

UPUTSTVO ZA LEK

Inlyta[®], 1 mg, film tablete

Inlyta[®], 5 mg, film tablete

aksitinib

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Inlyta i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Inlyta
3. Kako se uzima lek Inlyta
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Inlyta
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Inlyta i čemu je namenjen

Lek Inlyta sadrži aktivnu supstancu aksitinib. Aksitinib smanjuje dotok krvi u tumor i usporava razvoj raka.

Lek Inlyta je indikovano za lečenje uznapredovalog raka bubrega (uznapredovali karcinom bubrežnih ćelija) kod odraslih osoba, kada drugi lek (pod nazivom sunitinib ili citokin) više ne može da zaustavi napredovanje bolesti.

Ukoliko imate bilo kakva pitanja o tome kako deluje ovaj lek ili zbog čega Vam je ovaj lek propisan, obratite se Vašem lekaru.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Inlyta

Lek Inlyta ne smete uzimati:

Ukoliko ste alergični na aksitinib ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6). Ako mislite da ste alergični, obratite se Vašem lekaru za savet.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što uzmete lek Inlyta:

- **Ukoliko imate visok krvni pritisak**

Lek Inlyta može dovesti do povećanja krvnog pritiska. Važno je prekontrolisati krvni pritisak pre uzimanja ovog leka i redovno tokom terapije. Ukoliko imate visok krvni pritisak (hipertenziju) može Vam biti propisana terapija za snižavanje krvnog pritiska. Vaš lekar mora biti siguran da je Vaš krvni pritisak pod kontrolom pre početka lečenja lekom Inlyta i u toku terapije ovim lekom.

- **Ukoliko imate probleme sa štitastom žlezdom**

Lek Inlyta može izazvati probleme sa štitastom žlezdom. Kažite Vašem lekaru ukoliko se brzo zamarate, ukoliko Vam je generalno hladnije nego drugim ljudima ili ukoliko Vam glas postaje dublji tokom terapije ovim lekom. Potrebno je prekontrolisati funkciju štitaste žlezde pre uzimanja leka Inlyta i redovno tokom terapije. Ukoliko Vaša štitasta žlezda ne proizvodi dovoljno tireoidnog hormona pre ili u toku lečenja ovim lekom, potrebno je da primite terapiju nadoknade hormona.

- **Ukoliko ste nedavno imali problem sa krvnim ugrušcima u venama i arterijama (krvnim sudovima), uključujući moždani udar, srčani udar, emboliju ili trombozu.**

Hitno zatražite pomoć i pozovite Vašeg lekara ukoliko osetite simptome kao što su bol ili pritisak u grudima; bol u rukama, leđima, vratu ili vilici; nedostatak vazduha; utrnulost ili slabost jedne strane tela; otežan govor; glavobolja; poremećaj vida ili vrtoglavica u toku lečenja ovim lekom.

- **Ukoliko imate problema sa krvarenjem**

Lek Inlyta može povećati mogućnost krvarenja. Kažite Vašem lekaru ukoliko Vam se javi bilo kakvo krvarenje, iskašljavanje krvi ili krvavog ispljuvka tokom lečenja ovim lekom.

- **Ukoliko tokom lečenja ovim lekom imate jake bolove u trbuhu (abdomeu) ili bol u želucu koji ne prolazi**

Lek Inlyta može povećati mogućnost stvaranja perforacije (pukotine) na želucu ili crevima ili stvaranja fistule (neprirodnog cevastog kanala između dve telesne šupljine ili između telesne šupljine i kože). Kažite Vašem lekaru ukoliko imate jak bol u trbuhu tokom lečenja ovim lekom.

- **Ukoliko treba da idete na operaciju ili imate ranu koja nije zarasla**

Vaš lekar bi trebalo da prekine primenu leka Inlyta najmanje 24 sata pre operacije zbog mogućeg uticaja na zarastanje rana. Terapija ovim lekom se može ponovo započeti nakon odgovarajućeg zarastanja rane.

- **Ukoliko Vam se tokom lečenja ovim lekom jave simptomi kao što su glavobolja, zbunjenost, napadi (grčevi) ili promene vida sa ili bez visokog krvnog pritiska**

Hitno zatražite pomoć i pozovite Vašeg lekara. Ovo mogu biti znaci retkog neurološkog neželjenog dejstva koje se naziva sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije.

- **Ukoliko imate probleme sa jetrom**

Vaš lekar bi trebalo da uradi analize krvi kako bi proverio funkciju jetre pre i tokom lečenja lekom Inlyta.

- **Ukoliko Vam se tokom terapije ovim lekom jave simptomi kao što su prekomerni zamor, oticanje trbuha, nogu ili članaka, nedostatak daha ili izražene vene na vratu.**

Lek Inlyta može povećati rizik od razvoja srčane slabosti. Lekar će pratiti znake i simptome srčane slabosti povremeno tokom terapije aksitinibom.

Deca i adolescenti

Ne preporučuje se primena leka Inlyta kod osoba mlađih od 18 godina. Primena ovog leka nije ispitivana kod dece i adolescenata.

Drugi lekovi i lek Inlyta

Neki lekovi mogu uticati na dejstvo leka Inlyta ili on može uticati na njihovo delovanje. Obavestite Vašeg lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove, uključujući i lekove koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta, vitamine i biljne lekove. Lekovi navedeni u ovom uputstvu možda ne moraju biti jedini koji stupaju u interakciju sa lekom Inlyta.

Sledeći lekovi mogu povećati rizik od pojave neželjenih dejstava pri uzimanju leka Inlyta:

- ketokonazol ili itrakonazol, koji se primenjuju u lečenju gljivičnih infekcija;
- klaritromicin, eritromicin ili telitromicin, antibiotici koji se primenjuju u lečenju bakterijskih infekcija;
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ili sakvinavir, koji se primenjuju u lečenju HIV infekcija/AIDS;
- nefazodon, koji se primenjuje za lečenje depresije.

Sledeći lekovi mogu umanjiti efikasnost leka Inlyta:

- rifampicin, rifabutin ili rifapentin, koji se primenjuju za lečenje tuberkuloze (TB);
- deksametazon, steroidni lek koji se propisuje za različita stanja, uključujući i teške bolesti;
- fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital, antiepileptici koji se koriste za zaustavljanje napada ili grčeva;
- kantarion (*Hypericum perforatum*), biljni lek koji se koristi u lečenju depresije.

