

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Aksitinib Accord 1 mg filmsko obložene tablete
Aksitinib Accord 3 mg filmsko obložene tablete
Aksitinib Accord 5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Aksitinib Accord 1 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg aksitiniba.

Aksitinib Accord 3 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg aksitiniba.

Aksitinib Accord 5 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg aksitiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Aksitinib Accord 1 mg filmsko obložena tableta
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 54,2 mg laktoze.

Aksitinib Accord 3 mg filmsko obložena tableta
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 32,5 mg laktoze.

Aksitinib Accord 5 mg filmsko obložena tableta
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 54,2 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Aksitinib Accord 1 mg filmsko obložene tablete
Rdeče, biokonveksne filmsko obložene tablete v obliki modificirane kapsule, z vtisnjeno oznako "S14" na eni strani in brez oznake na drugi strani. Velikost tablete je približno $9,1 \pm 0,2 \text{ mm} \times 4,6 \pm 0,2 \text{ mm}$.

Aksitinib Accord 3 mg filmsko obložene tablete
Rdeče, okrogle, biokonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "S95" na eni strani in brez oznake na drugi strani. Velikost tablete je približno $5,3 \pm 0,3 \times 2,6 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$.

Aksitinib Accord 5 mg filmsko obložene tablete
Rdeče, trikotne biokonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "S15" na eni strani in brez oznake na drugi strani. Velikost tablete je približno $6,4 \pm 0,3 \text{ mm} \times 6,3 \pm 0,3 \text{ mm}$.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aksitinib Accord je indicirano za zdravljenje napredovalega karcinoma ledvičnih celic (RCC - renal cell carcinoma) pri odraslih bolnikih, pri katerih predhodno zdravljenje s sunitinibom ali citokinom ni bilo uspešno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Aksitinib Accord mora izvajati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek aksitiniba je 5 mg dvakrat na dan.

Zdravljenje naj traja tako dolgo, dokler je mogoče opaziti klinično korist oziroma do pojava nesprejemljive toksičnosti, ki je ni mogoče obvladovati s sočasno uporabljanimi zdravili ali prilagajanjem odmerka.

Če bolnik bruha ali izpusti odmerek, ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisan odmerek je treba vzeti ob običajnem času.

Prilagajanja odmerka

Odmerek je priporočljivo zvečati ali zmanjšati, odvisno od tega, kako varna je uporaba zdravila pri posameznem bolniku in kako bolnik zdravljenje prenaša.

Pri bolnikih, ki aksitinib v začetnem odmerku 5 mg dvakrat na dan prenašajo brez neželenih učinkov > 2. stopnje (tj. brez hudih neželenih učinkov po merilih za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (common terminology criteria for adverse events [CTCAE] različica 3.0)) dva tedna zapored, je odmerek mogoče zvečati na 7 mg dvakrat na dan, razen če je krvni tlak pri bolniku višji od 150/90 mmHg ali če bolnik jemlje antihipertenzive. Kasneje je z uporabo enakih meril pri bolnikih, ki prenašajo aksitinib v odmerku 7 mg dvakrat na dan, odmerek mogoče zvečati na največ 10 mg dvakrat na dan. Za zvečani odmerek 7 mg so na voljo druga zdravila.

Za obvladovanje nekaterih neželenih učinkov bo morda treba začasno ali trajno prekiniti zdravljenje z aksitinibom in/ali zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.4). Kadar je potrebno zmanjšanje odmerka, se lahko odmerek aksitiniba zmanjša na 3 mg dvakrat na dan in nato na 2 mg dvakrat na dan.

Prilagajanje odmerka glede na bolnikovo starost, raso, spol ali telesno maso ni potrebno.

Sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4/5

Sočasna uporaba aksitiniba z močnimi zaviralci CYP3A4/5 lahko zveča plazemske koncentracije aksitiniba (glejte poglavje 4.5). Priporočljivo je izbrati drugo sočasno uporabljano zdravilo, ki ne zavira ali minimalno zavira CYP3A4/5.

Čeprav prilagajanja odmerkov aksitiniba pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4/5, niso preučevali, pa je v primeru sočasne uporabe močnega zaviralca CYP3A4/5 odmerek aksitiniba priporočljivo zmanjšati na približno polovico odmerka (npr. začetni odmerek 5 mg dvakrat na dan je

treba zmanjšati na 2 mg dvakrat na dan). Za obvladovanje nekaterih neželenih učinkov bo morda treba začasno ali trajno prekiniti zdravljenje z aksitinibom (glejte poglavje 4.4). Če prekinemo sočasno uporabo močnega zaviralca, je treba razmisliti o vrnitvi na odmerek aksitiniba, ki je bil uporabljen pred uvedbo močnega zaviralca CYP3A4/5 (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje z močnimi induktorji CYP3A4/5

Sočasna uporaba aksitiniba z močnimi induktorji CYP3A4/5 lahko zmanjša plazemske koncentracije aksitiniba (glejte poglavje 4.5). Priporočljivo je izbrati drugo sočasno uporabljano zdravilo, ki ne inducira ali minimalno inducira CYP3A4/5.

Čeprav prilagajanja odmerkov aksitiniba pri bolnikih, ki prejemajo močne induktorje CYP3A4/5, niso preučevali, pa je v primeru sočasne uporabe močnega induktorja CYP3A4/5 odmerek aksitiniba priporočljivo postopoma zvečati. Poročali so, da pri uporabi velikih odmerkov močnih induktorjev CYP3A4/5 do največje indukcije pride v enem tednu po začetku zdravljenja z induktorjem. Če se odmerek aksitiniba zveča, je treba bolnika skrbno nadzorovati glede pojava toksičnosti. Za obvladovanje nekaterih neželenih učinkov bo morda treba začasno ali trajno prekiniti zdravljenje z aksitinibom in/ali zmanjšati njegov odmerek (glejte poglavje 4.4). Če prekinemo sočasno uporabo močnega induktorja, je treba takoj začeti uporabljati odmerek aksitiniba, ki je bil uporabljen pred uvedbo močnega induktorja CYP3A4/5 (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejši (≥ 65 let)

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). O uporabi aksitiniba pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min praktično ni podatkov.

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno, kadar se aksitinib daje bolnikom z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu). Zmanjšanje odmerka je priporočljivo, kadar se aksitinib daje bolnikom z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) (npr. začetni odmerek 5 mg dvakrat na dan je treba zmanjšati na 2 mg dvakrat na dan). Uporabe aksitiniba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso preučevali, zato se ga pri tej populaciji ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Aksitinib Accord pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Aksitinib je za peroralno uporabo. Tablete je treba jemati peroralno, dvakrat na dan, v približno 12-urnih časovnih presledkih, skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba pogoltniti cele, s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na aksitinib ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z aksitinibom in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem je treba spremljati posebne, z varnostjo povezane dogodke, kot je opisano v nadaljevanju.

Dogodki srčnega popuščanja

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so poročali o dogodkih srčnega popuščanja (vključno s srčnim popuščanjem, kongestivnim srčnim popuščanjem, kardiopulmonalno odpovedjo, disfunkcijo levega prekata, zmanjšanim iztisnim deležem in popuščanjem desnega prekata) (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z aksitinibom je treba redno spremljati znake ali simptome srčnega popuščanja. Obravnava dogodkov srčnega popuščanja lahko zahteva začasno ali stalno prekinitev zdravljenja z aksitinibom in/ali zmanjšanje odmerka.

Hipertenzija

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so o hipertenziji poročali zelo pogosto (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanem kliničnem preskušanju se je mediani čas do pojava hipertenzije (sistolični krvni tlak > 150 mmHg ali diastolični krvni tlak > 100 mmHg), nahajal znotraj prvega meseca po začetku zdravljenja z aksitinibom, zvišanja krvnega tlaka pa so opažali že samo 4 dni po začetku zdravljenja z aksitinibom.

Pred začetkom zdravljenja z aksitinibom mora biti krvni tlak ustrezno urejen. Bolnike je treba spremljati glede pojava hipertenzije in po potrebi uporabiti standardno antihipertenzivno zdravljenje. V primeru trdovratne hipertenzije, kljub uporabi antihipertenzivnih zdravil, je treba odmerek aksitiniba zmanjšati. Pri bolnikih, pri katerih pride do hude hipertenzije, je treba zdravljenje z aksitinibom začasno prekiniti in ga ponovno uvesti z manjšim odmerkom potem, ko se krvni tlak pri bolniku normalizira. V primeru prekinitve zdravljenja z aksitinibom je treba bolnike, ki jemljejo antihipertenzive, spremljati glede pojava hipotenzije (glejte poglavje 4.2).

V primeru hude ali trdovratne arterijske hipertenzije in simptomov, ki kažejo na prisotnost sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome) (glejte spodaj), je treba razmisliti o diagnostičnem slikanju možganov z uporabo magnetne resonance (MR).

Motnje delovanja ščitnice

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so poročali o primerih hipotiroidizma in, v manjšem obsegu, hipertiroidizma (glejte poglavje 4.8).

Delovanje ščitnice je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z aksitinibom in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem. Hipotiroidizem oziroma hipertiroidizem je treba zdraviti v skladu z običajno medicinsko prakso za vzdrževanje evtirotičnega stanja.

Arterijski embolični in trombotični dogodki

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom so poročali o arterijskih emboličnih in trombotičnih dogodkih (vključno s prehodno možgansko ishemijo, miokardnim infarktom, cerebrovaskularnim insultom in zaporo mrežnične arterije) (glejte poglavje 4.8).

Aksitinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za pojav teh dogodkov ali anamnezo teh dogodkov. Aksitiniba niso preučevali pri bolnikih, pri katerih je do arterijskega emboličnega ali trombotičnega dogodka prišlo v predhodnih 12 mesecih.

Venski embolični in trombotični dogodki

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom so poročali o venskih emboličnih in trombotičnih dogodkih (vključno s pljučno embolijo, globoko vensko trombozo in zaporo/trombozo mrežnične vene) (glejte poglavje 4.8).

Aksitinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za pojav teh dogodkov ali anamnezo teh dogodkov. Aksitiniba niso preučevali pri bolnikih, pri katerih je do venskega emboličnega ali trombotičnega dogodka prišlo v predhodnih 6 mesecih.

