

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inlyta 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Inlyta 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Inlyta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Inlyta 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inlyta 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg aksitiniibi.

Inlyta 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg aksitiniibi.

Inlyta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg aksitiniibi.

Inlyta 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7 mg aksitiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Inlyta 1 mg õhukese polümeerikattega tablett

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 33,6 mg laktoosmonohüdraati.

Inlyta 3 mg õhukese polümeerikattega tablett

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 35,3 mg laktoosmonohüdraati.

Inlyta 5 mg õhukese polümeerikattega tablett

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 58,8 mg laktoosmonohüdraati.

Inlyta 7 mg õhukese polümeerikattega tablett

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 82,3 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Inlyta 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „1 XNB“.

Inlyta 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „3 XNB“.

Inlyta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane kolmnurkne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „5 XNB“.

Inlyta 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane teemandikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „7 XNB“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Inlyta on näidustatud kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel eelnev ravi sunitiniibi või tsütokiinidega ei ole andnud tulemusi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Inlytaga peab läbi viima vähivastaste ravimite kasutamise kogemusega arst.

Annustamine

Soovitav aksitiniibi annus on 5 mg kaks korda ööpäevas.

Ravi tuleb jätkata seni, kuni saavutatakse kliiniline kasu või kuni ilmneb talumatu toksilisus, mida ei saa kontrolli alla teiste ravimite või annuse kohandamisega.

Kui patsient oksendab või jääb annus vahele, ei tohi lisaannust võtta. Järgmine annus tuleb võtta ettenähtud ajal.

Annuse kohandamine

Annuse suurendamist või vähendamist soovitatakse individuaalse ohutuse ja taluvuse alusel.

Patsientidel, kes taluvad aksitiniibi algannust 5 mg kaks korda ööpäevas ilma kõrvaltoimeteta, mis on suuremad kui aste 2 [st ilma tõsiste kõrvaltoimeteta, CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versiooni 3.0 kohaselt] kahel järjestikusel nädalal, võib annust suurendada kuni 7 mg kaks korda ööpäevas juhul, välja arvatud kui patsiendi vererõhk ei ole kõrgem kui 150/90 mmHg või kui patsient saab hüpertensioonivastast ravi. Seejärel võib samade kriteeriumite alusel suurendada annust maksimaalselt 10 mg kaks korda ööpäevas nendel patsientidel, kes taluvad aksitiniibi annust 7 mg kaks korda ööpäevas.

Mõne kõrvaltoime kontrollimine võib vajada aksitiniibravi ajutist või püsivat lõpetamist ja/või annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Kui annuse vähendamine on vajalik, võib annust vähendada kuni 3 mg kaks korda ööpäevas ja edasi kuni 2 mg kaks korda ööpäevas.

Annust ei pea kohandama patsiendi vanuse, rassi, soo ega kehakaalu alusel.

Koosmanustamine tugevate CYP3A4/5 inhibiitoritega

Aksitiniibi ja tugevate CYP3A4/5 inhibiitorite koosmanustamine võib suurendada aksitiniibi plasmakontsentratsioone (vt lõik 4.5). Soovitav on valida teine sarnase toimega ravim, millel puudub või on minimaalne CYP3A4/5 inhibeeriv toime.

Kuigi ei ole uuritud aksitiniibi annuse kohandamist tugevaid CYP3A4/5 inhibiitoreid saavatel patsientidel, on soovitatav tugevate CYP3A4/5 inhibiitorite koosmanustamisel vähendada aksitiniibi annust ligikaudu poole võrra (nt algannuse 5 mg kaks korda ööpäevas võib vähendada 2 mg kaks korda ööpäevas). Mõne kõrvaltoime kontrollimine võib vajada aksitiniibravi ajutist või püsivat lõpetamist (vt lõik 4.4). Kui tugeva inhibiitori koosmanustamine lõpetatakse, tuleb kaaluda aksitiniibi sellise annuse taaskasutamist, mis eelnes tugeva CYP3A4/5 inhibiitori kasutamisele (vt lõik 4.5).

Koosmanustamine tugevate CYP3A4/5 indutseerijatega

Aksitiniibi koosmanustamine tugevate CYP3A4/5 indutseerijatega võib vähendada aksitiniibi plasmakontsentratsioone (vt lõik 4.5). Soovitatav on valida teine sarnase toimega ravim, millel puudub või on minimaalne CYP3A4/5 indutseeriv toime.

Kuigi ei ole uuritud aksitiniibi annuse kohandamist tugevaid CYP3A4/5 indutseerijaid saavatel patsientidel, on soovitatav tugevate CYP3A4/5 indutseerijatega koosmanustamisel järk-järgult suurendada aksitiniibi annust. On teatatud, et suure annuse CYP3A4/5 indutseerijate manustamisel on saavutatud maksimaalne induksioon ühe nädala jooksul. Kui suurendatakse aksitiniibi annust, tuleb patsienti hoolikalt jälgida võimaliku toksilisuse suhtes. Mõne kõrvaltoime kontrollimine võib vajada aksitiniibravi ajutist või püsivat lõpetamist ja/või annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Kui tugeva indutseerijaga koosmanustamine lõpetatakse, tuleb kaaluda aksitiniibi sellise annuse taaskasutamist, mis eelnes tugeva CYP3A4/5 indutseerija kasutamisele (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 eluaastat)

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Andmed aksitiniibravi kohta patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 15 ml/min, puuduvad.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A) patsientidel ei ole vaja aksitiniibi annust kohandada. Aksitiniibi annuse vähendamine on soovitatav mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) (nt algannus 5 mg kaks korda ööpäevas vähendada 2 mg kaks korda ööpäevas). Aksitiniibi ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) ja seetõttu ei tohi nendel patsientidel seda kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Inlyta ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel alla 18 aasta ei ole hinnatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Aksitiniib on suukaudseks manustamiseks. Tablette tuleb võtta suu kaudu kaks korda ööpäevas ligikaudu 12 tunnise vahega kas toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Need tuleb neelata tervelt koos klaasi veega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus aksitiniibi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Allpool kirjeldatud spetsiifilisi kõrvaltoimeid tuleb jälgida enne ja perioodiliselt ravi ajal aksitiniibiga.

Südamepuudulikkuse juhud

Kliinilistes uuringutes aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel teatati südamepuudulikkuse juhtudest (sealhulgas südamepuudulikkus, kongestiivne südamepuudulikkus, kardiopulmonaarne puudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon, vähenenud väljutusfraktsioon ja parema vatsakese puudulikkus) (vt lõik 4.8).

Südamepuudulikkuse nähtusid või sümptomeid tuleb aksitiniibravi kestel perioodiliselt jälgida. Südamepuudulikkuse ravimiseks võib olla vajalik aksitiniibravi ajutine katkestamine või alaline lõpetamine ja/või annuse vähendamine.

Hüpertensioon

Kliinilistes uuringutes aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel teatati väga sageli hüpertensioonist (vt lõik 4.8).

Kontrolliga kliinilises uuringus oli keskmine hüpertensiooni (süstoolne rõhk > 150 mmHg või diastoolne rõhk >100 mmHg) algusaeg esimese kuu jooksul pärast ravi alustamist aksitiniibiga ja vererõhu tõus oli jälgitav juba 4. päeval pärast ravi algust aksitiniibiga.

Vererõhk peab enne ravi alustamist aksitiniibiga olema kontrolli all. Patsiente tuleb hüpertensiooni suhtes jälgida ja vajaduse korral kasutada antihüpertensiivset ravi. Kui hüpertensioon püsib hoolimata antihüpertensiivsete ravimite kasutamisest, tuleb aksitiniibi annust vähendada. Kui patsiendil areneb raske hüpertensioon, tuleb ravi aksitiniibiga ajutiselt katkestada ja alustada uuesti väiksema annusega, kui patsient on normotensiivne. Kui ravi aksitiniibiga katkestatakse, tuleb antihüpertensiivset ravi saavaid patsiente jälgida hüpotensiooni tekke suhtes (vt lõik 4.2).

Raske või püsiva arteriaalse hüpertensiooni ning sümptomite puhul, mis viitavad pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomile (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (vt allpool), tuleb kaaluda diagnostilist aju magnetresonantstomograafiat (MRT).

Kilpnäärme talitluse häired

Kliinilistes uuringutes teatati sageli aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel hüpötüreoidismi ja vähemal määral hüpertüreoidismi (vt lõik 4.8).

Kilpnäärme talitlust tuleb ravi ajal aksitiniibiga jälgida enne ravi algust ja hiljem perioodiliselt. Hüpo- või hüpertüreoidismi tuleb ravida standardse meditsiinipraktika kohaselt, et säilitada eutüreoidne seisund.