Ne smete uzimati navedene lekove tokom terapije lekom Inlyta. Ukoliko uzimate neki od ovih lekova, kažite to Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Vaš lekar može promeniti dozu tih lekova, promeniti dozu leka Inlyta ili promeniti terapiju.

Lek Inlyta može pojačati neželjena dejstva koja se povezuju sa teofilinom koji se primenjuje u lečenju astme i drugih plućnih oboljenja.

Uzimanje leka Inlyta sa hranom i pićima

Ne uzimajte ovaj lek uz grejpfrut ili sok od grejpfruta, jer to može povećati mogućnost pojave neželjenih dejstava.

Trudnoća i dojenje

- Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri za savet pre nego što uzmete ovaj lek
- Lek Inlyta bi mogao da naškodi Vašoj nerođenoj bebi ili bebi koju dojite.
- Ne uzimajte ovaj lek tokom trudnoće. Obratite se lekaru pre nego što ga uzmete ako ste trudni ili planirate trudnoću.
- Koristite pouzdanu metodu kontracepcije dok uzimate lek Inlyta, kao i jednu nedelju nakon poslednje doze leka, kako biste sprečili trudnoću.
- Nemojte dojititi tokom lečenja lekom Inlyta. Ukoliko dojite, razgovarajte sa Vašim lekarom o tome da li da prekinete sa dojenjem ili da prekinete lečenje lekom Inlyta.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Obratite posebnu pažnju prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, jer se tokom terapije lekom Inlyta mogu javiti vrtoglavica i/ili zamor.

Lek Inlyta sadrži laktozu (mlečni šećer)

Ako Vam je utvrđena intolerancija na određene vrste šećera, obratite se Vašem lekaru pre uzimanja ovog leka.

3. Kako se uzima lek Inlyta

Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom.

Preporučena doza za odrasle osobe je 5 mg dva puta dnevno. Vaš lekar može naknadno povećati ili smanjiti dozu zavisno od toga kako podnosite terapiju lekom Inlyta.

Progutajte tablete cele uz dovoljnu količinu vode, sa hranom ili bez nje. Uzimajte doze leka Inlyta u 12-časovnim razmacima.

Ako ste uzeli više leka Inlyta nego što treba

Ukoliko slučajno uzmete više tableta odnosno veću dozu od one koja Vam je potrebna, odmah se obratite Vašem lekaru za savet. Ukoliko je moguće, pokažite lekaru pakovanje ili ovo uputstvo. Može Vam biti neophodna medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Inlyta

Svoje doze uzimajte u predviđeno vreme. Ne uzimajte duplu dozu da biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako povratite posle uzimanja leka Inlyta

Ukoliko povratite nemojte uzimati dodatnu dozu. Sledeću propisanu dozu uzmite u predviđeno vreme.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Inlyta

Ukoliko niste u mogućnosti da uzimate lek onako kako Vam je lekar propisao ili ako Vam se čini da Vam terapija više nije neophodna, odmah se obratite Vašem lekaru.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Neka neželjena dejstva mogu biti ozbiljna. Odmah se morate javiti lekaru ukoliko osetite bilo koje od navedenih neželjenih dejstava (videti odeljak 2 „Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Inlyta“):

- **Srčana slabost.** Obratite se Vašem lekaru ukoliko osetite prekomerni zamor, oticanje trbuha, nogu ili članaka, nedostatak vazduha ili izražene vene na vratu.
- **Krvni ugrušci u venama i arterijama (krvnim sudovima), uključujući moždani udar, srčani udar, emboliju ili trombozu.** Hitno zatražite pomoć i pozovite Vašeg lekara ukoliko osetite simptome kao što su bol ili pritisak u grudima; bol u rukama, leđima, vratu ili vilici; nedostatak vazduha; utrnulost ili slabost jedne strane tela; otežan govor; glavobolja; poremećaj vida ili vrtoglavica u toku lečenja ovim lekom.
- **Krvarenje.** Odmah se obratite Vašem lekaru ukoliko osetite bilo koji od sledećih simptoma ili ozbiljan problem sa krvarenjem tokom terapije lekom Inlyta: katranasto crna stolica, iskašljavanje krvi ili krvavog ispljuvka ili promena mentalnog stanja.
- **Perforacija (pukotina) na želucu ili crevima ili stvaranje fistula (neprirodnog cevastog kanala između dve telesne šupljine ili između telesne šupljine i kože).** Kažite Vašem lekaru ukoliko osetite jak bol u truhu.
- **Ozbiljno povećanje krvnog pritiska (hipertenzivna kriza).** Kažite Vašem lekaru ako imate jako visok pritisak, jaku glavobolju ili jak bol u grudima.
- **Reverzibilno oticanje mozga (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije).** Odmah pozovite hitnu pomoć i javite se Vašem lekaru ukoliko osetite simptome kao što je glavobolja, zbunjenost, napadi (grčevi) ili promene vida sa ili bez visokog pritiska.

Ostala neželjena dejstva koja se mogu javiti:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Visok krvni pritisak ili povećanje krvnog pritiska
- Proliv, mučnina i povraćanje, bol u želucu, poremećaj varenja, bol (osetljivost) usne duplje, jezika ili grla, zatvor
- Nedostatak vazduha, kašalj, promuklost
- Nedostatak energije, osećaj slabosti ili zamora
- Nedovoljno aktivna štitasta žlezda (može biti vidljivo u rezultatima analiza krvi)
- Crvenilo i oticanje dlanova ili peta (sindrom šaka/stopalo), osip na koži, suva koža
- Bol u zglobovima, bol u šakama ili stopalima
- Gubitak apetita
- Proteini u urinu (može biti vidljivo u rezultatima analize urina)
- Gubitak telesne mase
- Glavobolja, poremećaj ili gubitak čula ukusa