Zvišanje ravni hemoglobina ali hematokrita

Med zdravljenjem z aksitinibom lahko pride do zvišanj ravni hemoglobina ali hematokrita, kar je posledica zvečanja mase rdečih krvničk (glejte poglavje 4.8, policitemija). Zvečanje mase rdečih krvničk lahko zveča tveganje za pojav emboličnih in trombotičnih dogodkov.

Raven hemoglobina ali hematokrita je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z aksitinibom in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem. V primeru zvišanja ravni hemoglobina ali hematokrita nad normalno vrednost je treba bolnike zdraviti v skladu z običajno medicinsko prakso za znižanje ravni hemoglobina ali hematokrita na sprejemljivo raven.

Krvavitve

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom so poročali o pojavu krvavitev (glejte poglavje 4.8).

Aksitiniba niso preučevali pri bolnikih, pri katerih obstajajo znaki nezdravljenih možganskih metastaz ali nedavne aktivne krvavitve v prebavilih, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati. Če je pri kakršnikoli krvavitvi potreben zdravniški poseg, je treba z odmerjanjem aksitiniba začasno prekiniti.

Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo zdravila Aksitinib Accord je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Perforacija prebavil in nastanek fistule

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom so poročali o pojavu perforacij prebavil in fistul (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z aksitinibom je potrebno redno spremljanje glede morebitnega pojava simptomov perforacije prebavil ali nastanka fistule.

Zapleti pri celjenju ran

Formalnih študij o vplivu aksitiniba na celjenje ran niso izvedli.

Zdravljenje z aksitinibom je treba prekiniti najmanj 24 ur pred načrtovanim kirurškim posegom. Odločitev glede ponovne uvedbe zdravljenja z aksitinibom po kirurškem posegu mora temeljiti na klinični presoji ustreznosti celjenja rane.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom so poročali o primerih PRES (glejte poglavje 4.8).

PRES je nevrološka motnja, ki se lahko kaže z glavobolom, epileptičnim napadom, letargijo, zmedenostjo, slepoto in drugimi z vidom povezanimi ter nevrološkimi motnjami. Lahko je prisotna blaga do huda hipertenzija. Za potrditev diagnoze PRES je potrebno slikanje z magnetno resonanco. Pri bolnikih z znaki ali simptomi PRES je treba zdravljenje z aksitinibom začasno ali trajno prekiniti. Varnost ponovne uvedbe zdravljenja z aksitinibom pri bolnikih, pri katerih je v preteklosti prišlo do PRES, ni znana.

Proteinurija

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom so poročali o proteinuriji, vključno s proteinurijo 3. in 4. stopnje izraženosti (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja z aksitinibom in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem je

priporočljivo spremljanje glede pojava proteinurije. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi zmerna do huda proteinurija, je treba zmanjšati odmerek ali začasno prekiniti zdravljenje z aksitinibom (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje z aksitinibom je treba trajno prekiniti, če se pri bolniku pojavi nefrotski sindrom.

Neželeni učinki na jetra

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so poročali o neželenih učinkih na jetra. Neželeni učinki na jetra, o katerih so poročali najpogosteje, so bili zvišanja ravni alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) in bilirubina v krvi (glejte poglavje 4.8). Sočasno prisotnih zvišanj ravni ALT (> 3-kratnik zgornje meje normale [ZMN]) in bilirubina (> 2-kratnik ZMN) niso opazili.

V kliničnem preskušanju, namenjenem določitvi odmerka, so pri enem bolniku, ki je prejemal aksitinib v začetnem odmerku 20 mg dvakrat na dan (4-kratnik priporočenega začetnega odmerka), ugotovili sočasno zvišanje ravni ALT (12-kratnik ZMN) in bilirubina (2,3-kratnik ZMN), kar so pripisali z zdravilom povezani hepatotoksičnosti.

Pred začetkom zdravljenja z aksitinibom in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem je treba spremljati rezultate preiskav delovanja jeter.

Okvara jeter

V kliničnih preskušanjih z aksitinibom je bila sistemska izpostavljenost aksitinibu pri osebah z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) približno dvakrat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Kadar se aksitinib daje bolnikom z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu), je odmerek priporočljivo zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Uporabe aksitiniba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso preučevali, zato se ga pri tej populaciji ne sme uporabljati.

Starejši (≥ 65 let) in vpliv rase

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC je bilo 34 % bolnikov, ki so prejemali aksitinib, starih 65 let ali več. Večina bolnikov je bila bele rase (77 %) ali azijskega porekla (21 %). Čeprav večje občutljivosti za pojav neželenih učinkov pri nekaterih starejših bolnikih in bolnikih azijskega porekla ni mogoče izključiti, pa na splošno niso opazili nobenih večjih razlik glede varnosti in učinkovitosti aksitiniba med bolniki, starimi 65 let ali več, in mlajšimi bolniki ter med bolniki bele rase in bolniki drugih ras.

Prilagajanje odmerka glede na bolnikovo starost ali raso ni potrebno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pomožne snovi

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki *in vitro* kažejo, da se aksitinib presnavlja predvsem preko CYP3A4/5, v manjšem obsegu pa preko CYP1A2, CYP2C19 in uridin difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1.

Zaviralci CYP3A4/5

Pri zdravih prostovoljcih je ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4/5 (v odmerku 400 mg enkrat na

dan v obdobju 7 dni) pri enkratnem 5 mg peroralnem odmerku aksitiniba povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC) zvečal za 2-krat, $C_{\max}$ pa za 1,5-krat. Sočasna uporaba aksitiniba z močnimi zaviralci CYP3A4/5 (npr. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, eritromicin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir in telitromicin) lahko zveča plazemske koncentracije aksitiniba. Uživanje grenivk lahko prav tako zveča plazemske koncentracije aksitiniba. Priporočljiva je izbira sočasno uporabljenih zdravil, ki ne zavirajo ali minimalno zavirajo CYP3A4/5. Če je treba sočasno uporabljati močan zaviralec CYP3A4/5, je odmerek aksitiniba priporočljivo prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Zaviralci CYP1A2 in CYP2C19

Preko CYP1A2 in CYP2C19 se presnavlja le majhen delež aksitiniba (< 10 %). Vpliva močnih zaviralcev teh izoencimov na farmakokinetiko aksitiniba niso preučevali. Pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce teh izoencimov, je zaradi tveganja za zvečanje plazemskih koncentracij aksitiniba potrebna previdnost.

Induktorji CYP3A4/5

Pri zdravih prostovoljcih je rifampicin, močan induktor CYP3A4/5 (v odmerku 600 mg enkrat na dan v obdobju 9 dni), pri enkratnem 5 mg odmerku aksitiniba povprečno AUC zmanjšal za 79 %, $C_{\max}$ pa za 71 %.

Sočasna uporaba aksitiniba z močnimi induktorji CYP3A4/5 (npr. rifampicin, deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital in *Hypericum perforatum* [šentjanževka]) lahko zmanjša plazemske koncentracije aksitiniba. Priporočljiva je izbira sočasno uporabljenih zdravil, ki ne inducirajo ali minimalno inducirajo CYP3A4/5. Če je treba sočasno uporabljati močan induktor CYP3A4/5, je odmerek aksitiniba priporočljivo prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

In vitro študije zaviranja in induciranja CYP in UGT

Študije *in vitro* so pokazale, da aksitinib v terapevtskih plazemskih koncentracijah ne zavira CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ali UGT1A1.

Študije *in vitro* so pokazale, da aksitinib lahko zavira CYP1A2. Zato lahko sočasno dajanje aksitiniba skupaj s substrati CYP1A2 povzroči zvečanje plazemskih koncentracij substratov CYP1A2 (npr. teofilina).

Študije *in vitro* so pokazale tudi, da aksitinib lahko zavira CYP2C8. Vendar pa pri sočasni uporabi aksitiniba s paklitakselom, znanim substratom CYP2C8, pri bolnikih z napredovalim rakavim obolenjem ni prišlo do zvečanja plazemskih koncentracij paklitaksela, kar kaže na odsotnost kliničnega zaviranja CYP2C8.

Študije *in vitro* na človeških hepatocitih so prav tako pokazale, da aksitinib ne inducira CYP1A1, CYP1A2 ali CYP3A4/5. Zato ni pričakovati, da bi sočasna uporaba aksitiniba zmanjšala plazemske koncentracije sočasno uporabljenih substratov CYP1A1, CYP1A2 ali CYP3A4/5 *in vivo*.

In vitro študije s P-glikoproteinom

Študije *in vitro* so pokazale, da aksitinib zavira P-glikoprotein. Vendar pa ni pričakovati, da bi aksitinib v terapevtskih plazemskih koncentracijah zaviral P-glikoprotein. Zato ni pričakovati, da bi sočasna uporaba aksitiniba zvečala plazemsko koncentracijo digoksina ali drugih substratov P-glikoproteina *in vivo*.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi aksitiniba pri nosečnicah ni. Glede na njegove farmakološke lastnosti bi aksitinib lahko škodoval plodu, če bi ga jemala nosečnica. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje, vključno z malformacijami (glejte poglavje 5.3). Aksitiniba se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje s tem zdravilom.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še en teden po njem.

Dojenje

Ni znano, ali se aksitinib izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Aksitiniba se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Predklinični izsledki kažejo, da aksitinib lahko škodljivo vpliva na razmnoževanje in plodnost pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Aksitinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba povedati, da se med zdravljenjem z aksitinibom lahko pojavijo učinki, kot je npr. omotica in/ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Naslednja tveganja, vključno z ustreznimi ukrepi, so podrobneje opisana v poglavju 4.4: dogodki srčnega popuščanja, hipertenzija, motnje delovanja ščitnice, arterijski tromboembolični dogodki, venski tromboembolični dogodki, zvišanje ravni hemoglobina ali hematokrita, krvavitve, perforacija prebavil in nastanek fistule, zapleti pri celjenju ran, PRES, proteinurija in zvišanje ravni jetrnih encimov.