Arteriaalse emboolia ja tromboosi juhud

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on täheldatud arteriaalse emboolia ja tromboosi juhte (sealhulgas mööduv isheemiaatakk, müokardiinfarkt, ajuinsult ja silma võrkkesta arteri oklusioon) (vt lõik 4.8).

Aksitiniibi tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esineb nende seisundite tekkeoht või neil on juba neid seisundeid esinenud. Aksitiniibi ei ole uuritud patsientidel, kellel on eelneva 12 kuu jooksul esinenud embooliat ja tromboosi.

Venoosse emboolia ja tromboosi juhud

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud venoosse emboolia ja tromboosi juhte (sealhulgas kopsuemboolia, süvaveenitromboos ja silma võrkkesta veeni oklusioon/tromboos) (vt lõik 4.8).

Aksitiniibi tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esineb nende seisundite tekkeoht või on juba neid seisundeid esinenud. Aksitiniibi ei ole uuritud patsientidel, kellel on eelneva 6 kuu jooksul esinenud venooset embooliat ja tromboosi.

Hemoglobiini või hematokriti väärtuste tõus

Ravi ajal aksitiniibiga võib tekkida hemoglobiini või hematokriti väärtuste tõus (vt lõik 4.8, polütsüteemia). Erütrotsüütide osakaalu suurenemine võib suurendada emboolia ja tromboosi ohtu.

Hemoglobiini ja hematokriti väärtusi tuleb ravi ajal aksitiniibiga jälgida enne ravi algust ja hiljem perioodiliselt. Kui hemoglobiin ja hematokriti väärtused tõusevad üle normväärtuse, tuleb patsiente ravida standardse meditsiinipraktika kohaselt, et langetada hemoglobiini ja hematokriti rahuldava tasemeni.

Hemorraagia

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud hemorraagiajuhtudest (vt lõik 4.8).

Aksitiniibi ei ole uuritud patsientidel, kellel on ravimata ajumetastaaside või hiljutise aktiivse gastrointestinaalse verejooksu tunnused, ning seda ei tohi neil kasutada. Kui veritsus nõuab meditsiinilist sekkumist, tuleb ravi aksitiniibiga ajutiselt katkestada.

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne Inlyta kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Seedetrakti perforatsioon ja fistuli moodustumine

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud seedetrakti perforatsioonist ja fistulite tekkimisest (vt lõik 4.8).

Seedetrakti perforatsiooni või fistuli sümptomeid tuleb ravi ajal aksitiniibiga perioodiliselt jälgida.

Haavade paranemisega seotud tüsistused

Ametlikke uuringuid aksitiniibi toimest haavade paranemisele ei ole tehtud.

Ravi aksitiniibiga tuleb katkestada vähemalt 24 tundi enne plaanilist operatsiooni. Aksitiniibravi jätkamise otsus operatsiooni järel peab põhinema haavade paranemise adekvaatsel kliinilisel hinnangul.

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud PRES-ist (vt lõik 4.8).

PRES on neuroloogiline häire, mis võib avalduda peavalu, krampide, letargia, segasuse, pimedaksjäämise ning teiste visuaalsete ja neuroloogiliste häiretena. Esineda võib kerge kuni raske hüpertensioon. PRES-i diagnoosi kinnitamiseks on vajalik magnetresonantsuuring. PRES-i sümptomitega patsientidel tuleb kas ajutiselt või püsivalt lõpetada ravi aksitiniibiga. Aksitiniibravi taasalgustamise ohutus nendel patsientidel, kellel on varem esinenud PRES-i, ei ole teada.

Proteinuuria

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes on teatatud proteinuuriast, sealhulgas 3. ja 4. raskusastmes (vt lõik 4.8).

Proteinuuria esinemist on soovitatav ravi ajal aksitiniibiga jälgida enne ravi algust ja hiljem perioodiliselt. Patsientidel, kellel tekib mõõdukas kuni raske proteinuuria, tuleb vähendada annust või ajutiselt katkestada ravi aksitiniibiga (vt lõik 4.2). Ravi aksitiniibiga tuleb katkestada, kui patsiendil tekib nefrootiline sündroom.

Maksaga seonduvad kõrvaltoimed

Kontrolliga kliinilises uuringus on kirjeldatud aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel maksaga seonduvaid kõrvaltoimeid. Sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed onalaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) ja vere bilirubiinisalduse suurenemine (vt lõik 4.8). Samaaegset ALAT [> 3 korda üle normi ülemise piiri (ULN)] ja bilirubiinisalduse (> 2 korda ULN) suurenemist ei ole täheldatud.

Annuse kohandamise kliinilises uuringus täheldati ühel patsiendil, kellele manustati aksitiniibi algannuses 20 mg kaks korda ööpäevas (neljakordne soovituslik algannus), samaaegset ALAT-i (12 korda ULN) ja bilirubiinisalduse (2,3 korda ULN) suurenemist, mida loeti ravimiga seotud maksatoksilisuseks.

Maksafunktsioonide teste tuleb ravi ajal aksitiniibiga jälgida enne ravi algust ja hiljem perioodiliselt.

Maksakahjustus

Aksitiniibi kliinilistes uuringutes leiti, et aksitiniibi sisaldus plasmas mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) oli kaks korda suurem, kui normaalse maksafunktsiooniga isikutel. Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass B) patsientidel soovitatakse aksitiniibi annust vähendada (vt lõik 4.2).

Aksitiniibi ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) ja seetõttu ei tohi seda sellel patsientiderühmal kasutada.

Eakad (≥ 65 aasta) ja rass

Aksitiniibi kontrolliga kliinilises uuringus oli 34% aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest vanuses ≥ 65 aastat. Enamik patsientidest olid valgest rassist (77%) või asiaadid (21%). Kuigi ei saa välistada vanematel patsientidel ja asiaatidel suuremat kõrvaltoimete tekkimise riski, ei esinenud ≥ 65 -aastaste ja nooremate ning valgest rassist ja asiaatidest patsientide vahel üldiselt suuri erinevusi aksitiniibi ohutuses ning efektiivsuses.

Patsiendi vanuse ja rassi alusel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Abiained

Laktoos

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro andmed viitavad, et aksitiniib metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4/5 ning vähemal määral CYP1A2, CYP2C19 ja uridiindifosfaat-glükuronosüül-transferaas (UGT) 1A1 kaudu.

CYP3A4/5 inhibiitorid

CYP3A4/5 tugev inhibiitor ketokonasool, mida manustati 400 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul, suurendas tervetel vabatahtlikel 5 mg suukaudse aksitiniibi keskmist kõveraallust pindala (AUC) 2 korda ja C_{max} suurenes 1,5 korda. Aksitiniibi koosmanustamine CYP3A4/5 tugevate inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, erütromütsiin, atasanaviir, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir ja telitromütsiin) võib suurendada aksitiniibi plasmakontsentratsiooni. Ka greipfruut võib suurendada aksitiniibi plasmakontsentratsioone. Soovitav on valida selline ravim, millel puudub või on minimaalne CYP3A4/5 inhibeeriv toime. Kui tugeva CYP3A4/5 inhibiitori koosmanustamine on vajalik, tuleb aksitiniibi annust kohandada (vt lõik 4.2).

CYP1A2 ja CYP2C19 inhibiitorid

CYP1A2 ja CYP2C19 moodustavad väiksema osa ($< 10\%$) aksitiniibi metabolismist. Nende isoensüümide tugevate inhibiitorite toimet aksitiniibi farmakokineetikale ei ole uuritud. Nende isoensüümide tugevaid inhibiitoreid kasutavad patsiendid peavad olema ettevaatlikud, sest esineb oht aksitiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemiseks.

CYP3A4/5 indutseerijad

CYP3A4/5 tugev indutseerija rifampitsiin, mida manustati 600 mg üks kord ööpäevas 9 päeva jooksul, vähendas tervetel vabatahtlikel 5 mg ühekordse suukaudse annuse aksitiniibi keskmist AUC-d 79% ja C_{max} vähenes 71%.

Aksitiniibi koosmanustamine CYP3A4/5 tugevate indutseerijatega (nt rifampitsiin, deksametasoon, fenütoin, karbamasepiin, rifabutiin, rifapentiin, fenobarbitaal ja *Hypericum perforatum* (naistepuna) võib vähendada aksitiniibi plasmakontsentratsiooni. Soovitatav on valida selline ravim, millel puudub või on minimaalne CYP3A4/5 indutseeriv toime. Kui tugeva CYP3A4/5 indutseerija koosmanustamine on vajalik, tuleb aksitiniibi annust kohandada (vt lõik 4.2).

CYP ja UGT inhibeerimise ning indutseerimise *in vitro* uuringud

In vitro uuringud näitasid, et aksitiniib ei inhibeeri CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ega UGT1A1 terapeutiliste plasmakontsentratsioonide juures.

