

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Axitinib Accord 1 mg apvalkotās tabletes
Axitinib Accord 3 mg apvalkotās tabletes
Axitinib Accord 5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Axitinib Accord 1 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg aksitiniba (*axitinibum*).

Axitinib Accord 3 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg aksitiniba (*axitinibum*).

Axitinib Accord 5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg aksitiniba (*axitinibum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Axitinib Accord 1 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 54,2 mg laktozes monohidrāta.

Axitinib Accord 3 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 32,5 mg laktozes monohidrāta.

Axitinib Accord 5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 54,2 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Axitinib Accord 1 mg apvalkotās tabletes

Sarkanas krāsas, modificētas kapsulas formas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu "S14" vienā pusē un gludu otru pusi.. Tabletes izmērs ir aptuveni 9,1 x 0,2 mm X 4,6 ± 0,2 mm.

Axitinib Accord 3 mg apvalkotās tabletes

Sarkanas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu "S95" vienā pusē un gludu otru pusi. Tabletes izmērs ir aptuveni 5,3 ± 0,3 X 2,6 mm ± 0,3 mm. .

Axitinib Accord 5 mg apvalkotās tabletes

Sarkanas krāsas, trīsstūra formas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu "S15" vienā pusē un gludu otru pusi. Tabletes izmērs ir aptuveni 6,4 x 0,3 mm X 6,3 ± 0,3 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Axitinib Accord indicēts progresējošas nieru šūnu karcinomas (NŠK) ārstēšanai pieaugušajiem, ja iepriekšējā terapija ar sunitinibu vai citokīnu bijusi neveiksmīga.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Axitinib Accord jāveic ārstam ar pretvēža terapijas pieredzi.

Devas

Ieteicamā aksitiniba deva ir 5 mg divas reizes dienā.

Terapija jāturpina tik ilgi, kamēr novēro klīnisku ieguvumu vai parādās nepieņemama toksicitāte, kas nav novēršama, nozīmējot papildus zāles vai pielāgojot devu.

Ja pacientam ir vemšana vai deva tiek izlaista, papildu devu nedrīkst lietot. Nākamā paredzētā deva jālieto ierastajā laikā.

Devas pielāgošana

Devas palielināšana vai samazināšana ieteicama, pamatojoties uz individuālo drošumu un panesamību.

Pacientiem, kuri panes aksitiniba sākuma devu 5 mg divas reizes dienā un kuriem divu secīgu nedēļu laikā nenovēro blakusparādības, kas pārsniedz 2. smaguma pakāpi (tas nozīmē bez nopietnām blakusparādībām atbilstoši Vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]* 3.0 versijai), devu var palielināt līdz 7 mg divas reizes dienā, ja vien pacienta asinsspiediens nav augstāks par 150/90 mmHg vai arī viņš saņem antihipertensīvu terapiju. Pacientam, kurš panes 7 mg devu, pēc tādiem pašiem kritērijiem var palielināt devu līdz maksimāli pieļaujamai devai 10 mg divas reizes dienā. Ir pieejamas arī citas zāles palielinātai 7 mg devai.

Dažu blakusparādību gadījumā var būt nepieciešama īslaicīga vai pastāvīga aksitiniba lietošanas pārtraukšana un/vai devas samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja aksitiniba deva jāsamazina, to var samazināt līdz 3 mg divas reizes dienā un turpmāk līdz 2 mg divas reizes dienā.

Devas pielāgošana nav nepieciešama, pamatojoties uz pacienta vecumu, rasi, dzimumu vai ķermeņa masu.

Spēcīgu CYP3A4/5 inhibitoru vienlaicīga lietošana

Lietojot vienlaicīgi aksitinibu un spēcīgus CYP3A4/5 inhibitorus, var paaugstināties aksitiniba koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šādos gadījumos ieteicams izvēlēties alternatīvas vienlaicīgi lietojamās zāles bez CYP3A4/5 inhibējošas iedarbības vai ar ļoti nelielu šādu iedarbību.

Kaut arī aksitiniba devas pielāgošana pacientiem, kas lieto spēcīgus CYP3A4/5 inhibitorus, nav pētīta, vienlaicīgi lietojot spēcīgus CYP3A4/5 inhibitorus, aksitiniba deva jāsamazina apmēram uz pusi (piemēram, sākuma deva jāsamazina no 5 mg divas reizes dienā līdz 2 mg divas reizes dienā). Dažu blakusparādību gadījumā īslaicīgi vai pastāvīgi jāpārtrauc aksitiniba lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja spēcīgā inhibitora vienlaicīga lietošana tiek pārtraukta, jāatgriežas pie aksitiniba devas, kas tika lietota vēl pirms spēcīgā CYP3A4/5 inhibitora lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgu CYP3A4/5 inducētāju vienlaicīga lietošana

Lietojot vienlaicīgi aksitinibu un spēcīgus CYP3A4/5 inducētājus, var samazināties aksitiniba koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šādos gadījumos ieteicams izvēlēties alternatīvas vienlaicīgi lietojamās zāles bez CYP3A4/5 inducējošas iedarbības vai ar ļoti nelielu šādu iedarbību.

Lai gan aksitiniba devas pielāgošana nav pētīta pacientiem, kuri saņem spēcīgus CYP3A4/5 inducētājus, gadījumos, kad ir nepieciešama spēcīgu CYP3A4/5 inducētāju vienlaicīga lietošana, ieteicama pakāpeniska aksitiniba devas palielināšana. Lietojot augstas spēcīgu CYP3A4/5 inducētāju devas, maksimālo indukciju novēro vienas nedēļas laikā pēc inducētāja lietošanas uzsākšanas. Paaugstinot aksitiniba devu, pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksicitātes simptomi. Dažu blakusparādību gadījumā īslaicīgi vai pastāvīgi jāpārtrauc aksitiniba lietošana un/vai jāsamazina tā deva

(skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja spēcīgā inducētāja vienlaicīga lietošana tiek pārtraukta, nekavējoties jāatgriežas pie aksitiniba devas, kas tika lietota vēl pirms spēcīgā CYP3A4/5 inducētāja lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pieejami dati par aksitiniba lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Aknu darbības traucējumi

Ja aksitinibu nozīmē pacientiem ar vieglas pakāpes aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh*), devas pielāgošana nav nepieciešama. Ja aksitinibu nozīmē pacientiem ar mērenas pakāpes aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*), deva jāsamazina (piemēram, sākuma deva jāsamazina no 5 mg divas reizes dienā līdz 2 mg divas reizes dienā). Pacientiem ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) aksitiniba lietošana nav pētīta, tāpēc šai populācijā aksitiniba lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Aksitinib Accord drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem < 18 gadiem, nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Aksitinibs ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto iekšķīgi divas reizes dienā ar apmēram 12 stundu starplaiku, kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tās jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aksitinibu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms zāļu lietošanas jāpārbauda specifiski drošuma rādītāji, tie periodiski jākontrolē arī aksitiniba lietošanas laikā, kā aprakstīts zemāk.

Sirds mazspējas gadījumi

Klīniskajos pētījumos, kuros aksitinibu lietoja pacientu ar NŠK ārstēšanai, tika ziņots par sirds mazspējas gadījumiem (ieskaitot sirds mazspēju, sastrēguma sirds mazspēju, kardiopulmonālu mazspēju, sirds kreisā kambara disfunkciju, izsviedes frakcijas samazināšanos un sirds labā kambara mazspēju) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aksitiniba lietošanas laikā periodiski jākontrolē sirds mazspējas pazīmes vai simptomi. Sirds mazspējas ārstēšanas ietvaros var būt nepieciešama īslaicīga vai pilnīga aksitiniba lietošanas pārtraukšana un/vai devas samazināšana.

Hipertensija

Klīniskajos pētījumos, kuros aksitinibu lietoja pacientu ar NŠK ārstēšanai, ļoti bieži ziņoja par hipertensiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kontrolētā klīniskajā pētījumā vidēji hipertensija (sistoliskais asinsspiediens > 150 mmHg un diastoliskais asinsspiediens > 100 mmHg) parādījās pirmā mēneša laikā pēc aksitiniba lietošanas uzsākšanas, asinsspiediena paaugstināšanos novēroja jau 4 dienas pēc aksitiniba lietošanas uzsākšanas.

Pirms aksitiniba lietošanas uzsākšanas asinsspiedienam jābūt labi kontrolētam. Pacientam jāpārbauda asinsspiediens un nepieciešamības gadījumā jānozīmē standarta antihipertensīvā terapija. Ja hipertensija saglabājas, neskatoties uz antihipertensijas zāļu lietošanu, aksitiniba deva jāmazina. Pacienti, kuriem attīstās smaga hipertensija, aksitiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc un jāatsāk ar zemāko devu pēc asinsspiediena normalizēšanās. Ja aksitiniba lietošana tiek pārtraukta, pacientiem, kuri lieto antihipertensīvos līdzekļus, jākontrolē hipotensija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smagas vai pastāvīgas arteriālas hipertensijas un mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroma (*PRES – Posterior reversible encephalopathy syndrome*; skatīt zemāk) simptomu gadījumā jāapsver diagnostiskas smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklēšanas nepieciešamība.

Vairogdziedzera funkcijas traucējumi

Klīniskajos pētījumos, kuros aksitinibu lietoja pacientu ar NŠK ārstēšanai, tika ziņots par hipotireozes gadījumiem un, retāk, par hipertireozes gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms aksitiniba lietošanas uzsākšanas un periodiski aksitiniba lietošanas laikā jākontrolē vairogdziedzera funkcija. Hipertireoze un hipotireoze jāārstē atbilstoši standarta praksei, lai uzturētu eutireoīdu stāvokli.

Arteriālās embolijas un trombozes gadījumi

Aksitiniba klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par arteriālās embolijas un trombozes gadījumiem (ieskaitot pārejošas išēmiskas lēkmes, miokarda infarktu, cerebrovaskulāru gadījumu un tīklenes artērijas nosprostošumu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aksitinibs jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem ir paaugstināts šādu gadījumu risks vai kuriem ir šādi gadījumi anamnēzē. Aksitinibs nav pētīts pacientiem, kuriem pēdējo 12 mēnešu laikā novēroti arteriālās embolijas vai trombozes gadījumi.

Venozās embolijas un trombozes gadījumi

Aksitiniba klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par venozās embolijas un trombozes gadījumiem (ieskaitot plaušu emboliju, dziļo vēnu trombozi, tīklenes vēnu oklūziju/trombozi) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aksitinibs jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem ir paaugstināts šādu gadījumu risks vai kuriem ir šādi gadījumi anamnēzē. Aksitinibs nav pētīts pacientiem, kuriem pēdējo 6 mēnešu laikā novēroti venozās embolijas vai trombozes gadījumi.

