

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Axitinib Accord 1 mg filmom obložene tablete
Axitinib Accord 3 mg filmom obložene tablete
Axitinib Accord 5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Axitinib Accord 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg aksitiniba.

Axitinib Accord 3 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg aksitiniba.

Axitinib Accord 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg aksitiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Axitinib Accord 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 54,2 mg laktoze.

Axitinib Accord 3 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 32,5 mg laktoze.

Axitinib Accord 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 54,2 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Axitinib Accord 1 mg filmom obložene tablete

Crvene, bikonveksne filmom obložene tablete u obliku modificirane kapsule s utisnutom oznakom „S14“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete su približno $9,1 \pm 0,2$ mm x $4,6 \pm 0,2$ mm.

Axitinib Accord 3 mg filmom obložene tablete

Crvene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „S95“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete su približno $5,3 \pm 0,3$ mm x $2,6 \pm 0,3$ mm.

Axitinib Accord 5 mg filmom obložene tablete

Crvene, trokutaste, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „S15“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete su približno $6,4 \pm 0,3$ mm x $6,3 \pm 0,3$ mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Axitinib Accord je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica (engl. *renal cell carcinoma*, RCC) nakon prethodnog neuspješnog liječenja sunitinibom ili citokinom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Axitinib Accord mora provoditi liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

Doziranje

Preporučena doza aksitiniba je 5 mg dvaput na dan.

Liječenje treba nastaviti sve dok se ne primijeti klinička korist ili dok ne nastupi neprihvatljiva toksičnost koja se ne može umanjiti popratnim lijekovima ili prilagođavanjem doze.

Ako bolesnik povrati ili propusti dozu lijeka, ne smije uzeti dodatnu dozu. Treba uzeti sljedeću propisanu dozu u uobičajeno vrijeme.

Prilagodbe doze

Preporučuje se povećanje ili smanjenje doze na temelju individualne sigurnosti i podnošljivosti.

Bolesnicima koji podnose početnu dozu aksitiniba od 5 mg dvaput na dan bez nuspojava > 2. stupnja (tj. bez teških nuspojava prema verziji 3.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje [engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE]) tijekom dva uzastopna tjedna, doza se može povećati na 7 mg dvaput na dan ako im krvni tlak nije > 150/90 mmHg ili se ne liječe antihipertenzivima. Nakon toga se, prema istim kriterijima, bolesnicima koji podnose dozu aksitiniba od 7 mg dvaput na dan doza može povećati do najviše 10 mg dvaput na dan. Za povećanu dozu od 7 mg dostupni su drugi lijekovi.

Zbrinjavanje nekih nuspojava može zahtijevati privremen ili trajan prekid primjene i/ili smanjenje doze aksitiniba (vidjeti dio 4.4). Kada je potrebno smanjenje doze, doza aksitiniba se može smanjiti na 3 mg dvaput na dan te zatim na 2 mg dvaput na dan.

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob, rasu, spol ili tjelesnu težinu bolesnika.

Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4/5

Istodobna primjena aksitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4/5 može povećati koncentracije aksitiniba u plazmi (vidjeti dio 4.5). Preporučuje se odabrati drugi popratni lijek koji nema ili ima neznatan potencijal za inhibiciju CYP3A4/5.

Iako nije ispitivana prilagodba doze aksitiniba u bolesnika koji primaju snažne inhibitore CYP3A4/5, ako se mora istodobno primijeniti snažan inhibitor CYP3A4/5, preporučuje se smanjiti dozu aksitiniba na približno polovicu (npr. početnu dozu treba smanjiti s 5 mg dvaput na dan na 2 mg dvaput na dan). Zbrinjavanje nekih nuspojava može zahtijevati privremen ili trajan prekid primjene aksitiniba (vidjeti dio 4.4). Prekine li se istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A4/5, treba razmotriti povratak na dozu aksitiniba koja se primjenjivala prije uvođenja tog snažnog inhibitora (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A4/5

Istodobna primjena aksitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4/5 može smanjiti koncentracije aksitiniba u plazmi (vidjeti dio 4.5). Preporučuje se odabrati drugi popratni lijek koji nema ili ima neznatan potencijal za indukciju CYP3A4/5.

Iako nije ispitivana prilagodba doze aksitiniba u bolesnika koji primaju snažne induktore CYP3A4/5, ako se mora istodobno primijeniti snažan induktor CYP3A4/5, preporučuje se postupno povećavati dozu aksitiniba. Zabilježeno je da maksimalna indukcija nastupa u roku od tjedan dana liječenja visokom dozom jakih induktora CYP3A4/5. Ako se doza aksitiniba poveća, bolesnika treba pomno nadzirati zbog moguće toksičnosti. Zbrinjavanje nekih nuspojava može zahtijevati privremen ili trajan prekid primjene i/ili smanjenje doze aksitiniba (vidjeti dio 4.4). Prekine li se istodobna primjena snažnog induktora CYP3A4/5, dozu aksitiniba treba odmah vratiti na onu koja se primjenjivala prije uvođenja tog snažnog induktora (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2). Nema nikakvih podataka o liječenju aksitinibom u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kada se aksitinib primjenjuje u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A). Preporučuje se sniženje doze aksitiniba kada se primjenjuje u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) (npr. početnu dozu treba smanjiti s 5 mg dvaput na dan na 2 mg dvaput na dan). Aksitinib nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) i ne smije se primjenjivati u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Axitinib Accord u djece i adolescenata < 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Aksitinib je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete treba uzimati peroralno dvaput na dan u razmaku od približno 12 sati, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Treba ih progutati cijele uz čašu vode.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aksitinib ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije početka te povremeno tijekom liječenja aksitinibom treba nadzirati određene sigurnosne rizike koji su opisani u nastavku.

Događaji zatajenja srca

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba u liječenju bolesnika s RCC-om prijavljeni su događaji zatajenja srca (uključujući zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kardiopulmonalno zatajenje, poremećaj funkcije lijeve klijetke, smanjenje ejekcijske frakcije i zatajenje desne klijetke) (vidjeti dio 4.8).

Znakove ili simptome zatajenja srca mora se povremeno pratiti tijekom liječenja aksitinibom. Zbrinjavanje događaja zatajenja srca može zahtijevati privremen ili trajan prekid primjene i/ili smanjenje doze aksitiniba.

Hipertenzija

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba u liječenju bolesnika s RCC-om hipertenzija je prijavljena vrlo često (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom kliničkom ispitivanju medijan vremena nastupa hipertenzije (sistolički krvni tlak > 150 mmHg ili dijastolički krvni tlak > 100 mmHg) bio je u prvih mjesec dana od početka liječenja aksitinibom, a povišenje krvnog tlaka uočeno je već 4 dana nakon početka liječenja.

Krvni tlak treba biti dobro reguliran prije uvođenja liječenja aksitinibom. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće hipertenzije i prema potrebi liječiti standardnom antihipertenzivnom terapijom. U slučaju održanja hipertenzije unatoč primjeni antihipertenziva treba smanjiti dozu aksitiniba. U

bolesnika u kojih se razvije teška hipertenzija treba privremeno prekinuti primjenu aksitiniba i ponovno ga uvesti u nižoj dozi kad bolesnik postane normotenzivan. Kod privremenog prekida liječenja aksitinibom bolesnike koji uzimaju antihipertenzive treba nadzirati zbog moguće hipotenzije (vidjeti dio 4.2).

U slučaju teške ili perzistentne arterijske hipertenzije i simptoma koji upućuju na sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (vidjeti u daljnjem tekstu) treba razmotriti dijagnostičko snimanje mozga magnetskom rezonancijom.

Poremećaj funkcije štitnjače

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba u liječenju bolesnika s RCC-om prijavljeni su hipotireoza i, u manjoj mjeri, hipertireoza (vidjeti dio 4.8).

Treba kontrolirati funkciju štitnjače prije početka i povremeno tijekom liječenja aksitinibom. Hipotireozu odnosno hipertireozu treba liječiti sukladno standardnoj medicinskoj praksi kako bi se održala eutireoza.

Arterijski embolijski i trombotski događaji

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljeni su arterijski embolijski i trombotski događaji (uključujući prolaznu ishemijsku ataku, infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult i okluziju mrežnične arterije) (vidjeti dio 4.8).

Aksitinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su pod rizikom za te događaje ili ih imaju u anamnezi. Aksitinib nije ispitivan u bolesnika koji su u prethodnih 12 mjeseci imali neki arterijski embolijski ili trombotski događaj.

Venski embolijski i trombotski događaji

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljeni su venski embolijski i trombotski događaji (uključujući plućnu emboliju, duboku vensku trombozu i okluziju/trombozu mrežnične vene) (vidjeti dio 4.8).

Aksitinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su pod rizikom za te događaje ili ih imaju u anamnezi. Aksitinib nije ispitivan u bolesnika koji su u prethodnih 6 mjeseci imali neki venski embolijski ili trombotski događaj.

Povišene razine hemoglobina i hematokrita

Tijekom liječenja aksitinibom može doći do povišenja razine hemoglobina ili hematokrita, što upućuje na povećanu masu eritrocita (vidjeti dio 4.8, policitemija). Povećanje mase eritrocita može povećati rizik od embolijskih i trombotskih događaja.