In vitro uuringud näitasid, et aksitiniibil on CYP1A2 inhibeeriv toime. Seetõttu võib aksitiniibi koosmanustamisel CYP1A2 substraatidega suurened CYP1A2 substraatide (nt teofülliin) plasmakontsentratsioon.

In vitro uuringud näitasid, et aksitiniibil on CYP2C8 inhibeeriv toime. Kuid aksitiniibi koosmanustamine CYP2C8 substraadi paklitakseeliga ei suurendanud paklitakseeli plasmakontsentratsioone kaugelearenenud vähiga patsientidel, viidates CYP2C8 kliiniliselt olulise inhibeerimise puudumisele.

Inimese maksarakkude *in vitro* uuringud näitasid samuti, et aksitiniib ei indutseeri CYP1A1, CYP1A2 ega CYP3A4/5. Seepärast ei tohiks aksitiniibi koosmanustamine CYP1A1, CYP1A2 või CYP3A4/5 substraatidega plasmakontsentratsiooni *in vivo* vähendada.

In vitro uuringud P-glükoproteiiniga

In vitro uuringud näitasid, et aksitiniib inhibeeri P-glükoproteiini. Kuid aksitiniib ei tohiks P-glükoproteiini terapeutiliste plasmakontsentratsioonide juures inhibeeri. Seega ei peaks aksitiniibi koosmanustamine suurendama digoksiini või teiste P-glükoproteiini substraatide plasmakontsentratsioone *in vivo*.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed aksitiniibi kasutamisest rasedatel. Arvestades aksitiniibi farmakoloogilisi omadusi, võib selle manustamine rasedatele põhjustada kahju lootele. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas väärarenguid (vt lõik 5.3). Aksitiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise seisund nõuab ravi selle ravimpreparaadiga.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni nädal pärast ravi kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Ei ole teada, kas aksitiniib eritub rinnapiima. Ohtu imikule ei saa välistada. Aksitiniibi ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Mittekliiniliste tulemuste alusel on aksitiniibil inimese reproduktiivset funktsiooni ja fertiilsust kahjustav toime (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Aksitiniibil on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal võivad nad kogeda selliseid toimeid nagu pearinglus ja/või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lõigus 4.4 on käsitletud üksikasjalikumalt järgmisi riske, sealhulgas sobivaid rakendatavaid meetmeid: südamepuudulikkuse juhud, hüpertensioon, kilpnäärme talitluse häired, arteriaalse trombemboolia juhud, venoosse trombemboolia juhud, hemoglobiini või hematokriti väärtuste tõus, hemorraagia, seedetrakti perforatsioon ja fistuli moodustumine, haavade paranemisega seotud tüsistused, PRES, proteinuuria ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Enamlevinud ($\geq 20\%$) kõrvaltoimed pärast ravi aksitiniibiga olid kõhulahtisus, hüpertensioon, väsimus, vähenenud söögiisu, iiveldus, kehakaalu vähenemine, düsfoonia, palmoplantaarne erütrodisesteesia (käe-jala) sündroom, hemorraagia, hüpötüreoidism, oksendamine, proteinuuria, kõha ja kõhukinnisus.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed 672 patsiendi koondandmete kogumi järgi neerurakk-kartsinoomiga patsientide kohta, keda raviti aksitiniibiga (vt lõik 5.1). Need hõlmavad ka turuletulekujärgselt kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa, esinemissageduse ja raskusastmete alusel.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Praegune aksitiniibi ohutuse andmebaas on liiga väike selleks, et tuvastada harva ja väga harva esinevad kõrvaltoimed.

Kategooriad on määratud kliinilistes uuringutes saadud absoluutsetele esinemissageduste koondandmetele põhinedes. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Neerurakk-kartsinoomi uuringutes teatatud kõrvaltoimed aksitiniibiga ravitud patsientidel (N = 672)

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed ^a	Kõik astmed ^b %	Aste 3 ^b %	Aste 4 ^b %
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia	6,3	1,2	0,4
		Trombotsütopeenia	1,6	0,1	0
		Polütsüteemia ^c	1,5	0,1	0
	Aeg-ajalt	Neutropeenia	0,3	0,1	0
		Leukopeenia	0,4	0	0
Endokriinsüsteemi häired	Väga sage	Hüpötüreoidism ^c	24,6	0,3	0
	Sage	Hüpertüreoidism ^c	1,6	0,1	0,1
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine	39,0	3,6	0,3
	Sage	Dehüdratsioon	6,7	3,1	0,3
		Hüperkaleemia	2,7	1,2	0,1
		Hüperkaltseemia	2,2	0,1	0,3
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu	16,2	0,7	0
		Maitsetundlikkuse häired	11,5	0	0
	Sage	Pearinglus	9,1	0,6	0
	Aeg-ajalt	Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom ^c	0,3	0,1	0
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Tinnitus	3,1	0	0

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed ^a	Kõik astmed ^b %	Aste 3 ^b %	Aste 4 ^b %
Südame häired	Sage	Südamepuudulikkuse juhud ^{c, d, f}	1,8	0,3	0,7
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon ^g	51,2	22,0	1,0
		Hemorraagia ^{c, d, h}	25,7	3,0	1,0
	Sage	Venoosse emboolia ja tromboosi juhud ^{c, d, i}	2,8	0,9	1,2
		Arteriaalse emboolia ja tromboosi juhud ^{c, d, j}	2,8	1,2	1,3
	Teadmata	Aneurüsmid ja arteridisseksioonid ^d	-	-	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Düspnoe ^d	17,1	3,6	0,6
		Köha	20,4	0,6	0
		Düsfoonia	32,7	0	0,1
	Sage	Neeluvalu	7,4	0	0
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus	55,4	10,1	0,1
		Oksendamine	23,7	2,7	0,1
		Iiveldus	33,0	2,2	0,1
		Kõhuvalu	14,7	2,5	0,3
		Kõhukinnisus	20,2	1,0	0
		Stomatiit	15,5	1,8	0
		Düspepsia	11,2	0,1	0
	Sage	Valu ülakõhus	9,4	0,9	0
		Kõhupuhitus	4,5	0	0
		Hemorroidid	3,3	0	0
		Keelevalu	2,8	0	0
		Seedetrakti perforatsioon ja fistul ^{c, k}	1,9	0,9	0,3
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hüperbilirubineemia	1,3	0,1	0,1
		Koletsüstiit ⁿ	1,0	0,6	0,1
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hüperbilirubineemia	1,3	0,1	0,1
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia (käe- ja sünnimärgid)	32,1	7,6	0
		Nahalööve	14,3	0,1	0
		Naha kuivus	10,1	0,1	0
	Sage	Sügelus	6,0	0	0
		Erüteem	3,7	0	0
		Alopeetsia	5,7	0	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia	17,7	1,9	0,3
		Valu jäsemetes	14,1	1,0	0,3
	Sage	Müalgia	8,2	0,6	0,1
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Proteинуuria ^l	21,1	4,8	0,1
	Sage	Neerupuudulikkus ^m	1,6	0,9	0,1
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	45,1	10,6	0,3
		Asteenid ^d	13,8	2,8	0,3
		Limaskestast põletik	13,7	1,0	0

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed ^a	Kõik astmed ^b %	Aste 3 ^b %	Aste 4 ^b %
Uuringud	Väga sage	Kaalulangus	32,7	4,9	0
	Sage	Lipaasisalduse suurenemine	3,7	0,7	0,7
		Alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine	6,5	1,2	0
		Amülaasisalduse suurenemine	3,4	0,6	0,4
		Aspartaadiaminotransferaasi sisalduse suurenemine	6,1	1,0	0
		Aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine	4,8	0,3	0
		Kreatiniinisalduse suurenemine	5,7	0,4	0
		Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine	7,9	0	0

^a Ravi ajal tekkinud kõrvaltoimed on esitatud esinemissageduse järgi kõikidel põhjustel.

^b Riikliku Vähiinstituudi CTCAE, versioon 3.0

^c Vt valitud kõrvaltoimete kirjelduste lõiku.

^d On täheldatud surmaga lõppenud (aste 5) juhte.

^e Sealhulgas leukoentsefalopaatia.

^f Sealhulgas südamepuudulikkus, südame paispuudulikkus, kardiopulmonaalne puudulikkus, väljutusfraktsiooni langus, vasaku vatsakese funktsioonihäire ja parema vatsakese funktsioonihäire.

^g Sealhulgas maliigne hüpertensioon, vererõhu tõus, hüpertensioon ja hüpertensiivne kriis.