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Dehidracija (gubitak tečnosti iz organizma)
- Bubrežna slabost
- Nadimanje (gasovi), hemoroidi, krvarenje iz desni, krvarenje iz debelog creva, osećaj žarenja i peckanja u ustima
- Pojačana aktivnost štitaste žlezde (može biti vidljivo u rezultatima analize krvi)
- Bol u grlu, nosu ili iritacija grla
- Bol u mišićima
- Krvarenje iz nosa
- Svrab po koži, crvenilo kože, gubitak kose
- Zvonjenje/zujanje u ušima (tinitus)
- Smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca (može biti vidljivo u rezultatima analize krvi)
- Smanjenje broja krvnih pločica (ćelije koje pomažu zgrušavanje krvi) (može biti vidljivo u rezultatima analize krvi)
- Prisustvo crvenih krvnih zrnaca u urinu (može biti vidljivo u rezultatima analize urina)
- Promene vrednosti različitih supstanci/enzima u krvi (može biti vidljivo u rezultatima analize krvi)
- Povećanje broja crvenih krvnih zrnaca (može biti vidljivo u rezultatima analize krvi)
- Oticanje trbuha, nogu ili članaka, izražene vene na vratu, prekomerni zamor, nedostatak daha (znaci srčane slabosti)
- Fistula (neprirodni cevasti kanal između dve telesne šupljine ili između telesne šupljine i kože)
- Vrtoglavica

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- Smanjenje broja belih krvnih zrnaca (može biti vidljivo u rezultatima analize krvi)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Inlyta

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Inlyta posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Ovak lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Nemojte koristiti pakovanje koje je oštećeno ili pokazuje znake da je otvarano.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Inlyta

- Aktivna supstanca je aksitinib.

Jedna film tableta od 1 mg sadrži 1 mg aksitiniba.

Jedna film tableta od 5 mg sadrži 5 mg aksitiniba.

- Pomoćne supstance:

Jezgro tablete: celuloza, mikrokristalna; laktoza, monohidrat; kroskarmeloza-natrijum; magnezijum-stearat.

Film omotač: Opadry® II Red (sastav: hipromeloza; titan-dioksid (E171); laktoza, monohidrat; triacetin (E1518); gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)).

Kako izgleda lek Inlyta i sadržaj pakovanja

Inlyta, 1 mg, film tablete: Ovalne film tablete crvene boje sa utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani i „1 XNB“ na drugoj strani.

Inlyta, 5 mg, film tablete: Trouglaste film tablete crvene boje sa utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani i „5 XNB“ na drugoj strani.

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži ukupno 56 film tableta (4 blistera sa po 14 film tableta) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PFIZER SRB D.O.O.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

Proizvođač:

PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH - BETRIEBSSTÄTTE FREIBURG,
Mooswaldallee 1, Freiburg, Nemačka

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Mart, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz Rp, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini recepta (SZR).

Broj i datum dozvole:

Inlyta, 1 mg, film tablete; blister, 4x14 film tableta: 515-01-02136-18-001 od 25.03.2019.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lek Inlyta je indikovano za terapiju uznapredovalog karcinoma bubrežnih ćelija (engl. *Renal Cell Carcinoma*, RCC) kod odraslih pacijenata nakon neuspeha prethodne terapije sunitinibom ili citokinom.

Doziranje i način primene

Samo lekar sa iskustvom u primeni lekova protiv karcinoma treba da sprovodi terapiju lekom Inlyta.

Doziranje

Preporučena doza aksitiniba je 5 mg dva puta dnevno.

Terapiju bi trebalo nastaviti sve dok postoji klinička korist ili dok ne nastupi neprihvatljiva toksičnost koja se ne može kontrolisati istovremenom primenom drugih lekova ili podešavanjem doze.

Ako pacijent povraća ili propusti dozu, ne treba uzimati dodatnu dozu. Sledeću propisanu dozu bi trebalo uzeti u predviđeno vreme.

Prilagođavanje doze

Povećanje ili smanjenje doze se preporučuje na osnovu individualne bezbednosti i podnošljivosti.

Pacijentima koji dobro podnose početnu dozu aksitiniba od 5 mg dva puta dnevno, bez pojave neželjenih reakcija iznad Gradusa 2 (tj. bez ozbiljnih neželjenih reakcija prema verziji 3.0 Kriterijumima standardne terminologije za neželjene događaje [engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE]) tokom dve uzastopne nedelje, doza može da se poveća na 7 mg dva puta dnevno, osim ako je krvni pritisak pacijenta > 150/90 mmHg ili pacijent prima antihipertenzivnu terapiju. Nakon toga, pacijentima koji prema istim kriterijumima dobro podnose dozu aksitiniba od 7 mg dva puta dnevno, doza može da se poveća do najviše 10 mg dva puta dnevno.

Kontrola nekih neželjenih reakcija može da zahteva privremeni ili trajni prekid terapije aksitinibom i/ili smanjenje doze (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Kada je potrebno smanjenje doze ona može da se smanji na 3 mg aksitiniba dva puta dnevno, i dalje, do 2 mg dva puta dnevno.

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu starosti pacijenta, rase, pola ili telesne mase.

Istovremena primena sa jakim inhibitorima CYP3A4/5

Istovremena primena aksitiniba sa jakim inhibitorima CYP3A4/5 može da poveća koncentraciju aksitiniba u plazmi (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Preporučuje se izbor alternativnog leka čija istovremena primena nema ili ima minimalni potencijal inhibicije CYP3A4/5.

Iako prilagođavanje doze aksitiniba nije ispitivano kod pacijenata koji su na terapiji jakim inhibitorima CYP3A4/5, ukoliko je istovremena primena jakog CYP3A4/5 inhibitora neophodna, preporučuje se smanjenje doze aksitiniba na približno polovinu doze (npr. početnu dozu treba smanjiti sa 5 mg dva puta dnevno na 2 mg dva puta dnevno). Kontrola nekih neželjenih reakcija može da zahteva privremeni ili trajni prekid terapije aksitinibom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). U slučaju prekida terapije jakim inhibitorom, može se razmotriti ponovno uvođenje aksitiniba u dozi koja je korišćena

pre nego što je započeta istovremena terapija jakim inhibitorom CYP3A4/5 (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Istovremena primena sa jakim induktorima CYP3A4/5

Istovremena primena aksitiniba sa jakim induktorima CYP3A4/5 može da smanji koncentraciju aksitiniba u plazmi (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Preporučuje se izbor alternativnog leka čija istovremena primena nema ili ima minimalni potencijal indukcije CYP3A4/5.