Najpogostejši ($\geq 20\%$) neželeni učinki, ki so jih opazili po zdravljenju z aksitinibom, so bili driska, hipertenzija, utrujenost, zmanjšan apetit, navzea, zmanjšana telesna masa, hripavost, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije (sindrom dlani-podplati), krvavitev, hipotiroidizem, bruhanje, proteinurija, kašelj in zaprtost.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 1 so predstavljeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri združenih podatkih 672 bolnikov, ki so prejeli aksitinib v kliničnih preskušanjih pri zdravljenju bolnikov z RCC (glejte poglavje 5.1). Vključeni so tudi neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih študijah v obdobju trženja zdravila.

Neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem, kategorijo pogostnosti in stopnjo izraženosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Trenutna zbirka podatkov o varnosti za aksitinib je premajhna, da bi zaznala redke in zelo redke neželene učinke.

Kategorije pogostnosti so določene na osnovi absolutnih pogostnosti pojavljanja iz združenih podatkov iz kliničnih preskušanj. V posameznem organskem sistemu so neželeni učinki, ki se pojavljajo z enako pogostnostjo, navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki, o katerih so poročali v študijah RCC pri bolnikih, ki so prejeli aksitinib (n = 672)

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki ^a	Vse stopnje ^b (%)	Stopnja 4 ^b (%)	Stopnja 4 ^b (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija	6,3	1,2	0,4
		trombocitopenija	1,6	0,1	0
		policitemija ^c	1,5	0,1	0

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki ^a	Vse stopnje ^b (%)	Stopnja 4 ^b (%)	Stopnja 4 ^b (%)
	občasni	nevtropenija	0,3	0,1	0
		levkopenija	0,4	0	0
Bolezni endokrinega sistema	zelo pogosti	hipotiroidizem ^c	24,6	0,3	0
	pogosti	hipertiroidizem ^c	1,6	0,1	0,1
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit	39,0	3,6	0,3
	pogosti	dehidracija	6,7	3,1	0,3
		hiperkaliemija	2,7	1,2	0,1
		hiperkalcemija	2,2	0,1	0,3
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol	16,2	0,7	0
		disgevizija	11,5	0	0
	pogosti	omotica	9,1	0,6	0
	občasni	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ^e	0,3	0,1	0
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	tinitus	3,1	0	0
Srčne bolezni	pogosti	dogodki srčnega popuščanja ^{c, d, f}	1,8	0,3	0,7
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipertenzija ^g	51,2	22,0	1,0
		krvavitve ^{c, d, h}	25,7	3,0	1,0
	pogosti	venski embolični in trombotični dogodki ^{c, d, i}	2,8	0,9	1,2
		arterijski embolični in trombotični dogodki ^{c, d, j}	2,8	1,2	1,3
	neznana pogostnost	anevrizme in disekcije arterij ^d	-	-	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	dispneja ^d	17,1	3,6	0,6
		kašelj	20,4	0,6	0
		hripavost	32,7	0	0,1
	pogosti	bolečina v ustih in požiralniku	7,4	0	0
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska	55,4	10,1	0,1
		bruhanje	23,7	2,7	0,1
		navzea	33,0	2,2	0,1
		bolečine v trebuhu	14,7	2,5	0,3
		zaprtje	20,2	1,0	0
		stomatitis	15,5	1,8	0
		dispepsija	11,2	0,1	0
	pogosti	bolečine v zgornjem delu trebuha	9,4	0,9	0
		flatulenca	4,5	0	0
		hemoroidi	3,3	0	0
		glosodinija	2,8	0	0
		perforacija prebavil in fistula ^{c, k}	1,9	0,9	0,3
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hiperbilirubinemija	1,3	0,1	0,1
		holecistitis ⁿ	1,0	0,6	0,1
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	palmaro-plantarna eritrodisestezijska (sindrom dlani-podplatov)	32,1	7,6	0

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki ^a	Vse stopnje ^b (%)	topnja ^b (%)	topnja ^b (%)
		izpuščaj	14,3	0,1	0
		suha koža	10,1	0,1	0
	pogosti	srbenje	6,0	0	0
		eritem	3,7	0	0
		alopecija	5,7	0	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgija	17,7	1,9	0,3
		bolečine v okončinah	14,1	1,0	0,3
	pogosti	mialgija	8,2	0,6	0,1
Bolezni sečil	zelo pogosti	proteinurija ^l	21,1	4,8	0,1
	pogosti	odpoved ledvic ^m	1,6	0,9	0,1
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost	45,1	10,6	0,3
		astenija ^d	13,8	2,8	0,3
		vnetje sluznice	13,7	1,0	0
Preiskave	zelo pogosti	zmanjšanje telesne mase	32,7	4,9	0
	pogosti	zvišanje ravni lipaze	3,7	0,7	0,7
		zvišanje ravni alanin aminotransferaze	6,5	1,2	0
		zvišanje ravni amilaze	3,4	0,6	0,4
		zvišanje ravni aspartat aminotransferaze	6,1	1,0	0
		zvišanje ravni alkalne fosfataze	4,8	0,3	0
		zvišanje ravni kreatinina	5,7	0,4	0
		zvišanje ravni tirotropina	7,9	0	0

^a Neželeni učinki so glede na pojavnost pri zdravljenju razvrščeni po pogostnosti iz vseh vzrokov.

^b merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov [National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events], različica 3.0

^c Glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov.

^d Poročali so o smrtnih primerih (5. stopnja).

^e vključno z levkoencefalopatijo

^f vključno s srčnim popuščanjem, kongestivnim srčnim popuščanjem, kardiopulmonalno odpovedjo, zmanjšanim iztisnim deležem, disfunkcijo levega prekata in popuščanjem desnega prekata

^g vključno s pospešeno hipertenzijo, zvišanim krvnim tlakom, hipertenzijo in hipertenzivno krizo

^h vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom, krvavitvijo iz anusa, arterijsko krvavitvijo, prisotnostjo krvi v urinu, krvavitvijo v centralnem živčnem sistemu, krvavitvijo v možganih, podaljšanim časom koagulacije, krvavitvijo iz očesne veznice, kontuzijo, krvavo drisko, disfunkcionalno krvavitvijo iz maternice, epistakso, krvavitvijo iz želodca, krvavitvijo iz prebavil, krvavitvijo iz dlesni, hematemezo, hematohezijsko, zmanjšanjem hematokrita, hematomom, hematurijo, znižano ravno hemoglobina, hemoptizo, krvavitvijo, krvavitvijo iz koronarne arterije, krvavitvijo v sečilih, krvavitvijo iz hemoroidov, hemostazo, zvečano nagnjenostjo k podplutbam, zvečanim internacionalnim normaliziranim razmerjem, krvavitvijo iz spodnjih prebavil, meleno, petehijami, krvavitvijo iz žrela, podaljšanim protrombinskim časom, krvavitvijo v pljučih, purpuro, krvavitvijo iz rektuma, zmanjšanim številom rdečih krvnih celic, ledvično krvavitvijo, krvavitvijo iz beločnice, hematokelo skrotuma, vraničnim hematomom, podnohtno krvavitvijo, subarahnoidno krvavitvijo, krvavitvijo jezika, krvavitvijo iz zgornjih prebavil in krvavitvijo iz nožnice

ⁱ vključno z Budd-Chiarijevim sindromom, globoko vensko trombozo, trombozo jugularne vene, trombozo medenične vene, pljučno embolijo, zaporo mrežnične vene, trombozo mrežnične vene, trombozo subklavijske vene, vensko trombozo in vensko trombozo v okončini

^j vključno z akutnim miokardnim infarktom, embolijo, miokardnim infarktom, zaporo mrežnične arterije in prehodno možgansko ishemijo

^k perforacija prebavil in fistula vključujeta naslednje priporočene izraze: abdominalni absces, analni absces, analna fistula, fistula, puščanje anastomoze v prebavilih, perforacija prebavil, perforacija debelega črevesa,

ezofagobronhialna fistula in peritonitis

^l proteinurija vključuje naslednje priporočene izraze: beljakovine v urinu, prisotnost beljakovin v urinu in proteinurija

^m vključno z akutno ledvično odpovedjo

ⁿ holecistitis vključuje akutni holecistitis, holecistitis in infektivni holecistitis

Opis izbranih neželenih učinkov

Dogodki srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4)

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom (n = 359) pri zdravljenju bolnikov z RCC so o dogodkih srčnega popuščanja poročali pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib, vključno s srčnim popuščanjem (0,6 %), kardiopulmonalno odpovedjo (0,6 %), disfunkcijo levega prekata (0,3 %) in popuščanjem desnega prekata (0,3 %). O neželenih učinkih srčnega popuščanja 4. stopnje so poročali pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O srčnem popuščanju s smrtnim izidom so poročali pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

V preskušanjih, v katerih so aksitinib uporabljali kot samostojno zdravilo (n = 672) pri zdravljenju bolnikov z RCC, so o dogodkih srčnega popuščanja (vključno s srčnim popuščanjem, kongestivnim srčnim popuščanjem, kardiopulmonalno odpovedjo, disfunkcijo levega prekata, zmanjšanim iztisnim deležem in popuščanjem desnega prekata) poročali pri 1,8 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O dogodkih srčnega popuščanja 3. oziroma 4. stopnje so poročali pri 1,0 % bolnikov, o dogodkih srčnega popuščanja s smrtnim izidom pa pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

Motnje delovanja ščitnice (glejte poglavje 4.4)

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so o hipotiroidizmu poročali pri 20,9 % bolnikov, o hipertiroidizmu pa pri 1,1 % bolnikov. O zvišanju ravni tirotopina (TSH) so kot o neželenem učinku poročali pri 5,3 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. Med rutinskimi laboratorijskimi preiskavami je pri 32,2 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib in imeli pred zdravljenjem koncentracijo TSH < 5 µU/ml, prišlo do zvečanj koncentracij TSH na ≥ 10 µU/ml.