Hemoglobīna vai hematokrīta paaugstināšanās

Aksitiniba lietošanas laikā var paaugstināties hemoglobīns vai hematokrīts, kas atspoguļo eritrocītu šūnu masas palielināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu, policitēmija). Eritrocītu šūnu masas palielināšanās var paaugstināt embolijas un trombozes gadījumu risku.

Hemoglobīns un hematokrīts jākontrolē pirms terapijas uzsākšanas un periodiski aksitiniba lietošanas laikā. Ja hemoglobīna vai hematokrīta līmenis paaugstinās virs normas, pacients jāārstē atbilstoši standarta medicīnas praksei, lai samazinātu hemoglobīnu vai hematokrītu līdz pieļaujamam līmenim.

Asiņošana

Klīniskos pētījumos ar aksitinibu tika ziņots par hemorāģiskiem notikumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aksitinibs nav pētīts pacientiem, kuriem ir pierādījumi par neārstētām metastāzēm smadzenēs vai nesenu aktīvu kuņģa un zarnu asiņošanu, un to nedrīkst lietot šādiem pacientiem. Ja asiņošanas laikā vajadzīga medicīniska iejaukšanās, uz laiku jāpārtrauc aksitiniba devas lietošana.

Aneurismas un artēriju disekcijas

Asinsvadu endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor – VEGF*) inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms uzsākt Aksitinib Accord lietošanu, šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Kuņģa un zarnu perforācija un fistulas veidošanās

Aksitiniba klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par kuņģa un zarnu perforāciju un fistulām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aksitiniba lietošanas laikā periodiski jāpārliedzinās, vai nav parādījušies kuņģa un zarnu perforācijas vai fistulas simptomi.

Brūces dzīšanas komplikācijas

Oficiāli klīniski pētījumi par aksitiniba ietekmi uz brūču dzīšanu nav veikti.

Aksitiniba lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms plānveida ķirurģiskas operācijas. Lēmums par aksitiniba lietošanas atsākšanu pēc operācijas jāpieņem, pamatojoties uz brūces dzīšanas klīnisko novērtējumu.

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES)

Aksitiniba klīnisko pētījumu laikā saņemti ziņojumi par PRES gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

PRES ir neiroloģiski traucējumi, kas izpaužas ar galvassāpēm, krampju lēkmēm, letarģiju, apjukumu, aklumu un citiem redzes un neiroloģiskiem traucējumiem. Var novērot vieglas līdz smagas pakāpes arteriālo hipertensiju. Lai apstiprinātu PRES diagnozi, nepieciešama magnētiskās rezonanses izmeklēšana. Pacientiem ar PRES pazīmēm vai simptomiem aksitiniba lietošana jāpārtrauc uz laiku vai pavisam. Aksitiniba lietošanas atsākšanas drošums pacientiem, kuriem iepriekš novērots PRES, nav zināms.

Proteinūrija

Aksitiniba klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par proteinūriju, tajā skaitā 3. un 4. pakāpes proteinūriju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms aksitiniba terapijas uzsākšanas, kā arī periodiski tā lietošanas laikā ir ieteicams kontrolēt proteinūriju. Pacientiem, kuriem attīstās vidēji smaga vai smaga proteinūrija, jāsamazina aksitiniba deva vai uz laiku jāpārtrauc tā lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pacientam attīstās nefrotiskais sindroms, aksitiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Ar aknu darbību saistītās blakusparādības

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros aksitinibs tika lietots NŠK pacientu ārstēšanai, saņemti ziņojumi par blakusparādībām, kas saistītas ar aknu darbību. Visbiežāk saņemti ziņojumi par alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un bilirubīna līmeņa asinīs paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vienlaicīga ALAT (> 3 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu [NAR]) un bilirubīna (> 2 reizes pārsniedzot NAR) paaugstināšanās netika novērota.

Devas noteikšanas klīniskā pētījuma laikā ALAT (12 reizes pārsniedzot NAR) un bilirubīna (2,3 reizes pārsniedzot NAR) vienlaicīgu paaugstināšanos, kas tika uzskatīta par zāļu izraisītu hepatotoksicitāti, novēroja 1 pacientam, kas saņēma aksitiniba sākuma devu 20 mg divas reizes dienā (4 reizes pārsniedzot ieteicamo sākuma devu).

Pirms terapijas uzsākšanas un periodiski aksitiniba lietošanas laikā ieteicama aknu funkcionālo testu rādītāju kontrole.

Aknu darbības traucējumi

Aksitiniba klīniskajos pētījumos subjektiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*) aksitiniba sistēmiskā iedarbība bija apmēram divas reizes spēcīgāka nekā pacientiem ar normālu aknu darbību. Nozīmējot aksitinibu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*), ieteicama devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) aksitiniba pētījumi nav veikti, tāpēc šajā pacientu populācijā to lietot nav ieteicams.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi) un rase

Kontrolētā aksitiniba klīniskajā pētījumā pacientiem ar NŠK 34 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu, bija 65 gadus veci un vecāki. Vairums pacientu bija baltās rases (77 %) pārstāvji vai aziāti (21 %). Kaut arī nevar izslēgt gados vecāku pacientu un aziātu paaugstinātu noslieci uz blakusparādību rašanos, kopumā gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) un gados jauniem pacientiem, kā arī baltajiem pacientiem un citu rasu pārstāvjiem lielas aksitiniba drošuma un efektivitātes atšķirības nenovēroja.

Devas pielāgošana vecuma vai rases dēļ nav nepieciešama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes - galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro dati liecina, ka aksitinibs primāri metabolizējas ar CYP3A4/5 starpniecību, mazākā mērā ar CYP1A2, CYP2C19 un uridīna difosfāta - glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 starpniecību.

CYP3A4/5 inhibitori

Veseliem brīvprātīgajiem spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors ketokonazols, lietojot 400 mg devu vienu reizi dienā 7 dienas, palielināja iekšķīgi lietota aksitiniba vienreizējas 5 mg devas vidējo zemlīknes laukumu (AUC) divas reizes, bet C_{max} - 1,5 reizes. Lietojot aksitinibu vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4/5 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, klaritromicīnu, eritromicīnu, atazanavīru, indinavīru, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sahinavīru un telitromicīnu), var paaugstināties aksitiniba koncentrācija plazmā. Arī greipfrūts var paaugstināt aksitiniba koncentrāciju plazmā. Vienlaicīgai lietošanai ieteicams izvairīties tādās zālēs, kurām nav CYP3A4/5 inhibējošas iedarbības vai šī iedarbība ir minimāla. Ja vienlaicīgi jālieto spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors, jāpielāgo aksitiniba deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP1A2 un CYP2C19 inhibitori

CYP1A2 un CYP2C19 nodrošina nelielu daļu (< 10 %) aksitiniba metabolisma. Spēcīgu šo izoenzīmu inhibitoru ietekme uz aksitiniba farmakokinētiku nav pētīta. Jāievēro piesardzība, jo pacietiem, kuri lieto spēcīgus šo izoenzīmu inhibitorus, ir paaugstinātas aksitiniba plazmas koncentrācijas risks.

CYP3A4/5 inducētāji

Veseliem brīvprātīgajiem spēcīgs CYP3A4/5 inducētājs rifampicīns, lietojot 600 mg devu vienu reizi dienā 9 dienas, samazināja iekšķīgi lietota aksitiniba vienreizējas 5 mg devas vidējo zemlīknes laukumu (AUC) par 79 %, bet C_{max} - par 71 %. Lietojot aksitinibu vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4/5 inducētāju (piemēram, rifampicīnu, deksametazonu, fenitoīnu, karbamazepīnu, rifabutīnu, rifapentīnu, fenobarbitālu un asinszāli (*Hypericum perforatum*)), var pazemināties aksitiniba koncentrācija plazmā. Vienlaicīgai lietošanai ieteicams izvairīties tādās zālēs, kurām nav CYP3A4/5 indukcijas potenciāla vai šis potenciāls ir minimāls. Ja vienlaicīgi jālieto spēcīgs CYP3A4/5 inducētājs, jāpielāgo aksitiniba deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP un UGT inhibīcijas un indukcijas pētījumi *in vitro*

In vitro pētījumos konstatēja, ka terapeitiskā plazmas koncentrācijā aksitinibs neinhibē CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 vai UGT1A1.

In vitro pētījumos konstatēja, ka aksitinibam piemīt CYP1A2 inhibējoša iedarbības. Tāpēc, lietojot aksitinibu vienlaicīgi ar CYP1A2 substrātiem, var paaugstināties CYP1A2 substrātu (piemēram,

teofilīna) koncentrācija plazmā.

In vitro pētījumos konstatēja arī aksitiniba CYP2C8 inhibējošo iedarbību. Tomēr, nozīmējot aksitinibu vienlaicīgi ar paklitakselu, kas pazīstams kā CYP2C8 substrāts, pacientiem ar progresējošu vēzi paaugstinātu paklitaksela plazmas koncentrāciju nekonstatēja; tas liecina par klīniskas CYP2C8 inhibīcijas trūkumu.

In vitro pētījumi cilvēka aknu šūnās liecina arī par to, ka aksitinibs neinducē CYP1A1, CYP1A2 vai CYP3A4/5. Tāpēc nav gaidāms, ka aksitiniba lietošana varētu samazināt vienlaicīgi lietotu CYP1A1, CYP1A2 vai CYP3A4/5 substrātu koncentrāciju plazmā *in vivo*.

In vitro pētījumi ar P-glikoproteīnu

In vitro pētījumi liecina, ka aksitinibs inhibē P-glikoproteīnu. Tomēr nav sagaidāms, ka aksitinibs terapeitiskā plazmas koncentrācijā varētu inhibēt P-glikoproteīnu. Tāpēc, vienlaicīgi nozīmējot aksitinibu, nav sagaidāma digoksīna vai citu P-glikoproteīna substrātu plazmas koncentrācijas paaugstināšanās *in vivo*.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par aksitiniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Aksitiniba farmakoloģiskās īpašības liecina, ka, lietojot grūtniecības laikā, tas var izraisīt augļa bojājumus. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte, tai skaitā malformācijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Aksitinibu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav nepieciešams sievietes klīniskā stāvokļa dēļ.