Iako prilagođavanje doze aksitiniba nije ispitivano kod pacijenata koji primaju jake induktore CYP3A4/5, ukoliko je istovremena primena jakog CYP3A4/5 induktora neophodna, preporučuje se postepeno povećavanje doze aksitiniba. Prijavljeno je da maksimalna indukcija nastupa u roku od jedne nedelje nakon terapije visokim dozama jakih induktora CYP3A4/5. Ako se doza aksitiniba poveća, pacijenta bi trebalo pažljivo pratiti da bi se uočila eventualna pojava toksičnosti. Kontrola nekih neželjenih reakcija može da zahteva privremeni ili trajni prekid terapije aksitinibom i/ili smanjenje doze (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). U slučaju prekida terapije jakim induktorom, dozu aksitiniba treba odmah vratiti na onu koja je korišćena pre uvođenja jakog induktora CYP3A4/5 (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Posebne populacije

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka*).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak *Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka*). Nisu dostupni podaci o primeni aksitiniba kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 mL/min.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se aksitinib primenjuje kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa A). Preporučuje se smanjenje doze kada se aksitinib primenjuje kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa B) (npr. početnu dozu treba smanjiti sa 5 mg dva puta dnevno na 2 mg dva puta dnevno). Primena aksitiniba nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa C) i ne treba ga koristiti kod ove populacije (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka*).

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost leka Inlyta kod dece i adolescenata < 18 godina. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Aksitinib je namenjen za oralnu primenu. Tablete treba uzimati oralno dva puta dnevno otprilike u 12-časovnim razmacima sa hranom ili bez nje (videti odeljak *Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka*). Aksitinib tablete treba progutati cele sa čašom vode.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aksitinib ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pojedine bezbednosne događaje treba pratiti pre početka i periodično tokom terapije aksitinibom, kao što je opisano dalje u tekstu.

Događaji povezani sa srčanom insuficijencijom

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljeni su događaji povezani sa srčanom insuficijencijom (uključujući srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiopulmonarnu insuficijenciju, disfunkciju leve komore, smanjenu ejekcionu frakciju i insuficijenciju desne komore) (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Tokom terapije aksitinibom treba periodično pratiti znake i simptome srčane insuficijencije. Kontrola događaja povezanih sa srčanom insuficijencijom može da zahteva privremeni ili trajni prekid terapije i/ili smanjenje doze aksitiniba.

Hipertenzija

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, hipertenzija je prijavljivana veoma često (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju, medijana vremena nastupa hipertenzije (sistolni krvni pritisak > 150 mmHg ili dijastolni krvni pritisak > 100 mmHg) bila je u prvih mesec dana od početka terapije aksitinibom, a povećanja krvnog pritiska su uočena već 4 dana nakon uvođenja aksitiniba.

Pre uvođenja aksitiniba u terapiju potrebno je uspostaviti kontrolu krvnog pritiska. Pacijente treba pratiti u odnosu na znake hipertenzije i ako je neophodno lečiti standardnom antihipertenzivnom terapijom. U slučaju perzistentne hipertenzije uprkos korišćenju antihipertenzivnih lekova, dozu aksitiniba treba smanjiti. Kod pacijenata kod kojih se javi teška hipertenzija, primenu aksitiniba treba privremeno prekinuti i ponovo početi sa manjom dozom kada se postigne normotenzija. U slučaju prekida primene aksitiniba kod pacijenata koji primaju antihipertenzivnu terapiju treba pratiti znake hipotenzije (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

U slučaju teške ili perzistentne arterijske hipertenzije i simptoma koji ukazuju na pojavu sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (videti dalje u tekstu), treba razmotriti dijagnostičku primenu magnetne rezonance mozga (engl. *magnetic resonance image*, MRI).

Tireoidna disfunkcija

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljena je pojava hipotireoidizma i, u manjoj meri, hipertireoidizma (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Tireoidnu funkciju bi trebalo pratiti pre započinjanja i povremeno tokom terapije aksitinibom. Hipotireoidizam ili hipertireoidizam treba lečiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom da bi se održalo eutireoidno stanje.

Arterijski embolijski i trombotični događaji

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, prijavljeni su arterijski embolijski i trombotični događaji (uključujući tranzitorni ishemijski napad, infarkt miokarda, cerebrovaskularni insult i okluziju retinalne arterije) (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Aksitinib treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa rizikom ili kod pacijenata sa ovim događajima u anamnezi. Aksitinib nije ispitivan kod pacijenata koji su imali arterijski embolijski ili trombotični događaj u prethodnih 12 meseci.

Venski embolijski i trombotični događaji

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, prijavljeni su venski embolijski i trombotični događaji (uključujući plućnu emboliju, trombozu dubokih vena i okluziju/trombozu retinalne vene) (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Aksitinib treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa rizikom ili kod pacijenata sa ovim događajima u anamnezi. Aksitinib nije ispitivan kod pacijenata koji su imali venski embolijski ili trombotični događaj u prethodnih 6 meseci.

Povećane vrednosti hemoglobina ili hematokrita

Tokom lečenja aksitinibom može se javiti povećanje vrednosti hemoglobina ili hematokrita koje je posledica povećanja mase eritrocita (videti odeljak *Neželjena dejstva*, policitemija). Povećanje mase eritrocita može da poveća rizik od embolijskih i trombotičnih događaja.

Vrednosti hemoglobina ili hematokrita treba pratiti pre započinjanja i povremeno tokom terapije aksitinibom. Ako se vrednosti hemoglobina ili hematokrita povećaju iznad normalnih vrednosti, pacijente bi trebalo lečiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom da bi se vrednosti hemoglobina ili hematokrita smanjile na prihvatljive.

Krvarenje

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, prijavljeni su hemoragični događaji (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Aksitinib nije ispitivan kod pacijenata koji imaju nelečene metastaze na mozgu ili nedavno aktivno gastrointestinalno krvarenje i kod tih pacijenata ga ne bi trebalo primenjivati. Ako neko krvarenje zahteva lekarsku intervenciju, trebalo bi privremeno prekinuti primenu aksitiniba.

Gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistula

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, prijavljene su gastrointestinalne perforacije i fistule (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Simptome gastrointestinalne perforacije ili fistule trebalo bi periodično kontrolisati tokom terapije aksitinibom.

Komplikacije pri zarastanju rana

Nisu sprovedena zvanična ispitivanja o dejstvu aksitiniba na zarastanje rana.