V združenih kliničnih preskušanjih z aksitinibom (n = 672) pri zdravljenju bolnikov z RCC so o hipotiroidizmu poročali pri 24,6 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O hipertiroidizmu so poročali pri 1,6 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

Venski embolični in trombotični dogodki (glejte poglavje 4.4)

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so o venskih emboličnih in trombotičnih neželenih učinkih poročali pri 3,9 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib; ti so vključevali pljučno embolijo (2,2 %), zaporo/trombozo mrežnične vene (0,6 %) in globoko vensko trombozo (0,6 %). O venskih emboličnih in trombotičnih neželenih učinkih 3. oziroma 4. stopnje so poročali pri 3,1 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O pljučni emboliji s smrtnim izidom so poročali pri enem bolniku (0,3 %), ki je prejel aksitinib.

V združenih kliničnih preskušanjih z aksitinibom (n = 672) pri zdravljenju bolnikov z RCC so o venskih emboličnih in trombotičnih dogodkih poročali pri 2,8 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O venskih emboličnih in trombotičnih dogodkih 3. stopnje so poročali pri 0,9 % bolnikov. O venskih emboličnih in trombotičnih dogodkih 4. stopnje so poročali pri 1,2 % bolnikov. O venskih emboličnih in trombotičnih dogodkih s smrtnim izidom so poročali pri 0,1 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

Arterijski embolični in trombotični dogodki (glejte poglavje 4.4)

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so o arterijskih emboličnih in trombotičnih neželenih učinkih poročali pri 4,7 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib; ti so vključevali miokardni infarkt (1,4 %), prehodno možgansko ishemijo (0,8 %) in cerebrovaskularni insult (0,6 %). O arterijskih emboličnih in trombotičnih neželenih učinkih 3. oziroma 4. stopnje so poročali pri 3,3 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O akutnem miokardnem infarktu ter cerebrovaskularnem insultu s smrtnim izidom so poročali pri enem bolniku za vsak dogodek (0,3 %). V preskušanjih, v katerih so aksitinib uporabljali kot samostojno zdravilo (n = 850), so o arterijskih

emboličnih in trombotičnih neželenih učinkih (vključno s prehodno možgansko ishemijo, miokardnim infarktom in cerebrovaskularnim insultom) poročali pri 5,3 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

V združenih kliničnih preskušanjih z aksitinibom (n = 672) pri zdravljenju bolnikov z RCC so o arterijskih emboličnih in trombotičnih dogodkih poročali pri 2,8 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O arterijskih emboličnih in trombotičnih dogodkih 3. stopnje so poročali pri 1,2 % bolnikov. O arterijskih emboličnih in trombotičnih dogodkih 4. stopnje so poročali pri 1,3 % bolnikov. O arterijskih emboličnih in trombotičnih dogodkih s smrtnim izidom so poročali pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

Policitemija (glejte Zvišanje ravni hemoglobina ali hematokrita v poglavju 4.4)

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so o policitemiji poročali pri 1,4 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. V rutinskih laboratorijskih preiskavah so zvišane ravni hemoglobina nad ZMN ugotovili pri 9,7 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. V štirih kliničnih preskušanjih z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC (n = 537) so zvišane ravni hemoglobina nad ZMN ugotovili pri 13,6 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

V združenih kliničnih preskušanjih z aksitinibom (n = 672) pri zdravljenju bolnikov z RCC so o policitemiji poročali pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

Krvavitve (glejte poglavje 4.4)

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC, iz katerega so bili izključeni bolniki z nezdravljenimi metastazami v možganih, so o hemoragičnih neželenih učinkih poročali pri 21,4 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. Hemoragični neželeni učinki pri bolnikih, ki so se zdravili z aksitinibom, so bili epistaksa (7,8 %), hematurija (3,6 %), hemoptiza (2,5 %), rektalna krvavitev (2,2 %), krvavitev iz dlesni (1,1 %), želodčna krvavitev (0,6 %), možganska krvavitev (0,3 %) in krvavitev v spodnjem delu prebavil (0,3 %). O hemoragičnih neželenih učinkih 3. ali višje stopnje so poročali pri 3,1 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib (vključujoč možganske krvavitve, želodčne krvavitve, krvavitve v spodnjem delu prebavil in hemoptizo). O krvavitvi s smrtnim izidom so poročali pri enem bolniku (0,3 %), ki je prejel aksitinib (želodčna krvavitev). V preskušanjih, v katerih so aksitinib uporabljali kot samostojno zdravilo (n = 850), so o hemoptizi poročali pri 3,9 % bolnikov; o hemoptizi 3. ali višje stopnje so poročali pri 0,5 % bolnikov.

V združenih kliničnih preskušanjih z aksitinibom (n = 672) pri zdravljenju bolnikov z RCC so o hemoragičnih dogodkih poročali pri 25,7 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib. O hemoragičnih neželenih učinkih 3. stopnje so poročali pri 3 % bolnikov. O hemoragičnih neželenih učinkih 4. stopnje so poročali pri 1 % bolnikov, o krvavitvi s smrtnim izidom pa pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

Perforacija prebavil in nastanek fistule (glejte poglavje 4.4)

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC so o dogodkih tipa perforacije prebavil poročali pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib; ti so vključevali analno fistulo (0,6 %), fistulo (0,3 %) in perforacijo prebavil (0,3 %). V preskušanjih, v katerih so aksitinib uporabljali kot samostojno zdravilo (n = 850), so o dogodkih tipa perforacije prebavil poročali pri 1,9 % bolnikov, o perforaciji prebavil s smrtnim izidom pa so poročali pri enem bolniku (0,1 %).

V združenih kliničnih preskušanjih z aksitinibom (n = 672) pri zdravljenju bolnikov z RCC so o perforaciji prebavil in fistuli poročali pri 1,9 % bolnikov, ki so prejeli aksitinib.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju aksitiniba ni.

V nadzorovanem kliničnem preskušanju z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC je en bolnik nenamerno prejemal odmerek 20 mg dvakrat na dan v obdobju štirih dni, pri tem pa je pri njem prišlo do pojava omotice (1. stopnje).

V kliničnem preskušanju za določitev odmerka aksitiniba je pri osebah, ki so prejemale začetne odmerke 10 mg dvakrat na dan oziroma 20 mg dvakrat na dan, prišlo do pojava neželenih učinkov, ki so vključevali hipertenzijo, epileptične napade, povezane s hipertenzijo, in hemoptizo s smrtnim izidom.

Pri sumu na preveliko odmerjanje je treba zdravljenje z aksitinibom prekiniti in uvesti podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinskih kinaz; oznaka ATC: L01EK01

Mehanizem delovanja

Aksitinib je močan in selektiven zaviralec tirozin kinaze pri receptorjih žilnih endotelijskih rastnih faktorjev (VEGFR)-1, VEGFR-2 in VEGFR-3 (VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor). Ti receptorji so vključeni v patološko angiogenezo, rast tumorjev in metastatsko razrast raka. Za aksitinib so dokazali, da močno zavira od VEGF odvisno proliferacijo in preživetje endotelijskih celic. Aksitinib je zavrl fosforilacijo VEGFR-2 pri vaskulaturi heterolognega tumorskega presadka, ki je *in vivo* izpostavila tarčo, to zavrtje pa je pri številnih eksperimentalnih modelih rakavih obolenj povzročilo upočasnitev rasti tumorja, regresijo in zavrtje metastaz.

Vpliv na interval QTc

V randomiziranem, dvosmernem navzkrižnem preskušanju so 35 zdravim preskušancem dali enkratni peroralni odmerek aksitiniba (5 mg) v odsotnosti in prisotnosti 400 mg ketokonazola v obdobju 7 dni. Rezultati tega preskušanja so pokazali, da izpostavljenosti plazemskim koncentracijam aksitiniba, ki so za do dvakrat presegale pričakovane terapevtske koncentracije po 5 mg odmerku, niso povzročile klinično pomembnega podaljšanja intervala QT.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost aksitiniba so ocenjevali v randomiziranem, odprtem, multicentričnem preskušanju 3. faze. Bolniki (n = 723) z napredujočim RCC, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju z eno predhodno sistemsko terapijo (ki je vključevala režime, v katerih so bili uporabljeni sunitinib, bevacizumab, temsirolimus ali citokin), so bili randomizirani (1 : 1) v skupino, ki je prejela aksitinib (n = 361) oziroma sorafenib (n = 362). Primarni opazovani dogodek, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival), so ocenjevali s slepim, neodvisnim, centralnim ocenjevanjem. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki so bili objektivni odziv na zdravljenje (ORR – objective response rate) in celokupno preživetje (OS – overall survival).

Od bolnikov, vključenih v to preskušanje, je 389 bolnikov (53,8 %) prejelo eno predhodno zdravljenje, temelječe na sunitinibu, 251 bolnikov (34,7 %) je prejelo eno predhodno zdravljenje, temelječe na citokinu (interlevkin-2 ali interferon-alfa), 59 bolnikov (8,2 %) je prejelo eno predhodno zdravljenje, temelječe na bevacizumabu, 24 bolnikov (3,3 %) pa je prejelo eno predhodno zdravljenje, temelječe na temsirolimusu. Izhodiščne demografske in na bolezen nanašajoče

se značilnosti obeh skupin (z aksitinibom in sorafenibom) so bile podobne kar se tiče starosti, spola, rase, stanja zmogljivosti, ocenjenega po Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), zemljepisnega področja in predhodnega zdravljenja.

V celokupni populaciji bolnikov in v dveh glavnih podskupinah (predhodno zdravljenje s sunitinibom in predhodno zdravljenje s citokinom) je bil pri primarnem opazovanem dogodku PFS aksitinib statistično pomembno boljši od sorafeniba (glejte Preglednico 2 in Slike 1, 2 in 3). Mediana vpliva na PFS se je med podskupinami razlikovala glede na predhodno zdravljenje. Dve od podskupin sta bili premajhni, da bi bilo mogoče dobiti zanesljive rezultate (predhodno zdravljenje s temsirolimusom oziroma predhodno zdravljenje z bevacizumabom). Kar se tiče OS, ni bilo nobenih statistično pomembnih razlik med skupinama, bodisi pri celokupni populaciji bodisi pri podskupinah po predhodnem zdravljenju.

