

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inlyta 1 mg filmdrasjerte tabletter
Inlyta 3 mg filmdrasjerte tabletter
Inlyta 5 mg filmdrasjerte tabletter
Inlyta 7 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Inlyta 1 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg aksitinib.

Inlyta 3 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg aksitinib.

Inlyta 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg aksitinib.

Inlyta 7 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 7 mg aksitinib.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Inlyta 1 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 33,6 mg laktosemonohydrat.

Inlyta 3 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 35,3 mg laktosemonohydrat.

Inlyta 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 58,8 mg laktosemonohydrat.

Inlyta 7 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 82,3 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Inlyta 1 mg filmdrasjerte tabletter

Rød, oval, filmdrasjert tablett preget med "Pfizer" på den ene siden og "1 XNB" på den andre.

Inlyta 3 mg filmdrasjerte tabletter

Rød, rund, filmdrasjert tablett preget med "Pfizer" på den ene siden og "3 XNB" på den andre.

Inlyta 5 mg filmdrasjerte tabletter

Rød, trekantet, filmdrasjert tablett preget med "Pfizer" på den ene siden og "5 XNB" på den andre.

Inlyta 7 mg filmdrasjerte tabletter

Rød, rombeformet, filmdrasjert tablett preget med "Pfizer" på den ene siden og "7 XNB" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Inlyta er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC) etter at tidligere behandling med sunitinib eller et cytokin har sviktet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Inlyta bør utføres av lege som har erfaring med kreftbehandling.

Dosering

Anbefalt dose med aksitinib er 5 mg to ganger daglig.

Behandlingen bør fortsette så lenge man ser klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet som ikke kan behandles med ytterligere legemidler eller dosejustering.

Dersom pasienten kaster opp eller glemmer en dose, skal det ikke tas en ekstra dose. Den neste ordinære dosen skal tas til vanlig tid.

Dosejustering

Doseøkning eller dosereduksjon anbefales basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet.

Pasienter som tolererer en startdose med aksitinib på 5 mg to ganger daglig uten bivirkninger > Grad 2 (dvs. uten alvorlige bivirkninger iht. Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] versjon 3.0) i to etterfølgende uker, kan få dosen økt til 7 mg to ganger daglig, med unntak av pasienter som har blodtrykk > 150/90 mmHg eller som blir behandlet med antihypertensiva. Ved bruk av de samme kriteriene, kan pasienter som tolererer en aksitinibdose på 7 mg to ganger daglig få dosen økt til maksimalt 10 mg to ganger daglig.

Behandling av enkelte bivirkninger kan nødvendiggjøre midlertidig eller permanent seponering av aksitinibbehandlingen og/eller dosereduksjon (se pkt. 4.4). Dersom dosereduksjon er nødvendig, kan aksitinibdosen reduseres til 3 mg to ganger daglig, og videre til 2 mg to ganger daglig.

Dosejusteringer er ikke nødvendig på bakgrunn av alder, etnisitet, kjønn eller kroppsvekt.

Samtidig bruk av sterke CYP3A4/5-hemmere

Samtidig administrering av aksitinib og sterke CYP3A4/5-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonen av aksitinib (se pkt. 4.5). Det er derfor anbefalt å bruke et annet samtidig legemiddel uten, eller med et minimalt CYP3A4/5-hemmingspotensial.

Det er ikke gjort studier på dosejustering av aksitinib hos pasienter som får sterke CYP3A4/5-hemmere. Dersom sterke CYP3A4/5-hemmere må administreres samtidig med aksitinib, anbefales en reduksjon i aksitinibdosen til omtrent halvparten (for eksempel bør startdosen reduseres fra 5 mg to ganger daglig til 2 mg to ganger daglig). Behandling av enkelte bivirkninger kan nødvendiggjøre midlertidig eller permanent seponering av aksitinibbehandlingen (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrering med sterke CYP3A4/5-hemmere avsluttes, bør man vurdere å gå tilbake til aksitinibdosen som ble gitt før oppstart av sterke CYP3A4/5-hemmere (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av sterke CYP3A4/5-induktorer

Samtidig administrering av aksitinib med sterke CYP3A4/5-induktorer kan redusere plasmakonsentrasjonen av aksitinib (se pkt. 4.5). Det er derfor anbefalt å bruke et annet samtidig legemiddel uten eller med et minimalt CYP3A4/5-induksjonspotensial.

Det er ikke gjort studier på dosejustering av aksitinib hos pasienter som får sterke CYP3A4/5-induktorer. Dersom sterke CYP3A4/5-induktorer må administreres samtidig med aksitinib, anbefales en gradvis økning av aksitinibdosen. Maksimal induksjon med høye doser av sterke CYP3A4/5-induktorer er blitt rapportert å inntreffe innen en uke etter behandling med induktoren. Dersom aksitinibdosen er økt, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn til toksisitet. Behandling av enkelte bivirkninger kan nødvendiggjøre midlertidig eller permanent seponering av aksitinibbehandlingen og/eller dosereduksjon (se pkt. 4.4). Dersom samtidig administrering med sterke CYP3A4/5-induktorer avsluttes, skal man umiddelbart gå tilbake til aksitinibdosen som ble gitt før oppstart av sterke CYP3A4/5-induktorer (se pkt. 4.5).

Spesielle pasientgrupper

Eldre (≥ 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2). Det finnes så godt som ingen data fra aksitinibbehandling av pasienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig ved administrering av aksitinib til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). En reduksjon av aksitinibdosen er anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) (for eksempel bør startdosen reduseres fra 5 mg to ganger daglig til 2 mg to ganger daglig). Det er ikke gjort studier med aksitinib hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), og aksitinib bør ikke brukes i denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Inlyta hos barn og ungdom < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Aksitinib skal tas oralt. Tablettene skal tas to ganger daglig, med ca. 12 timer mellom dosene, med eller uten mat (se pkt. 5.2). De skal svelges hele med et glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor aksitinib eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spesifikke bivirkninger bør overvåkes før behandlingsstart og regelmessig under behandlingen med aksitinib, i henhold til beskrivelsen under.

Hjertesvikt

Det ble rapportert om tilfeller av hjertesvikt (inkludert kongestiv hjertesvikt, kardiopulmonal svikt, dysfunksjon i venstre ventrikkel, redusert ejeksjonsfraksjon og svikt i høyre ventrikkel) i kliniske studier med aksitinib til behandling av pasienter med RCC (se pkt. 4.8).

Tegn eller symptomer på hjertesvikt bør overvåkes regelmessig under hele behandlingen med aksitinib. Behandling av hjertesvikt kan kreve midlertidig avbrytelse eller permanent seponering av aksitinibbehandlingen og/eller dosereduksjon.

Hypertensjon

I kliniske studier med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble det svært ofte rapportert om hypertensjon (se pkt. 4.8).

I en kontrollert klinisk studie var median latenstid for hypertensjon (systolisk blodtrykk > 150 mmHg eller diastolisk blodtrykk > 100 mmHg) innen den første måneden etter behandlingsstart med aksitinib, og blodtrykksøkninger er sett så tidlig som fire dager etter oppstart av aksitinib.

Blodtrykket bør være godt kontrollert før behandlingsstart med aksitinib. Pasienter bør overvåkes med hensyn til hypertensjon, og om nødvendig gis standard antihypertensiv behandling. I tilfelle vedvarende hypertensjon, til tross for bruk av antihypertensiva, bør aksitinibdosen reduseres. For pasienter som utvikler alvorlig hypertensjon, bør behandlingen midlertidig seponeres og gjenopptas med en lavere dosering når pasienten er normotensiv. Dersom behandlingen med aksitinib avbrytes, må pasienter som behandles med antihypertensiva overvåkes for hypotensjon (se pkt. 4.2).

Ved kraftig eller vedvarende arteriell hypertensjon og symptomer som tyder på posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) (se under), bør det vurderes å ta et diagnostisk magnetisk resonanstomografi (MR)-bilde av hjernen.

Funksjonsforstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

I kliniske studier med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble det rapportert om tilfeller av hypothyroidisme og, i noe mindre grad, hypertyroidisme (se pkt. 4.8).

Skjoldbruskkjertelfunksjonen bør overvåkes før oppstart og regelmessig under hele behandlingen med aksitinib. Hypothyroidisme eller hypertyroidisme skal behandles i henhold til standard medisinsk praksis for å opprettholde eutyroid tilstand.

Arterielle emboliske og trombotiske hendelser

Arterielle emboliske og trombotiske hendelser (inkludert transient iskemisk anfall, hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og retinal arterieokklusjon) er rapportert i kliniske studier med aksitinib (se pkt. 4.8).

Aksitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har en risiko for eller som tidligere har opplevd slike hendelser. Det er ikke gjort studier med aksitinib hos pasienter som har hatt en arteriell embolisk eller trombotisk hendelse i løpet av de foregående 12 månedene.

Venøse emboliske og trombotiske hendelser

Venøse emboliske og trombotiske hendelser (inkludert lungeemboli, dyp venetrombose og retinal veneokklusjon/trombose) er rapportert i kliniske studier med aksitinib (se pkt. 4.8).

Aksitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har en risiko for eller som tidligere har opplevd slike hendelser. Det er ikke gjort studier med aksitinib hos pasienter som har hatt en venøs embolisk eller trombotisk hendelse i løpet av de foregående 6 månedene.