Lečenje aksitinibom treba prekinuti najmanje 24 sata pre zakazane operacije. Odluka da se nastavi sa terapijom aksitinibom posle operacije treba da se zasniva na kliničkoj proceni adekvatnog zarastanja rane.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, prijavljeni su događaji sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *Posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

PRES je neurološki poremećaj koji se može manifestovati glavoboljom, konvulzijama, letargijom, konfuzijom, slepilom i drugim vizuelnim i neurološkim poremećajima. Može biti prisutna blaga do teška hipertenzija. Magnetna rezonanca je potrebna da bi se potvrdila dijagnoza PRES. Kod pacijenata sa znacima ili simptomima PRES, potrebno je privremeno prekinuti ili trajno obustaviti terapiju aksitinibom. Nije poznata bezbednost ponovnog započinjanja terapije aksitinibom kod pacijenata koji su prethodno imali PRES.

Proteinurija

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, prijavljena je proteinurija, uključujući i proteinuriju Gradusa 3 i 4 (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Kontrola proteinurije se preporučuje pre započinjanja i povremeno tokom terapije aksitinibom. Za pacijente kod kojih se razvije umerena do teška proteinurija, treba smanjiti dozu ili privremeno prekinuti terapiju aksitinibom (videti odeljak *Doziranje i način primene*). Terapiju aksitinibom treba obustaviti ukoliko se kod pacijenta razvije nefrotski sindrom.

Neželjene reakcije vezane za jetru

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljene su neželjene reakcije vezane za jetru. Najčešće prijavljene neželjene reakcije vezane za jetru su povećanje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i bilirubina u krvi (videti odeljak *Neželjena*

dejstva). Nisu primećena istovremena povećanja ALT (> 3 puta od gornje granice referentne vrednosti) i bilirubina (> 2 puta od gornje granice referentnih vrednosti).

U kliničkom ispitivanju za određivanje doze, primećena su istovremena povećanja ALT (12 puta od gornje granice referentnih vrednosti) i bilirubina (2,3 puta od gornje granice referentnih vrednosti), za koje se smatra da su povezana sa hepatotoksičnošću izazvanom lekom, kod jednog pacijenta koji je primio aksitinib u početnoj dozi od 20 mg dva puta dnevno (doza četvorostruko veća od početne).

Treba pratiti testove funkcije jetre pre započinjanja i povremeno tokom terapije aksitinibom.

Oštećenje funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom, sistemska izloženost aksitinibu je približno dva puta veća kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa B) u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre. Preporučuje se smanjenje doze kada se aksitinib primenjuje kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa B) (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Aksitinib nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa C) i ne bi ga trebalo koristiti kod ove populacije.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina) i rasa

U kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, 34% pacijenata lečenih aksitinibom bilo je starosti ≥ 65 godina. Većina pacijenata su bili belci (77%) ili azijskog porekla (21%). Iako se veća osetljivost starijih pacijenata i pacijenata azijskog porekla za pojavu neželjenih reakcija ne može isključiti, sveukupno nisu uočene velike razlike u bezbednosti i efikasnosti aksitiniba između pacijenata starosti ≥ 65 godina i mlađih, kao i između belaca i pacijenata drugih rasa.

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu starosti ili rase pacijenta (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka*).

Laktoza

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da koriste ovaj lek.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

In vitro podaci ukazuju da se aksitinib prvenstveno metaboliše putem CYP3A4/5 i u manjoj meri putem CYP1A2, CYP2C19 i uridin difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1.

Inhibitori CYP3A4/5

Ketokonazol, jak inhibitor CYP3A4/5, primenjen u dozi od 400 mg jednom dnevno tokom sedam dana kod zdravih dobrovoljaca, povećao je prosečnu vrednost površine ispod krive (PIK) dva puta i C_{max} 1,5 puta nakon primene jedne oralne doze od 5 mg aksitiniba. Istovremena primena aksitiniba sa jakim inhibitorima CYP3A4/5 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, klaritromicinom, eritromicinom, atazanavirom, indinavirom, nefazodonom, nefnavirom, ritonavirom, sakvinafirom i telitromicinom) može da poveća koncentraciju aksitiniba u plazmi. Grejpfрут, takođe, može da poveća koncentracije aksitiniba u plazmi. Preporučuje se izbor alternativnog leka čija istovremena primena nema ili ima minimalni potencijal inhibicije CYP3A4/5. Ako je primena jakog inhibitora CYP3A4/5 neophodna, preporučuje se prilagođavanje doze aksitiniba (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Inhibitori CYP1A2 i CYP2C19

CYP1A2 i CYP2C19 čine manje značajne (< 10%) puteve metabolisanja aksitiniba. Nije ispitano dejstvo jakih inhibitora ovih izoenzima na farmakokinetiku aksitiniba. Potreban je oprez zbog rizika od povećanja koncentracije aksitiniba u plazmi kod pacijenata koji uzimaju jake inhibitore ovih izoenzima.

Induktori CYP3A4/5

Rifampicin, jak induktor CYP3A4/5, primenjen u dozi od 600 mg jednom dnevno tokom devet dana kod zdravih dobrovoljaca, smanjio je prosečnu vrednost PIK za 79% i C_{max} za 71% nakon primene jedne oralne doze od 5 mg aksitiniba.

Istovremena primena aksitiniba sa jakim induktorima CYP3A4/5 (npr. rifampicin, deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital i *Hypericum perforatum* [kantaron]) može da smanji koncentraciju aksitiniba u plazmi. Preporučuje se izbor alternativnog leka čija istovremena primena nema ili ima minimalni potencijal indukcije CYP3A4/5. Ako je primena jakog induktora CYP3A4/5 neophodna, preporučuje se prilagođavanje doze aksitiniba (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

In vitro ispitivanja CYP i UGT inhibicije i indukcije

In vitro ispitivanja su pokazala da aksitinib ne inhibira CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ili UGT1A1 pri terapijskim koncentracijama u plazmi.

In vitro ispitivanja su pokazala da aksitinib ima potencijal inhibiranja CYP1A2. Samim tim, istovremena primena aksitiniba sa supstratima CYP1A2 može dovesti do povećanja koncentracija supstrata CYP1A2 u plazmi (npr. teofilina).

In vitro ispitivanja su, takođe, pokazala da aksitinib ima potencijal inhibiranja CYP2A8. Međutim, istovremena primena aksitiniba sa paklitakselom, poznatim supstratom CYP2A8, nije dovela do povećanja koncentracije paklitaksela u plazmi kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom, ukazujući na odsustvo inhibicije CYP2A8 u kliničkim uslovima.