Sievietēm reproduktīvā vecumā terapijas laikā un 1 nedēļu pēc terapijas jālieto droša kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai aksitinibs izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Aksitinibu nedrīkst lietot barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Pamatojoties uz neklīniskajiem novērojumiem, aksitinibam piemīt spēja negatīvi ietekmēt cilvēka reproduktīvo funkciju un fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Aksitinibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par iespējamu reiboni un/vai nespēku aksitiniba lietošanas laikā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Turpmāk norādītie riski, ieskaitot attiecīgus veicamos pasākumus, sīkāk aprakstīti 4.4. apakšpunktā: sirds mazspējas gadījumi, hipertensija, vairogdziedzera funkcijas traucējumi, arteriālās trombembolijas gadījumi, venozās trombembolijas gadījumi, hemoglobīna vai hematokrīta paaugstināšanās, asiņošana, kuņģa un zarnu perforācija un fistulas veidošanās, brūces dzišanas komplikācijas, PRES, proteinūrija un aknu enzīmu līmeņa asinīs paaugstināšanās.

Visbiežākās ($\geq 20\%$) blakusparādības, kas novērotas aksitiniba lietošanas laikā, bija caureja, hipertensija, nespēks, samazināta ēstgriba, slikta dūša, ķermeņa masas zudums, disfonija, palmāri - plantāra eritrodizestēzijas (plaukstu - pēdu) sindroms, asiņošana, hipotireoze, vemšana, proteinūrija, klepus un aizcietējums.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos, apkopojot datus par 672 NŠK pacientiem, kuri tika ārstēti ar aksitinibu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ir iekļautas arī pēcreģistrācijas

periodā klīniskajos pētījumos konstatētās blakusparādības.

Blakusparādības uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmas klasifikācijai, biežumam un smaguma pakāpei. To biežums raksturots, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Pašreizējā drošuma datubāze nav pietiekama, lai varētu atklāt retas un ļoti retas blakusparādības.

Biežuma kategorijas noteiktas, pamatojoties uz absolūto biežumu pēc apkopotajiem klīnisko pētījumu datiem. Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots nieru šūnu karcinomas pētījumos pacientiem, kas tika ārstēti ar aksitinibu (N= 672)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības ^a	Visas pakāpes ^b %	3. smaguma pakāpe ^b %	4. smaguma pakāpe ^b %
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija	6,3	1,2	0,4
		Trombocitopēnija	1,6	0,1	0
		Policitēmija ^c	1,5	0,1	0
	Retāk	Neitropēnija	0,3	0,1	0
		Leikopēnija	0,4	0	0
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipotireoze ^c	24,6	0,3	0
	Bieži	Hipertireoze ^c	1,6	0,1	0,1
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta apetīte	39,0	3,6	0,3
	Bieži	Dehidratācija	6,7	3,1	0,3
		Hiperkaliēmija	2,7	1,2	0,1
		Hiperkalcēmija	2,2	0,1	0,3
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes	16,2	0,7	0
		Garšas sajūtas traucējumi	11,5	0	0
	Bieži	Reibonis	9,1	0,6	0
	Retāk	Mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms ^e	0,3	0,1	0
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	<i>Tinnitus</i> (troksnis ausīs)	3,1	0	0
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirds mazspējas gadījumi ^{c,d, f}	1,8	0,3	0,7

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības ^a	Visas pakāpes ^b %	3. smaguma pakāpe ^b %	4. smaguma pakāpe ^b %
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipertensija ^g	51,2	22,0	1,0
		Asiņošana ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Bieži	Venozās embolijas un trombozes gadījumi ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2
		Arteriālās embolijas un trombozes gadījumi ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
	Nav zināms	Aneirismas un artēriju disekcijas ^d	-	-	-
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Elpas trūkums ^d	17,1	3,6	0,6
		Klepus	20,4	0,6	0
		Disfonija	32,7	0	0,1
	Bieži	Sāpes mutes dobumā un rīklē	7,4	0	0
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja	55,4	10,1	0,1
		Vemšana	23,7	2,7	0,1
		Slikta dūša	33,0	2,2	0,1
		Sāpes vēderā	14,7	2,5	0,3
		Aizcietējums	20,2	1,0	0
		Stomatīts	15,5	1,8	0
		Dispepsija	11,2	0,1	0
	Bieži	Sāpes pakrūtē	9,4	0,9	0
		Vēdera uzpūšanās	4,5	0	0
		Hemoroīdi	3,3	0	0
		Glosodīnija	2,8	0	0
		Kuņģa un zarnu perforācija un fistula ^{c,k}	1,9	0,9	0,3
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hiperbilirubinēmija	1,3	0,1	0,1
		Holecistīts ⁿ	1,0	0,6	0,1
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Palmāri-plantāra eritrodizestēzija (plaukstu-pēdu sindroms)	32,1	7,6	0
		Izsitumi	14,3	0,1	0
		Sausa āda	10,1	0,1	0
	Bieži	Nieze	6,0	0	0
		Eritēma (apsārtums)	3,7	0	0
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Alopēcija	5,7	0	0
		Sāpes locītavās	17,7	1,9	0,3
	Bieži	Sāpes ekstremitātēs	14,1	1,0	0,3
		Sāpes muskuļos	8,2	0,6	0,1
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Proteinūrija ^l	21,1	4,8	0,1
	Bieži	Nieru mazspēja ^m	1,6	0,9	0,1
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums	45,1	10,6	0,3
		Astēnija ^d	13,8	2,8	0,3
		Ģlotādas iekaisums	13,7	1,0	0

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības ^a	Visas pakāpes ^b %	3. smaguma pakāpe ^b %	4. smaguma pakāpe ^b %
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Ķermeņa masas zudums	32,7	4,9	0
	Bieži	Paaugstināts lipāzes līmenis	3,7	0,7	0,7
		Paaugstināts ALAT līmenis	6,5	1,2	0
		Paaugstināts amilāzes līmenis	3,4	0,6	0,4
		Paaugstināts ASAT līmenis	6,1	1,0	0
		Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis	4,8	0,3	0
		Paaugstināts kreatinīna līmenis	5,7	0,4	0
		Paaugstināts TSH līmenis	7,9	0	0

^a Nevēlamās blakusparādības, kas radušās ārstēšanas rezultātā; visu cēloņu izraisītu blakusparādību biežums.

^b Nacionālā vēža institūta vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (CTCAE), 3. versija.

^c Skatīt sadaļu „Atsevišķu blakusparādību apraksts”.

^d Ziņots par letālām (5. smaguma pakāpes) blakusparādībām.

^e Tajā skaitā leikoencefalopātija.

^f Tajā skaitā sirds mazspēja, sastrēguma sirds mazspēja, sirds un plaušu mazspēja, samazināta sirds izviedes frakcija, kreisā kambara disfunkcija un labā kambara mazspēja.

^g Tajā skaitā progresējoša hipertensija, paaugstināts asinsspiediens, hipertensija un hipertensīvā krīze.

^h Tajā skaitā pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, anālā asiņošana, arteriālā asiņošana, asinis urīnā, centrālās nervu sistēmas asiņošana, galvas smadzeņu asiņošana, pagarināts asinsreces laiks, konjunktīvas asiņošana, kontūzija, hemorāģiska caureja, disfunkcionālas dzemdes asiņošana, deguna asiņošana, kuņģa asiņošana, kuņģa un zarnu trakta asiņošana, smaganu asiņošana, hematēmēze, hematohezijs, pazemināts hematokrīta līmenis, hematoma, hematūrija, pazemināts hemoglobīna līmenis, asiņu atkrēpošana, asiņošana, koronāro artēriju asiņošana, urīnceļu asiņošana, hemoroīdu asiņošana, hemostāze, pastiprināta zilumu veidošanās, starptautiskā standartizētā koeficienta paaugstināšanās, kuņģa un zarnu trakta apakšējās daļas asiņošana, melēna, petehijas, rīkles asiņošana, pagarināts protrombīna laiks, plaušu asiņošana, purpura, rektāla asiņošana, eritrocītu skaita samazināšanās, nieru asiņošana, saasiņojumi sklērā, sēklinieku hematocēle, liesas hematoma, skabargu veida asiņošana zem nagiem, subarahnoidāla asiņošana, mēles asiņošana, kuņģa un zarnu trakta augšējās daļas asiņošana un maksts asiņošana.

ⁱ Tajā skaitā Bada-Kiari (*Budd-Chiari*) sindroms, dziļo vēnu tromboze, jūga vēnas tromboze, iegurnā vēnas tromboze, plaušu embolija, tīklenes vēnu oklūzija, tīklenes vēnu tromboze, zematslēgas kaula vēnas tromboze, vēnu tromboze un ekstremitāšu vēnu tromboze.

^j Tajā skaitā akūts miokarda infarkts, embolija, miokarda infarkts, tīklenes artērijas oklūzija un pārejoša išēmiska lēkme.

^k Kuņģa un zarnu perforācija un fistula ietver šādus ieteicamos terminus: vēdera dobuma abscess, anālais abscess, anālā fistula, fistula, kuņģa un zarnu trakta anastomozes noplūde, kuņģa un zarnu trakta perforācija, resnās zarnas perforācija, ezofagobronhiāla fistula un peritonīts.

^l Proteīnūrija ietver šādus ieteicamos terminus: olbaltumvielas urīnā, olbaltumvielu klātbūtne urīnā un proteīnūrija.

^m Tajā skaitā akūta nieru mazspēja.

ⁿ Holecistīts ietver: akūts holecistīts, holecistīts, infekciozs holecistīts.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Sirds mazspējas gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kontrolētā klīniskajā pētījumā, kurā ar aksitinibu (N = 359) ārstēja pacientus ar NŠK, par sirds mazspējas gadījumiem ziņoja 1,7 % pacientu, kas lietoja aksitinibu, tajā skaitā sirds mazspēju (0,6 %), kardiopulmonālu mazspēju (0,6 %), kreisā sirds kambara disfunkciju (0,3 %) un labā sirds kambara

mazspēju (0,3 %). Par 4. pakāpes sirds mazspēju kā nevēlamu blakusparādību ziņots 0,6 pacientu, kuri lietoja aksitinibu. Par sirds mazspēju ar letālu iznākumu ziņots 0,6 % pacientu, kuri bija lietojuši aksitinibu.

Pētījumā, kur aksitinibu (N = 672) lietoja monoterapijā pacientu ar NŠK ārstēšanai, par sirds mazspējas gadījumiem (ieskaitot sirds mazspēju, sastrēguma sirds mazspēju, kardiopulmonālu mazspēju, sirds kreisā kambara disfunkciju, izsviedes frakcijas samazināšanos un labā sirds kambara mazspēju) ziņoja 1,8 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu. Par 3./4. pakāpes sirds mazspējas gadījumiem ziņots 1,0 % pacientu, bet par sirds mazspējas gadījumiem ar letālu iznākumu ziņots 0,3 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu.