Økning av hemoglobin eller hematokrit

Økning i hemoglobin eller hematokrit reflekterer økning i røde blodceller og kan oppstå ved behandling med aksitinib (se pkt. 4.8, polycytemi). En økning i røde blodceller kan øke risikoen for emboliske og trombotiske hendelser.

Hemoglobin eller hematokrit skal måles før oppstart og regelmessig under hele behandlingen med aksitinib. Dersom man ser en økning i hemoglobin eller hematokrit utover normalt nivå, skal pasientene behandles i henhold til standard medisinsk praksis for å senke hemoglobin eller hematokrit til et akseptabelt nivå.

Blødning

Blødninger har vært rapportert i kliniske studier med aksitinib (se pkt. 4.8).

Det er ikke gjort studier med aksitinib hos pasienter som har ubehandlede hjernemetastaser eller nylig aktiv gastrointestinal blødning, og aksitinib bør ikke brukes hos disse pasientene. Dersom en blødning medfører behov for medisinsk behandling skal man foreta et midlertidig avbrudd i aksitinibdosen.

Aneurismer og arteriedisseksjoner

Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med Inlyta må denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

Gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse

Det har vært rapportert om tilfeller av gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse i kliniske studier med aksitinib (se pkt. 4.8).

Det bør utføres en regelmessig overvåking for symptomer på gastrointestinal perforasjon eller fisteldannelse under behandling med aksitinib.

Komplikasjoner ved sårtilheling

Det er ikke gjort formelle studier på effekten av aksitinib på sårtilheling.

Behandling med aksitinib bør seponeres minst 24 timer før planlagte kirurgiske inngrep. Avgjørelsen om å gjenoppta behandling med aksitinib etter kirurgi bør baseres på en klinisk vurdering av tilfredsstillende sårtilheling.

Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Tilfeller av PRES er sett i kliniske studier med aksitinib (se pkt. 4.8).

PRES er en nevrologisk lidelse som kan fremtre med hodepine, kramper/anfall, letargi, forvirring, blindhet og andre visuelle og nevrologiske forstyrrelser. Lett til alvorlig hypertensjon kan også forekomme. Magnetresonanstomografi (MR) er nødvendig for å bekrefte PRES-diagnosen. Hos pasienter med tegn eller symptomer på PRES, skal aksitinibbehandlingen midlertidig avbrytes eller seponeres permanent. Sikkerhet ved reintroduksjon av aksitinibbehandling hos pasienter som tidligere har hatt PRES, er ikke kjent.

Proteinuri

Proteinuri, også av alvorlighetsgrad 3 og 4, er sett i kliniske studier med aksitinib (se pkt. 4.8).

Det anbefales å undersøke pasienten med hensyn til proteinuri før og regelmessig under hele behandlingen med aksitinib. Ved utvikling av moderat til alvorlig proteinuri bør dosen reduseres, eller behandlingen med aksitinib bør avbrytes midlertidig (se pkt. 4.2). Ved utvikling av nefrotisk syndrom må behandling med aksitinib avsluttes.

Leverrelaterte bivirkninger

Det ble rapportert om leverrelaterte bivirkninger i en kontrollert klinisk studie med aksitinib-behandling av pasienter med RCC. De vanligst rapporterte leverrelaterte bivirkningene inkluderte økt nivå av alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), og bilirubin (se pkt. 4.8). Det ble ikke sett sammenfallende økninger av ALAT (> 3 ganger øvre normalnivå [ULN]) og bilirubin (> 2 ganger ULN).

I en klinisk dosefinnende studie ble det sett samtidig økning av ALAT (12 ganger ULN) og bilirubin (2,3 ganger ULN), ansett som legemiddelrelatert hepatotoksisitet, hos en pasient som fikk aksitinib med en startdose på 20 mg to ganger daglig (4 ganger den anbefalte startdosen).

Leverfunksjonen skal overvåkes før behandlingsstart og regelmessig under hele aksitinib-behandlingen.

Nedsatt leverfunksjon

I kliniske studier med aksitinib var systemisk eksponering for aksitinib omtrent 2 ganger høyere hos individer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), sammenliknet med individer med normal leverfunksjon. Dosereduksjon anbefales ved administrering av aksitinib til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) (se pkt. 4.2).

Det er ikke gjort studier med aksitinib til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), og aksitinib skal ikke brukes hos denne pasientgruppen.

Eldre (≥ 65 år) og etnisitet

I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC var 34 % av pasientene som fikk aksitinib ≥ 65 år. De fleste pasientene var hvite (77 %) eller asiatiske (21 %). Det kan ikke utelukkes at enkelte eldre pasienter og asiatiske pasienter har en større sensitivitet for bivirkninger, men samlet sett er det imidlertid ingen større forskjeller i sikkerhet og effekt av aksitinib mellom pasienter som var ≥ 65 år og yngre pasienter, og mellom hvite pasienter og pasienter av andre etnisiteter.

Dosejustering er ikke nødvendig på bakgrunn av pasientens alder eller etnisitet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktose-intoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro data indikerte at aksitinib hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4/5, og i mindre grad via CYP1A2, CYP2C19 og uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1.

CYP 3A4/5-hemmere

Ketokonazol, en sterk hemmer av CYP3A4/5, gitt i en dose på 400 mg én gang daglig i 7 dager, økte gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) til det dobbelte, og økte C_{max} med 50 % etter en oral enkeltdose på 5 mg aksitinib hos friske frivillige. Samtidig administrering av aksitinib og sterke CYP3A4/5-hemmere (for eksempel ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, erytromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir og telitromycin) kan øke plasmakonsentrasjonen av aksitinib. Grapefrukt kan også øke plasmakonsentrasjonen av aksitinib. Ved samtidig behandling med andre legemidler anbefales det å velge legemidler med intet eller minimalt potensiale for hemming av CYP3A4/5. Dosejustering av aksitinib anbefales dersom det er behov for å gi en sterk CYP3A4/5-hemmer samtidig (se pkt. 4.2).

CYP1A2- og CYP2C19-hemmere

CYP1A2 og CYP2C19 utgjør mindre viktige mekanismer for metabolisering av aksitinib (< 10 %). Effekten av sterke hemmere av disse isoenzymene på farmakokinetikken til aksitinib er ikke undersøkt. Forsiktighet bør utvises grunnet risiko for økt plasmakonsentrasjon av aksitinib hos pasienter som får sterke hemmere av disse isoenzymene.

CYP3A4/5-induktorer

Rifampicin, en sterk induktor av CYP3A4/5, gitt med en dosering på 600 mg én gang daglig i 9 dager, reduserte gjennomsnittlig AUC med 79 % og C_{max} med 71 % etter en enkeltdose på 5 mg aksitinib hos friske frivillige.

Samtidig administrering av aksitinib med sterke CYP3A4/5-induktorer (for eksempel rifampicin, deksametason, fenytoin, karbamazepin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital og *Hypericum perforatum* [johannesurt]) kan redusere plasmakonsentrasjonen av aksitinib. Ved samtidig administrering anbefales et legemiddel med intet eller minimalt potensiale for induksjon av CYP3A4/5. Ved behov for samtidig behandling med en sterk CYP3A4/5-induktor, anbefales en dosejustering av aksitinib (se pkt. 4.2).

In vitro studier av CYP- og UGT-hemming og -induksjon

In vitro studier indikerte at aksitinib ikke hemmer CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 eller UGT1A1 ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner.

In vitro studier indikerte at aksitinib har et potensiale for hemming av CYP1A2. Samtidig administrering av aksitinib med CYP1A2-substrater kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av CYP1A2-substrater (for eksempel teofyllin).

In vitro studier indikerte også at aksitinib har et potensiale for hemming av CYP2C8. Samtidig administrering av aksitinib og paklitaksel, et kjent CYP2C8-substrat, førte imidlertid ikke til økte plasmakonsentrasjoner av paklitaksel hos pasienter med avansert kreft, noe som indikerer at det ikke foreligger en klinisk CYP2C8-hemming.

In vitro studier på humane hepatocytter indikerte også at aksitinib ikke induserer CYP1A1, CYP1A2 eller CYP3A4/5. Det er derfor ikke forventet noen reduksjon av plasmakonsentrasjonen av CYP1A1-, CYP1A2- eller CYP3A4/5-substrater *in vivo* ved samtidig administrering av aksitinib.

In vitro studier med P-glykoprotein

In vitro studier indikerte at aksitinib hemmer P-glykoprotein. Det er imidlertid ikke forventet at aksitinib fører til hemming av P-glykoprotein ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner. Det er derfor ikke forventet noen økning av plasmakonsentrasjonen av digoksin eller andre P-glykoprotein-substrater *in vivo* ved samtidig administrering av aksitinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data på bruk av aksitinib hos gravide kvinner. Basert på dets farmakologiske egenskaper, kan aksitinib gi fosterskade dersom det gis til gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, inklusiv misdannelser (se pkt. 5.3). Aksitinib bør ikke brukes under graviditet, med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med dette legemidlet påkrevd.

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker antikonsepsjon under behandling og i inntil 1 uke etter behandling.

Amming

Det er ikke kjent om aksitinib utskilles i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Aksitinib bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Basert på prekliniske funn har aksitinib et potensiale for å svekke reproduksjonsfunksjon og fertilitet hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aksitinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at de kan oppleve svimmelhet og/eller fatigue (utmattelse) under behandling med aksitinib.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Følgende risikoer, inkludert nødvendige tiltak, er diskutert nærmere i pkt. 4.4: hjertesvikt, hypertensjon, funksjonsforstyrrelser i skjoldbruskkjertelen, arterielle tromboemboliske hendelser, venøse tromboemboliske hendelser, forhøyet hemoglobin eller hematokrit, blødning, gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse, komplikasjoner med sårtilhelingen, PRES, proteinuri og forhøyede leverenzzymer.

De vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) som ble sett etter behandling med aksitinib var diaré, hypertensjon, fatigue (utmattelse), redusert appetitt, kvalme, vektreduksjon, dysfoni, palmar-plantar erytrodysestesi (hånd-fot-syndrom), blødning, hypothyroidisme, brekninger, proteinuri, hoste og forstoppelse.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkninger rapportert i et samlet datasett fra 672 pasienter som fikk aksitinib i kliniske studier til behandling av RCC (se pkt. 5.1). Bivirkninger etter markedsføring som er identifisert i kliniske studier, er også inkludert.

Bivirkningene er angitt etter organklassesystem, frekvenskategori og alvorlighetsgrad.

Frekvenskategorier er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Sikkerhetsdatabasen for aksitinib er på nåværende tidspunkt for liten til å fange opp sjeldne og svært sjeldne bivirkninger.

Kategoriene er basert på absolutte frekvenser i de samlede dataene fra de kliniske studiene. Innenfor hver organklasse er bivirkninger med samme frekvens angitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i RCC-studier med pasienter som fikk aksitinib (n = 672)

| Organklasse-system | Frekvens-kategori | Bivirkninger ^a | Alle grader ^b % | Grad 3 ^b % | Grad 4 ^b % |
|--|---|--|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Vanlige | Anemi | 6,3 | 1,2 | 0,4 |
| | | Trombocytopeni | 1,6 | 0,1 | 0 |
| | | Polycytemi ^c | 1,5 | 0,1 | 0 |
| | Mindre vanlige | Nøytropeni | 0,3 | 0,1 | 0 |
| | | Leukopeni | 0,4 | 0 | 0 |
| Endokrine sykdommer | Svært vanlige | Hypotyreoidisme ^c | 24,6 | 0,3 | 0 |
| | Vanlige | Hypertyreoidisme ^c | 1,6 | 0,1 | 0,1 |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Svært vanlige | Redusert appetitt | 39,0 | 3,6 | 0,3 |
| | Vanlige | Dehydrering | 6,7 | 3,1 | 0,3 |
| | | Hyperkalemi | 2,7 | 1,2 | 0,1 |
| | | Hyperkalsemi | 2,2 | 0,1 | 0,3 |
| Nevrologiske sykdommer | Svært vanlige | Hodepine | 16,2 | 0,7 | 0 |
| | | Dysgeusi | 11,5 | 0 | 0 |
| | Vanlige | Svimmelhet | 9,1 | 0,6 | 0 |
| Mindre vanlige | Posterior reversibelt encefalopati-syndrom ^e | 0,3 | 0,1 | 0 | |
| Sykdommer i øre og labyrint | Vanlige | Tinnitus | 3,1 | 0 | 0 |
| Hjertesykdommer | Vanlige | Hjertesvikt ^{c,d,f} | 1,8 | 0,3 | 0,7 |
| Karsykdommer | Svært vanlige | Hypertensjon ^g | 51,2 | 22,0 | 1,0 |
| | | Blødning ^{c,d,h} | 25,7 | 3,0 | 1,0 |
| | Vanlige | Venøse emboliske og trombotiske hendelser ^{c,d,i} | 2,8 | 0,9 | 1,2 |
| | | Arterielle emboliske og trombotiske hendelser ^{c,d,j} | 2,8 | 1,2 | 1,3 |

| Organklasse-system | Frekvens-kategori | Bivirkninger ^a | Alle grader ^b % | Grad 3 ^b % | Grad 4 ^b % | |
|---|-------------------|--|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| | Ikke kjent | Aneurismer og arteriedisseksjoner | - | - | - | |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Svært vanlige | Dyspné ^d | 17,1 | 3,6 | 0,6 | |
| | | Hoste | 20,4 | 0,6 | 0 | |
| | | Dysfoni | 32,7 | 0 | 0,1 | |
| | Vanlige | Orofaryngeal smerte | 7,4 | 0 | 0 | |
| Gastrointestinale sykdommer | Svært vanlige | Diaré | 55,4 | 10,1 | 0,1 | |
| | | Brekninger | 23,7 | 2,7 | 0,1 | |
| | | Kvalme | 33,0 | 2,2 | 0,1 | |
| | | Abdominalsmerte | 14,7 | 2,5 | 0,3 | |
| | | Forstoppelse | 20,2 | 1,0 | 0 | |
| | | Stomatitt | 15,5 | 1,8 | 0 | |
| | | Vanlige | Dyspepsi | 11,2 | 0,1 | 0 |
| | | | Smerte i øvre del av abdomen | 9,4 | 0,9 | 0 |
| | | | Flatulens | 4,5 | 0 | 0 |
| | | | Hemorroider | 3,3 | 0 | 0 |
| | | | Glossodyn | 2,8 | 0 | 0 |
| | | Gastrointestinal perforasjon og fistler ^{c,k} | 1,9 | 0,9 | 0,3 | |
| Sykdommer i lever og galleveier | Vanlige | Hyperbilirubinemi | 1,3 | 0,1 | 0,1 | |
| | | Kolecystitt ⁿ | 1,0 | 0,6 | 0,1 | |
| Hud- og underhudssykdommer | Svært vanlige | Palmar-plantar erytrodysestesi (hånd-fot-syndrom) | 32,1 | 7,6 | 0 | |
| | | Utslett | 14,3 | 0,1 | 0 | |
| | | Tørr hud | 10,1 | 0,1 | 0 | |
| | Vanlige | Pruritus | 6,0 | 0 | 0 | |
| | | Erytem | 3,7 | 0 | 0 | |
| | | Alopesi | 5,7 | 0 | 0 | |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Svært vanlige | Artralgi | 17,7 | 1,9 | 0,3 | |
| | | Smarter i ekstremitetene | 14,1 | 1,0 | 0,3 | |
| | Vanlige | Myalgi | 8,2 | 0,6 | 0,1 | |
| Sykdommer i nyre og urinveier | Svært vanlige | Proteinuri ^l | 21,1 | 4,8 | 0,1 | |
| | Vanlige | Nyresvikt ^m | 1,6 | 0,9 | 0,1 | |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Svært vanlige | Fatigue (utmattelse) | 45,1 | 10,6 | 0,3 | |
| | | Asteni ^d | 13,8 | 2,8 | 0,3 | |
| | | Slimhinne-inflammasjon | 13,7 | 1,0 | 0 | |

| Organklasse-system | Frekvens-kategori | Bivirkninger ^a | Alle grader ^b % | Grad 3 ^b % | Grad 4 ^b % |
|--------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Undersøkelser | Svært vanlige | Vektreduksjon | 32,7 | 4,9 | 0 |
| | Vanlige | Økt lipase | 3,7 | 0,7 | 0,7 |
| | | Økt alanin-aminotransferase | 6,5 | 1,2 | 0 |
| | | Økt amylase | 3,4 | 0,6 | 0,4 |
| | | Økt aspartat-aminotransferase | 6,1 | 1,0 | 0 |
| | | Økt alkalinfosfatase | 4,8 | 0,3 | 0 |
| | | Økt kreatinin | 5,7 | 0,4 | 0 |
| | | Økt tyroid-stimulerende hormon | 7,9 | 0 | 0 |

^a Bivirkninger er listet i henhold til behandlingsrelatert hyppighet av alle årsaker.

^b National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versjon 3.0.

^c Se 'Beskrivelse av utvalgte bivirkninger'.

^d Dødelige (Grad 5) tilfeller ble rapportert.

^e Inkludert leukoencefalopati.

^f Inkludert hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kardiopulmonal svikt, redusert ejsjonsfraksjon, dysfunksjon i venstre ventrikel og svikt i høyre ventrikel.

^g Inkludert akselerert hypertensjon, økt blodtrykk, hypertensjon og hypertensiv krise.

^h Inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid, analblødning, arteriell blødning, blod i urinen, blødning i sentralnervesystemet, hjerneblødning, forlenget koagulasjonstid, konjunktivalblødning, kontusjon, hemoragisk diaré, dysfunksjonell uterinblødning, neseblødning, gastrisk blødning, gastrointestinal blødning, tannkjøttblødning, hematemese, blod i avføringen, redusert hematokrit, hematom, hematuri, redusert hemoglobin, hemoptyse, blødning, blødning i koronararterie, blødning i urinveier, hemoroidal blødning, hemostase, økt tendens til blåmerker, økt internasjonal normalisert verdi, blødning i nedre del av gastrointestinalkanalen, melaena, petekkier, blødning i svelget, forlenget protrombintid, pulmonal blødning, purpura, rektalblødning, redusert antall røde blodlegemer, nyreblødning, sklerablødning, blodansamling i pungen, hematom i milten, splintblødning, subaraknoidalblødning, tungeblødning, blødning i øvre gastrointestinalkanal og vaginalblødning.

ⁱ Inkludert Budd-Chiari-syndrom, dyp venetrombose, halsvenetrombose, bekkenvenetrombose, lungeemboli, retinal veneokklusjon, retinal venetrombose, subklaviavenetrombose, venetrombose og venetrombose i ekstremitet.

^j Inkludert akutt myokardinfarkt, emboli, myokardinfarkt, retinal arterieokklusjon og transient iskemisk anfall.