In vitro ispitivanja humanih hepatocita su, takođe, pokazala da aksitinib ne indukuje CYP1A1, CYP1A2 ili CYP3A4/5. Samim tim, ne očekuje se da će istovremena primena aksitiniba smanjiti *in vivo* koncentracije istovremeno primenjenih supstrata CYP1A1, CYP1A2 ili CYP3A4/5 u plazmi.

In vitro ispitivanja sa P-glikoproteinom

In vitro ispitivanja su pokazala da aksitinib inhibira P-glikoprotein. Međutim, ne očekuje se da aksitinib inhibira P-glikoprotein pri terapijskim koncentracijama u plazmi. Samim tim, ne očekuje se da će istovremena primena aksitiniba povećati *in vivo* koncentracije digoksina ili drugih primenjenih supstrata P-glikoproteina u plazmi.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni aksitiniba kod trudnica. Na osnovu farmakoloških karakteristika, aksitinib može izazvati oštećenja fetusa kada se primenjuje kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost uključujući malformacije (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka). Aksitinib ne treba koristiti tokom trudnoće osim kada kliničko stanje majke zahteva terapiju ovim lekom.

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije i u periodu do 1 nedelje posle prekida terapije.

Dojenje

Nije poznato da li se aksitinib izlučuje u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po odojče. Aksitinib ne bi trebalo koristiti tokom perioda dojenja.

Plodnost

Na osnovu nekliničkih podataka, aksitinib ima potencijal da ošteti reproduktivnu funkciju i plodnost kod ljudi (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Aksitinib ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti na mogućnost pojave nesvestice i/ili zamora tokom terapije aksitinibom.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Rizici koji su navedeni u daljem tekstu, uključujući i odgovarajuće mere koje treba preduzeti, detaljnije su razmatrani u odeljku *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*: događaji povezani sa srčanom insuficijencijom, hipertenzija, disfunkcija tireoidne žlezde, arterijski tromboemblijski događaji, venski tromboemblijski događaji, povećanje vrednosti hemoglobina ili hematokrita, krvarenje, gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistule, komplikacije pri zarastanju rana, PRES, proteinurija i povećanje enzima jetre.

Najčešće ($\geq 20\%$) neželjene reakcije primećene prilikom terapije aksitinibom su dijareja, hipertenzija, zamor, smanjen apetit, mučnina, smanjena telesna masa, disfonija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (šaka-stopalo), krvarenje, hipotireoidizam, povraćanje, proteinurija, kašalj i konstipacija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 1 predstavlja objedinjeni skup podataka neželjenih reakcija kod 672 pacijenta koji su primali aksitinib u kliničkim ispitivanjima za lečenje pacijenata sa RCC (videti odeljak *Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka*).

Neželjena dejstva su navedena po klasama sistema organa, kategoriji učestalosti i stepenu ozbiljnosti. Kategorije učestalosti definisane su kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Postojeća bezbednosna baza podataka za aksitinib je suviše mala da bi registrovala retke i veoma retke neželjene reakcije.

Kategorije su dodeljene na osnovu apsolutnih učestalosti objedinjenih podataka dobijenih u kliničkim ispitivanjima. U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije sa istom učestalošću predstavljene su po opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjene reakcije prijavljene u ispitivanjima RCC kod pacijenata koji su primili aksitinib (N=672)

Klasa sistema organa	Kategorija učestalosti	Neželjena reakcija ^a	Svi gradusi ^b %	Gradus 3 ^b %	Gradus 4 ^b %
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Česta	Anemija	6,3	1,2	0,4
		Trombocitopenija	1,6	0,1	0
		Policitemija ^c	1,5	0,1	0
	Povremena	Neutropenija	0,3	0,1	0
		Leukopenija	0,4	0	0
Endokrini poremećaji	Veoma česta	Hipotireoidizam ^c	24,6	0,3	0
	Česta	Hipertireoidizam ^c	1,6	0,1	0,1
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma česta	Smanjen apetit	39,0	3,6	0,3
	Česta	Dehidratacija	6,7	3,1	0,3
		Hiperkalemija	2,7	1,2	0,1
		Hiperkalcemija	2,2	0,1	0,3
Poremećaji nervnog sistema	Veoma česta	Glavobolja	16,2	0,7	0
		Disgeuzija	11,5	0	0
	Česta	Vrtoglavica	9,1	0,6	0
	Povremena	Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ^e	0,3	0,1	0

Poremećaji uha i labirinta	Česta	Tinitus	3,1	0	0
Kardiološki poremećaji	Česta	Događaji povezani sa srčanom insuficijencijom ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Vaskularni poremećaji	Veoma česta	Hipertenzija ^g	51,2	22,0	1,0
		Krvarenje ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Česta	Venski embolijski i trombotični događaji ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2
		Arterijski embolijski i trombotični događaji ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma česta	Dispneja ^d	17,1	3,6	0,6
		Kašalj	20,4	0,6	0
		Disfonija	32,7	0	0,1
	Česta	Orofaringalni bol	7,4	0	0
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma česta	Dijareja	55,4	10,1	0,1
		Povraćanje	23,7	2,7	0,1
		Mučnina	33,0	2,2	0,1
		Abdominalni bol	14,7	2,5	0,3
		Konstipacija	20,2	1,0	0
		Stomatitis	15,5	1,8	0
		Dispepsija	11,2	0,1	0
		Česta	Bol u gornjem abdomenu	9,4	0,9
	Nadimanje		4,5	0	0
	Hemoroidi		3,3	0	0
	Glosodinija		2,8	0	0
	Gastrointestinalna perforacija i fistula ^{c,k}		1,9	0,9	0,3
	Hepatobilijarni poremećaji	Česta	Hiperbilirubinemija	1,3	0,1
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma česta	Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (sindrom šaka-stopalo)	32,1	7,6	0
		Osip	14,3	0,1	0
		Suva koža	10,1	0,1	0
	Česta	Pruritus	6,0	0	0
		Eritem	3,7	0	0
		Alopecija	5,7	0	0
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma česta	Artralgijska	17,7	1,9	0,3
		Bol u ekstremitetima	14,1	1,0	0,3
	Česta	Mijalgija	8,2	0,6	0,1
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma česta	Proteinurija ^l	21,1	4,8	0,1
	Česta	Bubrežna insuficijencija ^m	1,6	0,9	0,1
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma česta	Zamor	45,1	10,6	0,3
		Astenija ^d	13,8	2,8	0,3
		Zapaljenje sluznice	13,7	1,0	0
Ispitivanja	Veoma česta	Smanjenje telesne mase	32,7	4,9	0
	Česta	Povećanje lipaze	3,7	0,7	0,7
		Povećanje alanin aminotransferaze	6,5	1,2	0