Treba kontrolirati razinu hemoglobina i hematokrita prije početka i povremeno tijekom liječenja aksitinibom. Ako se hemoglobin ili hematokrit povise iznad normalne razine, bolesnika treba liječiti sukladno standardnoj medicinskoj praksi kako bi se vrijednosti hemoglobina odnosno hematokrita snizile na prihvatljivu razinu.

Krvarenje

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljena su krvarenja (vidjeti dio 4.8).

Aksitinib nije ispitivan u bolesnika sa znakovima neliječenih metastaza u mozgu ili nedavnog aktivnog gastrointestinalnog krvarenja te se ne smije primjenjivati u tih bolesnika. Ako bilo kakvo krvarenje zahtijeva liječničku intervenciju, treba privremeno prekinuti primjenu aksitiniba.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije primjene lijeka Aksitinib Accord potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s faktorima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Gastrointestinalne perforacije i stvaranje fistula

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljene su gastrointestinalne perforacije i fistule (vidjeti dio 4.8).

Tijekom liječenja aksitinibom treba povremeno kontrolirati prisutnost eventualnih simptoma gastrointestinalne perforacije ili fistule.

Otežano cijeljenje rana

Nisu provedena formalna ispitivanja utjecaja aksitiniba na cijeljenje rana.

Liječenje aksitinibom treba prekinuti najmanje 24 sata prije predviđenog operativnog zahvata. Odluku o nastavku liječenja aksitinibom nakon operacije treba temeljiti na kliničkoj prosudbi odgovarajućeg cijeljenja rane.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljeni su slučajevi PRES-a (vidjeti dio 4.8).

PRES je neurološki poremećaj koji se može očitovati glavoboljom, napadajima, letargijom, konfuzijom, sljepoćom i drugim vidnim i neurološkim smetnjama. Može biti prisutna blaga do teška hipertenzija. Za potvrdu dijagnoze PRES-a potrebno je snimanje magnetskom rezonancijom. U bolesnika sa znakovima ili simptomima PRES-a treba privremeno prekinuti ili trajno obustaviti liječenje aksitinibom. Nije poznata sigurnost ponovnog uvođenja aksitiniba u bolesnika koji su prethodno imali PRES.

Proteinurija

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljena je proteinurija, uključujući i onu 3. i 4. stupnja težine (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se kontrola zbog moguće proteinurije prije početka i povremeno tijekom terapije aksitinibom. U bolesnika u kojih se razvije umjerena do teška proteinurija treba smanjiti dozu ili privremeno prekinuti liječenje aksitinibom (vidjeti dio 4.2). Liječenje aksitinibom potrebno je prekinuti ako u bolesnika dođe do nastanka nefrotskog sindroma.

Nuspojave povezane s funkcijom jetre

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u liječenju bolesnika s RCC-om prijavljene su jetrene nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave povezane s funkcijom jetre uključuju povišene razine alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i bilirubina u krvi (vidjeti dio 4.8). Nisu opažena istodobna povišenja ALT-a (> 3 puta iznad gornje granice normale [GGN]) i bilirubina (> 2 puta iznad GGN).

U kliničkom ispitivanju za utvrđivanje doze, istodobno povišenje ALT-a (12 puta iznad GGN) i bilirubina (2,3 puta iznad GGN), što se smatra hepatotoksičnošću izazvanom lijekovima, opaženo je u jednog bolesnika koji je primao aksitinib u početnoj dozi od 20 mg dvaput na dan (4 puta više od preporučene početne doze).

Treba kontrolirati rezultate testova funkcije jetre prije početka i povremeno tijekom liječenja aksitinibom.

Oštećenje funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba sistemska izloženost aksitinibu u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) bila je približno dvaput veća nego u ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Preporučuje se smanjiti dozu kad se aksitinib primjenjuje u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) (vidjeti dio 4.2).

Aksitinib nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) i ne smije se primjenjivati u toj populaciji.

Starije osobe (≥ 65 godina) i rasa

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima aksitiniba u liječenju bolesnika s RCC-om, 34 % bolesnika liječenih aksitinibom bilo je u dobi od ≥ 65 godina. Većina bolesnika bili su bijelci (77 %) ili azijati (21 %). Iako se ne može isključiti veća osjetljivost za razvoj neželjenih reakcija u nekih starijih bolesnika i bolesnika azijskog podrijetla, ukupno gledajući, nema velikih razlika u sigurnosti i djelotvornosti aksitiniba između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i mlađih, kao ni između bijelaca i bolesnika drugih rasa.

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob ili rasu bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pomoćne tvari

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci dobiveni *in vitro* pokazuju da se aksitinib metabolizira prvenstveno putem CYP3A4/5 te u manjoj mjeri putem CYP1A2, CYP2C19 i uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1.

Inhibitori CYP3A4/5

Ketokonazol, snažan inhibitor CYP3A4/5, primijenjen zdravim dobrovoljcima u dozi od 400 mg jedanput na dan tijekom 7 dana, povećao je srednju vrijednost područja ispod krivulje (engl. *area under curve*, AUC) 2 puta, a $C_{\max}$ 1,5 puta nakon jednokratne doze aksitiniba od 5 mg. Istodobna primjena aksitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4/5 (npr. ketokonazolom, itraconazolom, klaritromicinom, eritromicinom, ataznavirom, indinavirom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonaviro, sakvinavirom i telitromicinom) može povećati koncentracije aksitiniba u plazmi. I grejp može povećati koncentracije aksitiniba u plazmi. Preporučuje se odabrati popratni lijek koji nema ili ima neznatan potencijal za inhibiciju CYP3A4/5. Ako se istodobno mora primijeniti snažan inhibitor CYP3A4/5, preporučuje se prilagoditi dozu aksitiniba (vidjeti dio 4.2).

Inhibitori CYP1A2 i CYP2C19

CYP1A2 i CYP2C19 predstavljaju manje (< 10 %) putove metabolizma aksitiniba. Nije ispitivan utjecaj snažnih inhibitora tih izoenzima na farmakokinetiku aksitiniba. U bolesnika koji uzimaju snažne inhibitore tih izoenzima potreban je oprez zbog opasnosti od povećanja koncentracija aksitiniba u plazmi.

Induktori CYP3A4/5

Rifampicin, snažan induktor CYP3A4/5, primijenjen zdravim dobrovoljcima u dozi od 600 mg jedanput na dan tijekom 9 dana, smanjio je srednju vrijednost AUC-a aksitiniba nakon jednokratne doze od 5 mg za 79 %, a $C_{\max}$ za 71 %.

Istodobna primjena aksitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4/5 (npr. rifampicinom, deksametazonom, fenitoinom, karbamazepinom, rifabutinom, rifapentinom, fenobarbitalom i gospinom travom [*Hypericum perforatum*]) može smanjiti koncentracije aksitiniba u plazmi. Preporučuje se odabrati popratni lijek koji nema ili ima neznatan potencijal za indukciju CYP3A4/5. Ako se istodobno mora primijeniti snažan induktor CYP3A4/5, preporučuje se prilagoditi dozu aksitiniba (vidjeti dio 4.2).

In vitro ispitivanja inhibicije i indukcije CYP i UGT

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da u terapijskim koncentracijama u plazmi aksitinib ne inhibira CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ni UGT1A1.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da aksitinib može inhibirati CYP1A2. Stoga istodobna primjena aksitiniba sa supstratima CYP1A2 može rezultirati povećanjem plazmatskih koncentracija supstrata CYP1A2 (npr. teofilina).

Ispitivanja *in vitro* pokazala su i da aksitinib može inhibirati CYP2C8. Ipak, istodobna primjena aksitiniba s paklitakselom, poznatim supstratom CYP2C8, nije izazvala povećanje plazmatskih koncentracija paklitaksela u bolesnika s uznapredovalim rakom, što upućuje na izostanak inhibicije CYP2C8 u kliničkim uvjetima.

Ispitivanja *in vitro* na ljudskim hepatocitima također su pokazala da aksitinib ne inducira CYP1A1, CYP1A2 i CYP3A4/5. Stoga se ne očekuje da će istodobna primjena aksitiniba smanjiti plazmatske koncentracije supstrata CYP1A1, CYP1A2 i CYP3A4/5 *in vivo*.

In vitro ispitivanja s P-glikoproteinom

Ispitivanja *in vitro* ukazala su na to da aksitinib inhibira P-glikoprotein. Ipak, ne očekuje se da će aksitinib inhibirati P-glikoprotein pri terapijskim koncentracijama u plazmi. Stoga se ne očekuje da će istodobna primjena aksitiniba povećati plazmatske koncentracije digoksina ili drugih supstrata P-glikoproteina *in vivo*.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni aksitiniba u trudnica. S obzirom na svoja farmakološka svojstva, aksitinib može štetno djelovati na plod kad se primjenjuje u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i malformacije (vidjeti dio 5.3). Aksitinib se ne smije koristiti u trudnoći osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje ovim lijekom.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do tjedan dana nakon liječenja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se aksitinib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Aksitinib se ne smije uzimati za vrijeme dojenja.

Plodnost

Na temelju nekliničkih nalaza aksitinib može štetno djelovati na reproduktivnu funkciju i plodnost u ljudi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Aksitinib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja aksitinibom mogu osjetiti omaglicu i/ili umor.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

O sljedećim se rizicima, uključujući i odgovarajuće mjere koje treba poduzeti, detaljnije raspravlja u dijelu 4.4: događaji zatajenja srca, hipertenzija, poremećaj funkcije štitnjače, arterijski tromboembolijski događaji, venski tromboembolijski događaji, povišene razine hemoglobina i hematokrita, krvarenje, gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistule, otežano cijeljenje rana, PRES, proteinurija i povišene razine jetrenih enzima.