^h Sealhulgas aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, anaalne verejooks, arteriaalne verejooks, vere sisaldumine uriinis, kesknärvisüsteemi verejooks, ajuverejooks, hüübimisaja pikenemine, konjunktiivi verejooks, põrutus, verine kõhulahtisus, düsfunktsionaalne emakaverejooks, epistaksis, maoverejooks, seedetrakti verejooks, igemete veritsus, veriokse, veriroe, hematokriti taseme langus, hematoom, hematuuria, hemoglobiinitaseme langus, verirõga, verejooks, pärgarteri verejooks, kuseteede verejooks, hemorroidide verejooks, hemostaas, suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks, rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu tõus, seedetrakti alaosa verejooks, mustroe, petehhiad, neelu verejooks, protrombiiniaja pikenemine, kopsuverejooks, purpur, rektaalne verejooks, vere punaliblede arvu vähenemine, neerude verejooks, skleera verejooks, munandikoti hematotseele, põrna hematoom, leegikujuline verejooks küüne all, subarahnoidaalne verejooks, keele verejooks, seedetrakti ülaosa verejooks ja tupeverejooks.

ⁱ Sealhulgas Buddi-Chiari sündroom, süvaveenitromboos, kägiveeni tromboos, vaagnapiirkonna veenitromboos, kopsuarterite trombemboolia, reetina veeni sulgus, reetina veeni tromboos, rangluualuse veeni tromboos, veenitromboos ja jäsme veenitromboos.

^j Sealhulgas äge müokardiinfarkt, emboolia, müokardiinfarkt, reetina arteri sulgus ja mööduv isheemiline atakk.

^k Seedetrakti perforatsioon ja fistul hõlmavad järgmisi eelistatavaid termineid: kõhuõõne abstsess, anaalne abstsess, anaalne fistul, fistul, seedetrakti anastomoosi leke, seedetrakti perforatsioon, jämesoole perforatsioon, söögitoru-bronhide fistul ja peritoniit.

^l Proteinuuria hõlmab järgmisi eelistatavaid termineid: valk uriinis, valgu sisaldumine uriinis ja proteinuuria.

^m Sealhulgas äge neerupuudulikkus.

ⁿ Koletsüstiit hõlmab: äge koletsüstiit, koletsüstiit, nakkuslik koletsüstiit.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südamepuudulikkuse juhud (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus aksitiniibiga (N = 359) ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel teatati südamepuudulikkuse juhtudest 1,7%-l aksitiniibi saanud patsientidest, sealhulgas südamepuudulikkus (0,6%), kardiopulmonaalne puudulikkus (0,6%), vasaku vatsakese düsfunktsioon (0,3%) ja parema vatsakese puudulikkus (0,3%). 4. astme südamepuudulikkusega seotud

kõrvaltoimetest teatati 0,6%-l aksitiniibi saanud patsientidest. Surmaga lõppenud südamepuudulikkusest teatati 0,6%-l aksitiniibi saanud patsientidest.

Monoteraapia uuringutes aksitiniibiga (N = 672) ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel teatati südamepuudulikkuse juhtudest (sealhulgas südamepuudulikkus, kongestiivne südamepuudulikkus, kardiopulmonaalne puudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon, vähenenud väljutusfraktsioon ja parema vatsakese puudulikkus) 1,8%-l aksitiniibi saanud patsientidest. 3/4 astme südamepuudulikkuse juhtudest teatati 1,0%-l aksitiniibi saanud patsientidest ja surmaga lõppenud südamepuudulikkuse juhtudest teatati 0,3%-l aksitiniibi saanud patsientidest.

Kilpnäärme talitluse häired (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus teatati aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest hüpotüreoidismi 20,9%-l ja hüpertüreoidismi 1,1%-l. Kilpnääret stimuleeriva hormooni (*Thyroid Stimulating Hormone*, TSH) sisalduse suurenemist teatati kõrvaltoimena 5,3%-l aksitiniibravi saavatest patsientidest. Rutiinsete laboratoorsete hindamiste käigus täheldati, et patsientidel, kellel enne ravi oli TSH < 5 µRÜ/ml, tõusis TSH ravi korral aksitiniibiga 32,2%-l patsientidest kuni ≥ 10 µRÜ/ml.

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines hüpotüreoidismi 24,6%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi. Hüpertüreoidismi esines 1,6%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Venoosse emboolia ja tromboosijuhud (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus teatati 3,9%-l aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest venoosse emboolia ja tromboosi juhtudest, sealhulgas kopsuemboolia (2,2%), silma võrkkesta veeni oklusioon/tromboos (0,6%) ja süvaveenide tromboos (0,6%). Astmega 3/4 venoosset embooliat ja tromboosi teatati 3,1%-l aksitiniibravi saavatest patsientidest. Surmaga lõppenud kopsuembooliast teatati ühel aksitiniibiga ravitud patsiendil (0,3%).

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines venoosse emboolia ja tromboosi juhtusid 2,8%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi. 3. astme venoosse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 0,9%-l patsientidest. 4. astme venoosse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 1,2%-l patsientidest. Surmaga lõppenud venoosse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 0,1%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Arteriaalse emboolia ja tromboosi juhud (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus neerurakk-kartsinoomiga patsientidel esines arteriaalset embooliat ja tromboosi kõrvaltoimena 4,7% aksitiniibiga ravitud patsientidest, sealhulgas müokardiinfarkti (1,4%), mööduvat isheemilist atakki (0,8%) ja ajuinsulti (0,6%). 3,3%-l aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest teatati astmega 3/4 arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtudest. Surmaga lõppenud ägedast müokardiinfarktist ja ajuinsuldist teatati kummaski ühel patsiendil (0,3%). Aksitiniibi monoteraapia uuringutes (N = 850) teatati 5,3%-l aksitiniibravi saavatest patsientidest kõrvaltoimena arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtudest (sealhulgas mööduv isheemiline atakk, müokardiinfarkt ja ajuinsult).

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtusid 2,8%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi. 3. astme arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 1,2%-l patsientidest. 4. astme arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 1,3%-l patsientidest. Surmaga lõppenud arteriaalse emboolia ja tromboosi juhtusid esines 0,3%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Polütsüteemia (vt hemoglobiini- või hematokritisalduse suurenemine lõigus 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus teatati 1,4%-l aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest polütsüteemiast. Rutiinsete laboratoorsete hindamiste käigus tuvastati hemoglobiini tõus üle ULN 9,7%-l aksitiniibravi saanud patsientidel. Neljas kliinilises uuringus teatati 13,6%-l

aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga (N = 537) patsientidest hemoglobiinitaseme tõusust üle ULN.

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines polütsüteemiat 1,5%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Hemorraagia (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus, kuhu ei kaasatud ravimata ajumetastaasidega patsiente, teatati 21,4%-l aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest kõrvaltoimena hemorraagiast. Aksitiniibiga ravitud patsientidel esinesid hemorraagiliste kõrvaltoimetenähtena muu hulgas ninaverejooks (7,8%), hematuuria (3,6%), veriköha (2,5%), rektaalne verejooks (2,2%), igemete veritsemine (1,1%), maoverejooks (0,6%), ajuverejooks (0,3%) ja seedetrakti alaosa verejooks (0,3%). Astmega ≥ 3 hemorraagiat täheldati 3,1%-l aksitiniibiga ravitud patsientidest (sealhulgas ajuverejooks, maoverejooks, verejooks seedetrakti alumises osas ja veriköha). Surmaga lõppenud hemorraagiat teatati ühel aksitiniibiga ravitud patsiendil (0,3%) (maoverejooks). Aksitiniibi monoterapia uuringutes (N = 850) täheldati 3,9%-l aksitiniibiga ravitud patsientidest veriköha, ≥ 3 astme veriköha esines 0,5% patsientidest.

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines hemorraagia juhtusid 25,7%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi. 3. astme hemorraagilisi kõrvaltoimeid esines 3%-l patsientidest. 4. astme hemorraagilisi kõrvaltoimeid esines 1%-l patsientidest ja surmaga lõppenud hemorraagiat esines 0,4%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Seedetrakti perforatsioon ja fistuli moodustumine (vt lõik 4.4)

Kontrolliga kliinilises uuringus täheldati 1,7% aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest kõrvaltoimena seedetrakti perforatsiooni-tüüpi nähte, sealhulgas anaalfistul (0,6%), fistul (0,3%) ja seedetrakti perforatsioon (0,3%). Aksitiniibi monoterapia uuringutes (N = 850) täheldati 1,9%-l patsientidest seedetrakti perforatsiooni-tüüpi nähte ja surmaga lõppenud seedetrakti perforatsiooni täheldati ühel patsiendil (0,1%).

Neerurakk-kartsinoomiga patsientidel läbiviidud aksitiniibi kliiniliste uuringute (N = 672) koondandmete kohaselt esines seedetrakti perforatsiooni ja fistulit 1,9%-l patsientidest, kes kasutasid aksitiniibi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Aksitiniibi üleannustamisele puudub spetsiifiline ravi.