	Povećanje amilaze	3,4	0,6	0,4
	Povećanje aspartat aminotransferaze	6,1	1,0	0
	Povećanje alkalne fosfataze	4,8	0,3	0
	Povećanje kreatinina	5,7	0,4	0
	Povećanje tireostimulirajućeg hormona	7,9	0	0

- ^a Učestalost terapijom izazvanih neželjenih reakcija prema svim uzrocima
- ^b Kriterijumi standardne terminologije za neželjene reakcije Nacionalnog instituta za rak, verzija 3.0
- ^c Videti odeljak Opis odabranih neželjenih reakcija
- ^d Prijavljeni su fatalni (Gradus 5) slučajevi
- ^e Uključujući leukoencefalopatiju
- ^f Uključujući srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiopulmonarnu insuficijenciju, smanjenu ejectionu frakciju, disfunkciju leve komore i insuficijenciju desne komore.
- ^g Uključujući malignu hipertenziju, povećan krvni pritisak, hipertenziju i hipertenzivnu krizu.
- ^h Uključujući produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, analno krvarenje, arterijsko krvarenje, prisutvo krvi u urinu, krvarenje u centralnom nervnom sistemu, cerebralno krvarenje, produženo vreme koagulacije, krvarenje konjunktive, kontuziju, hemoragijsku dijareju, disfunkcionalno krvarenje materice, epistaksu, gastrično krvarenje, gastrointestinalno krvarenje, krvarenje desni, povraćanje krvi, hematokeziju, smanjenu vrednost hematokrita, hematom, hematuriju, smanjenu vrednost hemoglobina, hemoptizu, krvarenje, krvarenje koronarne arterije, krvarenje urinarnog trakta, krvarenje hemoroida, hemostazu, povećanu tendenciju za stvaranje modrica, povećan internacionalni normalizovan odnos, krvarenje donjeg gastrointestinalnog trakta, melenu, petehije, krvarenje ždrela, produženo protrombinsko vreme, krvarenje pluća, purpuru, rektalno krvarenje, smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca, krvarenje u bubrežima, krvarenje beonjače, skupljanje krvi u skrotumu, hematom slezine, splinter krvarenje, subarahnoidalno krvarenje, krvarenje jezika, krvarenje gornjeg gastrointestinalnog trakta i vaginalno krvarenje.
- ⁱ Uključujući *Budd-Chiari* sindrom, trombozu dubokih vena, trombozu vratnih vena, trombozu karličnih vena, plućnu emboliju, okluziju retinalne vene, trombozu retinalne vene, trombozu subklavijalne vene, vensku trombozu i vensku trombozu nogu i ruku.
- ^j Uključujući akutni infarkt miokarda, emboliju, infarkt miokarda, okluziju retinalne arterije i prolazni ishemijski napad.
- ^k Gastrointestinalna perforacija i fistula prvenstveno uključuju sledeće termine: abdominalni apsces, analni apsces, analna fistula, fistula, curenje gastrointestinalnih anastomoza, gastrointestinalna perforacija, perforacija debelog creva, ezofagobronhijalna fistula i peritonitis.
- ^l Proteinurija prvenstveno uključuje sledeće termine: proteine u urinu, prisustvo proteina u urinu i proteinurija.
- ^m Uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju

Opis odabranih neželjenih reakcija

Događaji povezani sa srčanom insuficijencijom (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom (N = 359) za lečenje pacijenata sa RCC, događaji povezani sa srčanom insuficijencijom prijavljeni su kod 1,7% pacijenata koji su primali aksitinib, uključujući srčanu insuficijenciju (0,6%), kardiopulmonarnu insuficijenciju, (0,6%), disfunkciju leve komore (0,3%) i insuficijenciju desne komore (0,3%). Neželjene reakcije Gradusa 4 povezane sa srčanom insuficijencijom zabeležene su kod 0,6% pacijenata koji su primali aksitinib, dok su događaji povezani sa fatalnom srčanom insuficijencijom zabeleženi kod 0,3% pacijenata koji su primali aksitinib.

U ispitivanjima monoterapije aksitinibom (N=672) za lečenje pacijenata sa RCC, događaji povezani sa srčanom insuficijencijom (uključujući srčanu insuficijenciju, kongestivnu srčanu insuficijenciju, kardiopulmonarnu insuficijenciju, disfunkciju leve komore, smanjenu ejectionu frakciju i insuficijenciju desne komore) prijavljeni su kod 1,8% pacijenata. Događaji Gradusa 3/4 povezani sa srčanom insuficijencijom zabeleženi su kod 1,0% , a događaji povezani sa fatalnom srčanom insuficijencijom kod 0,3% pacijenata koji su primali aksitinib.

Tireoidna disfunkcija (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljena je pojava hipotireoidizma kod 20,9% pacijenata i hipertireoidizma kod 1,1% pacijenata. Prijavljen je porast tireostimulirajućeg hormona (TSH) kao neželjena reakcija kod 5,3% pacijenata koji su primali aksitinib. Tokom rutinske laboratorijske procene, povećanja vrednosti TSH do ≥ 10 mikrojediničica/mL javila su se kod 32,2% pacijenata koji su primali aksitinib, a koji su pre početka terapije imali TSH < 5 mikrojediničica/mL.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom (N=672) za lečenje pacijenata sa RCC, hipotireoidizam je prijavljen kod 24,6% pacijenata koji su primali aksitinib. Hipertireoidizam je prijavljen kod 1,6% pacijenata koji su primali aksitinib.