Najčešće ($\geq 20\%$) nuspojave opažene nakon liječenja aksitinibom bile su proljev, hipertenzija, umor, smanjenje teka, mučnina, smanjenje tjelesne težine, disfonija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (sindrom šaka-stopalo), krvarenje, hipotireoza, povraćanje, proteinurija, kašalj i konstipacija.

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 1 prikazane su nuspojave prijavljene u objedinjenom skupu podataka od 672 bolesnika koji su primali aksitinib u kliničkim ispitivanjima u liječenju bolesnika s RCC-om (vidjeti dio 5.1). Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet također su uključene u tablicu 1.

Nuspojave su popisane prema klasifikaciji organskih sustava, kategoriji učestalosti i stupnju ozbiljnosti.

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Dosadašnja baza podataka o sigurnosti aksitiniba je premala da bi se mogle prepoznati rijetke i vrlo rijetke nuspojave.

Kategorije učestalosti određene su na temelju apsolutne učestalosti u objedinjenim kliničkim ispitivanjima. Unutar svakog organskog sustava nuspojave jednake učestalosti navedene su u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave prijavljene u ispitivanjima RCC-a u bolesnika koji su primali aksitinib (N = 672)

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave ^a	Svi stupnjevi ^b %	3. stupanj ^b %	4. stupanj ^b %
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	anemija	6,3	1,2	0,4
		trombocitopenija	1,6	0,1	0
		policitemija ^c	1,5	0,1	0
	manje često	neutropenija	0,3	0,1	0
		leukopenija	0,4	0	0
Endokrini poremećaji	vrlo često	hipotireoza ^c	24,6	0,3	0
	često	hipertireoza ^c	1,6	0,1	0,1
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen tek	39,0	3,6	0,3
	često	dehidracija	6,7	3,1	0,3
		hiperkalijemija	2,7	1,2	0,1
		hiperkalcijemija	2,2	0,1	0,3
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja	16,2	0,7	0
		disgeuzija	11,5	0	0
	često	omaglica	9,1	0,6	0
	manje često	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ^c	0,3	0,1	0
Poremećaji uha i labirinta	često	tinitus	3,1	0	0
Srčani poremećaji	često	događaji zatajenja srca ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Krvožilni poremećaji	vrlo često	hipertenzija ^g	51,2	22,0	1,0
		krvarenje ^{c, d,h}	25,7	3,0	1,0
	često	venski embolijski i trombotički događaji ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2
	nepoznato	arterijski embolijski i trombotički događaji ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
		aneurizme i disekcije arterije ^d	-	-	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	dispneja ^d	17,1	3,6	0,6
		kašalj	20,4	0,6	0
		disfonija	32,7	0	0,1
	često	orofaringealna bol	7,4	0	0

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave ^a	Svi stupnjevi ^b %	3. stupanj ^b %	4. stupanj ^b %
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljevanje	55,4	10,1	0,1
		povraćanje	23,7	2,7	0,1
		mučnina	33,0	2,2	0,1
		bol u abdomenu	14,7	2,5	0,3
		konstipacija	20,2	1,0	0
		stomatitis	15,5	1,8	0
		dispepsija	11,2	0,1	0
	često	bol u gornjem dijelu abdomena	9,4	0,9	0
		flatulencija	4,5	0	0
		hemoroidi	3,3	0	0
		glosodinija	2,8	0	0
		gastrointestinalna perforacija i fistula ^{c,k}	1,9	0,9	0,3
Poremećaji jetre i žuči	često	hiperbilirubinemija	1,3	0,1	0,1
		kolecistitis ⁿ	1,0	0,6	0,1
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (sindrom šaka-stopalo)	32,1	7,6	0
		osip	14,3	0,1	0
		suha koža	10,1	0,1	0
	često	svrbež	6,0	0	0
		eritem	3,7	0	0
		alopecija	5,7	0	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija	17,7	1,9	0,3
		bol u ekstremitetima	14,1	1,0	0,3
	često	mialgija	8,2	0,6	0,1
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		proteinurija ^l	21,1	4,8	0,1
	često	zatajenje bubrega ^m	1,6	0,9	0,1
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	45,1	10,6	0,3
		astenija ^d	13,8	2,8	0,3
		upala sluznice	13,7	1,0	0
Pretrage	vrlo često	smanjena tjelesna težina	32,7	4,9	0
	često	povišena razina lipaze	3,7	0,7	0,7
		povišena razina alanin aminotransferaze	6,5	1,2	0
		povišena razina amilaze	3,4	0,6	0,4
		povišena razina aspartat aminotransferaze	6,1	1,0	0
		povišena razina alkalne fosfataze	4,8	0,3	0
		povišena razina kreatinina	5,7	0,4	0
		povišena razina hormona koji stimulira štitnjaču	7,9	0	0

^a nuspojave su nastale tijekom liječenja, učestalosti zbog bilo kojeg uzroka

^b Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak, verzija 3.0

^c vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“

^d prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom (5. stupanj)

^e uključujući leukoencefalopatiju

^f uključujući zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kardiopulmonalno zatajenje, smanjenje ejekcijske frakcije, poremećaj funkcije lijeve klijetke i zatajenje desne klijetke.

^g uključujući ubrzanu hipertenziju, povećani krvni tlak, hipertenziju i hipertenzivnu krizu.

^h uključujući produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, analno krvarenje, arterijsko krvarenje, prisutnost krvi u urinu, krvarenje središnjeg živčanog sustava, cerebralno krvarenje, produženo vrijeme koagulacije, konjuktivno krvarenje, kontuziju, krvavi proljev, disfunkcionalno krvarenje iz maternice, epistaksu, želučano krvarenje, krvarenje u probavnom sustavu, krvarenje gingive, hematomezu, hematohezijsku, smanjenu razinu hematokrita, hematom, hematuriju, smanjenu razinu hemoglobina, hemoptizu, krvarenje, krvarenje koronarne arterije, krvarenje u mokraćnom sustavu, hemoroidno krvarenje, hemostazu, povećanu sklonost nastanka modrica, povećani međunarodni normalizirani omjer, krvarenje u donjem dijelu probavnog sustava, melenu, petehije, faringealno krvarenje, produženo protrombinsko vrijeme, plućno krvarenje, purpuru, rektalno krvarenje, smanjen broj eritrocita, bubrežno krvarenje, skleralno krvarenje, skrotalnu hematomelu,

hematom slezene, krvarenje ispod noktiju, subarahnoidno krvarenje, krvarenje jezika, krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava i vaginalno krvarenje.

ⁱ uključujući Budd–Chiarijev sindrom, duboku vensku trombozu, trombozu vratne vene, vensku trombozu zdjelice, plućnu emboliju, okluziju mrežnične vene, trombozu mrežnične vene, trombozu vene subklavije, vensku trombozu i vensku trombozu uda.

^j uključujući akutni infarkt miokarda, emboliju, infarkt miokarda, okluziju mrežnične vene i prolazni ishemijski napad.

^k gastrointestinalna perforacija i fistula obuhvaćaju sljedeće preporučene pojmove: apsces trbuha, analni apsces, analna fistula, fistula, gastrointestinalno curenje anastomoze, gastrointestinalna perforacija, perforacija debelog crijeva, ezofagobronhalna fistula i peritonitis.

^l proteinurija obuhvaća sljedeće preporučene pojmove: protein u urinu, prisutnost proteina u urinu i proteinurija.

^m uključujući akutno zatajenje bubrega.

ⁿ kolecistitis uključuje akutni kolecistitis, kolecistitis, infektivni kolecistitis

Opis odabranih nuspojava

Događaji zatajenja srca (vidjeti dio 4.4)

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba (N = 359) u liječenju bolesnika s RCC-om prijavljeni su događaji zatajenja srca u 1,7 % bolesnika koji su primali aksitinib, uključujući zatajenje srca (0,6 %), kardiopulmonalno zatajenje (0,6 %), poremećaj funkcije lijeve klijetke (0,3 %) i zatajenje desne klijetke (0,3 %). Nuspojave zatajenja srca 4. stupnja prijavljene su u 0,6% bolesnika koji su primali aksitinib.

Smrtonosno zatajenje srca prijavljeno je u 0,6 % bolesnika koji su primali aksitinib.

U ispitivanjima aksitiniba u monoterapiji (N = 672) u liječenju bolesnika s RCC-om, događaji zatajenja srca (uključujući zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kardiopulmonalno zatajenje, poremećaj funkcije lijeve klijetke, smanjenje ejekcijske frakcije i zatajenje desne klijetke) prijavljeni su u 1,8 % bolesnika koji su primali aksitinib. Događaji zatajenja srca 3./4. stupnja prijavljeni su u 1,0 % bolesnika, a smrtonosni događaji zatajenja srca prijavljeni su u 0,3 % bolesnika koji su primali aksitinib.