^k Gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse inkluderer følgende foretrukne begreper: abdominal abscess, analabscess, analfistel, fistel, gastrointestinal anastomotisk lekkasje, gastrointestinal perforasjon, tykktarmsperforasjon, øsofagobronkial fistel og peritonitt.

^l Proteinuri inkluderer følgende foretrukne begreper: protein i urinen, tilstedeværelse av protein i urinen og proteinuri.

^m Inkludert akutt nyresvikt.

ⁿ Kolecystitt inkluderer akutt kolecystitt, kolecystitt, kolecystitt forårsaket av en infeksjon.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjertesvikt (se pkt. 4.4)

I en kontrollert klinisk studie med aksitinib (n = 359) til behandling av pasienter med RCC ble hjertesvikt rapportert hos 1,7 % av pasientene som fikk aksitinib, inkludert hjertesvikt (0,6 %), kardiopulmonal svikt (0,6 %), dysfunksjon i venstre ventrikel (0,3 %) og svikt i høyre ventrikel (0,3 %). Grad 4 hjertesvikt-bivirkninger ble rapportert hos 0,6 % av pasientene som fikk aksitinib. Dødelig hjertesvikt ble rapportert hos 0,6 % av pasientene som fikk aksitinib.

I studier med aksitinib som monoterapi (n = 672) til behandling av pasienter med RCC ble det rapportert om hjertesvikt (inkludert hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt, kardiopulmonal svikt, dysfunksjon i venstre ventrikkel, redusert ejectivesjonsfraksjon og svikt i høyre ventrikkel) hos 1,8 % av pasientene som fikk aksitinib. Grad 3/4 hjertesvikt ble rapportert hos 1,0 % av pasientene, og tilfeller av dødelig hjertesvikt ble rapportert hos 0,3 % av pasientene som fikk aksitinib.

Funksjonsforstyrrelser i skjoldbruskkjertelen (se pkt. 4.4)

I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble hypothyroidisme rapportert hos 20,9 % av pasientene, og hyperthyroidisme ble rapportert hos 1,1 % av pasientene. Økning i tyreoidstimulerende hormon (TSH) ble rapportert som en bivirkning hos 5,3 % av pasientene som fikk aksitinib. Under rutinemessige laboratorievurderinger hos pasienter som hadde TSH < 5 mikroU/ml før behandling, forekom økninger av TSH til ≥ 10 mikroU/ml hos 32,2 % av pasientene som fikk aksitinib.

I samlede kliniske studier med aksitinib (n = 672) til behandling av pasienter med RCC ble hypothyroidisme rapportert hos 24,6 % av pasientene som fikk aksitinib. Hyperthyroidisme ble rapportert hos 1,6 % av pasientene som fikk aksitinib.

Venøse emboliske og trombotiske hendelser (se pkt. 4.4)

I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble venøse emboliske og trombotiske bivirkninger rapportert hos 3,9 % av pasientene som fikk aksitinib, inkludert lungeemboli (2,2 %), retinal veneokklusjon/trombose (0,6 %) og dyp venetrombose (0,6 %). Grad 3/4 venøse emboliske og trombotiske bivirkninger ble rapportert hos 3,1 % av pasientene som fikk aksitinib. Dødelig lungeemboli ble rapportert hos én pasient (0,3 %) som fikk aksitinib.

I samlede kliniske studier med aksitinib (n = 672) til behandling av pasienter med RCC ble venøse emboliske og trombotiske hendelser rapportert hos 2,8 % av pasientene som fikk aksitinib. Grad 3 venøse emboliske og trombotiske hendelser ble rapportert hos 0,9 % av pasientene. Grad 4 venøse emboliske og trombotiske hendelser ble rapportert hos 1,2 % av pasientene. Dødelige venøse emboliske og trombotiske hendelser ble rapportert hos 0,1 % av pasientene som fikk aksitinib.

Arterielle emboliske og trombotiske hendelser (se pkt. 4.4)

I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble det rapportert om arterielle emboliske og trombotiske bivirkninger hos 4,7 % av pasientene som fikk aksitinib, inkludert hjerteinfarkt (1,4 %), transient iskemisk anfall (0,8 %) og hjerneslag (0,6 %). Det ble rapportert om grad 3/4 arterielle emboliske og trombotiske bivirkninger hos 3,3 % av pasientene som fikk aksitinib. Et dødelig akutt hjerteinfarkt og et hjerneslag ble rapportert hos én pasient hver (0,3 %). I studier med aksitinib som monoterapi (n = 850) ble det rapportert om arterielle emboliske og trombotiske bivirkninger (inkludert transient iskemisk anfall, hjerteinfarkt og hjerneslag) hos 5,3 % av pasientene som fikk aksitinib.

I samlede kliniske studier med aksitinib (n = 672) til behandling av pasienter med RCC ble arterielle emboliske og trombotiske hendelser rapportert hos 2,8 % av pasientene som fikk aksitinib. Grad 3 arterielle emboliske og trombotiske hendelser ble rapportert hos 1,2 % av pasientene. Grad 4 arterielle emboliske og trombotiske hendelser ble rapportert hos 1,3 % av pasientene. Dødelige arterielle emboliske og trombotiske hendelser ble rapportert hos 0,3 % av pasientene som fikk aksitinib.

Polycytemi (se Økning av hemoglobin eller hematokrit i pkt. 4.4)

I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble polycytemi rapportert hos 1,4 % av pasientene som fikk aksitinib. Rutinemessige laboratorievurderinger avdekket forhøyet hemoglobin over ULN hos 9,7 % av pasientene som fikk aksitinib. I fire kliniske studier med aksitinib til behandling av pasienter med RCC (n = 537), ble forhøyet hemoglobin over ULN sett hos 13,6 % av pasientene som fikk aksitinib.

I samlede kliniske studier med aksitinib (n = 672) til behandling av pasienter med RCC ble polycytemi rapportert hos 1,5 % av pasientene som fikk aksitinib.

Blødning (se pkt. 4.4)

I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC, der pasienter med ubehandlede hjernemetastaser var ekskludert, ble blødningsbivirkninger rapportert hos 21,4 % av alle pasienter som fikk aksitinib. Blødningsbivirkningene hos pasienter behandlet med aksitinib inkluderte neseblødning (7,8 %), hematuri (3,6 %), hemoptyse (2,5 %), rektalblødning (2,2 %), tannkjøttblødning (1,1 %), gastrisk blødning (0,6 %), hjerneblødning (0,3 %) og blødning i nedre del av gastrointestinalkanalen (0,3 %). Grad ≥ 3 blødningsbivirkninger ble rapportert hos 3,1 % av pasientene som fikk aksitinib (inkludert hjerneblødning, gastrisk blødning, blødning i nedre del av gastrointestinalkanalen og hemoptyse). Blødning med dødelig utfall ble rapportert hos én pasient (0,3 %) som fikk aksitinib (gastrisk blødning). I studier med aksitinib som monoterapi (n = 850), ble hemoptyse rapportert hos 3,9 % av pasientene; Grad ≥ 3 hemoptyse ble rapportert hos 0,5 % av pasientene.

I samlede kliniske studier med aksitinib (n = 672) til behandling av pasienter med RCC ble blødningshendelser rapportert hos 25,7 % av pasientene som fikk aksitinib. Grad 3 blødningsbivirkninger ble rapportert hos 3 % av pasientene. Grad 4 blødningsbivirkninger ble rapportert hos 1 % av pasientene, og dødelig blødning ble rapportert hos 0,4 % av pasientene som fikk aksitinib.

Gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse (se pkt. 4.4)

I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble gastrointestinal perforasjon-liknende hendelser rapportert hos 1,7 % av pasientene som fikk aksitinib, inkludert analfistel (0,6 %), fistel (0,3 %) og gastrointestinal perforasjon (0,3 %). I studier med aksitinib som monoterapi (n = 850) ble gastrointestinal perforasjon-liknende hendelser rapportert hos 1,9 % av pasientene, og dødelig gastrointestinal perforasjon ble rapportert hos én pasient (0,1 %).

I samlede kliniske studier med aksitinib (n = 672) til behandling av pasienter med RCC ble gastrointestinal perforasjon og fisteldannelse rapportert hos 1,9 % av pasientene som fikk aksitinib.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av aksitinib.

I en kontrollert klinisk studie med aksitinib til behandling av pasienter med RCC opplevde én pasient svimmelhet (grad 1) etter at det ved et uhell ble gitt en dose på 20 mg to ganger daglig i 4 dager.

I en klinisk dosefinnende studie med aksitinib fikk individer som ble gitt startdoser på 10 mg to ganger daglig eller 20 mg to ganger daglig, bivirkninger som inkluderte hypertensjon, kramper/anfall assosiert med hypertensjon og dødelig hemoptyse.

Ved mistenkt overdose bør aksitinibbehandling stoppes og støttende behandling igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk middel, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01X E17

Virkningsmekanisme

Aksitinib er en potent og selektiv tyrosinkinasehemmer av vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptorene VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3. Disse reseptorene er involvert i patologisk angiogenese,

tumorvekst og metastaseprogresjon ved kreft. Det er vist at aksitinib er en potent hemmer av VEGF-mediert endotelcelleproliferasjon og overlevelse. Aksitinib hemmet fosforyleringen av VEGFR-2 i xenograft tumorvaskulatur, som uttrykte målet *in vivo* og førte til forsinket tumorvekst, samt tilbakegang og hemming av metastaser i mange eksperimentelle kreftmodeller.