Vairogdziedzera funkcijas traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kontrolētos klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK 20,9 % pacientu aksitiniba grupā ziņots par hipotireozi, 1,1 % pacientu - par hipertireozi. Par tireoīdstimulējošā hormona (TSH) līmeņa paaugstināšanos kā blakusparādību ziņots 5,3 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu. Standarta laboratorisko izmeklējumu laikā pacientiem, kuriem TSH pirms terapijas bija < 5 µV/ml, TSH paaugstināšanos līdz ≥ 10 µV/ml konstatēja 32,2 % pacientu aksitiniba grupā.

Apvienotajos klīniskajos pētījumos (N = 672), kur aksitinibu lietoja pacientu ar NŠK ārstēšanu, par hipotireozi ziņoja 24,6 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu. Par hipertireozi ziņoja 1,6 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu.

Venozās embolijas un trombozes gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kontrolētos klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK 3,9 % pacientu aksitiniba grupā ziņots par venozu emboliju un trombozēm, tajā skaitā plaušu emboliju (2,2 %), tiklenes vēnu oklūziju/trombozi (0,6 %) un dziļo vēnu trombozi (0,6 %). Par 3./4. smaguma pakāpes venozo emboliju un trombozēm ziņots 3,1 % pacientu aksitiniba grupā. Saņemts viens ziņojums par letālu plaušu emboliju (0,3 %) aksitiniba grupā.

Apvienotajos klīniskajos pētījumos (N = 672), kur aksitinibu lietoja pacientu ar NŠK ārstēšanai, par venozās embolijas un trombozes gadījumiem ziņots 2,8 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu. Ziņojumi par 3. smaguma pakāpes venozās embolijas un trombozes gadījumiem tika saņemti par 0,9 % pacientu. Ziņojumi par 4. smaguma pakāpes venozās embolijas un trombozes gadījumiem tika saņemti par 1,2 % pacientu. Par letāliem venozās embolijas un trombozes gadījumiem tika ziņots par 0,1 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu.

Arteriālās embolijas un trombozes gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kontrolētos klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK par arteriālas embolijas un trombožu blakusparādībām ziņots 4,7 % pacientu aksitiniba grupā, tajā skaitā miokarda infarktu (1,4 %), pārejošu išēmisku lēkmi (0,8 %) un cerebrovaskulāru gadījumu (0,6 %). 3,3 % pacientu aksitiniba grupā ziņots par 3./4. smaguma pakāpes arteriālu emboliju un trombozēm. Ziņots par vienu letālu akūta miokarda infarkta un vienu cerebrovaskulāru gadījumu (0,3 %) aksitiniba grupā. Aksitiniba monoterapijas pētījumā (N=850) 5,3 % pacientu aksitiniba grupā ziņots par arteriālas embolijas un trombožu blakusparādībām (ieskaitot pārejošu išēmisku lēkmi, miokarda infarktu un cerebrovaskulāru gadījumu).

Apvienotajos klīniskajos pētījumos, kur aksitinibu lietoja pacientu (N = 672) ar NŠK ārstēšanai, tika ziņots par arteriālās embolijas un trombozes gadījumiem 2,8 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu. Ziņojumi par 3. smaguma pakāpes arteriālās embolijas un trombozes gadījumiem tika saņemti par 1,2 % pacientu. Ziņojumi par 4. smaguma pakāpes arteriālās embolijas un trombozes gadījumiem tika saņemti par 1,3 % pacientu. Par letāliem arteriālās embolijas un trombozes gadījumiem tika ziņots 0,3 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu.

Policitēmija (skatīt 4.4. apakšpunktā „Hemoglobīna vai hematokrīta paaugstināšanās”)

Kontrolētos klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK 1,4 % pacientu aksitiniba grupā ziņots par policitēmiju. Standarta laboratorisko izmeklējumu laikā 9,7 % pacientu aksitiniba grupā konstatēja virs normas augšējās robežas (NAR) paaugstinātu hemoglobīna līmeni. Četros klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK (N = 537), virs NAR paaugstinātu hemoglobīna līmeni novēroja 13,6 %

pacientu aksitiniba grupā.

Apvienotajos klīniskajos pētījumos, kur aksitinibu lietoja pacientu (N = 672) ar NŠK ārstēšanai, tika ziņots par policitēmijas gadījumiem 1,5 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu.

Asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kontrolētos klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK, no kuriem tika izslēgti pacienti ar neārstētām metastāzēm smadzenēs, 21,4 % pacientu aksitiniba grupā ziņots par asiņošanu. Pacientiem, kuri lietoja aksitinibu, ziņots par deguna asiņošanu (7,8 %), hematūriju (3,6 %), asins atklepošanu (2,5 %), asiņošanu no taisnās zarnas (2,2 %), smaganu asiņošanu (1,1 %), kuņģa asiņošanu (0,6 %), cerebrālu asiņošanu (0,3 %) un apakšējā kuņģa un zarnu trakta asiņošanu (0,3 %). Aksitiniba grupā par ≥ 3 smaguma pakāpes asiņošanu ziņots 3,1 % pacientu (ieskaitot cerebrālu asiņošanu, kuņģa asiņošanu, zarnu asiņošanu un asins atklepošanu). Saņemts ziņojums par letālu asiņošanas gadījumu (kuņģa asiņošana) vienam pacientam (0,3 %) aksitiniba grupā. Aksitiniba monoterapijas pētījumā (N=850) 3,9 % pacientu ziņots par asins atklepošanu; par asins atklepošanu ar smaguma pakāpi ≥ 3 . ziņots 0,5 % pacientu.

Apvienotajos klīniskajos pētījumos, kur aksitinibu lietoja pacientu (N = 672) ar NŠK ārstēšanai, tika ziņots par asiņošanas gadījumiem 25,7 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu. Ziņojumi par 3. smaguma pakāpes asiņošanas gadījumiem tika saņemti par 3 % pacientu. Ziņojumi par 4. smaguma pakāpes asiņošanas gadījumiem tika saņemti par 1 % pacientu, bet par letāliem asiņošanas gadījumiem tika ziņots 0,4 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu.

Kuņģa un zarnu perforācija un fistulas veidošanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kontrolētos klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK ziņots par vienu kuņģa un zarnu perforācijai tipisku gadījumu 1,7 % pacientu aksitiniba grupā, ieskaitot anālās atveres fistulu (0,6 %), fistulu (0,3 %) un kuņģa un zarnu perforāciju (0,3 %). Aksitiniba monoterapijas pētījumā (N=850) ziņots par zarnu perforācijai tipiskiem gadījumiem 1,9 % pacientu un par vienu letālas kuņģa un zarnu perforācijas gadījumu (0,1 %).

Apvienotajos klīniskajos pētījumos, kur aksitinibu lietoja pacientu (N = 672) ar NŠK ārstēšanai, tika ziņots par kuņģa un zarnu perforācijas un fistulas gadījumiem 1,9 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Aksitiniba pārdozēšanai nav specifiskas terapijas.

Kontrolētos klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK viens pacients 4 dienas nejauši saņēma 20 mg devu divas reizes dienā. Pacientam bija reibonis (1. smaguma pakāpes).

Aksitiniba klīniskās devas noteikšanas pētījumā pētāmajām personām, kuras saņēma sākuma devu 10 mg divas reizes dienā vai 20 mg divas reizes dienā, novēroja tādas blakusparādības kā hipertensiju, ar hipertensiju saistītas lēkmes un letālu asins atklepošanu.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, aksitiniba lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk balstterapijas pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATK kods: L01EK01

Darbības mehānisms

Aksitinibs ir spēcīgs un selektīvs asinsvadu endotēlija augšanas faktora receptoru (VEGFR)-1, VEGFR-2 un VEGFR-3 tirozīna kināzes inhibitors. Šie receptori ir iesaistīti patoloģiskā angiogēnēzē, audzēju augšanā un vēža metastātiskā progresēšanā. Aksitinibam piemīt spēja spēcīgi inhibēt VEGF-mediēto endoteliālo šūnu proliferāciju un dzīvildzi. Aksitinibs inhibēja VEGFR-2 fosforilēšanu audzēja ksenotransplantāta asinsvados, kas bija analogs terapijas mērķim *in vivo*, aizkavēja audzēja augšanu, veicināja regresiju un nomāca metastāžu veidošanos vairākos eksperimentālos vēža modeļos.

Iedarbība uz QTc intervālu

Randomizētā, 2-pakāpju krusteniskā pētījumā 35 veselīgiem brīvprātīgajiem 7 dienas nozīmēja perorālu aksitiniba devu (5 mg) vienu reizi dienā ar/bez 400 mg ketokonazola. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka aksitiniba plazmas koncentrācija, kas divreiz pārsniedza pēc 5 mg devas sagaidāmo terapeitisko koncentrāciju plazmā, neizraisīja klīniski nozīmīgu QT intervāla pagarināšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Aksitiniba drošumu un efektivitāti izvērtēja randomizētā, atklātā, daudzcentru III fāzes pētījumā. Pacienti (N=723) ar progresējošu NŠK, kuriem slimība progresēja iepriekšējās sistēmiskās terapijas (ieskaitot sunitinibu, bevacizumabu, temsirolimu vai citokīnu saturošu shēmu) laikā vai pēc tās tika randomizēti (1:1) terapijai ar aksitinibu (N=361) vai sorafenibu (N=362). Primārais mērķa kritērijs - dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS - *Progression-free survival*) - tika noteikts, izmantojot maskētu, neatkarīgu centrālo pārskatu. Sekundārie mērķa kritēriji bija objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR - *Objective response rate*) un kopējā dzīvildze (OS - *Overall survival*).

No pētījumā iekļautajiem pacientiem 389 (53,8 %) iepriekš bija saņēmuši vienu sunitinibu saturošu terapijas shēmu, 251 pacients (34,7 %) iepriekš bija saņēmis vienu citokīnu saturošu terapijas shēmu (interleikīnu-2 vai interferonu-alfa), 59 pacienti (8,2 %) iepriekš bija saņēmuši vienu bevacizumabu saturošu terapijas shēmu un 24 pacienti (3,3 %) - vienu temsirolimu saturošu terapijas shēmu. Galvenie demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji (attiecībā uz vecumu, dzimumu, rasi, ECOG (*Easter Cooperative Oncology Group*) veiktspējas rādītājiem, ģeogrāfisko reģionu un iepriekšējās terapijas shēmu) aksitiniba un sorafeniba grupās bija līdzīgi.