Kontrolliga kliinilises uuringus täheldati aksitiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsientidest ühel pearinglust (aste 1). See patsient sai kogemata 4 päeva jooksul 20 mg annuse kaks korda ööpäevas.

Aksitiniibi annuse kohandamise kliinilises uuringus leiti, et ravimit algannuses 10 mg või 20 mg kaks korda ööpäevas saanud ravialustest esines kõrvaltoimetenähtena hüpertensiooni, hüpertensiooniga seotud krampe ja surmaga lõppevat veriköha.

Üleannustamise kahtluse korral tuleb ravi aksitiniibiga katkestada ja rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajakavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EK01

Toimemehhanism

Aksitiniib on tugev selektiivne vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori retseptorite (VEGFR)-1, VEGFR-2 ja VEGFR-3 türosiinkinaasi inhibiitor. Need retseptorid on seotud patoloogilise angiogeneesiga, tuumori kasvu ja vähi metastaaside arenguga. On näidatud, et aksitiniib pärssib tugevalt VEGF-seotud endoteelirakkude paljunemist ja elulemust. Aksitiniib pärssis VEGFR-2 fosforüülimist siirdatud kasvaja veresoontes, mis ekspresseeris *in vivo* sihtmärki ning põhjustas tuumori arengu pidurdumise, regressiooni ja metastaaside pidurdumise mitmetes kasvajamudelites.

Mõju QTc-intervallile

Randomiseeritud 2-suunalises ristuvast uuringus manustati 35 tervele vabatahtlikule suukaudselt ühekordne annus aksitiniibi (5 mg) koos ketokonasooliga (7 päeva 400 mg) või ilma. Selle uuringu tulemused näitasid, et aksitiniibi plasmasisaldus oli kuni 2 korda suurem kui terapeutiliselt eeldatav 5 mg annuse manustamise järel, kuid see ei kutsunud esile olulist QT-intervalli pikenemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Aksitiniibi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud avatud mitmekeskuselises III faasi uuringus. Kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiga patsiendid (N = 723), kelle haigus oli progresseerunud ravi ajal või pärast ravi lõppu ühe süsteemse ravimiga (sealhulgas sunitiniibi, bevatsizumabi, temsiroliimust või tsütokiini sisaldav raviskeem), randomiseeriti (1:1) aksitiniibi (N = 361) või sorafeniibi (N = 362) rühma. Esmase tulemusnäitaja, progressioonivaba elulemuse (*Progression-free Survival*, PFS) hindamine oli sõltumatu tsentraliseeritud pimemeetodil. Teised tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastuse määr (*Objective Response Rate*, ORR) ja üldine elulemus (*Overall Survival*, OS).

Selles uuringus osalenud patsientidest olid 389 (53,8%) varem saanud ühe sunitiniibipõhise ravikuuri, 251 (34,7%) ühe tsütokiinipõhise ravikuuri (interleukiin-2 või interferoon alfa), 59 (8,2%) ühe bevatsizumabipõhise ravikuuri ja 24 (3,3%) ühe temsiroliimusepõhise ravikuuri. Demograafilised lähteandmed ja haigustunnused olid aksitiniibi- ja sorafeniibirühmade vahel sarnased vanuse, soo, rassi, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoori, geograafilise piirkonna ja eelneva ravi suhtes.

Üldises patsientide populatsioonis ja kahes peamises alarühmas (varasema sunitiniibraviga ja varasema tsütokiinraviga) esines statistiliselt oluline aksitiniibi paremus sorafeniibi ees esmase tulemusnäitaja progressioonivaba elulemuse osas (vt tabel 2 ning joonised 1, 2 ja 3). Mõju tugevus keskmisele progressioonivabale elulemusele oli erinev eelneva raviga alarühmades. Kaks alarühma olid liiga väikesed, et anda usaldusväärsed tulemused (varasem ravi temsiroliimusega või varasem ravi bevatsizumabiga). Statistiliselt olulist erinevust elulemuses ravirühmade vahel üldpopulatsioonis ega alarühmades ei esinenud.

Tabel 2. Tõhususe tulemusnäitajad

Tulemusnäitaja/uuringu-populatsioon	Aksitiniib	Sorafeniib	HR (95% CI)	p-väärtus
Üldine ITT	N=361	N=362		
Mediaan PFS ^{a,b} kuudes (95% CI)	6,8 (6,4, 8,3)	4,7 (4,6, 6,3)	0,67 (0,56, 0,81)	< 0,0001 ^c
Mediaan OS ^d kuudes (95% CI)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (95% CI)	19,4 (15,4, 23,9)	9,4 (6,6, 12,9)	2,06 ^f (1,41, 3,00)	0,0001 ^g
Varasem ravi sunitiniibiga	N=194	N=195		
Mediaan PFS ^{a,b} kuudes (95% CI)	4,8 (4,5, 6,5)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,58, 0,94)	0,0063 ^h
Mediaan OS ^d kuudes (95% CI)	15,2 (12,8, 18,3)	16,5 (13,7, 19,2)	1,00 (0,78, 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (95% CI)	11,3 (7,2, 16,7)	7,7 (4,4, 12,4)	1,48 ^f (0,79, 2,75)	NS
Varasem ravi tsütokiiniga	N=126	N=125		
Mediaan PFS ^{a,b} kuudes (95% CI)	12,0 (10,1, 13,9)	6,6 (6,4, 8,3)	0,52 (0,38, 0,72)	< 0,0001 ^h
Mediaan OS ^d kuudes (95% CI)	29,4 (24,5, NE)	27,8 (23,1, 34,5)	0,81 (0,56, 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (95% CI)	32,5 (24,5, 41,5)	13,6 (8,1, 20,9)	2,39 ^f (1,43...3,99)	0,0002 ⁱ

CI = usaldusintervall, HR = riski suhtarv, *hazard ratio* (aksitiniib/sorafeniib); ITT: ravikavatsuslik populatsioon; NE: ei ole võimalik hinnata; NS: ei ole statistiliselt oluline; ORR: objektiivne ravivastuse määr; OS: üldine elulemus; PFS: progressioonivaba elulemus.

^a Aeg randomiseerimisest kuni progresseerumise või surmani ükskõik mis põhjusel olenevalt sellest, kumb esineb enne. Piirkuupäev: 3. juuni 2011.

^b Hinnatud sõltumatu radioloogi poolt soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) kohaselt.

^c Ühepoolne p-väärtus ravi logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna ECOG staatuse ja varasema ravi alusel.

^d Piirkuupäev: 1. november 2011.

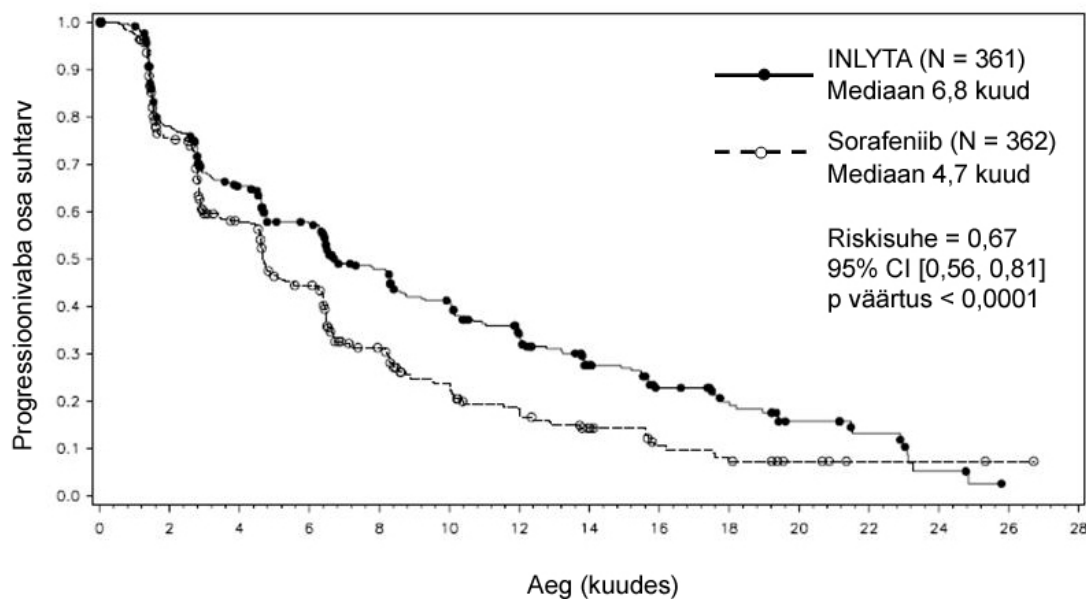
^e Piirkuupäev: 31. august 2010.