Effekt på QTc-intervall

I en randomisert, toveis 'crossover' studie, ble 35 friske frivillige gitt en oral enkeltdose aksitinib (5 mg), med og uten 400 mg ketokonazol, i 7 dager. Resultatene av denne studien indikerte at plasmaeksponeringer for aksitinib på inntil det dobbelte av de forventede terapeutiske nivåene etter en 5 mg dose, ikke ga klinisk signifikant forlengelse av QT-intervallet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av aksitinib ble vurdert i en randomisert, åpen, multisenter fase 3-studie. Pasienter med avansert RCC (n = 723) hvor sykdommen hadde progrediert ved eller etter en tidligere systemisk behandling, inkludert regimer som omfattet sunitinib, bevacizumab, temsirolimus eller cytokiner, ble randomisert (1:1) til å få aksitinib (n = 361) eller sorafenib (n = 362). Det primære endepunktet, progresjonsfri overlevelse (PFS), ble vurdert ved bruk av en blindet uavhengig sentral gjennomgang. Sekundære endepunkter omfattet objektiv responsrate (ORR) og total overlevelse (OS).

Av pasientene som ble inkludert i denne studien hadde 389 (53,8 %) tidligere fått én sunitinib-basert behandling. 251 pasienter (34,7 %) hadde tidligere fått én cytokin-basert behandling (interleukin-2 eller interferon-alfa). 59 pasienter (8,2 %) hadde tidligere fått én bevacizumab-basert behandling, og 24 pasienter (3,3 %) hadde tidligere fått én temsirolimus-basert behandling. Det var tilsvarende demografi- og sykdomskarakteristika i aksitinib- og sorafenib-gruppene med hensyn til alder, kjønn, etnisitet, funksjonsstatus i henhold til Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), geografisk område og tidligere behandling.

I den samlede pasientpopulasjonen og i de to største undergruppene (tidligere sunitinibbehandling og tidligere cytokinbehandling), medførte aksitinib en statistisk signifikant fordel framfor sorafenib for det primære endepunktet PFS (se tabell 2 og figur 1, 2 og 3). Det var forskjellige grader av median PFS-effekt i undergruppene ved tidligere behandling. To av undergruppene var for små til å gi pålitelige resultater (tidligere temsirolimusbehandling eller tidligere bevacizumabbehandling). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene med hensyn til OS i den samlede populasjonen, eller i undergruppene ved tidligere behandling.

Tabell 2. Effekresultater

| Endepunkt / studiepopulasjon | aksitinib | sorafenib | HR (95 % KI) | p-verdi |
|---|-------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Total ITT | n = 361 | n = 362 | | |
| Median PFS ^{a,b} , i måneder (95% KI) | 6,8 (6,4, 8,3) | 4,7 (4,6, 6,3) | 0,67 (0,56, 0,81) | < 0,0001 ^c |
| Median OS ^d , i måneder (95 % KI) | 20,1 (16,7, 23,4) | 19,2 (17,5, 22,3) | 0,97 (0,80, 1,17) | NS |
| ORR ^{b,e} % (95 % KI) | 19,4 (15,4, 23,9) | 9,4 (6,6, 12,9) | 2,06 ^f (1,41, 3,00) | 0,0001 ^g |
| Tidligere sunitinibbehandling | n = 194 | n = 195 | | |
| Median PFS ^{a,b} , i måneder (95 % KI) | 4,8 (4,5, 6,5) | 3,4 (2,8, 4,7) | 0,74 (0,58, 0,94) | 0,0063 ^h |
| Median OS ^d , i måneder (95 % KI) | 15,2 (12,8, 18,3) | 16,5 (13,7, 19,2) | 1,00 (0,78, 1,27) | NS |
| ORR ^{b,e} % (95 % KI) | 11,3 (7,2, 16,7) | 7,7 (4,4, 12,4) | 1,48 ^f (0,79, 2,75) | NS |
| Tidligere cytokinbehandling | n = 126 | n = 125 | | |
| Median PFS ^{a,b} , i måneder (95 % KI) | 12,0 (10,1, 13,9) | 6,6 (6,4, 8,3) | 0,52 (0,38, 0,72) | < 0,0001 ^h |
| Median OS ^d , i måneder (95 % KI) | 29,4 (24,5, NE) | 27,8 (23,1, 34,5) | 0,81 (0,56, 1,19) | NS |
| ORR ^{b,e} % (95 % KI) | 32,5 (24,5, 41,5) | 13,6 (8,1, 20,9) | 2,39 ^f (1,43, 3,99) | 0,0002 ⁱ |

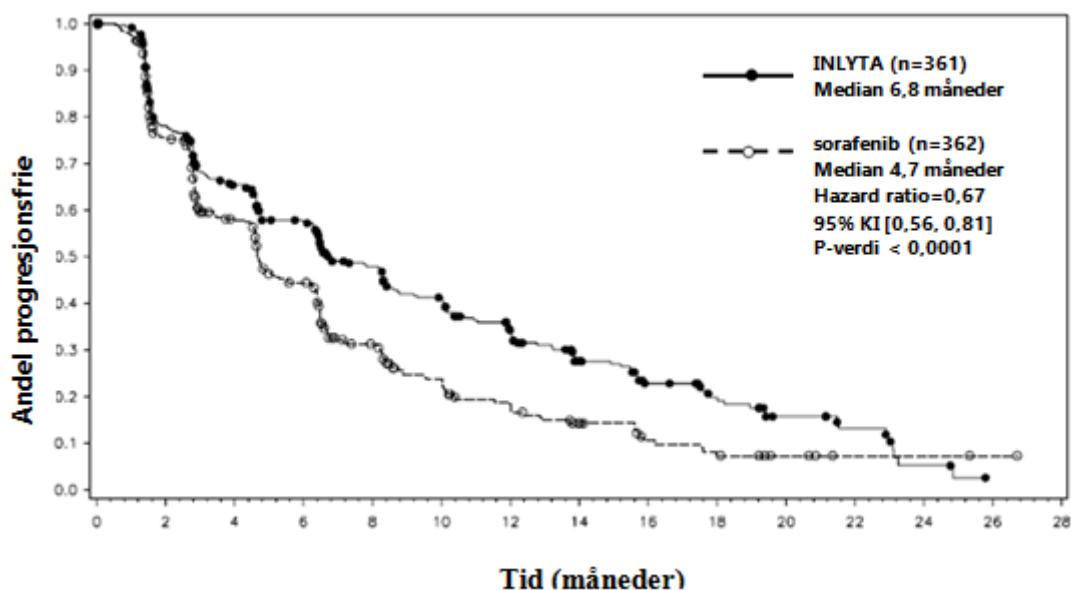
KI=konfidensintervall, HR=Hazard ratio (aksitinib/sorafenib); ITT: Intent-to-treat; NE: ikke målbart; NS: ikke statistisk signifikant; ORR: objektiv responsrate; OS: total overlevelse; PFS: progresjonsfri overlevelse.

^a Tid fra randomisering til progresjon eller død, uansett årsak, det som inntreffer først. 'Cut-off'-dato: 3. juni 2011.

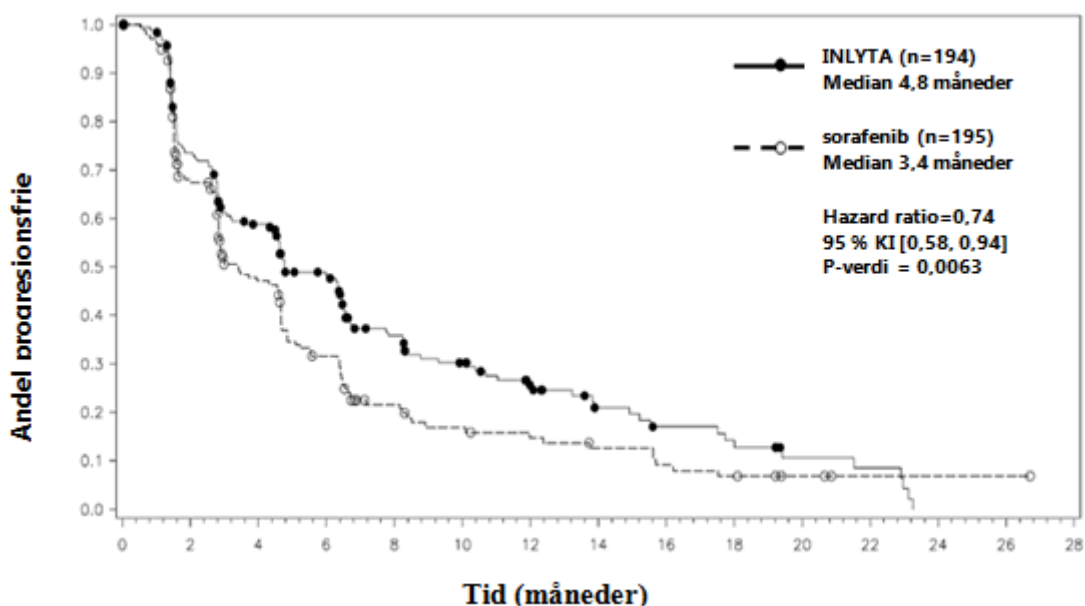
^b Vurdert ved uavhengig radiologivurdering i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST).