Preglednica 2. Rezultati glede učinkovitosti

Opazovani dogodek / v preskušanju sodelujoča populacija	Aksitinib	Sorafenib	Razmerje ogroženosti [HR] (95 % IZ)	rednost p
Celokupna ITT	n = 361	n = 362		
Mediana PFS ^{a,b} v mesecih (95 % IZ)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c
Mediana OS ^d v mesecih (95 % IZ)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % IZ)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Predhodno zdravljenje s sunitinibom	n = 194	n = 195		
Mediana PFS ^{a,b} v mesecih (95 % IZ)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
Mediana OS ^d v mesecih (95 % IZ)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % IZ)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	NS
Predhodno zdravljenje s citokinom	n = 126	n = 125		
Mediana PFS ^{a,b} v mesecih (95 % IZ)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 ^h
Mediana OS ^d v mesecih (95 % IZ)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % IZ)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43-3,99)	0,0002 ⁱ

IZ = interval zaupanja; HR = razmerje ogroženosti (aksitinib/sorafenib); ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti; NE = ni mogoče ovrednotiti; NS = ni statistično pomembno; ORR = objektivni odziv na zdravljenje; OS= celokupno preživetje; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni

^a Čas od randomizacije do napredovanja bolezni ali smrti iz kateregakoli vzroka, kar se zgodi prej. Presečni datum: 3. junij 2011.

^b Ocenjeno z neodvisnim radiološkim preverjanjem skladno z merili za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST – response evaluation criteria in solid tumours).

^c Enostranska vrednost p, dobljena iz log-rank testa zdravljenja, stratificirana po stanju zmogljivosti po ECOG in predhodnem zdravljenju.

^d Presečni datum: 1. november 2011.

^e Presečni datum: 31. avgust 2010.

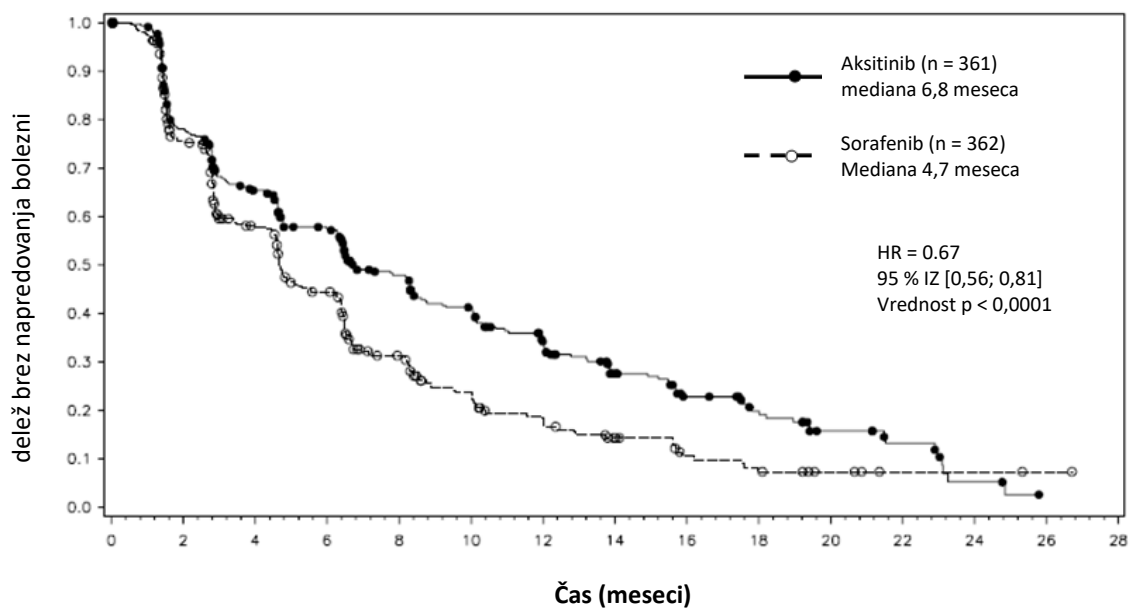
^f Za ORR so uporabili razmerje tveganja. Razmerje tveganja > 1 je nakazovalo večjo verjetnost odzivanja v skupini, ki je prejela aksitinib; razmerje tveganja < 1 je nakazovalo večjo verjetnost odzivanja v skupini, ki je prejela sorafenib.

^g Enostranska vrednost p, dobljena iz Cochran-Mantel-Haenszel testa zdravljenja, stratificirana po stanju zmogljivosti po ECOG in predhodnem zdravljenju.

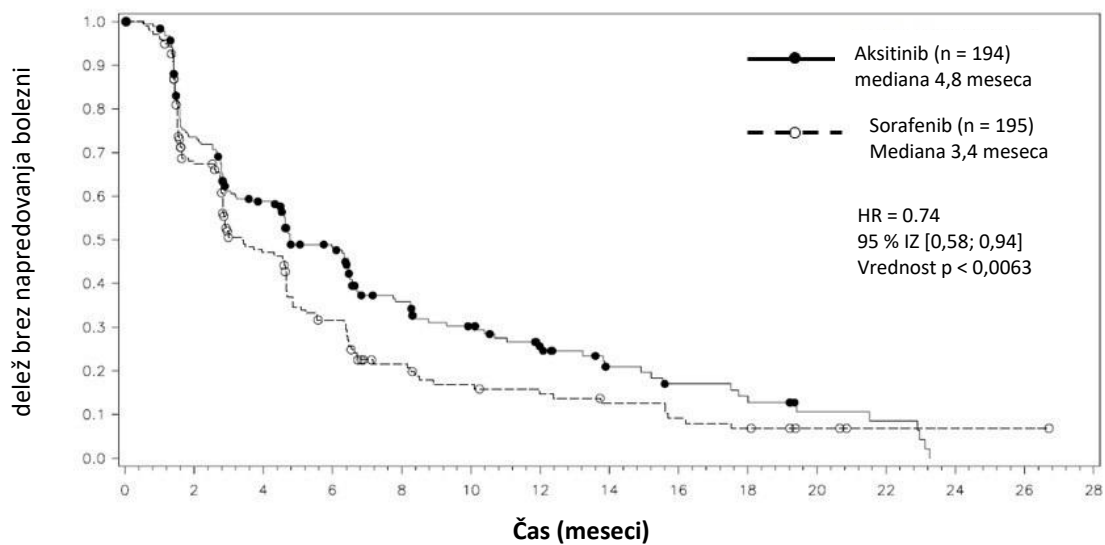
^h Enostranska vrednost p, dobljena iz log-rank testa zdravljenja, stratificirana po stanju zmogljivosti po ECOG.

ⁱ Enostranska vrednost p, dobljena iz Cochran-Mantel-Haenszel testa zdravljenja, stratificirana po stanju zmogljivosti po ECOG.

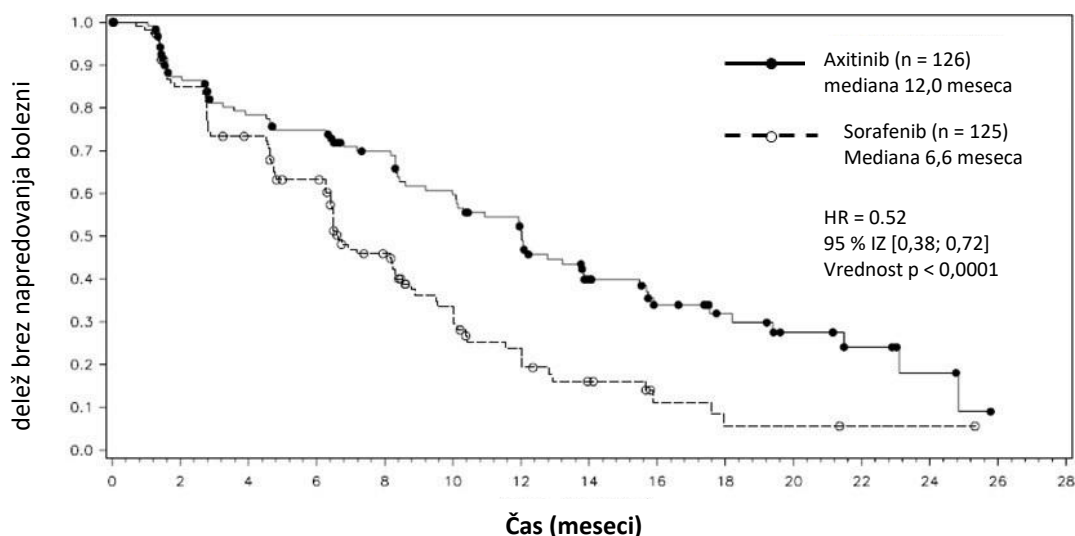
Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (neodvisna ocena) za celokupno populacijo



Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (neodvisna ocena) za podskupino, ki je predhodno prejela sunitinib



Slika 3. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (neodvisna ocena) za podskupino, ki je predhodno prejela citokin



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov preskušanj z aksitinibom za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju raka ledvic in ledvičnega meha (z izjemo nefroblastoma, nefroblastomatoze, svetloceličnega sarkoma, mezoblastnega nefroma, raka ledvične sredice in rabdoidnega tumorja ledvic) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralnem zaužitju tablet aksitiniba je povprečna absolutna biološka uporabnost v primerjavi z intravenskim dajanjem 58 %. Plazemski razpolovni čas aksitiniba je v razponu od 2,5 do 6,1 ure. Dajanje aksitiniba v odmerku 5 mg dvakrat na dan je povzročilo manj kot dvakratno kopičenje v primerjavi z dajanjem enkratnega odmerka. Glede na kratek razpolovni čas aksitiniba je vzpostavitev stanja dinamičnega ravnovesja mogoče pričakovati v 2 do 3 dneh po začetnem odmerku.