Poremećaj funkcije štitnjače (vidjeti dio 4.4)

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u liječenju bolesnika s RCC-om hipotireoza je prijavljena u 20,9 %, a hipertireoza u 1,1 % bolesnika. Povišene razine hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) prijavljene su kao nuspojava u 5,3 % bolesnika koji su primali aksitinib. Tijekom rutinskih laboratorijskih kontrola primijećeno je da je među bolesnicima koji su prije liječenja imali TSH < $\mu\text{U/ml}$ došlo do povišenja razine TSH-a na $\geq 10 \mu\text{U/ml}$ u 32,2 % bolesnika koji su primali aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u liječenju bolesnika s RCC-om, hipotireoza je prijavljena u 24,6 % bolesnika koji su primali aksitinib. Hipertireoza je prijavljena u 1,6 % bolesnika koji su primali aksitinib.

Venski embolijski i trombotski događaji (vidjeti dio 4.4)

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u liječenju bolesnika s RCC-om venski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 3,9 % bolesnika koji su primali aksitinib, uključujući plućnu emboliju (2,2 %), okluziju/trombozu mrežnične vene (0,6 %) i duboku vensku trombozu (0,6 %).

Venski embolijski i trombotski događaji 3./4. stupnja prijavljeni su u 3,1 % bolesnika koji su primali aksitinib. Smrtonosna plućna embolija prijavljena je u jednog bolesnika (0,3 %) liječenog aksitinibom.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u liječenju bolesnika s RCC-om, venski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 2,8 % bolesnika koji su primali aksitinib. Venski embolijski i trombotski događaji 3. stupnja prijavljeni su u 0,9 % bolesnika. Venski embolijski i trombotski događaji 4. stupnja prijavljeni su u 1,2 % bolesnika. Smrtonosni venski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 0,1 % bolesnika koji su primali aksitinib.

Arterijski embolijski i trombotski događaji (vidjeti dio 4.4)

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u liječenju bolesnika s RCC-om, arterijske embolijske i trombotske nuspojave prijavljene su u 4,7 % bolesnika koji su primali aksitinib, uključujući infarkt miokarda (1,4 %), prolaznu ishemijsku ataku (0,8 %) i cerebrovaskularni inzult (0,6 %). Arterijski embolijski i trombotski događaji 3./4. stupnja prijavljeni su u 3,3 % bolesnika koji su primali aksitinib. Akutni infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult sa smrtnim ishodom prijavljen je u jednog bolesnika svaki (0,3 %). U ispitivanjima aksitiniba u monoterapiji (N = 850) arterijski embolijski i trombotski događaji (uključujući prolaznu ishemijsku ataku, infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult) prijavljeni su u 5,3 % bolesnika koji su primali aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u liječenju bolesnika s RCC-om, arterijski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 2,8 % bolesnika koji su primali aksitinib. Arterijski embolijski i trombotski događaji 3. stupnja prijavljeni su u 1,2 % bolesnika. Arterijski embolijski i trombotski događaji 4. stupnja prijavljeni su u 1,3 % bolesnika. Smrtonosni arterijski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 0,3 % bolesnika koji su primali aksitinib.

Policitemija (vidjeti „Povišene razine hemoglobina i hematokrita“ u dijelu 4.4)

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u liječenju bolesnika s RCC-om policitemija je prijavljena u 1,4 % bolesnika koji su primali aksitinib. Rutinskim laboratorijskim pretragama povišenje razine hemoglobina iznad GGN otkriveno je u 9,7 % bolesnika liječenih aksitinibom. U četiri klinička ispitivanja aksitiniba u liječenju bolesnika s RCC-om (N = 537) povišenje razine hemoglobina iznad GGN opaženo je u 13,6 % bolesnika koji su primali aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u liječenju bolesnika s RCC-om, policitemija je prijavljena u 1,5 % bolesnika koji su primali aksitinib.

Krvarenje (vidjeti dio 4.4)

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u liječenju bolesnika s RCC-om u koje nisu bili uključeni bolesnici s neliječnim metastazama u mozgu krvarenje kao nuspojava prijavljeno je u 21,4 % bolesnika koji su primali aksitinib. Krvarenja u bolesnika liječenih aksitinibom uključivala su epistaksu (7,8 %), hematuriju (3,6 %), hemoptizu (2,5 %), rektalno krvarenje (2,2 %), krvarenje gingive (1,1 %), krvarenje u želucu (0,6 %), krvarenje u mozgu (0,3 %) i krvarenje u donjem dijelu probavnog sustava (0,3 %). Epizode krvarenja $\geq$ 3. stupnja prijavljene su u 3,1 % bolesnika koji su primali aksitinib (uključujući krvarenja u mozgu, želucu, donjem dijelu probavnog sustava i hemoptizu). Smrtonosno krvarenje prijavljeno je u jednog bolesnika (0,3 %) liječenog aksitinibom (radilo se o želučanom krvarenju). U ispitivanjima aksitiniba u monoterapiji (N = 850) hemoptiza je prijavljena u 3,9 % bolesnika; hemoptiza $\geq$ 3. stupnja prijavljena je u 0,5 % bolesnika.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u liječenju bolesnika s RCC-om, krvarenja su prijavljena u 25,7 % bolesnika koji su primali aksitinib. Nuspojave krvarenja 3. stupnja prijavljene su u 3 % bolesnika. Nuspojave krvarenja 4. stupnja prijavljene su u 1 % bolesnika, a smrtonosno krvarenje prijavljeno je u 0,4 % bolesnika koji su primali aksitinib.

Gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistule (vidjeti dio 4.4)

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u liječenju bolesnika s RCC-om događaji tipa gastrointestinalne perforacije prijavljeni su u 1,7 % bolesnika koji su primali aksitinib, uključujući analnu fistulu (0,6 %), fistulu (0,3 %) i gastrointestinalnu perforaciju (0,3 %). U kliničkim ispitivanjima aksitiniba u monoterapiji (N = 850), događaji tipa gastrointestinalne perforacije

prijavljeni su u 1,9 % bolesnika, a smrtonosna perforacija u probavnom sustavu u jednog bolesnika (0,1 %).

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u liječenju bolesnika s RCC-om, gastrointestinalna perforacija i fistula prijavljeni su u 1,9 % bolesnika koji su primali aksitinib.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema specifične terapije za predoziranje aksitinibom.

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u liječenju bolesnika s RCC-om jedan je bolesnik nehotice primao dozu od 20 mg dvaput na dan tijekom 4 dana te je osjetio omaglicu (1. stupnja).

U kliničkom ispitivanju za utvrđivanje doze aksitiniba ispitanici koji su primali početne doze od 10 mg dvaput na dan ili 20 mg dvaput na dan iskusili su nuspojave koje uključuju hipertenziju, konvulzije povezane s hipertenzijom i smrtonosnu hemoptizu.

U slučaju sumnje na predoziranje treba prekinuti uzimanje aksitiniba i uvesti potpuno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EK01

Mehanizam djelovanja

Aksitinib je snažan i selektivan inhibitor tirozin kinaze receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGFR) VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. Ti su receptori uključeni u patološku angiogenezu, tumorski rast kao i metastatsko napredovanje raka. Pokazalo se da aksitinib snažno inhibira VEGF-om posredovanu proliferaciju i preživljenje endotelnih stanica. Aksitinib je inhibirao fosforilaciju VEGFR-2 u ksenotransplantacijskim modelima tumorskog krvožilnog sustava koje predstavlja cilj djelovanja *in vivo*, a u mnogim je eksperimentalnim modelima raka uzrokovao odgodu rasta, regresiju te inhibiciju metastaziranja tumora.

Utjecaj na QTc interval

U randomiziranom, dvosmjerno ukriženom kliničkom ispitivanju 35 zdravih ispitanika primilo je jednokratnu peroralnu dozu aksitiniba (5 mg), a da pritom tijekom 7 dana jesu ili nisu istodobno primali ketokonazol u dozi od 400 mg. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da gotovo dvostruko veća izloženost aksitiniba u plazmi od terapijske, koja se očekuje nakon doze od 5 mg, nije dovela do klinički značajnog produljenja QT intervala.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost aksitiniba ispitanice su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III. Bolesnici (N = 723) s uznapredovalim RCC-om, u kojih je bolest napredovala tijekom ili nakon liječenja jednom prethodnom sistemskom terapijom, uključujući protokole koji su sadržavali sunitinib, bevacizumab, temsirolimus ili citokin, nasumce su raspoređeni (1:1) da primaju aksitinib (N = 361) ili sorafenib (N = 362). Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), koje se utvrđivalo maskiranom neovisnom središnjom procjenom. Sekundarne mjere ishoda obuhvaćale su stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS).

Od bolesnika uključenih u ovo ispitivanje 389 (53,8 %) ih je primilo jednu prethodnu terapiju utemeljenu na sunitinibu, 251 bolesnik (34,7 %) primio je jednu prethodnu terapiju utemeljenu na citokinu (interleukin-2 ili interferon-alfa), 59 bolesnika (8,2 %) je dobilo jednu prethodnu terapiju utemeljenu na bevacizumabu, a 24 su bolesnika (3,3 %) dobila jednu prethodnu terapiju utemeljenu na temsirolimusu. Osnovna demografska obilježja kao i obilježja bolesti u skupinama liječenima aksitinibom i sorafenibom bila su slična s obzirom na dob, spol, rasu, ECOG (Istočna kooperativna onkološka skupina [engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*]) funkcionalni status, geografsko područje i prethodnu terapiju.