- c Ensidig p-verdi fra en log-rank-test for behandling stratifisert ved ECOG funksjonsstatus og tidligere behandling.
- d 'Cut-off'-dato: 1. november 2011.
- e 'Cut-off'-dato: 31. august 2010.
- f Risk ratio er brukt for ORR. En risk ratio > 1 indikerte en høyere sannsynlighet for å respondere i aksitinib-gruppen, en risk ratio < 1 indikerte en høyere sannsynlighet for å respondere i sorafenib-gruppen.
- g Ensidig p-verdi fra Cochran-Mantel-Haenszel test for behandling stratifisert av ECOG aktivitetsstatus og tidligere behandling.
- h Ensidig p-verdi fra en log-rank test for behandling stratifisert ved ECOG funksjonsstatus.
- i Ensidig p-verdi fra Cochran-Mantel-Haenszel test for behandling stratifisert ved ECOG funksjonsstatus.

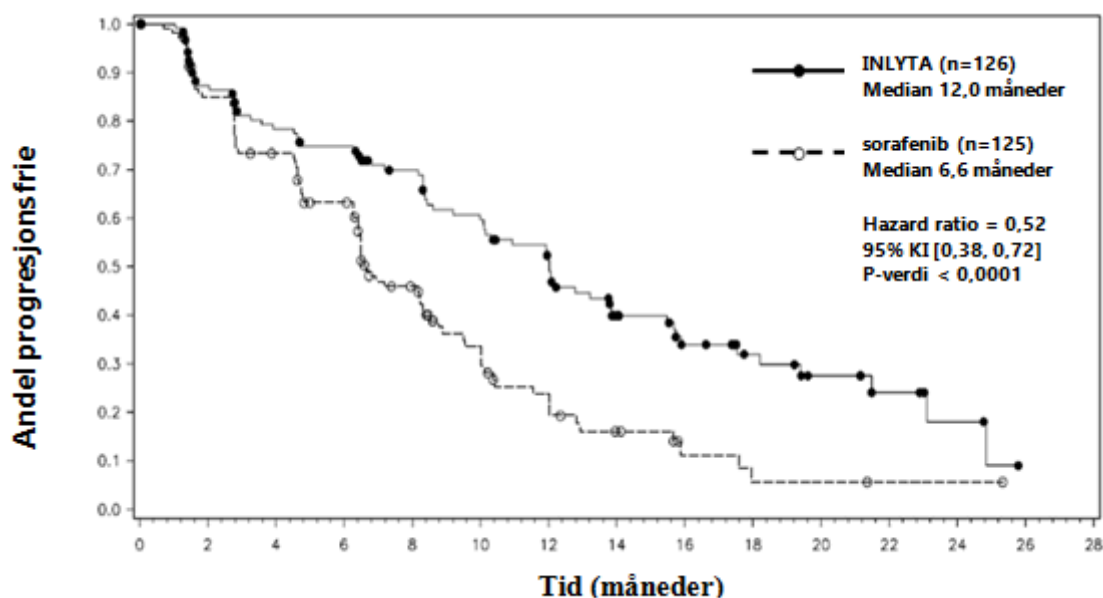
Figur 1. Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse ved uavhengig vurdering for den samlede populasjonen



Figur 2. Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse ved uavhengig vurdering for den foregående sunitinib-subgruppen



Figur 3. Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse ved uavhengig vurdering for den foregående cytokin-undergruppen



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med aksitinib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av nyre- og nyrebekkenkarsinom (unntatt nefroblastom, nefroblastomatose, klarcellesarkom, mesoblastisk nefrom, renalt medullakarsinom og rhabdoid tumor i nyrene (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter oral administrering av aksitinib tabletter er gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet 58 % sammenliknet med intravenøs administrering. Halveringstiden til aksitinib i plasma varierer fra 2,5 til 6,1 timer. Dosering av 5 mg aksitinib to ganger daglig resulterte i mindre enn doblet akkumulering sammenliknet med administrering av en enkeltdose. Basert på den korte halveringstiden til aksitinib er steady-state forventet innen 2 til 3 dager etter første dose.

Absorpsjon og distribusjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av aksitinib oppnås hovedsakelig innen 4 timer etter oral administrering av aksitinib, med median t_{max} varierende fra 2,5 til 4,1 timer. Administrering av aksitinib med et måltid med moderat fettinnhold resulterte i 10 % lavere eksponering sammenliknet med fasting over natten. Et måltid med høyt kalori- og fettinnhold resulterte i 19 % høyere eksponering sammenliknet med fasting over natten. Aksitinib kan tas med eller uten mat (se pkt. 4.2).

Gjennomsnittlig C_{max} og AUC økte proporsjonalt over et dosespekter fra 5 til 10 mg aksitinib. *In vitro* binding av aksitinib til humane plasmaproteiner er > 99 %, fortrinnsvis til albumin, og moderat binding til α_1 -syre-glykoprotein. Ved dosering av 5 mg to ganger daglig ved matinntak er geometrisk gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon og 24-timers AUC henholdsvis 27,8 ng/ml og 265 ng/time/ml hos pasienter med avansert RCC. Gjennomsnittlig geometrisk oral clearance og tilsynelatende distribusjonsvolum var henholdsvis 38 l/time og 160 l.

Biotransformasjon og eliminasjon

Aksitinib metaboliseres primært i lever via CYP3A4/5 og i mindre grad via CYP1A2, CYP2C19 og UGT1A1.

Etter oral administrering av en 5 mg radioaktiv dose med aksitinib ble 30-60 % av radioaktivt materiale gjenfunnet i feces og 23 % i urin. Uendret aksitinib, som utgjorde 12 % av dosen, var hovedkomponenten som ble identifisert i feces. Uendret aksitinib ble ikke gjenfunnet i urin, karboksylsyre- og sulfoksidmetabolitter utgjorde hoveddelen av radioaktiviteten i urin. I plasma utgjorde N-glukuronidmetabolitten den dominerende radioaktive komponenten (50 % av sirkulerende radioaktivitet). Uendret aksitinib og sulfoksidmetabolitten utgjorde hver ca. 20 % av den sirkulerende radioaktiviteten.

Sulfoksid -og N-glukuronidmetabolitter hadde henholdsvis ca. 400 og 8000 ganger lavere aktivitet mot VEGFR-2 enn aksitinib *in vitro*.

Spesielle populasjoner

Eldre, kjønn og etnisitet

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av data fra pasienter med avansert kreft (inkludert avansert RCC) og friske frivillige indikerer at det ikke er klinisk relevante effekter av alder, kjønn, kroppsvekt, etnisitet, nyrefunksjon, UGT1A1-genotype eller CYP2C19-genotype.

Pediatrik populasjon

Aksitinib er ikke undersøkt hos pasienter under 18 år.

Nedsatt leverfunksjon

In vitro og *in vivo* data indikerer at aksitinib primært metaboliseres i lever.

Sammenliknet med individer med normal leverfunksjon var systemisk eksponering etter en enkeltdose aksitinib omtrent den samme som eksponeringen hos individer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A), og høyere (ca. det dobbelte) hos individer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B). Aksitinib er ikke undersøkt hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) og skal ikke brukes i denne populasjonen (se pkt. 4.2 for anbefalinger om dosejustering).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke funnet uendret aksitinib i urin.

Aksitinib er ikke undersøkt hos individer med nedsatt nyrefunksjon. I kliniske studier med aksitinib til behandling av pasienter med RCC ble pasienter med serumkreatinin > 1,5 ganger ULN eller beregnet kreatininclearance < 60 ml/min ekskludert. Populasjonsfarmakokinetiske analyser har vist at aksitinibclearance var uendret hos individer med nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering av aksitinib er påkrevd.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Hovedfunnene vedrørende toksisitet hos mus og hunder etter gjentatt dosering i inntil 9 måneder var av gastrointestinal, hematopoietisk eller reproduktiv art, samt i skjelett og tannsystem, med nivå for ingen observerte skadelige effekter (NOAEL) som var omtrent lik eller under forventet human eksponering ved den anbefalte kliniske startdosen (basert på AUC-nivåer).

Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med aksitinib.

Gentoksisitet

Aksitinib var ikke mutagen eller klastogen i konvensjonelle gentoksisitetsanalyser *in vitro*. En signifikant økning i polyploidi ble sett *in vitro* ved konsentrasjoner > 0,22 mikrog/ml. Det ble sett en økning av mikrokjerneholdige polykromatiske erythrocytter *in vivo*, med nivå for ingen observerte skadelige effekter (NOAEL) som var 69 ganger høyere enn forventet human eksponering. Gentoksisitetsfunnene er ikke ansett som klinisk relevante ved humane eksponeringsnivåer.

Reproduksjonstoksisitet

Aksitinibrelaterte funn i testis og epididymis omfattet redusert organvekt, atrofi eller degenerasjon, redusert antall germinale celler, hypospermi eller abnorme sædformer, samt reduksjon i spermtetthet og -antall. Disse funnene ble gjort hos mus ved eksponeringsnivåer som var omtrent 12 ganger høyere enn forventet human eksponering, og hos hunder ved eksponeringsnivåer under den forventede humane eksponering. Det var ingen effekt på parring eller fertilitet hos hannmus ved eksponeringsnivåer som var omtrent 57 ganger høyere enn forventet human eksponering. Funn hos hunner inkluderte tegn på forsinket seksuell modning, redusert antall eller fravær av lutemceller, redusert uterusvekt og uterusatrofi ved eksponeringer som omtrent tilsvarte forventet human eksponering. Nedsatt fertilitet og levedyktighet av embryo ble sett hos hunnmus ved alle undersøkte doser, med eksponeringsnivåer ved laveste dose som var omtrent 10 ganger forventet human eksponering.