Kopējā pacientu populācijā un divās galvenajās apakšgrupās (pēc iepriekšējās terapijas ar sunitinibu un pēc iepriekšējās terapijas ar citokīnu) tika novērota statistiski nozīmīga aksitiniba priekšrocība salīdzinājumā ar sorafenibu primārā mērķa kritērija PFS (skatīt 2. tabulu un 1., 2. un 3. attēlu) sasniegšanā. PFS mediānas rādītājs bija atšķirīgs dažādās apakšgrupās (pēc iepriekš saņemtās terapijas). Divas no apakšgrupām bija pārāk mazas, lai panāktu ticamus rezultātus (iepriekšējā terapija ar temsirolimu vai iepriekšējā terapija ar bevacizumabu). Nebija statistiski nozīmīgas atšķirības kopējā vidējā dzīvildzē (OS) grupās kopējā populācijā vai arī apakšgrupās pēc iepriekš saņemtās terapijas.

2. tabula. Efektivitātes rezultāti

Mērķa kritērijs/pētījuma populācija	aksitinibs	sorafenibs	HR (95 % TI)	P vērtība
Kopējā ITT	N = 361	N = 362		
PFS ^{a,b} mediāna mēnešos (95 % TI)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c
OS ^d mediāna mēnešos (95 % TI)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % TI)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Pirms sunitiniba terapijas	N = 194	N = 195		
PFS ^{a,b} mediāna mēnešos (95 % TI)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
OS ^d mediāna mēnešos (95 % TI)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % TI)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	NS

Pirms citokīna terapijas	N = 126	N = 125		
PFS ^{a,b} mediāna mēnešos (95 % TI)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 ^h
OS ^d mediāna mēnešos (95 % TI)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % TI)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43 – 3,99)	0,0002 ⁱ

TI = Ticamības intervāls, HR (*Hazard ratio*) = riska attiecība (aksitinibs/sorafenibs); ITT (*Intent-to-treat*)= ārstēšanai paredzētā pacientu grupa; NE (*Not estimable*)= nav novērtējams; NS (*Not statistically significant*)= nav statistiski nozīmīgs; ORR (*Objective response rate*)= objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; OS (*Overall survival*)= vidējā kopējā dzīvildze; PFS (*Progression-free survival*)= vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas.

^a Laiks no randomizācijas līdz slimības progresēšanai vai nāvei jebkura iemesla dēļ (kas tiek konstatēts pirmais). Atskaites datums: 2011. gada 3. jūnijs.

^b Vērtējums pēc neatkarīgu radiologu slēdziena atbilstoši atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem norobežotu audzēju gadījumā (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST*).

^c Vienpusēja terapijas *log-rank* testa p-vērtība, stratificēta atbilstoši ECOG funkcionālajam stāvoklim un iepriekšējai terapijai.

^d Atskaites datums: 2011. gada 1. novembris.

^e Atskaites datums: 2010. gada 31. augusts.

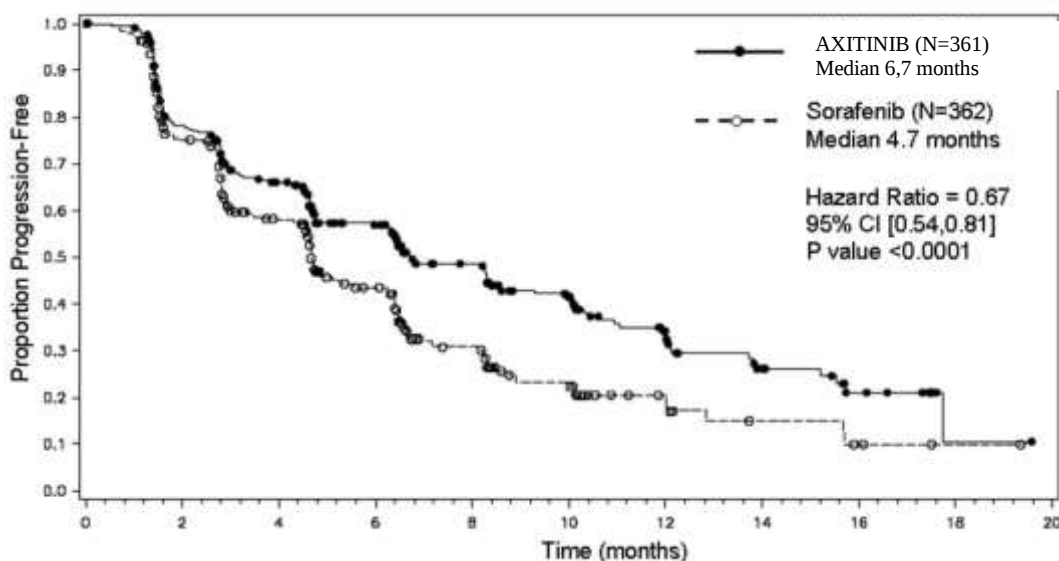
^f ORR izmantotā riska attiecība. Riska attiecība > 1 norāda uz augstāku atbildes reakcijas iespēju aksitiniba grupā; riska attiecība < 1 norāda uz augstāku atbildes reakcijas iespēju sorafeniba grupā.

^g Vienpusēja *Cochran-Mantel-Haenszel* testa p-vērtība, stratificēta atbilstoši ECOG funkcionālajam stāvoklim un iepriekšējai terapijai.

^h Vienpusēja terapijas *log-rank* testa p-vērtība, stratificēta atbilstoši ECOG funkcionālajam stāvoklim.

ⁱ Vienpusēja *Cochran-Mantel-Haenszel* testa p-vērtība, stratificēta atbilstoši ECOG funkcionālajam stāvoklim.

1. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas: Kaplāna-Meiera līkne, kopējās populācijas neatkarīgs vērtējums



x ass = laiks (mēneši)

y ass = dzīvildze bez slimības progresēšanas

—●— AXITINIB (N=361), mediāna 6,7 mēneši

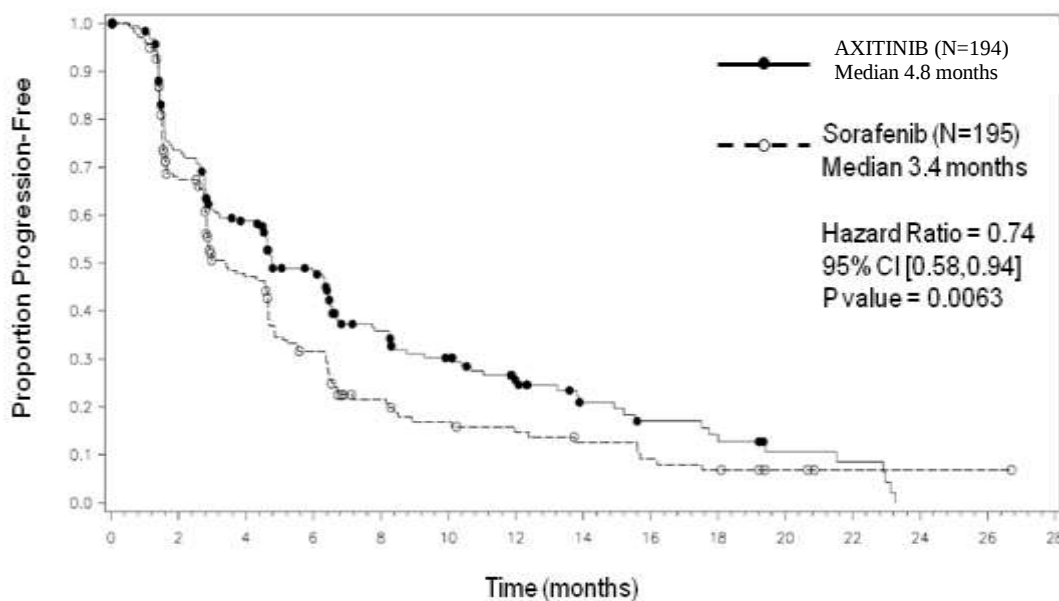
---○--- Sorafenibs (N=362), mediāna 4,7 mēneši

Riska attiecība = 0,67

95 % TI [0,54; 0,81]

P vērtība < 0,0001

2. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas: Kaplāna-Meiera līkne, neatkarīgs vērtējums pacientu grupā pirms ārstēšanas ar sunitību



x ass = laiks (mēneši)

y ass = dzīvildze bez slimības progresēšanas

—●— AXITINIB (N=194), mediāna 4,8 mēneši

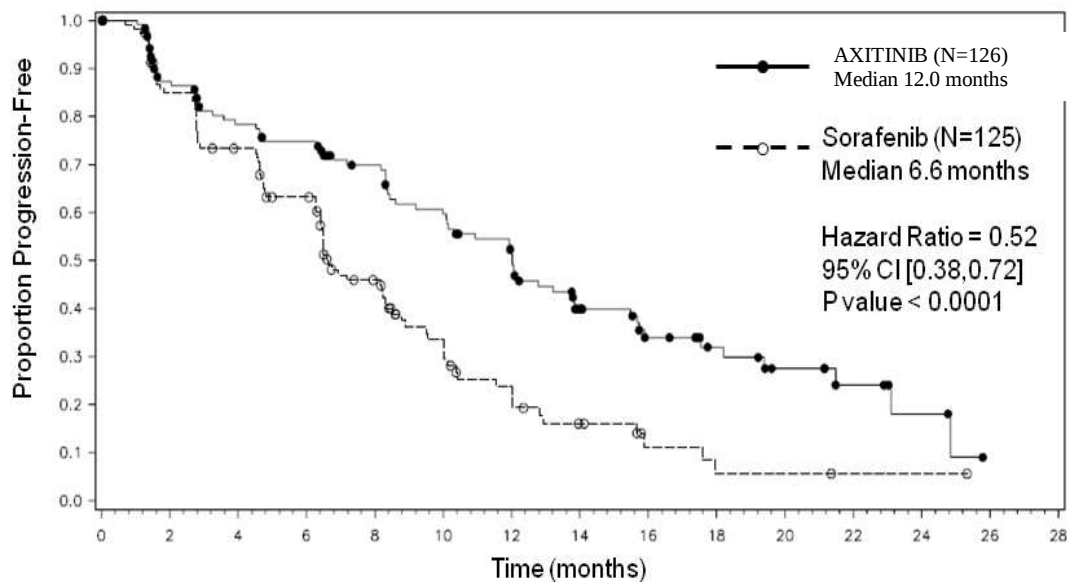
---○--- Sorafenibs (N=195), mediāna 3,4 mēneši