U ukupnoj populaciji bolesnika i u dvije glavne podskupine (prethodno liječeni sunitinibom i prethodno liječeni citokinom) utvrđena je statistički značajna prednost liječenja aksitinibom u odnosu na sorafenib za primarnu mjeru ishoda, PFS (vidjeti tablicu 2 i slike 1, 2 i 3). Veličina medijana učinka na PFS razlikovala se po podskupinama s obzirom na prethodnu terapiju. Dvije su podskupine bile premale da bi mogle dati pouzdane rezultate (prethodno liječeni temsirolimusom i prethodno liječeni bevacizumabom). Nisu utvrđene statistički značajne razlike između ispitivanih skupina u ukupnom preživljenju, ni u ukupnoj populaciji ni u podskupinama s obzirom na prethodnu terapiju.

Tablica 2. Rezultati djelotvornosti

Mjera ishoda / ispitivana populacija	aksitinib	sorafenib	HR (95 % CI)	p-vrijednost
Ukupna ITT populacija	N = 361	N = 362		
Medijan PFS-a ^{a, b} u mjesecima (95 % CI)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c
Medijan OS-a ^d u mjesecima (95 % CI)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{b, e} % (95 % CI)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Prethodno liječeni sunitinibom	N = 194	N = 195		
Medijan PFS-a ^{a, b} u mjesecima (95 % CI)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
Medijan OS-a ^d u mjesecima (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)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	NS
Prethodno liječeni citokinom	N = 126	N = 125		
Medijan PFS-a ^{a, b} u mjesecima (95 % CI)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 ^h
Medijan OS-a ^d u mjesecima (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 (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti, HR (engl. *hazard ratio*) = omjer hazarda (aksitinib/sorafenib); ITT (engl. *intent-to-treat*): populacija predviđena za liječenje; NE (engl. *not estimable*): ne može se procijeniti, NS: nije statistički značajno; ORR: stopa objektivnog odgovora, OS: ukupno preživljenje; PFS: preživljenje bez progresije bolesti

^a Vrijeme od randomizacije do progresije bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god se dogodi prije. Podaci prikupljeni do: 3. lipnja 2011.

^b Utvrđeno neovisnom radiološkom procjenom prema Kriterijima za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST).

^c Jednostrana p-vrijednost iz log-rang testa liječenja stratificiranog prema ECOG funkcionalnom statusu i prethodnoj terapiji.

^d Podaci prikupljeni do: 1. studenog 2011.

^e Podaci prikupljeni do: 31. kolovoza 2010.

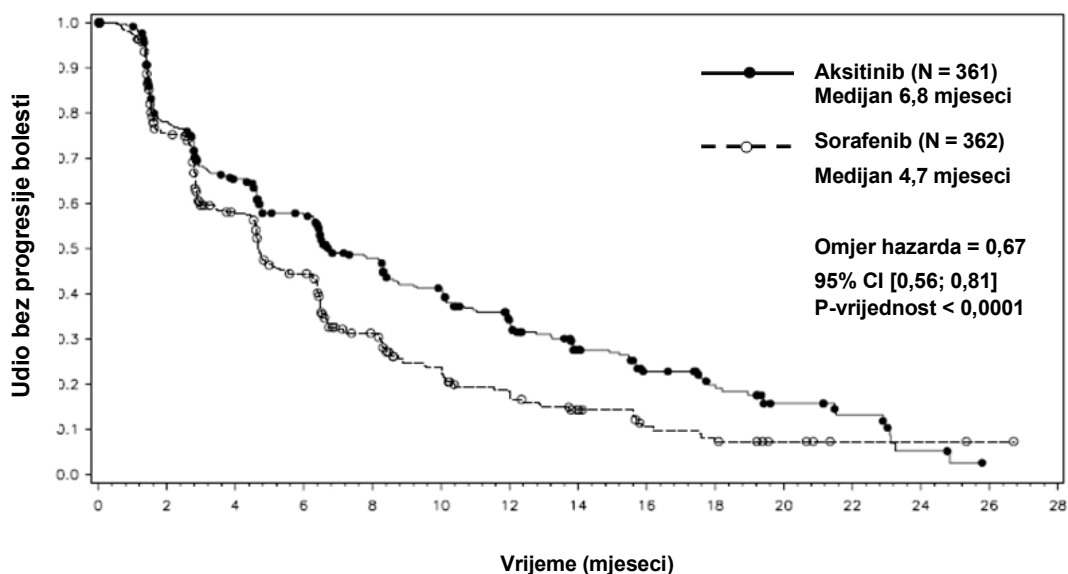
^f Za ORR je korišten omjer rizika. Omjer rizika > 1 ukazuje na veću vjerojatnost odgovora u skupini liječenoj aksitinibom; omjer rizika < 1 ukazuje na veću vjerojatnost odgovora u skupini liječenoj sorafenibom.

^g Jednostrana p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovog testa liječenja stratificiranog prema ECOG funkcionalnom statusu i prethodnoj terapiji.

^h Jednostrana p-vrijednost iz log-rang testa liječenja stratificiranog prema ECOG funkcionalnom statusu.

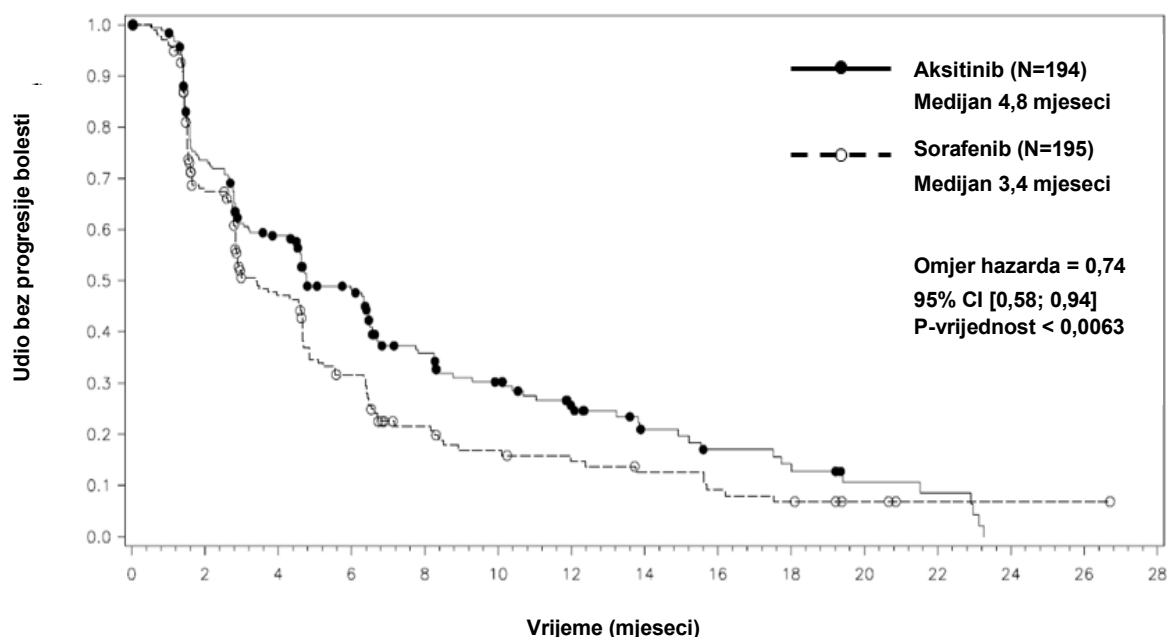
ⁱ Jednostrana p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovog testa liječenja stratificiranog prema ECOG funkcionalnom statusu.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema neovisnoj procjeni za ukupnu populaciju

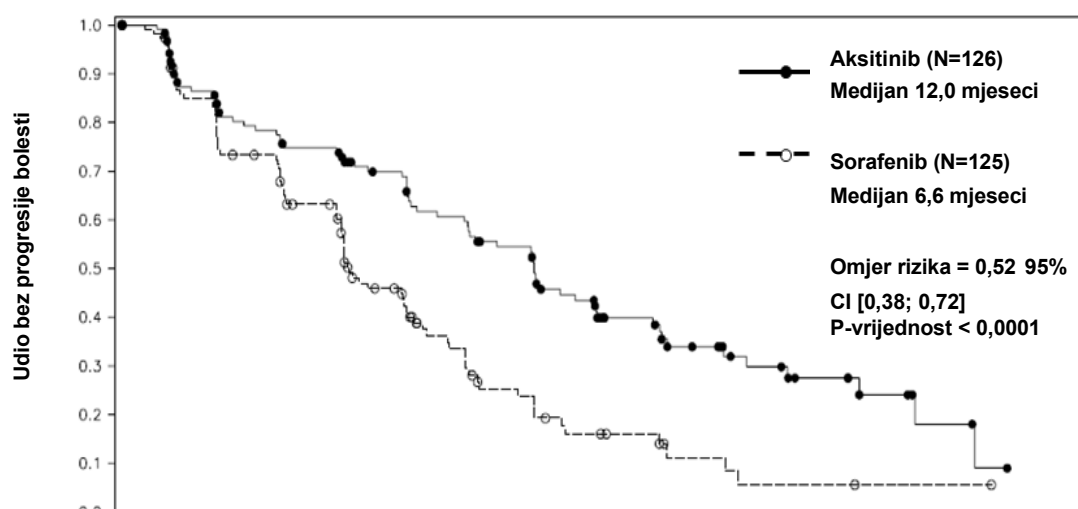


Slika 2:

Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema neovisnoj procjeni za podskupinu prethodno liječenu sunitinibom



Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema neovisnoj procjeni za podskupinu prethodno liječenu citokinom



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja aksitiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju karcinoma bubrega i bubrežnog pelvisa (osim nefroblastoma, nefroblastomatoze, sarkoma svijetlih stanica, mezoblastičnog nefroma, medularnog karcinoma bubrega i rabdoidnog tumora bubrega) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene tableta aksitiniba srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti je 58 % u odnosu na intravensku primjenu. Poluvijek aksitiniba u plazmi kreće se od 2,5 do 6,1 sat. Primjena doze aksitiniba od 5 mg dvaput na dan rezultirala je manje nego dvostrukom kumulacijom u odnosu na primjenu jednokratne doze. S obzirom na kratak poluvijek aksitiniba očekuje se da će se stanje dinamičke ravnoteže postići nakon 2 do 3 dana od početne doze.