Drektige mus som ble eksponert for aksitinib viste en økt forekomst av ganespalte-misdannelser og skjelettvariasjoner, inkludert forsinket ossifisering, ved eksponeringsnivåer under forventet human eksponering. Det er ikke utført toksisitetsstudier på perinatal og postnatal utvikling.

Toksisitetsfunn hos umodne dyr

Reversibel fyseal dysplasi ble sett hos mus og hunder som fikk aksitinib i minst 1 måned, ved eksponeringsnivåer som var omtrent seks ganger den forventede humane eksponering. Karies, som var delvis reversibelt, ble sett hos mus som ble behandlet i mer enn 1 måned ved eksponeringsnivåer omtrent som forventet human eksponering. Andre toksisiteter som kan være et potensielt problem hos pediatriske pasienter, er ikke undersøkt hos unge dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Tablettfilmdrasjering

Hypromellose 2910 (15 mPa·s)
Titandioksid (E 171)
Laktosemonohydrat
Triacetin (E1518)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Inlyta 1 mg filmdrasjert tablett

Aluminium/aluminium-bliester som inneholder 14 filmdrasjerte tabletter. Hver pakning inneholder 28 eller 56 filmdrasjerte tabletter.

HDPE-boks med tørkemiddel (silikagel) og polypropylenkork, inneholdende 180 filmdrasjerte tabletter.

Inlyta 3 mg filmdrasjert tablett

Aluminium/aluminium-bliester som inneholder 14 filmdrasjerte tabletter. Hver pakning inneholder 28 eller 56 filmdrasjerte tabletter.

HDPE-boks med tørkemiddel (silikagel) og polypropylenkork, inneholdende 60 filmdrasjerte tabletter.

Inlyta 5 mg filmdrasjert tablett

Aluminium/aluminium-bliester som inneholder 14 filmdrasjerte tabletter. Hver pakning inneholder 28 eller 56 filmdrasjerte tabletter.

HDPE-boks med tørkemiddel (silikagel) og polypropylenkork, inneholdende 60 filmdrasjerte tabletter.

Inlyta 7 mg filmdrasjert tablett

Aluminium/aluminium-bliester som inneholder 14 filmdrasjerte tabletter. Hver pakning inneholder 28 eller 56 filmdrasjerte tabletter.

HDPE-boks med tørkemiddel (silikagel) og polypropylenkork, inneholdende 60 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Inlyta 1 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/12/777/001

EU/1/12/777/002

EU/1/12/777/003

Inlyta 3 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/12/777/007

EU/1/12/777/008

EU/1/12/777/009

Inlyta 5 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/12/777/004

EU/1/12/777/005

EU/1/12/777/006

Inlyta 7 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/12/777/010

EU/1/12/777/011

EU/1/12/777/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. september 2012

Dato for siste fornyelse: 22. mai 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGS-
TILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
D-79090 Freiburg
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inlyta 1 mg filmdrasjerte tabletter
aksitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg aksitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter
56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/777/001 28 tabletter
EU/1/12/777/002 56 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Inlyta 1 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inlyta 1 mg filmdrasjerte tabletter
aksitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg aksitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/777/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Inlyta 1 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inlyta 1 mg filmdrasjerte tablett
aksitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inlyta 3 mg filmdrasjerte tabletter
aksitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg aksitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter
56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/777/007 28 tabletter
EU/1/12/777/008 56 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Inlyta 3 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inlyta 3 mg filmdrasjerte tabletter
aksitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg aksitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/777/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Inlyta 3 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inlyta 3 mg filmdrasjerte tablett
aksitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Inlyta 5 mg filmdrasjerte tabletter
aksitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg aksitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter
56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/777/004 28 tabletter
EU/1/12/777/005 56 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Inlyta 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inlyta 5 mg filmdrasjerte tabletter
aksitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg aksitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/777/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Inlyta 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inlyta 5 mg filmdrasjerte tablett
aksitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inlyta 7 mg filmdrasjerte tabletter
aksitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 7 mg aksitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter
56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/777/010 28 tabletter
EU/1/12/777/011 56 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Inlyta 7 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inlyta 7 mg filmdrasjerte tabletter
aksitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 7 mg aksitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/777/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Inlyta 7 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inlyta 7 mg filmdrasjerte tabletter
aksitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Inlyta 1 mg filmdrasjerte tabletter

Inlyta 3 mg filmdrasjerte tabletter

Inlyta 5 mg filmdrasjerte tabletter

Inlyta 7 mg filmdrasjerte tabletter

aksitinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Inlyta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Inlyta
3. Hvordan du bruker Inlyta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Inlyta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Inlyta er og hva det brukes mot

Inlyta er et legemiddel som inneholder virkestoffet aksitinib. Aksitinib reduserer blodforsyningen til svulsten (tumoren) og forsinker utviklingen av kreft.

Inlyta brukes ved behandling av langt kommet nyrekreft (avansert nyrecellekarsinom) hos voksne, når andre legemidler (sunitinib eller et cytokin) ikke lenger kan stoppe utvikling av sykdommen.

Snakk med legen dersom du har ytterligere spørsmål om hvordan legemidlet virker eller hvorfor du har fått forskrevet legemidlet.

2. Hva du må vite før du bruker Inlyta

Bruk ikke Inlyta:

Dersom du er allergisk overfor aksitinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Hvis du tror du kan være allergisk bør du snakke med legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Inlyta

- **Dersom du har høyt blodtrykk.**
Inlyta kan øke blodtrykket ditt. Det er viktig at du får målt blodtrykket ditt før du bruker dette legemidlet og regelmessig så lenge du bruker det. Dersom du har høyt blodtrykk (hypertensjon),

kan du få behandling med legemidler for å senke blodtrykket. Legen din vil forsikre seg om at blodtrykket er under kontroll før behandling med Inlyta settes i gang og så lenge du bruker legemidlet.

- **Dersom du har problemer med stoffskiftet.**
Inlyta kan forårsake problemer med skjoldbruskkjertelen. Si fra til legen dersom du blir fortere trett enn vanlig, føler deg generelt kaldere enn andre eller hvis stemmen din blir dypere mens du tar dette legemidlet. Stoffskiftet ditt bør sjekkes før du tar Inlyta og regelmessig så lenge du bruker dette legemidlet. Dersom skjoldbruskkjertelen din ikke produserer nok tyroksin før eller under behandling med dette legemidlet, vil du få behandling med legemidler som erstatter tyroksinhormonet.
- **Dersom du nylig har hatt problem med blodpropp i vener og arterier (typer av blodårer), inkludert hjerneslag, hjerteinfarkt, emboli eller trombose.**
Kontakt legevakst umiddelbart og ring legen din dersom du får symptomer som brystmerter eller trykk i brystet, smerter i arm, rygg, nakke eller kjeve, kortpustethet, nummenhet eller svakhet på den ene siden av kroppen, problemer med å snakke, hodepine, synsforstyrrelser eller svimmelhet mens du behandles med dette legemidlet.
- **Dersom du har problemer med blødninger.**
Inlyta kan øke risikoen for blødninger. Si fra til legen dersom du får en blødning, eller dersom du hoster opp blod eller blodig spytt mens du behandles med dette legemidlet.
- **Dersom du har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse av blodåreveggen) eller en rift i blodåreveggen.**
- **Dersom du under behandling med dette legemidlet får kraftige magesmerter eller magesmerter som ikke gir seg.**
Inlyta kan øke risikoen for å få hull i magesekk eller tarmen, eller fistler (unormal rørformet passasje fra et hulrom i kroppen til et annet eller til huden). Si fra til legen dersom du får kraftige magesmerter mens du behandles med dette legemidlet.
- **Dersom du skal opereres eller har et sår som ikke har grodd.**
Legen skal avslutte behandlingen med Inlyta minst 24 timer før operasjonen, da Inlyta kan påvirke sårtilhelingen. Behandling med dette legemidlet vil bli startet igjen når såret er tilstrekkelig tilhelet.
- **Dersom du under behandling med dette legemidlet får symptomer som hodepine, forvirring, krampeanfallet eller synsforstyrrelser, med eller uten høyt blodtrykk.**
Oppsøk legevakst umiddelbart og ring legen din. Dette kan være en sjelden nevrologisk bivirkning som kalles posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES).
- **Dersom du har leverproblemer.**
Legen din vil ta blodprøver for å undersøke leverfunksjonen din før og under behandling med Inlyta.
- **Dersom du under behandling med dette legemidlet får symptomer som ekstrem tretthet, hevelse i magen, hovne ben eller ankler, kortpustethet eller fremtredende blodårer i nakken.**
Inlyta kan øke risikoen for hjertesvikt. Legen din bør overvåke deg for tegn eller symptomer på hjertesvikt under hele behandlingen med aksitinib.

Bruk hos barn og ungdom

Inlyta er ikke anbefalt til personer under 18 år. Dette legemidlet er ikke testet ut hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Inlyta

Visse legemidler kan påvirke eller bli påvirket av Inlyta. Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, vitaminer og plantebaserte legemidler. Det kan være flere legemidler som påvirker eller blir påvirket av Inlyta enn de som er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Følgende legemidler kan øke risikoen for bivirkninger av Inlyta:

- ketokonazol eller itrakonazol – brukes til behandling av soppinfeksjoner.
- klaritromycin, erytromycin eller telitromycin – antibiotika brukt til behandling av bakterieinfeksjoner.
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir eller saquinavir – brukes til å behandle HIV-infeksjoner/AIDS.
- nefazodon – brukes til å behandle depresjon.