Riska attiecība = 0,74

95 % TI [0,58; 0,94]

P vērtība < 0,0063

3. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas: Kaplāna-Meiera līkne, neatkarīgs vērtējums pacientu grupā pirms ārstēšanas ar citokīnu



x ass = laiks (mēneši)

y ass = dzīvildze bez slimības progresēšanas

—●— AXITINIB (N=126), mediāna 12,0 mēneši

---○--- Sorafenibs (N=125), mediāna 6,6 mēneši

Riska attiecība = 0,52

95 % TI [0,38; 0,72]

P vērtība < 0,0001

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus aksitinibam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās nieru un nieru blādiņas karcinomas terapijā (izņemot nefroblastomu, nefroblastomatozi, gaišo šūnu karcinomu, mezoblastisku nefromu, renālu medullāru karcinomu un rabdoīdu nieru audzēju) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc aksitiniba tablešu iekšķīgas lietošanas vidējā absolūtā biopieejamība ir 58 % salīdzinājumā ar intravenozu ievadīšanu. Aksitiniba plazmas eliminācijas pusperiods ir no 2,5 līdz 6,1 stundai. Nozīmējot aksitiniba devu 5 mg divas reizes dienā, akumulācija mazāk nekā divas reizes pārsniedz rādītāju, ko novēro, nozīmējot vienas reizes devu. Pamatojoties uz īso eliminācijas pusperiodu, līdzsvara stāvokļa sasniegšana paredzama 2-3 dienu laikā pēc pirmās devas lietošanas.

Uzsūkšanās un izkliede

Maksimālā aksitiniba koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 4 stundu laikā pēc iekšķīgas lietošanas ar vidējo T_{max} robežās no 2,5 līdz 4,1 stundai. Lietojot aksitinibu kopā ar mērenu tauku daudzumu saturošu maltīti, iedarbība samazinājas par 10 %, salīdzinot ar lietošanu no rīta tukšā dūšā. Augstu tauku daudzumu saturoša, kalorijām bagāta maltīte paaugstināja aksitiniba iedarbību par 19 %, salīdzinot ar lietošanu no rīta tukšā dūšā. Aksitinibu var lietot tukšā dūšā vai kopā ar ēdienu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vidējais C_{max} un AUC paaugstinājās proporcionāli aksitiniba devai robežās no 5 līdz 10 mg. *In vitro* > 99 % aksitiniba saistījās ar plazmas proteīniem, galvenokārt albumīniem, un mazākā mērā ar α_1 -skābajiem glikoproteīniem. Pacienti ar progresējošu NŠK, lietojot 5 mg divas reizes dienā pēc ēšanas, ģeometriskā vidējā maksimālā koncentrācija plazmā un 24 stundu zemlīknes laukums (AUC) bija attiecīgi 27,8 ng/ml un 265 ng·h/ml. Ģeometriski vidējais klīrenss, lietojot iekšķīgi, un izkļiedes tilpums bija 38 l/h un attiecīgi 160 l.

Biotransformācija un eliminācija

Aksitinibs metabolizējas galvenokārt aknās ar CYP3A4/5 un mazākā mērā ar CYP1A2, CYP2C19 un UGT1A1 starpniecību.

Nozīmējot 5 mg radioaktīvi iezīmētā aksitiniba lietošanu iekšķīgi, 30–60 % radioaktivitātes konstatēja fecēs, bet 23 % radioaktivitātes - urīnā. Neizmainīts aksitinibs, kas sastāda 12 % devas, bija galvenā fecēs identificētā sastāvdaļa. Neizmainītu aksitinibu urīnā nekonstatēja; lielāko daļu radioaktivitātes urīnā nodrošināja karboksilskābes un sulfoksila metabolīti. Plazmā dominēja N-glikuronīda metabolīti (50 % cirkulējošās radioaktivitātes), neizmainīts aksitinibs un sulfoksīda metabolīti, katrs no tiem nodrošināja apmēram 20 % cirkulējošās radioaktivitātes.

Sulfoksīda un N-glikuronīda metabolītu iedarbība uz vaskulārā endotēlija augšanas faktora receptoriem (VEGFR-2) *in vitro* bija apmēram 400 un attiecīgi 8000 reizes mazāka nekā aksitinibam.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki, dzimums un rase

Populācijas farmakokinētikas analīze pacientiem ar progresējošu vēzi (ieskaitot progresējošu NŠK) un veselīgiem brīvprātīgajiem neliecina par klīniski nozīmīgām atšķirībām, pamatojoties uz pacientu vecumu, dzimumu, ķermeņa masu, rasi, nieru funkciju, UGT1A1 vai CYP2C19 genotipu.

Pediatriskā populācija

Aksitinibs nav pētīts pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumi *in vitro* un *in vivo* liecina, ka aksitinibs metabolizējas galvenokārt aknās.

Personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh*) sistēmiskā iedarbība pēc vienas akstiniba devas bija līdzīga kā personām ar normālu aknu darbību, personām ar vidējiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*) sistēmiskā iedarbība bija apmēram divas reizes spēcīgāka nekā personām ar normālu aknu darbību. Personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) akstiniba iedarbība nav pētīta, tāpēc šajā pacientu populācijā akstiniba lietošana nav ieteicama (ieteikumus par devas pielāgošanu skatīt 4.2. apakšpunktā).

Nieru darbības traucējumi

Aksitinibs neizmainītā veidā urīnā nav konstatēts.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem akstiniba iedarbība nav pētīta. Klīniskajos pētījumos, kur akstinību lietoja pacientu ar NŠK ārstēšanai, pacienti ar kreatinīna līmeni serumā $> 1,5$ reizes virs NAR vai aprēķināto kreatinīna klīrensu < 60 ml/min tika izslēgti no pētījuma. Populācijas farmakokinētikas pētījumos konstatēja, ka nieru darbības traucējumi neietekmēja akstiniba klīrensu, tāpēc akstiniba devas pielāgošana nav nepieciešama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Pelēm un suņiem pēc atkārtotu devu lietošanas līdz 9 mēnešus ilgā laika periodā, toksicitātes pazīmes konstatēja galvenokārt kuņģa un zarnu traktā, asinsrades, reproduktīvā, skeleta un dentālā sistēmā. Iedarbība, kuras laikā nenovēroja blakusparādības, bija apmēram vienāda vai nedaudz zemāka par iedarbību cilvēkam, kas sagaidāma, lietojot ieteicamo klīnisko sākuma devu (pamatojoties uz zemlīknes laukumu).

Kancerogēnēze

Aksitiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Genotoksicitāte

Standarta genotoksicitātes testi *in vitro* neliecina par mutagēnu vai klastogēnu akstiniba iedarbību. Koncentrācijā $> 0,22$ $\mu\text{g/ml}$ novēroja būtisku poliploīdijas palielināšanos *in vitro*. *In vivo* konstatēja mikrokodolu polihromatisko eritrocītu skaita palielināšanos. Iedarbība, kuras laikā nenovēro blakusparādības, bija 69 reizes lielāka nekā sagaidāmā iedarbība cilvēkam. Devās, kas ieteicamas cilvēkiem, genotoksiskā atrade nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu.

Reproduktīvā toksicitāte

Ar akstiniba lietošanu saistītie novērojumi sēkliniekos un sēklvados bija šādi: samazināta orgānu masa, atrofija vai deģenerācija, samazināts dīgļšūnu skaits, hipospermija vai patoloģiska spermas forma, samazināts spermas blīvums un daudzums. Šie novērojumi pelēm konstatēti devās, kas apmēram 12 reizes pārsniedz sagaidāmo iedarbību cilvēkam, savukārt suņiem šie novērojumi konstatēti devās, kas zemākas par sagaidāmo iedarbību cilvēkam. Devās, kas apmēram 57 reizes pārsniedza sagaidāmo iedarbību cilvēkam, peļu tēviņiem nekonstatēja ietekmi uz pārošanos vai fertilitāti. Devās, kas līdzvērtīgas sagaidāmajai iedarbībai cilvēkam, peļu mātītēm konstatēja novēlotu dzimumbriedumu, samazinātus vai iztrūkstošus dzeltenos ķermeņus (*corpora lutea*), samazinātu dzemdes masu un dzemdes atrofiju. Peļu mātītēm konstatēja samazinātu fertilitāti un embriju dzīvotspēju visās testētajās devās, zemākā devas iedarbība apmēram 10 reizes pārsniedz sagaidāmo iedarbību cilvēkam.

Aksitiniba iedarbībai pakļautu grūsnu peļu pēcnācējiem devās, kas zemākas par sagaidāmo iedarbību cilvēkam, konstatēja biežākas malformācijas (vilka rīkle) un skeleta izmaiņas, ieskaitot aizkavētu pārkaulošanos. Perinatālās un postnatālās attīstības toksicitātes pētījumi nav veikti.

Toksicitātes novērojumi nenobriedušiem dzīvniekiem

Pelēm un suņiem, kas saņēma akstinību vismaz 1 mēnesi, novēroja atgriezenisku skrimšļa fizeālu displāziju; zāļu iedarbība apmēram 6 reizes pārsniedza cilvēkam sagaidāmo iedarbību. Pelēm, kas vairāk nekā 1 mēnesi saņēma akstinību, novēroja daļēji atgriezenisku dentālu kariesu; zāļu iedarbība bija līdzīga kā cilvēkam sagaidāmā zāļu iedarbība. Cita veida toksicitāte, kas var izraisīt pediatrikās populācijas apdraudējumu, nenobriedušiem dzīvniekiem netika izvērtēta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktoze

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Koloidālais silīcija dioksīds, bezūdens

Hidroksipropilceluloze (300–600 mPa*s)

Kroskarmelozes nātrija sāls (E 468)

Talks

Magnija stearāts (E 470b)

Tabletes apvalks

Hipromeloze 2910 (15 mPa*s) (E464)

Laktozes monohidrāts

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Blistera un pudeles iepakojums: 2 gadi.

Uzglabāšanas laiks pēc pudeles pirmās atvēršanas: 1 mg – 45 dienas un 3, 5 mg – 30 dienas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

OPA/alumīnija/PVH/alumīnija blisteris:

uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

ABPE pudelīte:

pudeli uzglabāt cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Axitinib Accord 1 mg apvalkotās tabletes

OPA/alumīnija/PVH/alumīnija blisteris, kas satur 14 apvalkotās tabletes. Katrā iepakojumā ir 28 vai 56 apvalkotās tabletes vai perforēti dozējamu vienību blisteri ar 28 x 1 vai 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

ABPE pudelītē ar silīcija gela adsorbentu un polipropilēna bērniem neatveramu vāciņu ir 180 apvalkotās tabletes.