Apsorpcija i distribucija

Vršne koncentracije aksitiniba u plazmi u pravilu se postižu unutar 4 sata nakon peroralne primjene, a prosječan T_{max} kreće se u rasponu od 2,5 do 4,1 sat. Primjena aksitiniba uz obrok s umjerenim udjelom masti rezultirala je 10 % manjom izloženosti u usporedbi s primjenom natašte. Visokokaloričan obrok s visokim udjelom masti doveo je do 19 % veće izloženosti u odnosu na primjenu natašte. Aksitinib se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 4.2).

Prosječan C_{max} i AUC proporcionalno su se povećavali u rasponu doza aksitiniba od 5 mg do 10 mg. Aksitinib se *in vitro* veže za proteine u ljudskoj plazmi u opsegu od > 99 %, prvenstveno za albumin te umjereno za α 1-kiseli glikoprotein. Pri dozi od 5 mg dvaput na dan primijenjenoj uz obrok u bolesnika s uznapredovalim RCC-om geometrijska sredina vršne koncentracije u plazmi iznosila je 27,8 ng/ml, a 24-satnog AUC-a 265 ng.h/ml. Geometrijska sredina klirensa nakon peroralne primjene bila je 38 l/h, a prividnog volumena raspodjele 160 l.

Biotransformacija i eliminacija

Aksitinib se primarno metabolizira u jetri pomoću CYP3A4/5 te u manjoj mjeri pomoću CYP1A2, CYP2C19 i UGT1A1.

Nakon peroralne primjene radioaktivno označene doze aksitiniba od 5 mg 30 – 60 % radioaktivnosti pronađeno je u fecesu, a 23 % radioaktivnosti u urinu. Glavna komponenta utvrđena u fecesu bio je nepromijenjen aksitinib, koji je činio 12 % doze. U urinu nije utvrđen nepromijenjen aksitinib; većinu radioaktivnosti u urinu predstavljali su karboksilna kiselina i sulfoksidni metaboliti. U plazmi je pretežita komponenta radioaktivnosti bio N-glukuronid metabolit (predstavljao je 50 % radioaktivnosti u cirkulaciji), dok su nepromijenjeni aksitinib i sulfoksidni metabolit svaki činili 20 % radioaktivnosti u cirkulaciji.

Sulfoksidni metabolit ima približno 400 puta, a N-glukuronid metabolit približno 8000 puta slabije djelovanje od aksitiniba na VEGFR-2 *in vitro*.

Posebne populacije

Starije osobe, spol i rasa

Analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s uznapredovalim rakom (uključujući uznapredovali RCC) i zdravih dobrovoljaca pokazuju da dob, spol, tjelesna težina, rasa, bubrežna funkcija, UGT1A1 genotip i CYP2C19 genotip nemaju klinički značajnog utjecaja.

Pedijatrijska populacija

Aksitinib nije ispitivan u bolesnika mlađih od 18 godina.

Oštećenje funkcije jetre

Podaci prikupljeni *in vitro* i *in vivo* pokazuju da se aksitinib prvenstveno metabolizira u jetri.

U odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre, sistemska izloženost nakon jednokratne doze aksitiniba bila je podjednaka u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A), a veća (približno dvostruko) u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). Aksitinib nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) i ne smije se primjenjivati u toj populaciji (vidjeti dio 4.2 za preporuke za prilagođavanje doze).

Oštećenje funkcije bubrega

U urinu nije detektiran nepromijenjen aksitinib.

Aksitinib nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. U klinička ispitivanja aksitiniba u liječenju bolesnika s RCC-om nisu uključivani bolesnici s vrijednostima serumskog kreatinina $> 1,5$ puta iznad GGN ili izračunatim klirensom kreatinina < 60 ml/min. Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da se klirens aksitiniba nije promijenio u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega te nije potrebno prilagođavati dozu aksitiniba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

Najveća je toksičnost u miševa i pasa nakon višekratnog doziranja tijekom najdulje 9 mjeseci zabilježena u probavnom, hematopoetskom, reproduktivnom, koštanom i dentalnom sustavu. Pritom je razina izloženosti pri kojoj nisu uočeni štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) bila približno jednaka ili manja od očekivane izloženosti u ljudi kod primjene preporučene kliničke početne doze (na temelju vrijednosti AUC-a).

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti aksitiniba.

Genotoksičnost

Aksitinib se nije pokazao mutagenim ni klastogenim u konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti *in vitro*. Opažen je značajan porast poliploidije *in vitro*, pri koncentracijama od $> 0,22$ $\mu\text{g/ml}$, dok je *in vivo* opažen porast broja mikronukleusnih polikromatskih eritrocita. Pritom je razina izloženosti pri kojoj nisu uočeni učinci (engl. *No Observed Effect Levels*, NOEL) bila 69 puta veća od očekivane izloženosti u ljudi. Nalazi genotoksičnosti ne smatraju se značajnima za kliničku primjenu pri razinama izloženosti zabilježenima u ljudi.

Reproduktivna toksičnost

Nalazi povezani s aksitinibom na testisima i epididimisu uključuju smanjenu masu, atrofiju ili degeneraciju organa, smanjen broj germinativnih stanica, hipospermiju ili patološke oblike spermija kao i smanjenu gustoću i broj spermija. Ovi su nalazi utvrđeni u miševa pri razini izloženosti približno 12 puta većoj od očekivane izloženosti u ljudi, a u pasa pri razini izloženosti manjoj od očekivane izloženosti u ljudi. Nije bilo utjecaja na parenje ni plodnost kod mužjaka miševa pri razini izloženosti približno 57 puta većoj od očekivane izloženosti u ljudi. Nalazi u ženki uključuju znakove kasnijeg spolnog sazrijevanja, smanjenje ili nedostatak žutog tijela, smanjenu težinu maternice i atrofiju maternice pri razinama izloženosti približno jednakima očekivanoj izloženosti u ljudi. Smanjena plodnost i održivost embrija opažene su u ženki miševa pri svim ispitivanim dozama, pri čemu je razina izloženosti kod primjene najniže doze bila približno 10 puta veća od očekivane izloženosti u ljudi.

Nakon izlaganja skotnih ženki miševa aksitinibu zabilježena je povećana učestalost rascjepa nepca i koštanih varijacija, uključujući kasnije okoštavanje, pri razinama izloženosti manjima od očekivane izloženosti u ljudi. Nisu provedena ispitivanja perinatalne i postnatalne razvojne toksičnosti.

Nalazi toksičnosti u nezrelih životinja

Reverzibilna fizalna displazija zabilježena je u miševa i pasa koji su primali aksitinib najmanje mjesec dana, pri razinama izloženosti oko 6 puta većima od očekivane izloženosti u ljudi. Djelomično reverzibilan zubni karijes opažen je u miševa koji su primali aksitinib više od mjesec dana, pri razinama izloženosti sličnima očekivanoj izloženosti ljudi. U mladim životinja nisu ispitivani drugi nalazi toksičnosti koji bi se mogli ticati pedijatrijskih bolesnika.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
hidroksipropilceluloza (300 – 600 mPa*s)
karmelozanatrij, umrežena (E 468)
talk
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica tablete

hipromeloza 2910 (15 mPa*s) (E464)
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)
triacetin
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Blister pakiranje: 3 godine
Pakiranje s bočicom: 2 godine
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja bočice: 1 mg – 45 dana, 3 mg i 5 mg – 30 dana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

OPA/aluminij/PVC/aluminij blister:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

HDPE bočica:

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Axitinib Accord 1 mg filmom obložene tablete

OPA/aluminij/PVC/aluminij blister koji sadrži 14 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 28 ili 56 filmom obloženih tableta ili perforirane blistere s jediničnim dozama s 28 x 1 ili 56 x 1 filmom obloženom tabletom.

HDPE bočica sa sredstvom za sušenje (silika gel) i polipropilenskim čepom sigurnim za djecu, koja sadrži 180 filmom obloženih tableta.

Axitinib Accord 3 mg filmom obložene tablete

OPA/aluminij/PVC/aluminij blister koji sadrži 14 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 28 ili 56 filmom obloženih tableta ili perforirane blistere s jediničnim dozama s 28 x 1 ili 56 x 1 filmom obloženom tabletom.