Følgende legemidler kan redusere virkningen av Inlyta:

- rifampicin, rifabutin eller rifapentin – brukes til behandling av tuberkulose (TB).
- deksametason – et kortikosteroid brukt mot mange ulike tilstander, inkludert alvorlige sykdommer.
- fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital – legemidler mot epilepsi som brukes for å stanse anfall.
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel som brukes til å behandle depresjon.

Du **bør unngå** å ta disse legemidlene under behandling med Inlyta. Dersom du tar noen av dem, må du fortelle det til lege, apotek eller sykepleier. Legen kan endre dosen av disse legemidlene, endre dosen av Inlyta eller bytte til et annet legemiddel.

Inlyta kan gi økte bivirkninger av teofyllin, som brukes til behandling av astma eller andre lunge-sykdommer.

Inntak av Inlyta sammen med mat og drikke

Ikke ta dette legemidlet sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice, da det kan øke risikoen for bivirkninger.

Graviditet og amming

- Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Inlyta kan skade det ufødte barnet eller barn som ammes.
- Du bør ikke ta dette legemidlet under graviditet. Snakk med legen din før du tar det dersom du er gravid eller kan bli gravid.
- For å unngå å bli gravid, må du bruke en sikker prevensjonsmetode mens du tar Inlyta og i inntil 1 uke etter at du har tatt siste dose.
- Du bør ikke amme under behandling med Inlyta. Dersom du ammer, vil legen diskutere med deg om du skal avslutte ammingen eller avslutte behandling med Inlyta.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du opplever svimmelhet og/eller tretthet mens du bruker Inlyta, må du være spesielt forsiktig med bilkjøring og bruk av maskiner.

Inlyta inneholder laktose (melkesukker)

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Inlyta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 5 mg to ganger daglig. Legen kan deretter øke eller redusere dosen din, avhengig av hvordan du tåler behandlingen med Inlyta.

Svelg tablettene hele med vann, med eller uten mat. Ta Inlyta-dosene med ca. 12 timers mellomrom.

Dersom du tar for mye av Inlyta

Dersom du ved et uhell tar for mange tabletter eller en høyere dose enn du trenger, må du kontakte lege umiddelbart. Hvis mulig bør du vise legen pakningen eller dette pakningsvedlegget. Du kan ha behov for legehjelp.

Dersom du har glemt å ta Inlyta

Ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for de glemte tablettene.

Dersom du kaster opp mens du tar Inlyta

Du skal ikke ta en ekstra dose hvis du kaster opp. Neste dose skal tas til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med Inlyta

Dersom du ikke klarer å ta dette legemidlet slik legen har sagt, eller dersom du føler at du ikke trenger det lenger, må du kontakte legen din umiddelbart.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Enkelte bivirkninger kan være alvorlige. Du må kontakte legen din med én gang dersom du opplever noen av de følgende alvorlige bivirkningene (se også avsnitt 2 'Hva du må vite før du bruker Inlyta'):

- **Hjertesvikt.** Snakk med legen dersom du opplever ekstrem tretthet, hevelse i magen, hovne ben eller ankler, kortpustethet eller fremtredende blodårer i nakken.
- **Blodpropp i vener og arterier (typer av blodårer), inkludert hjerneslag, hjerteinfarkt, emboli eller trombose.** Du må oppsøke legevakt umiddelbart og kontakte legen din dersom du får symptomer som brystmerter eller trykk i brystet, smerter i arm, rygg, nakke eller kjeve, kortpustethet, nummenhet eller svakhet på den ene siden av kroppen, problemer med å snakke, hodepine, synsforstyrrelser eller svimmelhet.
- **Blødninger.** Kontakt legen din umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene eller får en alvorlig blødning under behandling med Inlyta: Svart, tjæreaktig avføring, eller du hoster opp blod eller blodig spytt eller opplever psykiske forandringer.
- **Hull i magesekk eller tarmer, eller fisteldannelse (unormal rørformet passasje fra et hulrom i kroppen til et annet, eller til huden).** Snakk med legen dersom du får kraftige magesmerter.

- **Kraftig blodtrykksøkning (hypertensiv krise).** Snakk med legen dersom du får veldig høyt blodtrykk, sterk hodepine eller kraftige brystmerter.
- **Forbigående hevelse i hjernen (posterior reversibelt encefalopatisyndrom).** Du må oppsøke legevaktt umiddelbart og kontakte legen din dersom du får symptomer som hodepine, forvirring, krampeanfoll eller synsforstyrrelser, med eller uten høyt blodtrykk.

Andre bivirkninger av Inlyta kan omfatte:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere

- Høyt blodtrykk, eller økt blodtrykk
- Diaré, kvalme eller brekninger, magesmerter, fordøyelsesbesvær, sårhet i munn, tunge eller hals, forstoppelse
- Kortpustethet, hoste, heshet
- Mangel på energi, du føler deg svak eller trett
- For lav aktivitet i skjoldbruskkjertelen (kan påvises ved blodprøver)
- Rødhet og hevelse i håndflater eller fotsåler (hånd-fot-syndrom), utslett, tørr hud
- Leddsmerter, smerter i hender eller føtter
- Tap av appetitt
- Protein i urinen (kan påvises ved urinprøver)
- Vekttap
- Hodepine, smaksforstyrrelser eller tap av smakssans

Vanlige: kan forekomme hos inntil 1 av 10 brukere

- Dehydrering (uttørking)
- Nyresvikt
- Luft i tarmene, hemorroider, blødning fra tannkjøttet, blødning fra endetarmen, en brennende eller stikkende følelse i munnen
- Hyperaktiv skjoldbruskkjertel (kan påvises ved blodprøver)
- Sår hals eller nese, og irritasjon i halsen
- Muskelsmerter
- Neseblødning
- Hudkløe, rødhet i huden, håravfall
- Øresus (tinnitus)
- Redusert antall røde blodceller (kan påvises ved blodprøver)
- Redusert antall blodplater (celler som gjør at blodet koagulerer) (kan påvises ved blodprøver)
- Blod i urinen (kan påvises ved urinprøver)
- Endringer i ulike kjemiske stoffer/enzymer i blodet (kan påvises ved blodprøver)
- Økt antall røde blodceller (kan påvises ved blodprøver)
- Hevelse i magen, hovne ben eller ankler, fremtredende blodårer i nakken, ekstrem tretthet eller kortpustethet (kan være tegn på hjertesvikt)
- Fistler (unormal rørformet passasje fra et hulrom i kroppen til et annet, eller til huden)
- Svimmelhet
- Galleblærebetennelse

Mindre vanlige: kan forekomme hos inntil 1 av 100 brukere

- Reduksjon i antall hvite blodceller (kan påvises ved blodprøver)

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

- Utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Inlyta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og blisterfolien eller på boksen etter 'Utløpsdato' eller 'EXP'. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Du skal ikke bruke pakninger som er skadet eller viser tegn til å ha vært åpnet av andre.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Inlyta

- Virkestoff er aksitinib. Inlyta filmdrasjerte tabletter finnes i forskjellige styrker
Inlyta 1 mg: Hver tablett inneholder 1 mg aksitinib
Inlyta 3 mg: Hver tablett inneholder 3 mg aksitinib
Inlyta 5 mg: Hver tablett inneholder 5 mg aksitinib
Inlyta 7 mg: Hver tablett inneholder 7 mg aksitinib
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, hypromellose 2910 (15 mPa·s), titandioksid (E171), triacetin (E1518), rødt jernoksid (E172) (se pkt. 2 'Inlyta inneholder laktose' (melkesukker)).

Hvordan Inlyta ser ut og innholdet i pakningen

Inlyta 1 mg filmdrasjerte tabletter er røde, ovale og preget med 'Pfizer' på én side og '1 XNB' på den andre. Inlyta 1 mg finnes i bokser med 180 tabletter og i blisterbrett med 14 tabletter. Hver blisterpakning inneholder 28 tabletter eller 56 tabletter.

Inlyta 3 mg filmdrasjerte tabletter er røde, runde og preget med 'Pfizer' på én side og '3 XNB' på den andre. Inlyta 3 mg finnes i bokser med 60 tabletter og i blisterbrett med 14 tabletter. Hver blisterpakning inneholder 28 tabletter eller 56 tabletter.

Inlyta 5 mg filmdrasjerte tabletter er røde, trekantede og preget med 'Pfizer' på én side og '5 XNB' på den andre. Inlyta 5 mg finnes i bokser med 60 tabletter og i blisterbrett med 14 tabletter. Hver blisterpakning inneholder 28 tabletter eller 56 tabletter.

Inlyta 7 mg filmdrasjerte tabletter er røde, rombeformede og preget med 'Pfizer' på én side og '7 XNB' på den andre. Inlyta 7 mg finnes i bokser med 60 tabletter og i blisterbrett med 14 tabletter. Hver blisterpakning inneholder 28 tabletter eller 56 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

Belgique/ België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel.: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.:+48 22 335 61 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for aksitinib har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på gjennomgangen av dataene som ble sendt inn under PSUR-prosedyren, inkludert kaserapporter og en litteraturartikkel, og med tanke på at det eksisterer en mulig biologisk mekanisme, er det i det minste en rimelig mulighet for at aksitinib kan forårsake kolecystitt. Produktinformasjonen bør derfor oppdateres for å inkludere kolecystitt som en bivirkning under punkt 4.8 i preparatomtalen og under avsnitt 4 i pakningsvedlegget med frekvensen “vanlig”.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for aksitinib mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder aksitinib er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).