^f ORR-i jaoks kasutatakse suhtelist riski. Suhteline risk > 1 näitas suuremat ravivastuse tõenäosust aksitiniibi rühmas; suhteline risk < 1 näitas suuremat ravivastuse tõenäosust sorafeniibi rühmas.

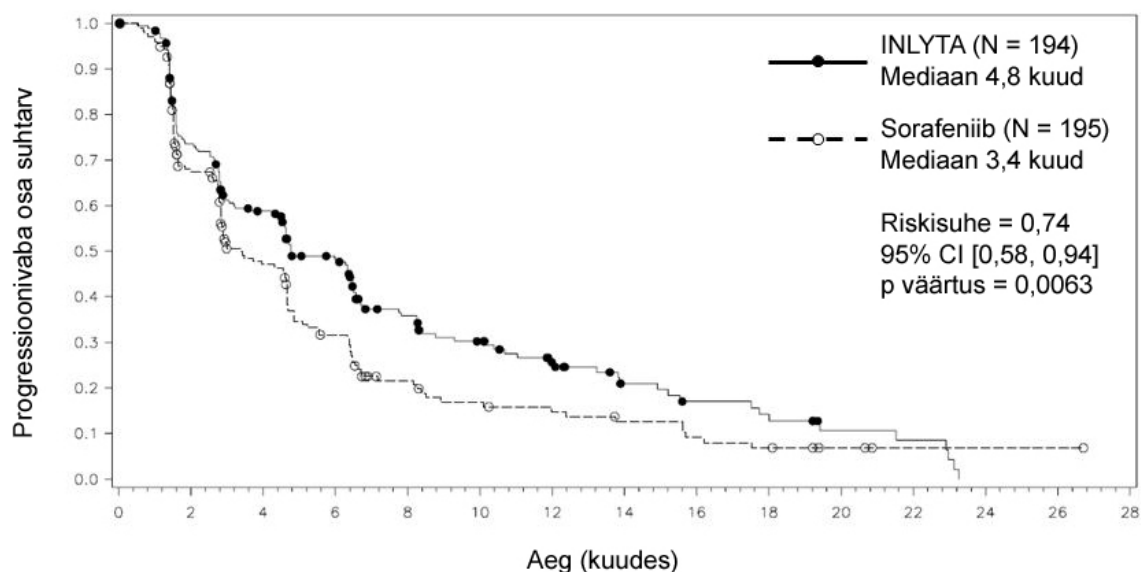
^g Ühepoolne p-väärtus Cochran-Manteli-Haenszeli testist, stratifitseerituna ECOG staatuse ja varasema ravi alusel.

^h Ühepoolne p-väärtus logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna ECOG staatuse alusel.

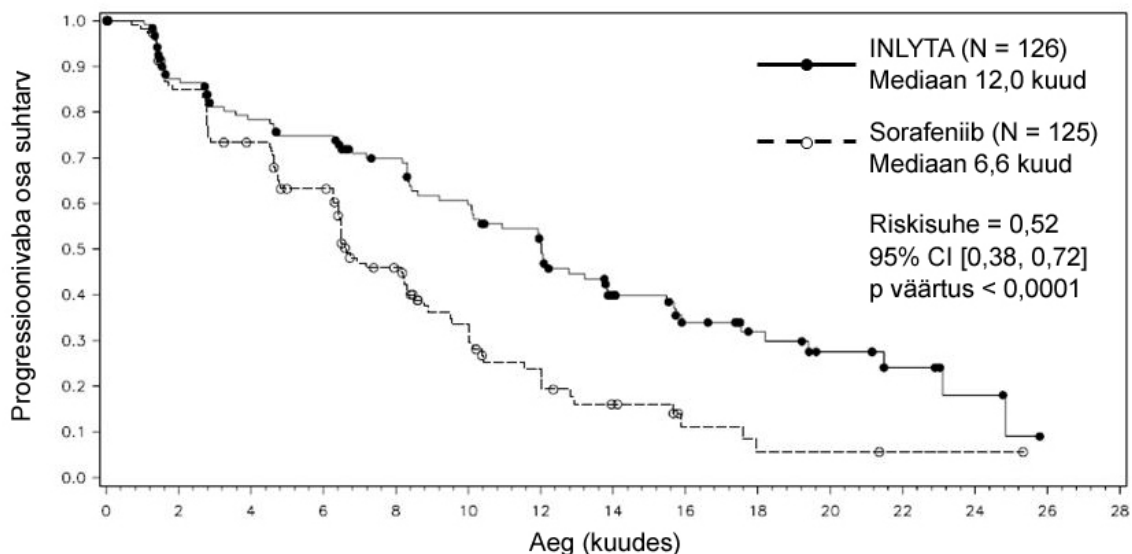
ⁱ Ühepoolne p-väärtus Cochran-Mantel-Haenszeli testist, stratifitseerituna ECOG staatuse alusel.

Joonis 1. Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver üldise populatsiooni sõltumatu hindamise järgi


Joonis 2. Varasema sunitiniibravi alarühma Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver sõltumatu hindamise järgi



Joonis 3. Varasema tsütokiinravi alarühma Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver sõltumatu hindamise järgi



Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada aksitiniibiga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta neeru- või neeruvaagna kartsinoomi (välja arvatud nefroblastoom, nefroblastomatoos, selgerakuline sarkoom, mesoblastiline nefroom ja neeru rabdoidtuumor) puhul (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aksitiniibi suukaudse manustamise järel on keskmine absoluutne biosaadavus 58% võrreldes veenisisesega manustamisega. Aksitiniibi poolestusaeg plasmas on 2,5...6,1 tundi. Aksitiniibi 5 mg

annuse manustamine kaks korda ööpäevas tõi kaasa kahekordse akumuleerumise võrreldes ühekordse annusega. Arvestades aksitiniibi lühikest poolestusaega saavutatakse püsikontsentratsioon 2...3 päevaga algannuse manustamisest.

Imendumine ja jaotumine

Aksitiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 4 tunniga aksitiniibi suukaudse manustamise järel, keskmine T_{max} vahemikus 2,5...4,1 tundi. Aksitiniibi manustamine koos keskmiselt rasvase toiduga tõi kaasa 10% madalama plasmataseme kui tühja kõhuga manustamisel. Manustamine koos suure rasvasisalduse ja kaloririkka toiduga tõi kaasa 19% madalama plasmataseme. Aksitiniibi võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2).

Keskmine C_{max} ja AUC suurenesid proportsionaalselt aksitiniibi annusega vahemikus 5...10 mg. *In vitro* aksitiniibi seondumine inimese plasmavalkudega on > 99% eelistusega albumiiniga ja mõõdukas α_1 -happelise glükoproteiiniga. Täiskõhuga manustamisel 5 mg 2 korda ööpäevas olid geomeetriline keskmine C_{max} ja 24 tunni AUC kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiga patsientidel vastavalt 27,8 ng/ml ja 265 ng/h/ml. Geomeetriline keskmine kliirens ja näiline jaotusruumala vastavalt 38 l/h ja 160 l.

Biotransformatsioon ja eritumine

Aksitiniibi metaboliseeritakse peamiselt maksas CYP3A4/5 ning vähemal määral CYP1A2, CYP2C19 ja UGT1A1 poolt.

5 mg suukaudse aksitiniibi radioaktiivse annuse manustamise järel tuvastati 30...60% radioaktiivsusest roojas ja 23% uriinis. 12% manustatud annusest (muutumatul kujul) oli peamine tuvastatud komponent roojas. Muutumatul kujul aksitiniibi uriinis ei tuvastatud; karboksüülhappe ja sulfoksiidi metaboliidid moodustasid uriinis suurema osa radioaktiivsusest. Plasmas moodustasid peamise radioaktiivse komponendi N-glükuroniidi metaboliidid (50% ringlevast radioaktiivsusest) ning muutumatu aksitiniibi ja sulfoksiidi metaboliidid moodustasid ligikaudu 20% ringlevast radioaktiivsusest.

Sulfoksiidi ja N-glükuroniidi metaboliidid omavad *in vitro* ligikaudu 400 ja 8000 korda väiksemat toimet VEGFR-2 suhtes kui aksitiniib.

Patsientide erirühmad

Eakad, sugu ja rass

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs kaugelearenenud kasvajaga (sealhulgas kaugelearenenud neerurakk-kartsinoom) patsientidel ja tervetel vabatahtlikel näitas, et vanusel, sool, kehakaalul, rassil, neerufunktsioonil, UGT1A1 ega CYP2C19 genotüübil ei ole kliiniliselt olulist mõju.

Lapsed

Aksitiniibi ei ole uuritud alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Maksakahjustus

In vitro ja *in vivo* andmed viitavad, et aksitiniibi metaboliseeritakse peamiselt maksas.