HDPE bočica sa sredstvom za sušenje (silika gel) i polipropilenskim čepom sigurnim za djecu, koja sadrži 60 filmom obloženih tableta.

Axitinib Accord 5 mg filmom obložene tablete

OPA/aluminij/PVC/aluminij blister koji sadrži 14 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 28 ili 56 filmom obloženih tableta ili perforirane blistere s jediničnim dozama s 28 x 1 ili 56 x 1 filmom obloženom tabletom.

HDPE bočica sa sredstvom za sušenje (silika gel) i polipropilenskim čepom sigurnim za djecu, koja sadrži 60 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

1 mg filmom obložena tableta

EU/1/24/1847/001 28 tableta
EU/1/24/1847/002 28 x 1 tableta (jedinična doza)
EU/1/24/1847/003 56 tableta
EU/1/24/1847/004 56 x 1 tableta (jedinična doza)
EU/1/24/1847/005 180 tableta (bočica)

3 mg filmom obložena tableta

EU/1/24/1847/006 28 tableta
EU/1/24/1847/007 28 x 1 tableta (jedinična doza)
EU/1/24/1847/008 56 tableta
EU/1/24/1847/009 56 x 1 tableta (jedinična doza)
EU/1/24/1847/010 60 tableta (bočica)

5 mg filmom obložena tableta

EU/1/24/1847/011 28 tableta
EU/1/24/1847/012 28 x 1 tableta (jedinična doza)
EU/1/24/1847/013 56 tableta
EU/1/24/1847/014 56 x 1 tableta (jedinična doza)
EU/1/24/1847/015 60 tableta (bočica)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19 rujan 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA za 1 mg

1. NAZIV LIJEKA

Axitinib Accord 1 mg filmom obložene tablete
aksitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg aksitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Axitinib Accord 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 1 mg

1. NAZIV LIJEKA

Axitinib Accord 1 mg tablete
aksitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER PAKIRANJE S JEDINIČNIM DOZAMA (28 x 1 TABLETA, 56 x 1 TABLETA) ZA 1 mg

1. NAZIV LIJEKA

Axitinib Accord 1 mg tablete
aksitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA ZA HDPE BOČICU ZA 1 mg

1. NAZIV LIJEKA

Axitinib Accord 1 mg filmom obložene tablete
aksitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg aksitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja bočice: upotrijebiti u roku od 45 dana

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1847/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Axitinib Accord 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA za 3 mg

1. NAZIV LIJEKA

Axitinib Accord 3 mg filmom obložene tablete
aksitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg aksitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Axitinib Accord 3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 3 mg

1. NAZIV LIJEKA

Axitinib Accord 3 mg tablete
aksitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER PAKIRANJE S JEDINIČNIM DOZAMA (28 x 1 TABLETA, 56 x 1 TABLETA) ZA 3 mg

1. NAZIV LIJEKA

Axitinib Accord 3 mg tablete
aksitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA ZA HDPE BOČICU ZA 3 mg

1. NAZIV LIJEKA

Axitinib Accord 3 mg filmom obložene tablete
aksitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg aksitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja bočice: upotrijebiti u roku od 30 dana

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/24/1847/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Axitinib Accord 3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA za 5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Axitinib Accord 5 mg filmom obložene tablete
aksitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg aksitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Axitinib Accord 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Axitinib Accord 5 mg tablete
aksitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER PAKIRANJE S JEDINIČNIM DOZAMA (28 x 1 TABLETA, 56 x 1 TABLETA) ZA 5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Axitinib Accord 5 mg tablete
aksitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA ZA HDPE BOČICU ZA 5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Axitinib Accord 5 mg filmom obložene tablete
aksitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg aksitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja bočice: upotrijebiti u roku od 30 dana

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/24/1847/015

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Axitinib Accord 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Axitinib Accord 1 mg filmom obložene tablete
Axitinib Accord 3 mg filmom obložene tablete
Axitinib Accord 5 mg filmom obložene tablete
aksitinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Axitinib Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Axitinib Accord
3. Kako uzimati lijek Axitinib Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Axitinib Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Axitinib Accord i za što se koristi

Axitinib Accord je lijek koji sadrži djelatnu tvar aksitinib. Aksitinib smanjuje opskrbu tumora krvlju i usporava rast raka.

Axitinib Accord je namijenjen za liječenje uznapredovalog raka bubrega (uznapredovali karcinom bubrežnih stanica) u odraslih bolesnika kada drugi lijek (sunitinib ili citokin) više ne može zaustaviti napredovanje bolesti.

Ako imate pitanja o tome kako ovaj lijek djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Axitinib Accord

Nemojte uzimati lijek Axitinib Accord:

ako ste alergični na aksitinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se svom liječniku za savjet.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Axitinib Accord:

- **ako imate povišen krvni tlak.**
Axitinib Accord može povisiti krvni tlak. Važno je da provjerite krvni tlak prije nego uzmete ovaj lijek i provjeravate ga redovito tijekom liječenja. Imate li visok krvni tlak (hipertenziju), možda ćete uzimati lijekove za sniženje krvnog tlaka. Prije početka liječenja lijekom Axitinib Accord kao i za vrijeme liječenja ovim lijekom liječnik mora biti siguran da Vam je krvni tlak pod kontrolom.

- **ako imate tegoba sa štitnjačom.**
Axitinib Accord može uzrokovati tegobe sa štitnjačom. Obavijestite liječnika ako se tijekom liječenja ovim lijekom brže umarate, ako primjećujete da Vam je hladnije nego drugim ljudima ili Vam se produbi glas. Liječnik Vam mora kontrolirati funkciju štitnjače prije i redovito tijekom liječenja lijekom Axitinib Accord. Ako Vam štitna žlijezda prije ili tijekom liječenja ovim lijekom ne luči dovoljno hormona, morat ćete primati lijek koji će nadomjestiti hormone štitnjače.
- **ako ste nedavno imali tegobe s krvnim ugrušcima u venama i arterijama (vrste krvnih žila), uključujući moždani udar, srčani udar, emboliju ili trombozu.**
Odmah zatražite hitnu medicinsku pomoć i pozovite svog liječnika ako tijekom liječenja ovim lijekom nastupe simptomi kao što su bol ili stezanje u prsnoj koži, bolovi u rukama, leđima, vratu ili čeljusti, nedostatak zraka, utrnulost ili slabost na jednoj strani tijela, poteškoće s govorom, glavobolja, promjene vida ili omaglica.
- **ako imate tegoba s krvarenjem.**
Axitinib Accord može povećati vjerojatnost krvarenja. Obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja ovim lijekom počnete krvariti ili iskašljavati krv ili krvavu sluz.
- **ako imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile.**
- **ako tijekom liječenja ovim lijekom dobijete jake bolove u trbuhu (abdomenu) ili bol u trbuhu ne prolazi.**
Axitinib Accord može povećati rizik za nastanak pukotina u želucu ili crijevima ili stvaranje fistula (neuobičajenih spojeva u obliku cjevčice između dviju tjelesnih šupljina ili između neke tjelesne šupljine i kože).
Obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja ovim lijekom imate jake bolove u trbuhu.
- **ako morate ići na operaciju ili imate ranu koja nije zacijelila.**
Vaš liječnik mora prekinuti primjenu lijeka Axitinib Accord najmanje 24 sata prije operacije jer ovaj lijek može utjecati na cijeljenje rana. Liječenje ovim lijekom smije se nastaviti kada rana dovoljno zacijeli.
- **ako tijekom liječenja ovim lijekom dobijete simptome poput glavobolje, smetenosti, napadaja ili promjena vida, uz povišenje krvnog tlaka ili bez njega.**
Odmah zatražite hitnu medicinsku pomoć i obavijestite svog liječnika. Moglo bi se raditi o rijetkoj neurološkoj nuspojavi koja se zove sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije.
- **ako imate tegoba s jetrom.**
Liječnik Vam mora provoditi pretrage krvi kako bi provjerio rad jetre prije i za vrijeme liječenja lijekom Axitinib Accord.
- **ako tijekom liječenja ovim lijekom dobijete simptome poput prekomjernog umora, oticanja trbuha, nogu ili gležnjeva, nedostatka zraka ili izbočenih vratnih žila.**
Axitinib Accord može povećati rizik za nastanak događaja zatajenja srca. Liječnik mora pratiti znakove ili simptome događaja zatajenja srca povremeno tijekom liječenja aksitinibom.

Djeca i adolescenti

Axitinib Accord se ne preporučuje osobama mlađima od 18 godina. Ovaj lijek nije ispitivan u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Axitinib Accord

Neki lijekovi mogu djelovati na lijek Axitinib Accord ili Axitinib Accord može djelovati na njih. Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta, vitamine i biljne lijekove. Lijekovi koji su navedeni u ovoj uputi ne moraju biti jedini lijekovi koji mogu međusobno

djelovati s lijekom Axitinib Accord.

Sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Axitinib Accord:

- ketokonazol ili itrakonazol, koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija,
- klaritromicin, eritromicin ili telitromicin, antibiotici koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija,
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ili sakvinavir, koji se koriste za liječenje HIV infekcije/AIDS-a,
- nefazodon, koji se koristi za liječenje depresije.