Absorpcija in porazdelitev

Največje plazemske koncentracije aksitiniba običajno dosežemo v 4 urah po peroralnem dajanju aksitiniba z mediano T_{max} od 2,5 do 4,1 ure. Jemanje aksitiniba skupaj z obrokom zmerno mastne hrane je povzročilo 10 % manjšo izpostavljenost v primerjavi z jemanjem zdravila zjutraj, na tešče. Obrok zelo mastne, visoko kalorične hrane je povzročil 19 % večjo izpostavljenost v primerjavi z jemanjem zdravila zjutraj, na tešče. Aksitinib se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

Povprečni vrednosti C_{max} in AUC sta se povečevali sorazmerno v območju odmerkov aksitiniba od 5 do 10 mg. *In vitro* delež vezave aksitiniba na plazemske beljakovine pri ljudeh znaša > 99 %, pri čemer gre v glavnem za vezavo na albumin in zmerno vezavo na α_1 -kislil glikoprotein. Pri odmerku 5 mg dvakrat na dan na poln želodec sta pri bolnikih z napredovalim RCC geometrični srednji vrednosti največje plazemske koncentracije in 24-urna vrednost AUC znašali 27,8 ng/ml oziroma 265 ng.h/ml. Geometrična srednja vrednost očistka po peroralni uporabi in navidezni volumen porazdelitve sta znašala 38 l/h oziroma 160 l.

Biotransformacija in izločanje

Aksitinib se presnavlja predvsem v jetih preko CYP3A4/5, v manjši meri pa preko CYP1A2, CYP2C19 in UGT1A1.

Po peroralnem jemanju 5 mg radioaktivnega odmerka aksitiniba so 30 do 60 % radioaktivnosti ugotovili v blatu, 23 % radioaktivnosti pa v urinu. Nespremenjeni aksitinib, ki je predstavljal 12 % odmerka, je bil prevladujoča sestavina, ki so jo ugotovili v blatu. Nespremenjenega aksitiniba v urinu niso zaznali; presnovki v obliki karboksilne kisline in sulfoksida so predstavljali največji del radioaktivnosti v urinu. V plazmi je N-glukuronidni presnovek predstavljal prevladujočo radioaktivno sestavino (50 % radioaktivnosti v obtoku), nespremenjeni aksitinib in sulfoksidni presnovek pa sta vsak predstavljala približno 20 % radioaktivnosti v obtoku.

V primerjavi z aksitinibom je jakost delovanja sulfoksidnih oziroma N-glukuronidnih presnovkov *in vitro* proti VEGFR-2 približno 400-krat oziroma 8.000-krat manjša.

Posebne skupine bolnikov

Starejši, spol in rasa

Analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z napredovalim rakavim obolenjem (vključno z napredovalim RCC) in pri zdravih prostovoljcih kažejo, da ni nobenih klinično pomembnih vplivov starosti, spola, telesne mase, delovanja ledvic, genotipa UGT1A1 oziroma genotipa CYP2C19.

Pediatrična populacija

Uporabe aksitiniba pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso preučevali.

Okvara jeter

In vitro in *in vivo* podatki kažejo, da se aksitinib presnavlja predvsem v jetrih.

V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter je bila sistemska izpostavljenost po enkratnem odmerku aksitiniba pri osebah z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu) podobna, pri osebah z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) pa večja (za približno dvakrat). Uporabe aksitiniba pri osebah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso preučevali, zato se ga pri tej populaciji ne sme uporabljati (za priporočila glede prilagajanja odmerka glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Nespremenjenega aksitiniba v urinu ni mogoče zaznati.

Uporabe aksitiniba pri osebah z okvaro ledvic niso preučevali. V klinična preskušanja z aksitinibom pri zdravljenju bolnikov z RCC niso bili vključeni bolniki, pri katerih je raven serumskega kreatinina presegala 1,5-kratnik ZMN oziroma je izračunani očistek kreatinina znašal < 60 ml/min. Analize populacijske farmakokinetike so pokazale, da se očistek aksitiniba pri bolnikih z okvaro ledvic ni spremenil ter da prilagajanje odmerka aksitiniba ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Najpomembnejše ugotovitve glede toksičnosti pri miših in psih po ponavljajočem se dajanju v obdobju do 9 mesecev so se nanašale na prebavne, krvotvorne, reproduktivne, skeletne in dentalne sisteme, pri čemer je bila raven "brez opaženega neželenega učinka" (NOAEL – no observed adverse effect levels) približno enaka ali nižja od pričakovane ravni izpostavljenosti pri ljudeh ob priporočenem kliničnem začetnem odmerku (glede na vrednosti AUC).

Kancerogenost

Študije kancerogenosti z aksitinibom niso bile opravljene.

Genotoksičnost

V običajnih preskušanjih genotoksičnosti *in vitro* aksitinib ni deloval mutageno ali klastogeno. Pomembno zvečanje poliploidnosti so opazili *in vitro* pri koncentracijah > 0,22 µg/ml, opazili pa so tudi zvečanje števila mikrojedrnih polikromatskih eritrocitov *in vivo*, pri čemer je bila raven NOAEL

69-krat večja od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh. Menijo, da ugotovitve glede genotoksičnosti niso klinično pomembne pri stopnjah izpostavljenosti, do katerih prihaja pri ljudeh.

Škodljiv vpliv na razmnoževanje

Z aksomom povezana opažanja na testisih in epididimisu so vključevala zmanjšano maso organa, atrofijo ali degeneracijo, zmanjšano število germinalnih celic, hipospermijo ali nenormalne oblike semenčic in zmanjšanje gostote ter števila semenčic. Te ugotovitve so opazili pri miših, pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile približno 12-krat večje od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh, in pri psih, kjer so bile ravni nižje od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh. Pri mišjih samcih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile približno 57-krat večje od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh, niso ugotovili vpliva na parjenje ali plodnost. Opažanja pri samicah so vključevala znake zapoznele spolne zrelosti, zmanjšanje števila ali odsotnost rumenih teles, zmanjšanje mase maternice in atrofijo maternice pri izpostavljenosti, ki je bila približno enaka pričakovani izpostavljenosti pri ljudeh. Zmanjšanje plodnosti in sposobnosti zarodkov za življenje so pri mišjih samicah opazili pri vseh preskušanih odmerkih, pri čemer so bile stopnje izpostavljenosti pri najmanjšem odmerku približno 10-krat večje od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh.

Pri brejih miših, izpostavljenih aksomu, so ugotavljali zvečano pogostnost pojavljanja razcepljenega neba in sprememb na skeletu, vključno z zapoznelo zakostenitvijo, pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile manjše od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh. Študije škodljivih vplivov na perinatalni in postnatalni razvoj niso bile opravljene.

Ugotovitve glede toksičnosti pri mladih živali

Pri miših in psih, ki so prejemale/i aksom najmanj 1 mesec, so opazili reverzibilno fizikalno displazijo pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile približno šestkrat večje od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh. Pri miših, ki so prejemale aksom več kot 1 mesec, so opazili delno reverzibilno zobno gnilo pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne pričakovani izpostavljenosti pri ljudeh. Drugih škodljivih vplivov, ki bi lahko zadevali pediatrične bolnike, pri mladih živali niso ovrednotili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza
mikrokristalna celuloza (E460)
koloidni brezvodni silicijev dioksid
hidroksipropilceluloza (300–600 mPa*s)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
smukec
magnezijev stearat (A 470b)

Filmska obloga tablete

hipromeloza 2910 (15 mPa*s) (E464)
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)
triacetin
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pakiranje s pretisnimi omoti: 3 leta

Pakiranje s platenko: 2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju platenke: 1 mg – 45 dni ter 3 mg in 5 mg – 30 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Pretisni omot iz OPA/aluminija/PVC/aluminija:

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Platenka iz HDPE:

Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aksitinib Accord 1 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot iz OPA/aluminija/PVC/aluminija, ki vsebuje 14 filmsko obloženih tablet. Eno pakiranje vsebuje 28 ali 56 filmsko obloženih tablet ali perforirane deljive pretisne omote s posameznimi odmerki po 28×1 ali 56×1 filmsko obloženih tablet.

Platenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), s silikagelom kot sušilnim sredstvom in polipropilensko za otroke varno zaporko, ki vsebuje 180 filmsko obloženih tablet.

Aksitinib Accord 3 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot iz OPA/aluminija/PVC/aluminija, ki vsebuje 14 filmsko obloženih tablet. Eno pakiranje vsebuje 28 ali 56 filmsko obloženih tablet ali perforirane deljive pretisne omote s posameznimi odmerki po 28×1 ali 56×1 filmsko obloženih tablet.

Platenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), s silikagelom kot sušilnim sredstvom in polipropilensko za otroke varno zaporko, ki vsebuje 60 filmsko obloženih tablet.

Aksitinib Accord 5 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot iz OPA/aluminija/PVC/aluminija, ki vsebuje 14 filmsko obloženih tablet. Eno pakiranje vsebuje 28 ali 56 filmsko obloženih tablet ali perforirane deljive pretisne omote s posameznimi odmerki po 28×1 ali 56×1 filmsko obloženih tablet.

Platenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), s silikagelom kot sušilnim sredstvom in polipropilensko za otroke varno zaporko, ki vsebuje 60 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6^a Planta

08039 Barcelona

Španija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1 mg filmsko obložena tableta

EU/1/24/1847/001 28 tablet
EU/1/24/1847/002 28 x 1 tableta (deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki)
EU/1/24/1847/003 56 tablet
EU/1/24/1847/004 56 x 1 tableta (deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki)
EU/1/24/1847/005 180 tablet (plastenka)

3 mg filmsko obložena tableta

EU/1/24/1847/006 28 tablet
EU/1/24/1847/007 28 x 1 tableta (deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki)
EU/1/24/1847/008 56 tablet
EU/1/24/1847/009 56 x 1 tableta (deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki)
EU/1/24/1847/010 60 tablet (plastenka)

5 mg filmsko obložena tableta

EU/1/24/1847/011 28 tablet
EU/1/24/1847/012 28 x 1 tableta (deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki)
EU/1/24/1847/013 56 tablet
EU/1/24/1847/014 56 x 1 tableta (deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki)
EU/1/24/1847/015 60 tablet (plastenka)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19 september 2024.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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, Grčija

V tiskanih navodilih za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

▪ **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

▪ **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA 1 mg****1. IME ZDRAVILA**

Aksitinib Accord 1 mg filmsko obložene tablete
aksitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg aksitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Filmsko obložene tablete
28 filmsko obložene tablete
28 × 1 filmsko obložena tableta
56 filmsko obloženih tablet
56 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1847/001

EU/1/24/1847/002

EU/1/24/1847/003

EU/1/24/1847/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Aksitinib Accord 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA 1 mg

1. IME ZDRAVILA

Aksitinib Accord 1 mg tablete

aksitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA ENKRATNI ODMEREK (28 × 1 TABLET, 56 × 1 TABLET) ZA 1 mg

1. IME ZDRAVILA

Aksitinib Accord 1 mg tablete
aksitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

ZUNANJA ŠKATLA IN NALEPKA ZA HDPE PLASTENKO ZA 1 mg

1. IME ZDRAVILA

Aksitinib Accord 1 mg filmsko obložene tablete
aksitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg aksitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Filmsko obložene tablete
180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju plastenke: uporabite v 45 dneh

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zaščito pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1847/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Aksitinib Accord 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA 3 mg****1. IME ZDRAVILA**

Aksitinib Accord 3 mg filmsko obložene tablete
aksitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg aksitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Filmsko obložene tablete
28 filmsko obloženih tablet
28 × 1 filmsko obloženah tableta
56 filmsko obloženih tablet
56 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Aksitinib Accord 3 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA 3 mg

1. IME ZDRAVILA

Aksitinib Accord 3 mg tablete
aksitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI ZA ENKRATNI ODMEREK (28 × 1 TABLETE, 56 × 1 TABLETE) ZA 3 mg

1. IME ZDRAVILA

Aksitinib Accord 3 mg tablete

aksitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA STIČNI OVOJNINI
ZUNANJA ŠKATLA IN OZNAKA ZA PLASTENKO HDPE ZA 3 mg**

1. IME ZDRAVILA

Aksitinib Accord 3 mg filmsko obložene tablete
aksitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg aksitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Filmsko obložene tablete
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju stekleničke: uporabite v 30 dneh

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zaščito pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1847/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Aksitinib Accord 3 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA 5 mg****1. IME ZDRAVILA**

Aksitinib Accord 5 mg filmsko obložene tablete
aksitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg aksitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Filmsko obložene tablete
28 filmsko obloženih tablet
28 × 1 filmsko obložena tableta
56 filmsko obloženih tablet
56 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Aksitinib Accord 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA 5 mg

1. IME ZDRAVILA

Aksitinib Accord 5 mg tablete

aksitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA ENKRATNI ODMEREK (28 × 1 TABLET, 56 × 1 TABLET) ZA 5 mg

1. IME ZDRAVILA

Aksitinib Accord 5 mg tablete

aksitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA STIČNI OVOJNINI
ZUNANJA ŠKATLA IN OZNAKA ZA PLASTENKO HDPE ZA 5 mg**

1. IME ZDRAVILA

Aksitinib Accord 5 mg filmsko obložene aksitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg aksitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Filmsko obložene tablete
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju stekleničke: uporabite v 30 dneh

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zaščito pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1847/015

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Aksitinib Accord 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Aksitinib Accord 1 mg filmsko obložene tablete

Aksitinib Accord 3 mg filmsko obložene tablete

Aksitinib Accord 5 mg filmsko obložene tablete

aksitinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Aksitinib Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aksitinib Accord
3. Kako jemati zdravilo Aksitinib Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Aksitinib Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Aksitinib Accord in za kaj ga uporabljamo

Aksitinib Accord je zdravilo, ki vsebuje učinkovino aksitinib. Aksitinib zmanjšuje oskrbo tumorja s krvjo in upočasnjuje razraščanje raka.

Zdravilo Aksitinib Accord se uporablja za zdravljenje napredovalega raka ledvic (napredovalega karcinoma ledvičnih celic) pri odraslih, potem ko z drugim zdravilom (imenovanim sunitinib ali citokin) ni več mogoče zaustaviti napredovanja bolezni.

Če imate kakršnakoli vprašanja o tem, kako to zdravilo deluje ali zakaj vam je bilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aksitinib Accord

Ne jemljite zdravila Aksitinib Accord

Če ste alergični na aksitinib ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da bi lahko bili alergični na to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Aksitinib Accord se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro

▪ Če imate visok krvni tlak.

Zdravilo Aksitinib Accord lahko zviša vaš krvni tlak. Pomembno je, da se pred začetkom jemanja tega zdravila in v rednih časovnih presledkih med jemanjem pri vas preverja krvni tlak. Če imate visok krvni tlak (hipertenzijo), morda dobivate zdravila za zniževanje krvnega

tlaka. Zdravnik se mora pred začetkom zdravljenja z zdravilom Aksitinib Accord in med zdravljenjem prepričati, da je vaš krvni tlak pod nadzorom.

- **Če imate motnje delovanja ščitnice.**
Zdravilo Aksitinib Accord lahko povzroči motnje delovanja ščitnice. Obvestite zdravnika, če se hitreje utrudite, vas običajno bolj zebe kot druge ljudi, ali če se vaš glas med jemanjem tega zdravila poglobi. Delovanje vaše ščitnice je treba preveriti pred začetkom jemanja zdravila Aksitinib Accord in v rednih časovnih presledkih med jemanjem. Če vaša ščitnica pred začetkom zdravljenja ali med zdravljenjem ne tvori dovolj ščitničnega hormona, morate jemati zdravila za nadomeščanje ščitničnega hormona.
- **Če ste pred kratkim imeli težave s krvnimi strdki v venah ali arterijah (vrsti krvnih žil), vključno s kapjo, srčnim infarktom, embolijo ali trombozo.**
Takoj se obrnite na nujno zdravniško pomoč in pokličite zdravnika, če se vam med zdravljenjem s tem zdravilom pojavijo simptomi, kot so bolečine ali pritisk v prsnem košu; bolečine v rokah, hrbtu, vratu ali čeljusti; zasoplost; otrplost ali oslabelost na eni strani vašega telesa; težave z govorom; glavobol; spremembe vida ali omotica.
- **Če imate težave s krvavitvami.**
Zdravilo Aksitinib Accord lahko zveča možnosti, da pri vas pride do krvavitve. Obvestite zdravnika, če med zdravljenjem s tem zdravilom pride do kakršnekoli krvavitve, izkašljevanja krvi ali krvavega izpljunga.
- **Če imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabeitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile.**
- **Če se vam med zdravljenjem s tem zdravilom pojavijo hude bolečine v trebuhu ali bolečine v trebuhu, ki ne minejo.**
Zdravilo Aksitinib Accord lahko zveča tveganje za predrtnje želodca ali črevesa ali za nastanek fistule (nenormalen, cevi podoben prehod iz ene normalne telesne votline do druge telesne votline ali kože). Obvestite zdravnika, če imate med zdravljenjem s tem zdravilom hude bolečine v trebuhu.
- **Če je pri vas načrtovan kirurški poseg ali če imate nezaceljeno rano.**
Zdravnik mora zdravljenje z zdravilom Aksitinib Accord prekiniti vsaj 24 ur pred kirurškim posegom, ker lahko vpliva na celjenje rane. Potem ko se rana zadovoljivo zaceli, je treba ponovno začeti zdravljenje s tem zdravilom.
- **Če se vam med zdravljenjem s tem zdravilom pojavijo simptomi, kot so glavobol, zmedenost, epileptični napadi (krči) ali spremembe vida z zvišanim krvnim tlakom ali brez njega.**
Takoj se obrnite na nujno zdravniško pomoč in pokličite zdravnika. V tem primeru lahko gre za redek nevrolški neželeni učinek, imenovan sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije.
- **Če imate težave z jetri.**
Zdravnik mora pred začetkom zdravljenja z zdravilom Aksitinib Accord in med njim opraviti preiskave krvi, da preveri delovanje vaših jeter.
- **Če se vam med zdravljenjem s tem zdravilom pojavijo simptomi, kot so čezmerna utrujenost, otekanje trebuha, nog ali gležnjev, zasoplost ali izstopajoče žile na vratu.**
Zdravilo Aksitinib Accord lahko zveča tveganje za razvoj srčnega popuščanja. Med zdravljenjem z aksitinibom bo zdravnik redno spremljal znake ali simptome srčnega popuščanja.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Uporaba zdravila Aksitinib Accord pri ljudeh, mlajših od 18 let, ni priporočljiva. Pri otrocih in mladostnikih uporabe tega zdravila niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Aksitinib Accord

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Aksitinib Accord ali pa zdravilo Aksitinib Accord vpliva na njihovo delovanje. Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če ste pred kratkim jemali, trenutno jemljete ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo, tudi če gre za zdravila brez recepta, vitamine in zdravila rastlinskega izvora. Zdravila, navedena v tem navodilu, morda niso edina, ki bi lahko medsebojno delovala z zdravilom Aksitinib Accord.

Naslednja zdravila lahko zvečajo tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila Aksitinib Accord:

- ketokonazol ali itraconazol, ki se uporabljata za zdravljenje glivičnih okužb;
- klaritromicin, eritromicin ali telitromicin, antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb;
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ali sakvinavir, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb s HIV/AIDS-a;
- nefazodon, ki se uporablja za zdravljenje depresije.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Aksitinib Accord:

- rifampicin, rifabutin ali rifapentin, ki se uporabljajo za zdravljenje tuberkuloze;
- deksametazon, steroidno zdravilo, ki se predpisuje za mnoga različna stanja, vključno s hudimi boleznimi;
- fenitoin, karbamazepin ali fenobarbital, antiepileptiki, ki se uporabljajo za zaustavitev epileptičnih napadov ali krčev;
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije.

Med zdravljenjem z zdravilom Aksitinib Accord **ne smete** jemati teh zdravil. Če jemljete katerokoli izmed njih, to povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri. Zdravnik bo morda spremenil odmere teh zdravil, spremenil odmerek zdravila Aksitinib Accord ali vam predpisal kakšno drugo zdravilo.

Zdravilo Aksitinib Accord lahko okrepi neželene učinke, povezane s teofilinom, ki se uporablja za zdravljenje astme ali drugih pljučnih bolezni.