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega oli aksitiniibi plasmakontsentratsioon üksikannuse manustamisel kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A) isikutel sarnane ja mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass B) isikutel ligikaudu kaks korda suurem. Aksitiniibi ei ole uuritud raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) isikutel ja seetõttu ei tohi seda selles patsientide rühmas kasutada (vt lõik 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“).

Neerukahjustus

Aksitiniib ei ole muutumatul kujul uriinis tuvastatav.

Aksitiniibi ei ole neerukahjustusega patsientidel uuritud. Neerurakk-kartsinoomiga patsientide aksitiniibravi kliinilistes uuringutes jäid uuringust välja need patsiendid, kelle seerumi kreatiniinisaldus oli 1,5 korda suurem kui ULN või arvutuslik kreatiniini kliirens <60 ml/min. Populatsiooni farmakokineetilised uuringud näitasid, et aksitiniibi kliirens ei olnud neerukahjustusega patsientidel muutunud ja aksitiniibi annuse kohandamine ei ole vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Peamised toksilisuse asjaolud hiirtel ja koertel 9 kuu korduvannuse manustamise järel olid seotud seedetrakti, vereloome, reproduktiivsüsteemi, skeletisüsteemi ja hammastega, kusjuures täheldatava kahjuliku toimeta annus (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) on ligikaudu samaväärne või väiksem, kui on eeldatav plasmataase (AUC) inimestel soovitusliku kliinilise algannuse korral.

Kartsinogeensus

Aksitiniibiga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud.

Genotoksilisus

Aksitiniibi ei olnud tavapärastes *in vitro* uuringutes mutageenne ega klastogeenne. Märgatav suurenemine polüploidisuses oli täheldatav *in vitro* kontsentratsiooni > 0,22 mikrogrammi/ml juures. Väiketuumaliste polükromaatiliste erütrotsüütide arvu suurenemist *in vivo* täheldati kahjuliku toimeta annuse (NOAEL) puhul, mis ületas 69 korda inimesel eeldatava plasmakontsentratsiooni. Genotoksilisuse leide ei loeta inimestel kasutatavate annuste puhul kliiniliselt olulisteks.

Reproduktsoonitoksilisus

Aksitiniibiga seotud leiud munandites ja munandimanustes hõlmasid muuhulgas organite vähenenud kaalu, atroofiat või degeneratsiooni, suguvõimeliste rakkude vähenemist, hüpospermiat või ebanormaalselt seemnerakkude kuju ning vähenenud spermatooside tihedust ja arvu. Need tulemused olid täheldatavad hiirtel 12-kordse inimesele sobiva annuse juures ja koertel väiksema annuse juures kui inimesele manustatav annus. 57-kordse inimestel kasutatava annuse juures ei esinenud hiirtel toimet paaritumisele ega fertiilsusele. Tulemused emastel loomadel näitasid hilinevat seksuaalset küpsust, vähenenud või puuduvat kollakeha, emaka kaalu vähenemist ja emaka atroofiat inimestele sobivatele annustele lähedaste annuste juures. Vähenenud fertiilsust ja loote elulemust täheldati emastel hiirtel kõikide annuste juures, ka väikseima 10-kordse inimestel kasutatava annuse juures.

Tiined hiired, kellele manustati aksitiniibi inimesele sobivate annustega sarnastes annustes, näitasid suulaelõhe ja skeletimuutuste tekkeriski suurenemist, sealhulgas hilinevat luustumist. Perinataalse ja postnataalse arengutoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Toksilisus noorloomadel

Kui hiirtele ja koertele manustati ligikaudu 6-kordne inimestel kasutatav aksitiniibi annus vähemalt 1 kuu jooksul, täheldati pöördumat kasvu- ja arenguhäireid. Osaliselt pöördumat hambakaariest täheldati nendel hiirtel, kellele manustati rohkem kui 1 kuu jooksul inimestele eeldatavalt sobiva annusega sarnast annust. Noorloomadel ei ole teisi lastel tekkida võivaid toksilisi toimeid uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos 2910 (15 mPa·s)

Titaandioksiid (E171)

Laktoosmonohüdraat

Triatsetiin (E1518)

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Inlyta 1 mg õhukese polümeerikattega tablett

Alumiinium/alumiiniumblister, milles on 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE pudel silikageelist kuivatusaine ja polüpropüleenist korgiga, sisaldab 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Inlyta 3 mg õhukese polümeerikattega tablett

Alumiinium/alumiiniumblister, milles on 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE pudel silikageelist kuivatusaine ja polüpropüleenist korgiga, sisaldab 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Inlyta 5 mg õhukese polümeerikattega tablett

Alumiinium/alumiiniumblister, milles on 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE pudel silikageelist kuivatusaine ja polüpropüleenist korgiga, sisaldab 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Inlyta 7 mg õhukese polümeerikattega tablett

Alumiinium/alumiiniumblister, milles on 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE pudel silikageelist kuivatusaine ja polüpropüleenist korgiga, sisaldab 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Inlyta 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/12/777/001

EU/1/12/777/002

EU/1/12/777/003

Inlyta 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/12/777/007

EU/1/12/777/008

EU/1/12/777/009

Inlyta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/12/777/004

EU/1/12/777/005

EU/1/12/777/006

Inlyta 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/12/777/010

EU/1/12/777/011

EU/1/12/777/012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. september 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. mai 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inlyta 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aksitiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg aksitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti
56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

inlyta 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Inlyta 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aksitiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg aksitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

180 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/12/777/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

inlyta 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inlyta 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aksitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Inlyta 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aksitiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg aksitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti
56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

inlyta 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Inlyta 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aksitiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg aksitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/12/777/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

inlyta 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inlyta 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aksitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Inlyta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aksitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg aksitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti
56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

inlyta 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Inlyta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aksitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg aksitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/12/777/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

inlyta 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inlyta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aksitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Inlyta 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aksitiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7 mg aksitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti
56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

inlyta 7 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Inlyta 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aksitiniib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7 mg aksitiniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/12/777/012

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

inlyta 7 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inlyta 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aksitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Inlyta 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Inlyta 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Inlyta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Inlyta 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid
aksitiniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Inlyta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Inlyta võtmist
3. Kuidas Inlytat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Inlytat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Inlyta ja milleks seda kasutatakse

Inlyta sisaldab toimeainena aksitiniibi. Aksitiniib vähendab kasvaja verevarustust ja aeglustab tuumori arengut.

Inlyta on näidustatud kaugelearenenud neeruvähi (kaugelearenenud neerurakk-kartsinoom) raviks täiskasvanutel, kui teised ravimid (sunitiniib või tsütokiin) enam ei takista kasvaja arengut.

Kui teil tekib küsimusi selle ravimi toime või selle ravimi määramise kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Inlyta võtmist

Inlytat ei tohi võtta

Kui olete aksitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et te võite olla allergiline, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Inlyta võtmist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- **Kui teil on kõrge vererõhk.**
Inlyta võib tõsta teie vererõhku. On oluline, et teie vererõhku kontrollitakse enne selle ravimi võtmist ja korrapäraselt ravi ajal. Kui teil on kõrge vererõhk (hüpertensioon), võidakse teile määrata vererõhku alandavaid ravimeid. Teie arst peab olema enne ja ravi ajal Inlytaga veendunud, et teie vererõhk on kontrolli all.
- **Kui teil on kilpnäärme probleemid.**
Inlyta võib põhjustada kilpnäärme probleeme. Rääkige oma arstile, kui te väsite kiiremini, olete rohkem külmakartlikum kui teised inimesed või kui teie hääl muutub selle ravimi võtmise ajal

madalamaks. On oluline, et teie kilpnäärmefunktsioone kontrollitakse enne Inlyta võtmist ja korrapäraselt ravi ajal. Kui teie kilpnääre ei tooda enne ravi või ravi ajal selle ravimiga piisavalt kilpnäärme hormone, tuleb teile määrata hormoonasendusravi.

