitiniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Axitinib Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Axitinib Accord'i võtmist
3. Kuidas Axitinib Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Axitinib Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Axitinib Accord ja milleks seda kasutatakse

Axitinib Accord sisaldab toimeainena aksitiniibi. Aksitiniib vähendab kasvaja verevarustust ja aeglustab tuumori arengut.

Axitinib Accord on näidustatud kaugelearenenud neeruvähi (kaugelearenenud neerurakk-kartsinoom) raviks täiskasvanutel, kui teised ravimid (sunitiniib või tsütokiin) enam ei takista kasvaja arengut.

Kui teil tekib küsimusi selle ravimi toime või selle ravimi määramise kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Axitinib Accord'i võtmist

Axitinib Accord'i ei tohi võtta,

- kui olete aksitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et te võite olla allergiline, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Axitinib Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- **kui teil on kõrge vererõhk.**
Axitinib Accord võib tõsta teie vererõhku. On oluline, et teie vererõhku kontrollitakse enne selle ravimi võtmist ja korrapäraselt ravi ajal. Kui teil on kõrge vererõhk (hüpertensioon), võidakse teile määrata vererõhku alandavaid ravimeid. Teie arst peab olema enne ja ravi ajal Axitinib Accord'iga veendunud, et teie vererõhk on kontrolli all.
- **kui teil on kilpnäärme probleemid.**
Axitinib Accord võib põhjustada kilpnäärme probleeme. Rääkige oma arstile, kui te väsite kiiremini, olete rohkem külmakartlikum kui teised inimesed või kui teie hääl muutub selle

ravimi võtmise ajal madalamaks. On oluline, et teie kilpnäärmefunktsioone kontrollitakse enne Axitinib Accord'i võtmist ja korrapäraselt ravi ajal. Kui teie kilpnääre ei tooda enne ravi või ravi ajal selle ravimiga piisavalt kilpnäärme hormone, tuleb teile määrata hormoonasendusravi.

- **kui teil on hiljuti esinenud probleeme verehüüvetega veenides ja arterites (veresoonte liigid), sealhulgas insult, südamelihaseinfarkt, emboolia või tromboos.**
Otsige erakorralist abi ja rääkige oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal selle ravimiga sellised sümptomid nagu valu või rõhumistunne rinnus, valu kätes, kaelas või lõuas, õhupuudus, ühe kehapoole tuimus või nõrkus, raskused rääkimisel, peavalu, nägemise muutused või pearinglus.
- **kui teil esineb veritsusprobleeme.**
Axitinib Accord võib suurendada verejooksu tõenäosust. Teatage oma arstile, kui teil esineb veritsust, verikõha või verirõga ajal, kui teid ravitakse selle ravimiga.
- **kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresoone sein laienemine ja nõrgenemine) või veresoone sein rebend.**
- **kui teil ravi ajal selle ravimiga tekib tugev kõhuvalu või selline kõhuvalu, mis ei möödu.**
Axitinib Accord võib suurendada maos või sooles augu või fistuli (ebanormaalne torusarnane läbipääs ühest kehaõõnest teise või nahas) tekkimise ohtu.
Rääkige oma arstile, kui ravi ajal selle ravimiga tekib teil tugev kõhuvalu.
- **kui teile tehakse operatsiooni või kui teil on paranemata haav.**
Arst peab ravi Axitinib Accord'iga katkestama vähemalt 24 tundi enne operatsiooni, sest see võib mõjutada haava paranemist. Ravi selle ravimiga tuleb alustada uuesti siis, kui haav on piisavalt paranenud.
- **kui ravi ajal selle ravimiga tekivad teil sellised sümptomid nagu peavalu, segasus, krambihood või muutused nägemises koos vererõhu tõusuga või ilma.**
Otsige kohe erakorralist abi ja rääkige oma arstiga. See võib olla harva esinev neuroloogiline kõrvaltoime - pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom.
- **kui teil on maksaprobleemid.**
Teie arst teeb maksafunktsioonide kontrollimiseks vereanalüüse enne ravi ja ravi ajal Axitinib Accord'iga.
- **kui ravi ajal selle ravimiga tekivad teil sellised sümptomid nagu ülemäärane väsimus, kõhu, jalgade või pahklude paistetused, õhupuudus või täitunud kaelaveenid.**
Axitinib Accord võib suurendada südamepuudulikkuse juhtude tekkeriski. Teie arst peab südamepuudulikkuse nähtusid või sümptomeid aksitiinibravi kestel perioodiliselt jälgima.

Lapsed ja noorukid

Axitinib Accord'i ei soovitata alla 18-aastastele. Seda ravimit ei ole lastel ja noorukitel uuritud.

Muud ravimid ja Axitinib Accord

Mõned ravimid võivad Axitinib Accord'i mõjutada või vastupidi. Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas käsimüügiravimid, vitamiinid ja taimsed preparaadid. Selles infolehes loetletud ravimid ei pruugi olla ainsad, mis võivad Axitinib Accord'iga koostoimet omada.