Zdravilo Aksitinib Accord skupaj s hrano in pijačo

Tega zdravila ne jemljite skupaj z grenivkami ali grenivkinim sokom, ker to lahko zveča možnost za pojav neželenih učinkov.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Aksitinib Accord lahko škoduje nerojenemu otroku ali dojenemu otroku.
- Tega zdravila ne jemljite med nosečnostjo. Če ste noseči ali če bi lahko zanosili, se pred začetkom jemanja posvetujte z zdravnikom.
- Med jemanjem zdravila Aksitinib Accord in še en teden po zadnjem odmerku tega zdravila uporabljajte zanesljivo metodo kontracepcije, da preprečite nosečnost.
- Med zdravljenjem z zdravilom Aksitinib Accord ne smete dojiti. Če dojite, se mora zdravnik z vami pogovoriti glede prenehanja dojenja oziroma prenehanja zdravljenja z zdravilom Aksitinib Accord.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če vas obide omotica in/ali ste med jemanjem zdravila Aksitinib Accord utrujeni, bodite pri vožnji ali upravljanju strojev še posebej previdni.

Zdravilo Aksitinib Accord vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Aksitinib Accord vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Aksitinib Accord

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Priporočeni odmerek je 5 mg dvakrat na dan. Zdravnik vam lahko odmerek zdravila pozneje zveča ali zmanjša, odvisno od tega, kako prenašate zdravljenje z zdravilom Aksitinib Accord. Za zvečani odmerek 7 mg so na voljo druga zdravila.

Tablete pogoltnite cele, z nekaj vode, skupaj s hrano ali brez nje. Odmerke zdravila Aksitinib Accord jemljite v približno 12-urnih presledkih.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Aksitinib Accord, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet ali odmerek, ki je večji od potrebnega, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Če je mogoče, zdravniku pokažite škatlo zdravila ali to navodilo za uporabo. Morda boste potrebovali zdravniško oskrbo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Aksitinib Accord

Vzemite naslednji odmerek zdravila ob predvidenem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če bruhate med zdravljenjem z zdravilom Aksitinib Accord

Če bruhate, ne smete vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek vzemite ob običajnem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo Aksitinib Accord

Če tega zdravila ne morete jemati tako, kot vam je predpisal zdravnik, ali imate občutek, da ga ne potrebujete več, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če se pri vas pojavi kateri koli izmed naslednjih resnih neželenih učinkov (glejte tudi poglavje 2, "Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aksitinib Accord"):

- **Srčno popuščanje.** Obvestite zdravnika, če se pojavijo čezmerna utrujenost, otekanje trebuha, nog ali gležnjev, zasoplost ali izstopajoče žile na vratu.

- **Krvni strdki v venah ali arterijah (vrsti krvnih žil), vključno z možgansko kapjo, srčnim infarktom, embolijo ali trombozo.** Takoj se obrnite na nujno zdravniško pomoč in pokličite zdravnika, če se vam med zdravljenjem s tem zdravilom pojavijo simptomi, kot so bolečine ali pritisk v prsnem košu; bolečine v rokah, hrbtu, vratu ali čeljusti; zasoplost; otrplost ali oslabelost na eni strani vašega telesa; težave z govorom; glavobol; spremembe vida ali omotica.
- **Krvavitev.** Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Aksitinib Accord pojavi katerikoli od naslednjih simptomov ali če imate hude težave, povezane s krvavitvami: črno, lepljivo blato, izkašljevanje krvi ali krvav izpljunek ali spremembe v duševnem stanju.
- **Predrtje želodca ali črevesa ali nastanek fistule (nenormalen, cevi podoben prehod iz ene normalne telesne votline do druge telesne votline ali kože).** Obvestite zdravnika, če imate hude bolečine v trebuhu.
- **Izrazito zvišanje krvnega tlaka (hipertenzivna kriza).** Obvestite zdravnika, če imate zelo visok krvni tlak, hud glavobol ali hude bolečine v prsnem košu.
- **Otekanje možganov, ki lahko izzveni (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije).** Če se vam pojavijo simptomi, kot so glavobol, zmedenost, epileptični napadi (krči) ali spremembe vida z zvišanim krvnim tlakom ali brez njega, se takoj obrnite na nujno zdravniško pomoč in pokličite zdravnika.

Drugi neželeni učinki zdravila Aksitinib Accord so lahko:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- visok krvni tlak ali zvišanje krvnega tlaka
- driska, občutek slabosti (slabost s siljenjem na bruhanje ali bruhanje), bolečine v želodcu, slaba prebava, bolečine v ustih, jeziku ali grlu, zaprtje
- zasoplost, kašelj, hripavost
- pomanjkanje energije, občutek šibkosti ali utrujenosti
- premalo dejavna ščitnica (to se lahko pokaže pri preiskavah krvi)
- rdečina in otekanje dlani ali podplatov (sindrom roka-noga), kožni izpuščaj, suha koža
- bolečine v sklepih, bolečine v dlaneh ali stopalih
- izguba apetita
- beljakovine v urinu (to se lahko pokaže pri preiskavah urina)
- zmanjšanje telesne mase
- glavobol, motnje v zaznavanju okusa ali nezmožnost zaznavanja okusa

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- dehidracija (izguba telesnih tekočin)
- odpoved ledvic
- napenjanje (vetrovi), hemoroidi, krvavitve iz dlesni, krvavitve iz danke, pekoč ali zbadajoč občutek v ustih
- preveč dejavna ščitnica (to se lahko pokaže pri preiskavah krvi)
- vnetje žrela ali nosne sluznice in draženje žrela
- bolečine v mišicah
- krvavitve iz nosu
- srbeča koža, pordelost kože, izpadanje las in dlak
- zvenenje v ušesih (tinitus)
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (to se lahko pokaže pri preiskavah krvi)
- zmanjšanje števila krvnih ploščic (celice, ki sodelujejo pri strjevanju krvi) (to se lahko pokaže pri preiskavah krvi)
- prisotnost rdečih krvnih celic v urinu (to se lahko pokaže pri preiskavah urina)
- spremembe vrednosti različnih snovi/encimov v krvi (to se lahko pokaže pri preiskavah krvi)

- zvečanje števila rdečih krvnih celic (to se lahko pokaže pri preiskavah krvi)
- otekanje trebuha, nog ali gležnjev, izstopajoče žile na vratu, čezmerna utrujenost, zasoplost (znaki srčnega popuščanja)
- fistula (nenormalen, cevi podoben prehod iz ene normalne telesne votline do druge telesne votline ali kože)
- omotica
- vnetje žolčnika

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- zmanjšanje števila belih krvnih celic (to se lahko pokaže pri preiskavah krvi)

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Aksitinib Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na pretisnem omotu oziroma platenki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Pretisni omot iz OPA/aluminija/PVC/aluminija:

Shranjujte v originalni ovojnini za zaščito pred vlago.

Plastenka iz HDPE:

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zaščito pred vlago.

Ne uporabite pakiranja, ki je poškodovano ali kaže znake, da je že bilo odprto.

Pakiranje s platenko:

Po prvem odprtju platenke:

1 mg: porabite v 45 dneh.

3 mg in 5 mg: porabite v 30 dneh.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Aksitinib Accord

- Učinkovina je aksitinib. Filmsko obložene tablete zdravila Aksitinib Accord so na voljo v

različnih jakostih.

Aksitinib Accord 1 mg: ena tableta vsebuje 1 mg aksitiniba.

Aksitinib Accord 3 mg: ena tableta vsebuje 3 mg aksitiniba.

Aksitinib Accord 5 mg: ena tableta vsebuje 5 mg aksitiniba.

- Druge sestavine zdravila so laktoza, mikrokristalna celuloza (E460), brezvodni koloidni silicijev dioksid, hidroksipropilceluloza (300–600 mPa*s), premreženi natrijev karmelozat (E468), smukec, magnezijev stearat (E470b), hipromeloza 2910 (15 mPas) (E464), laktoza monohidrat, titanov dioksid (E171), triacetin in rdeči železov oksid (E172) (glejte poglavje 2 Zdravilo Aksitinib Accord vsebuje laktozo).

Izgled zdravila Aksitinib Accord in vsebina pakiranja

Aksitinib Accord 1 mg filmsko obložene tablete so rdeče, biokonveksne filmsko obložene tablete v obliki modificirane kapsule z vtisnjeno oznako “S14” na eni strani in brez oznake na drugi strani. Velikost tablete je približno $9,1 \pm 0,2 \text{ mm} \times 4,6 \pm 0,2 \text{ mm}$. Zdravilo Aksitinib Accord 1 mg je na voljo v plastenkah s 180 tabletami in pretisnih omotih s 14 tabletami. Pakiranje s pretisnimi omoti vsebuje 28 ali 56 tablet ali perforirane deljive pretisne omote s posameznimi odmerki z 28×1 ali 56×1 tableto.

Aksitinib Accord 3 mg filmsko obložene tablete so rdeče, biokonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako “S95” na eni strani in brez oznake na drugi strani. Velikost tablete je približno $5,3 \pm 0,3 \times 2,6 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$. Zdravilo Aksitinib Accord 3 mg je na voljo v plastenkah s 60 tabletami in pretisnih omotih s 14 tabletami. Pakiranje s pretisnimi omoti vsebuje 28 ali 56 tablet ali perforirane deljive pretisne omote s posameznimi odmerki z 28×1 ali 56×1 tableto.

Aksitinib Accord 5 mg filmsko obložene tablete so rdeče, trikotne biokonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako “S15” na eni strani in brez oznake na drugi strani. Velikost tablete je približno $6,4 \pm 0,3 \text{ mm} \times 6,3 \pm 0,3 \text{ mm}$. Zdravilo Aksitinib Accord 5 mg je na voljo v plastenkah s 60 tabletami in pretisnih omotih s 14 tabletami. Pakiranje s pretisnimi omoti vsebuje 28 ali 56 tablet ali perforirane deljive pretisne omote s posameznimi odmerki z 28×1 ali 56×1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Španija

Proizvajalec

APIS Labor GmbH

Resslstraße 9

9065 Ebenthal in Kärnten

Avstrija

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, Grčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}> <{mesec LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.