Axitinib Accord 3 mg apvalkotās tabletes

OPA/alumīnija/PVH/alumīnija blisteris, kas satur 14 apvalkotās tabletes. Katrā iepakojumā ir 28 vai 56 apvalkotās tabletes vai perforēti dozējamu vienību blisteri ar 28 x 1 vai 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

ABPE pudelītē ar silīcija gela adsorbentu un polipropilēna bērniem neatveramu vāciņu ir 60 apvalkotās tabletes.

Axitinib Accord 5 mg apvalkotās tabletes

OPA/alumīnija/PVH/alumīnija blisteris, kas satur 14 apvalkotās tabletes. Katrā iepakojumā ir 28 vai 56 apvalkotās tabletes vai perforēti dozējamo vienību blisteri ar 28 x 1 vai 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

ABPE pudelītē ar silīcija gela adsorbentu un polipropilēna bērniem neatveramu vāciņu ir 60 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

1 mg apvalkotās tabletes

EU/1/24/1847/001 28 tabletes
EU/1/24/1847/002 28 x 1 tablete (dozējama vienība)
EU/1/24/1847/003 56 tabletes
EU/1/24/1847/004 56 x 1 tablete (dozējama vienība)
EU/1/24/1847/005 180 tabletes (pudele)

3 mg apvalkotās tabletes

EU/1/24/1847/006 28 tabletes
EU/1/24/1847/007 28 x 1 tablete (dozējama vienība)
EU/1/24/1847/008 56 tabletes
EU/1/24/1847/009 56 x 1 tablete (dozējama vienība)
EU/1/24/1847/010 60 tabletes (pudele)

5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/24/1847/011 28 tabletes
EU/1/24/1847/012 28 x 1 tablete (dozējama vienība)
EU/1/24/1847/013 56 tabletes
EU/1/24/1847/014 56 x 1 tablete (dozējama vienība)
EU/1/24/1847/015 60 tabletes (pudele)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

▪ Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

▪ Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE, 1 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Axitinib Accord 1 mg apvalkotās tabletes
axitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg aksitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
28 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotā tablete
56 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Axitinib Accord 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS, 1 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Axitinib Accord 1 mg tabletes
axitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERU IEPAKOJUMS (28 x 1 TABLETE, 56 x 1 TABLETE), 1 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Axitinib Accord 1 mg tabletes
axitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE UN MARKĒJUMS ABPE PUDELĪTEL, 1 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Axitinib Accord 1 mg apvalkotās tabletes
axitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg aksitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pudeles pirmās atvēršanas: izlietot 45 dienu laikā

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Pudeļi uzglabāt cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1847/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Axitinib Accord 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE, 3 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Axitinib Accord 3 mg apvalkotās tabletes
axitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg aksitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
28 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotā tablete
56 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Axitinib Accord 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS, 3 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Axitinib Accord 3 mg tabletes
axitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERU IEPAKOJUMS (28 x 1 TABLETE, 56 x 1 TABLETE), 3 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Axitinib Accord 3 mg tabletes
axitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE UN MARKĒJUMS ABPE PUDELĪTEL, 3 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Axitinib Accord 3 mg apvalkotās tabletes
axitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg aksitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pudeles pirmās atvēršanas: izlietot 30 dienu laikā

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1847/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Axitinib Accord 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE, 5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Axitinib Accord 5 mg apvalkotās tabletes
axitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg aksitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
28 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotā tablete
56 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Axitinib Accord 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS, 5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Axitinib Accord 5 mg tabletes
axitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERU IEPAKOJUMS (28 x 1 TABLETE, 56 x 1 TABLETE), 5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Axitinib Accord 5 mg tabletes
axitinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE UN MARKĒJUMS ABPE PUDELĪTEL, 5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Axitinib Accord 5 mg apvalkotās tabletes
axitinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg aksitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pudeles pirmās atvēršanas: izlietot 30 dienu laikā

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Pudeli uzglabāt cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1847/015

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Axitinib Accord 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Axitinib Accord 1 mg apvalkotās tabletes
Axitinib Accord 3 mg apvalkotās tabletes
Axitinib Accord 5 mg apvalkotās tabletes
axitinibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Axitinib Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Axitinib Accord lietošanas
3. Kā lietot Axitinib Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Axitinib Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Axitinib Accord un kādam nolūkam tās lieto

Axitinib Accord ir zāles, kas satur aktīvo vielu aksitinibu. Aksitinibs samazina asins piegādi audzējam un palēnina tā augšanu.

Axitinib Accord paredzētas progresējoša nieru vēža (progresējošas nieru šūnu karcinomas) ārstēšanai pieaugušajiem, ja citas zāles (sunitinibs vai citotīns) vairs nespēj apturēt slimības progresēšanu.

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par šo zāļu iedarbību vai par to, kāpēc šīs zāles Jums nozīmētas, jautāiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Axitinib Accord lietošanas

Nelietojiet Axitinib Accord šādos gadījumos:

ja Jums ir alerģija pret aksitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu; ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, vaicāiet padomu ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Axitinib Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- **ja Jums ir augsts asinsspiediens**
Axitinib Accord var paaugstināt Jūsu asinsspiedienu. Pirms sākat lietot šīs zāles, ir svarīgi pārbaudīt asinsspiedienu. To jāturpina regulāri kontrolēt visu zāļu lietošanas laiku. Ja Jums ir augsts asinsspiediens (hipertensija), Jums, iespējams, parakstīs zāles asinsspiediena mazināšanai. Pirms Axitinib Accord lietošanas uzsākšanas un visu šo zāļu lietošanas laiku ārstam jābūt pārliecinātam, ka Jūsu asinsspiediens ir kontrolēts;
- **ja Jums ir vairogdziedzera darbības traucējumi**
Axitinib Accord var izraisīt vairogdziedzera darbības traucējumus. Pastāstiet ārstam, ja biežāk sajūtat nogurumu, salstat vairāk nekā citi cilvēki, ja zāļu lietošanas laikā Jums pazeminās balss.

Pirms sākat lietot Axitinib Accord, ir svarīgi pārbaudīt vairogdziedzera funkciju. Tā jāturpina regulāri kontrolēt visu zāļu lietošanas laiku. Ja pirms terapijas vai terapijas laikā Jūsu vairogdziedzeris pietiekamā daudzumā neražo tiroīdo hormonu, Jums būs nepieciešama vairogdziedzera hormonu aizstājterapija;

- **ja Jums nesen bijuši trombi (asins recekļi) vēnās vai artērijās (asinsvadu veidi), ieskaitot insultu, miokarda infarktu, emboliju vai trombozi**
Nekavējoties izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību un zvaniet ārstam, ja šo zāļu lietošanas laikā sajūtat sāpes vai spiedienu krūtīs, sāpes rokās, krustos, sprandā vai žoklī; elpas trūkumu; nejutīgumu vai vājumu vienā ķermeņa pusē; apgrūtinātu runas spēju; galvassāpes; redzes izmaiņas vai reiboni;
- **ja Jums ir asiņošanas traucējumi**
Axitinib Accord var palielināt asiņošanas iespēju. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar šīm zālēm Jums ir asiņošana, klepojat asinis vai asiņainas krēpas;
- **ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienā**
- **ja zāļu lietošanas laikā Jums stipri sāp kuņģis (vēders), un sāpes nepāriet**
Axitinib Accord var paaugstināt kuņģa vai zarnu bojājuma (čūlas) vai fistulas veidošanās risku (patoloģiskas cauruļveida ejas izveidošanās no dabiska ķermeņa dobuma uz citu ķermeņa dobumu vai ādu).
Pastāstiet ārstam, ja šo zāļu lietošanas laikā Jūs sajūtat stipras sāpes vēderā;
- **ja Jūs gatavojaties operācijai vai ja Jums ir nedzīstoša brūce**
Ārstam jādod norādījumi pārtraukt Axitinib Accord lietošanu vismaz 24 stundas pirms operācijas, jo tās var nevēlami ietekmēt brūces dzīšanu. Kad brūce ir labi sadzījusī, šo zāļu lietošana jāatsāk;
- **ja šo zāļu lietošanas laikā Jums parādās tādi simptomi kā galvassāpes, apjukums, krampju lēkmes vai redzes traucējumi ar vai bez paaugstināta asinsspiediena**
Nekavējoties izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību un zvaniet ārstam. Tā var būt reta nervu sistēmas blakusparādība, ko sauc par mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindromu;
- **ja Jums ir aknu darbības traucējumi**
Pirms terapijas uzsākšanas un Axitinib Accord lietošanas laikā ārstam jāveic Jums asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību;
- **ja šo zāļu lietošanas laikā Jums rodas tādi simptomi kā pārmērīgs nogurums, vēdera, kāju vai potīšu tūska, aizdusa vai izspiedušās kakla vēnas.**
Axitinib Accord var paaugstināt sirds mazspējas rašanās riska pakāpi. Axitiniba lietošanas laikā ārstam periodiski jāpārbauda, vai Jums nav parādījušās sirds mazspējas pazīmes vai simptomi.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Axitinib Accord nav ieteicams lietot pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem. Šo zāļu lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta.

Citas zāles un Axitinib Accord

Dažas zāles var ietekmēt Axitinib Accord, savukārt Axitinib Accord var ietekmēt citu zāļu darbību. Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, vitamīnus un augu valsts zāles. Šajā instrukcijā uzskaitītās zāles var nebūt vienīgās, kas var mijiedarboties ar Axitinib Accord.

Zemāk minētās zāles var paaugstināt Axitinib Accord izraisīto blakusparādību risku:

- ketokonazols vai itrakonazols - zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;

- klaritromicīns, eritromicīns vai telitromicīns - antibiotiskie līdzekļi, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- atazanavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs vai sahinavīrs - zāles, ko lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai;
- nefazodons - zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai.

Zemāk minētās zāles var pavājināt Axitinib Accord iedarbību:

- rifampicīns, rifabutīns vai rifapentīns - zāles, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
- deksametazons - steroīds, ko lieto dažādu stāvokļu, ieskaitot ļoti smagas slimības, ārstēšanai;
- fenitoīns, karbamazepīns vai fenobarbitāls – pretepilepsijas līdzekļi, ko lieto krampju lēkmju novēršanai;
- asinszāle (*Hypericum perforatum*) - augu valsts līdzeklis depresijas ārstēšanai.