Järgnevad ravimid võivad suurendada Axitinib Accord'i kõrvaltoimete esinemist:

- ketokonasool või itrakonasool, kasutatakse seennakkuste raviks;
- klaritromütsiin, erütromütsiin või telitromütsiin – antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks;

- atasanaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir või sakvinaviir, kasutatakse HIV nakkuse/AIDSi raviks;
- nefasodoon, kasutatakse depressiooni raviks.

Järgnevad ravimid võivad vähendada Axitinib Accord'i efektiivsust:

- rifampitsiin, rifabutiin või rifapentiin, kasutatakse tuberkuloosi raviks;
- deksametasoon – steroidne ravim, mida määratakse erinevate seisundite, sealhulgas tõsise haigestumise raviks;
- fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal – antiepileptikumid, mida kasutatakse krampide ja krambihooegade peatamiseks;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) – taimne ravim depressiooni raviks.

Axitinib Accord'i ravi ajal **ei tohi** neid ravimeid võtta. Kui te võtate neist mõnda, rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Teie arst võib muuta nende ravimite või Axitinib Accord'i annust või määrata teile mõne teise ravimi.

Axitinib Accord võib suurendada astma või teiste kopsuhaiguste raviks kasutatava teofüllüüni kõrvaltoimete esinemist.

Axitinib Accord koos toidu ja joogiga

Ärge võtke seda ravimit koos greibi või greibimahlaga, sest võib suurened kõrvaltoimete oht.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Axitinib Accord võib kahjustada sündimata last või rinnaga toidetavat imikut.
- Ärge kasutage seda ravimit raseduse ajal. Rääkige oma arstile, kui te olete rase või kavatsete rasestuda.
- Kasutage ravi ajal Axitinib Accord'iga ja kuni 1 nädal pärast viimase annuse võtmist usaldusväärset rasestumisvastast vahendit.
- Ärge imetage Axitinib Accord'i ravi ajal last. Kui te toidate last rinnaga, võib teie arst keelata imetamise või soovitada lõpetada ravi Axitinib Accord'iga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib ravi ajal Axitinib Accord'iga pearinglus ja/või tunnete väsimust, olge autojuhtimisel või masinatega töötamisel ettevaatlik.

Axitinib Accord sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Axitinib Accord sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Axitinib Accord'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on 5 mg kaks korda ööpäevas. Teie arst võib hiljem annust suurendada või vähendada selle järgi, kuidas te talute ravi Axitinib Accord'iga. 7 mg annuse suurendamiseks on saadaval teised preparaadid.

Neelake tabletid tervelt koos veega, toidust sõltumatult. Võtke Axitinib Accord'i annuseid ligikaudu 12-tunniste vahedega.

Kui te võtate Axitinib Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju tablette või suurema annuse kui vaja, võtke ühendust oma arstiga. Võimaluse korral näidake arstile pakendit või seda infolehte. Te võite vajada meditsiinilist jälgimist.

Kui te unustate Axitinib Accord'i võtta

Võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate Axitinib Accord'i võtmise ajal

Kui te oksendate, ärge võtke lisaannust. Järgmine määratud annus tuleb võtta tavapärasel ajal.

Kui te lõpetate Axitinib Accord'i võtmise

Kui te ei saa seda ravimit võtta, nagu arst teile määras, või kui te arvate, et te ei vaja seda enam, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest (vt ka lõik 2 „Mida on vaja teada enne Axitinib Accord'i võtmist”).

- **Südamepuudulikkuse juhud.** Teatage oma arstile, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu ülemäärane väsimus, kõhu, jalgade või pahklude paistetus, õhupuudus või täitunud kaelaveenid.
- **Verehüübed veenides ja arterites (veresoonte liigid), sealhulgas insult, südamelihaseinfarkt, emboolia või tromboos.** Otsige erakorralist abi ja rääkige oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal selle ravimiga sellised sümptomid nagu valu või rõhumistunne rinnus, valu kätes, seljas, kaelas või lõuas, õhupuudus, ühe kehapoole tuimus või nõrkus, raskused rääkimisel, peavalu, nägemise muutused või pearinglus.
- **Veritsus.** Teatage viivitamata oma arstile, kui teil esineb Axitinib Accord-ravi ajal mõni neist sümptomitest või raske veritsusprobleem: must tõrvjas roe, verikõha või verirõga või vaimse seisundi muutus.
- **Perforatsioon maos või sooles või fistul (ebanormaalne torusarnane läbipääs ühest kehaõõnest teise või nahas).** Rääkige oma arstile, kui teil on tõsine kõhuvalu.

- **Tõsine vererõhu tõus (hüpertensiivne kriis).** Rääkige oma arstile, kui teil on väga kõrge vererõhk, tõsine pea- või rinnavalgu.
- **Pöörduv ajuturse (pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom).** Otsige erakorralist abi ja rääkige oma arstile, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu peavalu, segasus, krambihood või muutused nägemises, millega võib kaasneda kõrge vererõhk.