Sljedeći lijekovi mogu umanjiti djelotvornost lijeka Axitinib Accord:

- rifampicin, rifabutin ili rifapentin, koji se koriste za liječenje tuberkuloze,
- deksametazon, steroidni lijek koji se propisuje za brojne različite bolesti, uključujući i neke ozbiljne bolesti,
- fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital, antiepileptici koji se koriste za zaustavljanje konvulzija ili epileptičkih napadaja,
- gospina trava (*Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije.

Ne smijete uzimati ove lijekove tijekom liječenja lijekom Axitinib Accord. Ako uzimate neki od tih lijekova, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri. Vaš liječnik može promijeniti dozu tih lijekova, dozu lijeka Axitinib Accord ili Vam dati neki drugi lijek.

Axitinib Accord može pojačati nuspojave koje se povezuju s teofilinom, lijekom koji se koristi za liječenje astme ili drugih plućnih bolesti.

Axitinib Accord s hranom i pićem

Nemojte uzimati ovaj lijek s grejpom ili sokom od grejpa jer to može povećati vjerojatnost nuspojava.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek
- Axitinib Accord može naškoditi nerođenom djetetu ili dojenčetu.
- Nemojte uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće. Obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti.
- Koristite pouzdanu metodu kontracepcije dok uzimate lijek Axitinib Accord i još tjedan dana nakon zadnje doze ovog lijeka kako biste spriječili trudnoću.
- Nemojte dojit za vrijeme liječenja lijekom Axitinib Accord. Ako dojite, liječnik s Vama treba razgovarati o tome trebate li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Axitinib Accord.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako imate omaglicu i/ili osjećate umor tijekom liječenja lijekom Axitinib Accord, budite posebno oprezni dok vozite ili rukujete strojevima.

Axitinib Accord sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Axitinib Accord sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Axitinib Accord

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 5 mg dvaput na dan. Vaš liječnik može kasnije povećati ili smanjiti dozu, ovisno o tome kako podnosite liječenje lijekom Axitinib Accord. Za povećanu dozu od 7 mg dostupni su drugi lijekovi.

Progutajte tablete cijele s vodom, uz hranu ili bez nje. Uzimajte doze lijeka Axitinib Accord približno svakih 12 sati.

Ako uzmete više Axitinib Accord tableta nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta ili veću dozu nego što Vam je potrebna, odmah se obratite liječniku za savjet. Po mogućnosti pokažite liječniku pakiranje lijeka ili ovu uputu. Možda će Vam trebati medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Axitinib Accord

Uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako povraćate tijekom uzimanja lijeka Axitinib Accord

Ako povraćate, dodatna doza se ne smije uzimati. Sljedeća propisana doza se treba uzeti u uobičajno vrijeme.

Ako prestanete uzimati lijek Axitinib Accord

Ako ne možete uzimati ovaj lijek onako kako Vam je propisao liječnik, ili smatrate da ga više ne trebate uzimati, odmah se javite svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Morate odmah kontaktirati svog liječnika ako nastupi bilo koja od ovih ozbiljnih nuspojava (pogledajte i dio 2. „Što trebate znati prije nego počnete uzimati lijek Axitinib Accord“):

- **Događaji zatajenja srca.** Obavijestite liječnika ako primijetite prekomjerni umor, oticanje trbuha, nogu ili gležnjeva, nedostatak zraka ili izbočene vratne žile.
- **Krvni ugrušci u venama i arterijama (vrste krvnih žila), uključujući moždani udar, srčani udar, emboliju ili trombozu.** Odmah zatražite hitnu medicinsku pomoć i pozovite svog liječnika ako nastupe simptomi kao što su bol ili stezanje u prsnom košu, bolovi u rukama, leđima, vratu ili čeljusti, nedostatak zraka, utrnulost ili slabost na jednoj strani tijela, poteškoće s govorom, glavobolja, promjene vida ili omaglica.
- **Krvarenje.** Odmah obavijestite liječnika ako se tijekom liječenja lijekom Axitinib Accord

pojavi bilo koji od ovih simptoma ili nastupi jako krvarenje: crna katranasta stolica, iskašljavanje krvi ili krvave sluzi ili promjena psihičkog statusa.

- **Puknuće stijenke želuca ili crijeva ili stvaranje fistula (neuobičajenih spojeva u obliku cjevčice između dviju tjelesnih šupljina ili između neke tjelesne šupljine i kože).** Recite liječniku ako imate jake bolove u trbuhu.
- **Jako povišenje krvnog tlaka (hipertenzivna kriza).** Obavijestite liječnika ako imate vrlo visok krvni tlak, jaku glavobolju ili jaku bol u prsnoj koži.
- **Prolazno oticanje mozga (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije).** Odmah potražite hitnu medicinsku pomoć ako dobijete simptome poput glavobolje, smetenosti, napadaja ili promjena vida, uz povišenje krvnog tlaka ili bez njega.

Ostale nuspojave s lijekom Axitinib Accord mogu uključivati:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- visok krvni tlak ili povišenje krvnog tlaka
- proljev, mučnina ili povraćanje, bol u trbuhu, probavne tegobe, bol u ustima, jeziku ili grlu, zatvor
- nedostatak zraka, kašalj, promuklost
- nedostatak energije, slabost ili umor
- nedostatan rad štitnjače (može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- crvenilo i oticanje dlanova ili tabana (sindrom šaka-stopalo), kožni osip, suha koža
- bolovi u zglobovima, bolovi u šakama ili stopalima
- gubitak teka
- proteini u mokraći (mogu se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- gubitak tjelesne težine
- glavobolja, poremećaj ili gubitak osjeta okusa

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- dehidracija (gubitak tjelesne tekućine)
- zatajenje bubrega
- nadutost (vjetrovi), hemoroidi, krvarenje iz desni, krvarenje iz rektuma, osjećaj žarenja ili bockanja u ustima
- prekomjeren rad štitnjače (može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- grlobolja ili nadraženost nosa i grla
- bolovi u mišićima
- krvarenje iz nosa
- svrbež kože, crvenilo kože, gubitak kose
- zujanje ili zvukovi u ušima (tinitus)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- smanjen broj krvnih pločica (stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi) (može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- prisutnost crvenih krvnih stanica u mokraći (može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- promjene vrijednosti različitih kemijskih tvari/enzima u krvi (mogu se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- povećan broj crvenih krvnih stanica (može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- oticanje trbuha, nogu ili gležnjeva, izbočene vratne žile, prekomjerni umor, nedostatak zraka (znakovi događaja zatajenja srca)
- fistula (neuobičajen spoj u obliku cjevčice između dviju tjelesnih šupljina ili između neke tjelesne šupljine i kože)
- omaglica
- upala žučnog mjehura

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- smanjen broj bijelih krvnih stanica (može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)

Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Axitinib Accord

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru ili bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

OPA/aluminij/PVC/aluminij blister:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

HDPE bočica:

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Ne smije se koristiti pakiranje koje je oštećeno ili se vidi da je otvarano.

Bočica:

Nakon prvog otvaranja bočice:

1 mg: upotrijebiti u roku od 45 dana.

3 mg i 5 mg: upotrijebiti u roku od 30 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**Što Axitinib Accord sadrži**

- Djelatna tvar je aksitinib. Axitinib Accord filmom obložene tablete dostupne su u različitim jačinama.
Axitinib Accord 1 mg: jedna tableta sadrži 1 mg aksitiniba
Axitinib Accord 3 mg: jedna tableta sadrži 3 mg aksitiniba
Axitinib Accord 5 mg: jedna tableta sadrži 5 mg aksitiniba
- Drugi sastojci su: laktoza, mikrokristalična celuloza (E460), bezvoidni koloidni silicijev dioksid, hidroksipropilceluloza (300 – 600 mPa*s), umrežena karmelozanatrij (E468), talk, magnezijev stearat (E470b), hipromeloza 2910 (15 mPa*s) (E464), laktoza hidrat, titanijev dioksid (E171), triacetin i crveni željezov oksid (E172) (pogledajte dio 2. „Axitinib Accord sadrži laktozu“).

Kako Axitinib Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Axitinib Accord 1 mg filmom obložene tablete su crvene, bikonveksne filmom obložene tablete u obliku modificirane kapsule s utisnutom oznakom „S14“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete su približno $9,1 \pm 0,2$ mm x $4,6 \pm 0,2$ mm. Axitinib Accord 1 mg dostupan je u bočicama sa 180 tableta i blisterima s 14 tableta. Jedno blister pakiranje sadrži 28 tableta ili 56 tableta ili perforirane blistere s jediničnim dozama s 28 x 1 ili 56 x 1 tabletom.

Axitinib Accord 3 mg filmom obložene tablete su crvene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „S95“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete su približno $5,3 \pm 0,3$ mm x $2,6 \pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 3 mg dostupan je u bočicama sa 60 tableta i blisterima s 14 tableta. Jedno blister pakiranje sadrži 28 tableta ili 56 tableta ili perforirane blistere s jediničnim dozama s 28 x 1 ili 56 x 1 tabletom.

Axitinib Accord 5 mg filmom obložene tablete su crvene, trokutaste, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „S15“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete su približno $6,4 \pm 0,3$ mm x $6,3 \pm 0,3$ mm. Axitinib Accord 5 mg dostupan je u bočicama sa 60 tableta i blisterima s 14 tableta. Jedno blister pakiranje sadrži 28 tableta ili 56 tableta ili perforirane blistere s jediničnim dozama s 28 x 1 ili 56 x 1 tabletom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten,
Austrija

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.