Venski embolijski i trombotični događaji (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljene su venske embolijske i trombotične neželjene reakcije kod 3,9% pacijenata koji su primali aksitinib, uključujući plućnu emboliju (2,2%), okluziju/trombozu retinalne vene (0,6%) i trombozu dubokih vena (0,6%). Venske embolijske i trombotične neželjene reakcije Gradusa 3/4 prijavljene su kod 3,1 % pacijenata koji su primali aksitinib. Fatalna plućna embolija prijavljena je kod jednog pacijenta (0,3%) koji je primao aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom (N=672) za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljeni su venski embolijski i trombotični događaji kod 2,8% pacijenata koji su primali aksitinib. Venski embolijski i trombotični događaji Gradusa 3 su prijavljeni kod 0,9% pacijenata. Venski embolijski i trombotični događaji Gradusa 4 su prijavljeni kod 1,2% pacijenata. Fatalni venski embolijski i trombotični događaji su prijavljeni kod 0,1% pacijenata koji su primali aksitinib.

Arterijski embolijski i trombotični događaji (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljene su arterijske embolijske i trombotične neželjene reakcije kod 4,7% pacijenata koji su primali aksitinib, uključujući infarkt miokarda (1,4%), tranzitorni ishemijski napad (0,8%) i cerebrovaskularni insult (0,6%). Arterijske embolijske i trombotične neželjene reakcije Gradusa 3/4 zabeležene su kod 3,3% pacijenata koji su primali aksitinib. Fatalni akutni infarkt miokarda i cerebrovaskularni insult prijavljeni su kod po jednog pacijenta (0,3%). U ispitivanjima monoterapije aksitinibom (N=850), arterijske embolijske i trombotične neželjene reakcije (uključujući tranzitorni ishemijski napad, infarkt miokarda i cerebrovaskularni insult) prijavljene su kod 5,3% pacijenata koji su primali aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom (N=672) za lečenje pacijenata sa RCC, arterijski embolijski i trombotični događaji su prijavljeni kod 2,8% pacijenata koji su primali aksitinib. Arterijski embolijski i trombotični događaji Gradusa 3 su prijavljeni kod 1,2% pacijenata. Arterijski embolijski i trombotični događaji Gradusa 4 su prijavljeni kod 1,3% pacijenata. Fatalni arterijski embolijski i trombotični događaji su prijavljeni kod 0,3% pacijenata koji su primali aksitinib.

Policitemija (videti Povećane vrednosti hemoglobina ili hematokrita u odeljku Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, policitemija je prijavljena kod 1,4% pacijenata koji su primali aksitinib. Rutinskim laboratorijskim procenama detektovana je povećana vrednost hemoglobina iznad gornje granice referentnih vrednosti kod 9,7% pacijenata koji su primali aksitinib. U četiri klinička ispitivanja sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC (N=537), povećane vrednosti hemoglobina iznad gornje granice referentnih vrednosti su primećene kod 13,6% pacijenata koji su primali aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom (N=672) za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljena je policitemija kod 1,5% pacijenata koji su primali aksitinib.

Krvarenje (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC koje je isključilo pacijente sa nelečenom metastazom na mozgu, hemoragične neželjene reakcije prijavljene su kod 21,4%

pacijenata koji su primali aksitinib. Hemoragične neželjene reakcije kod pacijenata lečenih aksitinibom uključuju epistaksu (7,8%), hematuriju (3,6%), hemoptizu (2,5%), rektalno krvarenje (2,2%), krvarenje desni (1,1%), gastrično krvarenje (0,6%), cerebralno krvarenje (0,3%) i krvarenje u donjem delu gastrointestinalnog trakta (0,3%). Hemoragične neželjene reakcije Gradusa ≥ 3 prijavljene se kod 3,1% pacijenata koji su primali aksitinib (uključujući cerebralno krvarenje, gastrično krvarenje, krvarenje u donjem delu gastrointestinalnog trakta i hemoptizu). Fatalno krvarenje prijavljeno je kod jednog pacijenta (0,3%) koji je primao aksitinib (gastrično krvarenje). U ispitivanjima monoterapije aksitinibom (N=850), hemoptiza je prijavljena kod 3,9% pacijenata; hemoptiza Gradusa ≥ 3 prijavljena kod 0,5% pacijenata.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima sa aksitinibom (N=672) za lečenje pacijenata sa RCC, prijavljeni su hemoragični događaji kod 25,7% pacijenata koji su primali aksitinib. Hemoragične neželjene reakcije Gradusa 3 su prijavljene kod 3% pacijenata. Hemoragične neželjene reakcije Gradusa 4 su prijavljene kod 1% pacijenata i fatalna krvarenja su prijavljena kod 0,4% pacijenata koji su primali aksitinib.

Gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistula (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, događaji tipa gastrointestinalne perforacije prijavljeni su kod 1,7% pacijenata koji su primali aksitinib, uključujući analnu fistulu (0,6%), fistulu (0,3%) i gastrointestinalnu perforaciju (0,3%). U ispitivanjima monoterapije aksitinibom (N=850), događaji tipa gastrointestinalne perforacije su prijavljeni kod 1,9% pacijenata, a fatalna gastrointestinalna perforacija je prijavljena kod jednog pacijenta (0,1%).

U objedinjenim kliničkim studijama sa aksitinibom (N=672) za lečenje pacijenata sa RCC, gastrointestinalna perforacija i fistula su prijavljene kod 1,9% pacijenata koji su primali aksitinib.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Ne postoji specifična terapija za predoziranje aksitinibom.

U kontrolisanoj kliničkoj studiji sa aksitinibom za lečenje pacijenata sa RCC, kod jednog pacijenta koji je nenamerno primio dozu od 20 mg dva puta dnevno tokom 4 dana javila se vrtoglavica (Gradusa 1).

U kliničkom ispitivanju za određivanje doze aksitiniba, kod ispitanika koji su primali početne doze od 10 mg dva puta dnevno ili 20 mg dva puta dnevno javile su se neželjene reakcije koje uključuju hipertenziju, napade povezane sa hipertenzijom i fatalnu hemoptizu.

U slučajevima sumnje na predoziranje, primenu aksitiniba treba prekinuti i preduzeti potporne mere.

Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

celuloza, mikrokristalna;
laktoza, monohidrat;
kroskarmeloza-natrijum;
magnezijum-stearat.

Film omotač - Opadry® II Red
hipromeloza;
titan-dioksid (E171);
laktoza, monohidrat;
triacetin (E1518);
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)).

Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

Rok upotrebe

Tri (3) godine.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži ukupno 56 film tableta (4 blistera sa po 14 film tableta) i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.