Teised Axitinib Accord'i kõrvaltoimed võivad olla:

Väga sage: (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- kõrge vererõhk või vererõhu tõus;
- kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, seedehäired, suu, keele või kõri valulikkus, kõhukinnisus;
- õhupuudus, kõha, hääle kähedus;
- energiapuudus, nõrkus- või väsimustunne;
- kilpnäärme alatalitus (võib kajastuda teie vereanalüüsides);
- punetus ja paistetus peopesadel ja jalataldadel (käe-jala sündroom), nahalööve, nahakuivus;
- liigesevalu, valu kätes või jalgades;
- söögiisu kaotus;
- valk uriinis (võib kajastuda teie uriinianalüüsides);
- kehakaalu langus;
- peavalu, maitsetundlikkuse muutus või kadumine.

Sage: (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- dehüdratsioon (kehavedelike kadu);
- neerupuudulikkus;
- kõhupuhitus (gaasid kõhus), hemorroidid, igemete veritsus, päraku veritsus, põletus- või kõrvetustunne suus;
- kilpnäärme ületalitus (võib kajastuda teie vereanalüüsides);
- kurgu- või rinnavalgu ja kurgu ärritus;
- lihasevalu;
- ninaverejooks;
- naha sügelemine, -punetus, juustekadu;
- helin/hääl kõrvus (*tinnitus*);
- vere punaliblede arvu vähenemine (võib kajastuda teie vereanalüüsides);
- trombotsüütide (hüübida aitavate rakkude) arvu vähenemine (võib kajastuda teie vereanalüüsides);
- vere punaliblede esinemine uriinis (võib kajastuda teie uriinianalüüsides);
- muutused erinevate vere kemikaalide/ensüümide tasemetes (võivad kajastuda teie vereanalüüsides);
- vere punaliblede arvu suurenemine (võib kajastuda teie vereanalüüsides);
- kõhu, jalgade või pahklude paistetus, täitunud kaelaveenid, ülemäärane väsimus, õhupuudus (südamepuudulikkuse nähud);
- fistul (ebanormaalne torusarnane läbipääs ühest kehaõõnest teise või nahale);
- pearinglus;
- sapipõiepõletik.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- vere valgeliblede arvu vähenemine (võib kajastuda teie vereanalüüsides).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- veresoone seinale laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneürüsmid ja arteridissektsioonid).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Axitinib Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

OPA/Alumiinium/PVC/Alumiiniumblister:
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

HDPE pudel:
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.

Pudeli pakend:
pärast pudeli esmast avamist:
1 mg: kasutada ära 45 päeva jooksul.
3 mg ja 5 mg: kasutada ära 30 päeva jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Axitinib Accord sisaldab

- Toimeaine on aksitiniib. Axitinib Accord'i õhukese polümeerikattega tabletid on erinevate tugevustega.
Axitinib Accord 1 mg: üks tablett sisaldab 1 mg aksitiniibi.
Axitinib Accord 3 mg: üks tablett sisaldab 3 mg aksitiniibi.
Axitinib Accord 5 mg: üks tablett sisaldab 5 mg aksitiniibi.
- Teised koostisosad on laktoos, mikrokristalliline tselluloos (E460), kolloidne veevaba ränidioksiid, hüdroksüpropüülselluloos (300...600 mPa*s), naatriumkroskarmelloos E468), talk, magneesiumstearaat (E470b), hüpromelloos 2910 (15 mPa·s) (E464), laktoosmonohüdraat, titaandioksiid (E171), triatsetiin ja punane raudoksiid (E172) (vt lõik 2 „Axitinib Accord sisaldab laktoosi“).

Kuidas Axitinib Accord välja näeb ja pakendi sisu

Axitinib Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punast värvi, kapslikujulised kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „S14“ ja mille teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu $9,1 \pm 0,2$ mm x $4,6 \pm 0,2$ mm. Axitinib Accord 1 mg on saadaval pudelites, mis sisaldavad 180 tabletti ja blistrites, mis sisaldavad 14 tabletti. Iga blisterpakend sisaldab 28 või 56 tabletti või 28 x 1 või 56 x 1 tabletti üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Axitinib Accord 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punast värvi ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „S95“ ja mille teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu 5,3 ± 0,3 mm x 2,6 mm ± 0,3 mm. Axitinib Accord 3 mg on saadaval pudelites, mis sisaldavad 60 tabletti ja blistrites, mis sisaldavad 14 tabletti. Iga blisterpakend sisaldab 28 või 56 tabletti või 28 x 1 või 56 x 1 tabletti üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Axitinib Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punast värvi kolmnurkse kujuga kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „S15“ ja mille teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu 6,4 ± 0,3 mm x 6,3 mm ± 0,3 mm. Axitinib Accord 5 mg on saadaval pudelites, mis sisaldavad 60 tabletti ja blistrites, mis sisaldavad 14 tabletti. Iga blisterpakend sisaldab 28 või 56 tabletti või 28 x 1 või 56 x 1 tabletti üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten
Austria

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 0064

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.