Ārstēšanās laikā ar Axitinib Accord Jums **nevajadzētu** lietot šīs zāles. Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, pastāstiet par to ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Ārsts var mainīt šo zāļu vai Axitinib Accord devu, vai nomainīt šīs zāles pret citām.

Axitinib Accord var pastiprināt ar teofilīna lietošanu saistītās blakusparādības. Teofilīnu lieto astmas vai plaušu slimību ārstēšanai.

Axitinib Accord kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet šīs zāles kopā ar greipfrūtu vai greipfrūtu sulu, jo tas var paaugstināt blakusparādību risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
- Axitinib Accord var negatīvi ietekmēt vēl nedzimušu bērnu vai ar krūti barotu zīdaiņi.
- Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā. Ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Axitinib Accord lietošanas laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās lietotās zāļu devas izmantojiet drošu kontracepcijas līdzekli, lai izvairītos no grūtniecības.
- Axitinib Accord lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti. Ja barojat bērnu ar krūti, Jums jāapspriežas ar ārstu un jāpieņem lēmums - pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai Axitinib Accord lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja Axitinib Accord lietošanas laikā Jums ir reibonis un/vai nogurums, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus, jāievēro īpaša piesardzība.

Axitinib Accord satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Axitinib Accord satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Axitinib Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ieteicamā deva ir 5 mg divas reizes dienā. Atkarībā no tā, kā Jūs panesat ārstēšanu ar Axitinib Accord, ārsts var pakāpeniski paaugstināt vai samazināt devu. Ir pieejamas arī citas zāles palielinātai 7 mg devai.

Norijiet tableti veselu, uzdzerot ūdeni, tukšā dūšā vai kopā ar ēdienu. Lietojiet Axitinib Accord devas ar aptuveni 12 stundu starplaiku.

Ja esat lietojis Axitinib Accord vairāk nekā noteikts

Ja netīšām esat lietojis vairāk tablešu vai lielāku devu, nekā Jums nepieciešams, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Ja iespējams, parādiet ārstam šo zāļu iepakojumu vai šo lietošanas instrukciju. Jums var būt nepieciešama medicīniska uzraudzība.

Ja esat aizmirsis lietot Axitinib Accord

Lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja Jums bijusi vemšana Axitinib Accord lietošanas laikā

Ja Jums bijusi vemšana, papildus deva nav jālieto. Lietojiet nākamo nozīmēto devu paredzētajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Axitinib Accord

Ja nevarat lietot šīs zāles atbilstoši ārsta norādījumiem vai Jums šķiet, ka ārstēšana vairs nav nepieciešama, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt smagas. Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu, ja Jums ir kāda no zemāk minētajām smagajām blakusparādībām (skatīt arī 2. punktu “Pirms Axitinib Accord lietošanas”):

- **sirds mazspējas gadījumi.** Pastāstiet ārstam, ja jūtaties pārmērīgi noguris, ja rodas tūska vēderā, kājās vai potītēs, ja parādās elpas trūkums vai ja izspiežas kakla vēnas;
- **trombi (asins recekļi) vēnās vai artērijās (asinsvadu veidi), ieskaitot insultu, miokarda infarktu, emboliju vai trombozi.** Nekavējoties izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību un zvaniet ārstam, ja šo zāļu lietošanas laikā sajūtat sāpes vai spiedienu krūtīs, sāpes rokās, krustos, sprandā vai žoklī; elpas trūkumu; nejutīgumu vai vājumu vienā ķermeņa pusē; apgrūtinātu runas spēju; galvassāpes; redzes traucējumus vai reiboni;
- **asiņošana.** Pastāstiet nekavējoties ārstam, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem vai nopietni asiņošanas traucējumi ārstēšanas laikā ar Axitinib Accord: melni darvaini izkārnījumi, klepus ar asinīm vai asiņainas krēpas vai izmaiņas Jūsu garīgajā stāvoklī;
- **čūla (caurums) kuņģī vai zarnās vai fistula (patoloģiskas cauruļveida ejas izveidošanās no dabiska ķermeņa dobuma uz citu ķermeņa dobumu vai ādu).** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir stipras sāpes vēderā;
- **izteikta asinsspiediena paaugstināšanās (hipertensīvā krīze).** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir ļoti augsts asinsspiediens, stipras galvassāpes vai stipras sāpes krūtīs;
- **atgriezeniska smadzeņu tūska (mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms).**

Nekavējoties izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību un zvaniet ārstam, ja Jums ir tādi simptomi kā galvassāpes, apjukums, krampju lēkmes, redzes traucējumi ar vai bez paaugstināta asinsspiediena.

Citas Axitinib Accord blakusparādības var būt šādas.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- augsts asinsspiediens vai asinsspiediena paaugstināšanās;
- caureja, nelabuma sajūta (slikta dūša vai vemšana), sāpes kuņģī, gremošanas traucējumi, sāpes mutē, sāpīga mēle vai rīkle, aizcietējumi;
- elpas trūkums, klepus, aizsmakums;
- enerģijas trūkums, nespēks vai nogurums;
- pazemināta vairogdziedzera aktivitāte (var konstatēt asins analīžu rezultātos);
- plauktu vai pēdu apsārtums un tūska (plauktu – pēdu sindroms), ādas izsitumi, ādas sausums;
- sāpes locītavās, sāpes plaukstās vai pēdās;
- ēstgribas zudums;
- olbaltumvielas urīnā (var konstatēt urīna analīžu rezultātos);
- ķermeņa masas zudums;
- galvassāpes, garšas sajūtas izmaiņas vai garšas sajūtas zudums.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- dehidratācija (šķidruma zudums organismā);
- nieru mazspēja;
- vēdera uzpūšanās (gāzes), hemoroīdi, smaganu asiņošana, asiņošana no taisnās zarnas, dedzinoša vai dzeloša sajūta mutē;
- pastiprināta vairogdziedzera aktivitāte (var konstatēt asins analīžu rezultātos);
- sāpes rīkles galā vai degunā, rīkles kairinājums;
- sāpes muskuļos;
- deguna asiņošana;
- ādas nieze, ādas apsārtums, matu izkrišana;
- troksnis/džinkstēšana ausīs (*tinnitus*);
- sarkano asins šūnu (eritrocītu) skaita samazināšanās (var konstatēt asins analīžu rezultātos);
- trombocītu (šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt) skaita samazināšanās (var konstatēt asins analīžu rezultātos);
- sarkanās asins šūnas urīnā (var konstatēt urīna analīžu rezultātos);
- dažādu ķīmisku vielu/enzīmu līmeņa izmaiņas asinīs (var konstatēt asins analīžu rezultātos);
- sarkano asins šūnu skaita palielināšanās (var konstatēt asins analīžu rezultātos);
- vēdera dobuma, kāju vai potīšu tūska, izspiedušās kakla vēnas, pārmērīgs nogurums, elpas trūkums (sirds mazspējas gadījumu pazīmes);
- fistula (patoloģiskas cauruļveida ejas izveidošanās no dabiska ķermeņa dobuma uz citu ķermeņa dobumu vai ādu);
- reibonis;
- žultspūšļa iekaisums.

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- balto asins šūnu skaita samazināšanās (var konstatēt asins analīžu rezultātos).

Nav zināms: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- asinsvadu sienu paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (aneirismas un artēriju disekcijas).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

kontakta informāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Axitinib Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera vai pudelītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

OPA/alumīnija/PVH/alumīnija blisteris:
uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

ABPE pudelīte:
pudeli uzglabāt cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt iepakojuma bojājumu vai viltošanas pazīmes.

Pudeles iepakojums:

Pēc pudeles pirmās atvēršanas:

1 mg: izlietot 45 dienu laikā.

3 mg un 5 mg: izlietot 30 dienu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Axitinib Accord satur

- Aktīvā viela ir aksitinibs. Pieejamas dažāda stipruma Axitinib Accord apvalkotās tabletes.
Axitinib Accord 1 mg: katra tablete satur 1 mg aksitiniba
Axitinib Accord 3 mg: katra tablete satur 3 mg aksitiniba
Axitinib Accord 5 mg: katra tablete satur 5 mg aksitiniba
- Citas sastāvdaļas ir laktoze, mikrokristāliskā celuloze (E460), bezūdens koloidālais silīcijs dioksīds, hidroksipropilceluloze (300–600 mPa*s), kroskarmelozes nātrijs sāls (E468), talks, magnija stearāts (E470b), hipromeloze 2910 (15 mPas), (E464), laktozes monohidrāts, titāna dioksīds (E171), triacetīns un sarkanais dzelzs oksīds (E172) (skatīt 2. punktu "Axitinib Accord satur laktozi").

Axitinib Accord ārējais izskats un iepakojums

Axitinib Accord 1 mg apvalkotās tabletes ir sarkanas krāsas, modificētas kapsulas formas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu "S14" vienā pusē un gludu otru pusi. Tabletes izmērs ir aptuveni 9,1 x 0,2 mm X 4,6 ± 0,2 mm. Axitinib Accord 1 mg apvalkotās tabletes pieejamas pudelītēs pa 180 tabletēm un blisteros pa 14 tabletēm. Katrs blisteru iepakojums satur 28 tabletes vai 56 tabletes vai perforētus dozējamu vienību blisterus ar 28 x 1 vai 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

Axitinib Accord 3 mg apvalkotās tabletes ir sarkanas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu "S95" vienā pusē un gludu otru pusi. Tabletes izmērs ir aptuveni 5,3 ± 0,3 X 2,6 mm ± 0,3 mm. Axitinib Accord 3 mg apvalkotās tabletes pieejamas pudelītēs pa 60 tabletēm un blisteros pa 14 tabletēm. Katrs blisteru iepakojums satur 28 tabletes vai 56 tabletes vai perforētus dozējamu vienību blisterus ar 28 x 1 vai 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

Axitinib Accord 5 mg apvalkotās tabletes ir sarkanas krāsas, trīsstūra formas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu “S15” vienā pusē un gludu otru pusi. Tabletes izmērs ir aptuveni 6,4 x 0,3 mm X 6,3 ± 0,3 mm. Axitinib Accord 5 mg apvalkotās tabletes pieejamas pudelītēs pa 60 tabletēm un blisteros pa 14 tabletēm. Katrs blisteru iepakojums satur 28 tabletes vai 56 tabletes vai perforētus dozējamu vienību blisterus ar 28 x 1 vai 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal in Kärnten,
Austrija

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o

ul Lutomińska 50,95-200
Pabianice, Polija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.