- **Kui teil on hiljuti esinenud probleeme verehüüvetega veenides ja arterites (veresoonte liigid), sealhulgas insult, südamelihaseinfarkt, emboolia või tromboos.**
Otsige erakorralist abi ja rääkige oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal selle ravimiga sellised sümptomid nagu valu või rõhumistunne rinnus, valu kätes, kaelas või lõuas, õhupuudus, ühe kehapoole tuimus või nõrkus, raskused rääkimisel, peavalu, nägemise muutused või peapööritus.
- **Kui teil esineb veritsusprobleeme.**
Inlyta võib suurendada verejooksu tõenäosust. Teatage oma arstile, kui teil esineb veritsust, verikõha või verirõga ajal, kui teid ravitakse selle ravimiga.
- **Kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresoone sein laienemine ja nõrgenemine) või veresoone sein rebend.**
- **Kui teil ravi ajal selle ravimiga tekib tugev kõhuvalu või selline kõhuvalu, mis ei möödu.**
Inlyta võib suurendada maos või sooles augu või fistuli (ebanormaalne torusarnane läbipääs ühest kehaõõnest teise või nahas) tekkimise ohtu.
Rääkige oma arstile, kui ravi ajal selle ravimiga tekib teil tugev kõhuvalu.
- **Kui teile tehakse operatsiooni või kui teil on paranemata haav.**
Arst peab ravi Inlytaga katkestama vähemalt 24 tundi enne operatsiooni, sest see võib mõjutada haava paranemist. Ravi selle ravimiga tuleb alustada uuesti siis, kui haav on piisavalt paranenud.
- **Kui ravi ajal selle ravimiga tekivad teil sellised sümptomid nagu peavalu, segasus, krambihood või muutused nägemises koos vererõhu tõusuga või ilma.**
Otsige kohe erakorralist abi ja rääkige oma arstiga. See võib olla harva esinev neuroloogiline kõrvaltoime - pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom.
- **Kui teil on maksaprobleemid.**
Teie arst peab tegema maksafunktsioonide kontrollimiseks vereanalüüse enne ravi ja ravi ajal Inlytaga.
- **Kui ravi ajal selle ravimiga tekivad teil sellised sümptomid nagu ülemäärane väsimus, kõhu, jalgade või pahklude paistetused, õhupuudus või täitunud kaelaveenid.**
Inlyta võib suurendada südamepuudulikkuse juhtude tekkeriski. Teie arst peab südamepuudulikkuse nähtusid või sümptomeid aksitiniibravi kestel perioodiliselt jälgima.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Inlytat ei soovitata alla 18-aastastele. Seda ravimit ei ole lastel ja noorukitel uuritud.

Muud ravimid ja Inlyta

Mõned ravimid võivad Inlytat mõjutada või vastupidi. Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas käsimüügiravimid, vitamiinid ja taimsed preparaadid. Selles infolehes loetletud ravimid ei pruugi olla ainsad, mis võivad Inlytaga koostoimet omada.

Järgnevad ravimid võivad suurendada Inlyta kõrvaltoimete esinemist:

- ketokonasool või itrakonasool, kasutatakse seennakkuste raviks;

- klaritromütsiin, erütromütsiin või telitromütsiin – antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks;
- atasanaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir või sakvinaviir, kasutatakse HIV nakkuse/AIDSi raviks;
- nefasodoon, kasutatakse depressiooni raviks.

Järgnevad ravimid võivad vähendada Inlyta efektiivsust:

- rifampitsiin, rifabutiin või rifapentiin, kasutatakse tuberkuloosi raviks;
- deksametasoon – steroidne ravim, mida määratakse erinevate seisundite, sealhulgas tõsise haigestumise raviks;
- fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal – antiepileptikumid, mida kasutatakse krampide ja krambihooegade peatamiseks;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) – taimne ravim depressiooni raviks.

Inlyta ravi ajal **ei tohi** neid ravimeid võtta. Kui te võtate neist mõnda, rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Teie arst võib muuta nende ravimite või Inlyta annust või määrata teile mõne teise ravimi.

Inlyta võib suurendada astma või teiste kopsuhaiguste raviks kasutatava teofüllüüni kõrvaltoimete esinemist.

Inlyta koos toidu ja joogiga

Ärge võtke seda ravimit koos greibi või greibimahlaga, sest võib suureneda kõrvaltoimete oht.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Inlyta võib kahjustada sündimata last või rinnaga toidetavat imikut.
- Ärge kasutage seda ravimit raseduse ajal. Rääkige oma arstile, kui te olete rase või kavatsete rasestuda.
- Kasutage ravi ajal Inlytaga ja kuni 1 nädal pärast viimase annuse võtmist usaldusväärset rasestumisvastast vahendit.
- Ärge imetage Inlyta ravi ajal last. Kui te toidate last rinnaga, võib teie arst keelata imetamise või soovitada lõpetada ravi Inlytaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib ravi ajal Inlytaga pearinglus ja/või tunnete väsimust, olge autojuhtimisel või masinatega töötamisel ettevaatlik.

Inlyta sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Inlyta sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Inlytat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on 5 mg kaks korda ööpäevas. Teie arst võib hiljem annust suurendada või vähendada selle järgi, kuidas te talute ravi Inlytaga.

Neelake tabletid tervelt koos veega, toidust sõltumatult. Võtke Inlyta annuseid ligikaudu 12-tunniste vahedega.

Kui te võtate Inlytat rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju tablette või suurema annuse kui vaja, võtke ühendust oma arstiga. Võimaluse korral näidake arstile pakendit või seda infolehte. Te võite vajada meditsiinilist jälgimist.

Kui te unustate Inlytat võtta

Võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate Inlyta võtmise ajal

Kui te oksendate, ärge võtke lisaannust. Järgmine määratud annus tuleb võtta tavapärasel ajal.

Kui te lõpetate Inlyta võtmise

Kui te ei saa seda ravimit võtta, nagu arst teile määras, või kui te arvate, et te ei vaja seda enam, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest (vt ka lõik 2 „Mida on vaja teada enne Inlyta võtmist”).

- **Südamepuudulikkuse juhud.** Teatage oma arstile, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu ülemäärane väsimus, kõhu, jalgade või pahklude paistetus, õhupuudus või täitunud kaelaveenid.
- **Verehüübed veenides ja arterites (veresoonte liigid), sealhulgas insult, südamelihaseinfarkt, emboolia või tromboos.** Otsige erakorralist abi ja rääkige oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal selle ravimiga sellised sümptomid nagu valu või rõhumistunne rinnus, valu kätes, seljas, kaelas või lõuas, õhupuudus, ühe kehapoole tuimus või nõrkus, raskused rääkimisel, peavalu, nägemise muutused või pearinglus.
- **Veritsus.** Teatage viivitamata oma arstile, kui teil esineb Inlyta-ravi ajal mõni neist sümptomitest või raske veritsusprobleem: must tõrvjas roe, veriköha või verirõga või vaimse seisundi muutus.
- **Auk maos või sooles või fistul (ebanormaalne torusarnane läbipääs ühest kehaõõnest teise või nahas).** Rääkige oma arstile, kui teil on tõsine kõhuvalu.
- **Tõsine vererõhu tõus (hüpertensiivne kriis).** Rääkige oma arstile, kui teil on väga kõrge vererõhk, tõsine pea- või rinnavalgu.

- **Pöörduv ajuturse (pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom).** Otsige erakorralist abi ja rääkige oma arstile, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu peavalu, segasus, krambihood või muutused nägemises, millega võib kaasneda kõrge vererõhk.

Muud Inlyta kõrvaltoimed võivad olla:

Väga sage: (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- kõrge vererõhk või vererõhu tõus;
- kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, seedehäired, suu, keele või kõri valulikkus, kõhukinnisus;
- õhupuudus, kõha, hääle kähedus;
- energiapuudus, nõrkus- või väsimustunne;
- väheaktiivne kilpnääre (võib kajastuda teie vereanalüüsides);
- punetus ja paistetus peopesadel ja jalataldadel (käte-jala sündroom), nahalööve, nahakuivus;
- liigesevalu, valu kätes või jalgades;
- söögiisu kaotus;
- valk uriinis (võib kajastuda teie uriiniproovis);
- kehakaalu vähenemine;
- peavalu, maitsetundlikkuse muutus või kadumine.

Sage: (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- dehüdratsioon (kehavedelike kadu);
- neerupuudulikkus;
- kõhupuhitus (gaasid kõhus), hemorroidid, igemete veritsus, päraku veritsus, põletus- või kõrvetustunne suus;
- kilpnäärme ületalitlus (võib kajastuda teie vereanalüüsides);
- kurgu- või ninavalu ja kurgu ärritus;
- lihasevalu;
- ninaverejooks;
- naha sügelemine, -punetus, juustekadu;
- helin/hääl kõrvus (*tinnitus*);
- vere punaliblede arvu vähenemine (võib kajastuda teie vereanalüüsides);
- trombotsüütide (hüübida aitavate rakkude) arvu vähenemine (võib kajastuda teie vereanalüüsides);
- vere punaliblede esinemine uriinis (võib kajastuda teie uriiniproovis);
- muutused erinevate vere kemikaalide/ensüümide tasemetes (võivad kajastuda teie vereanalüüsides);
- vere punaliblede arvu suurenemine (võib kajastuda teie vereanalüüsides);
- kõhu, jalgade või pahklude paistetus, täitunud kaelaveenid, ülemäärane väsimus, õhupuudus (südamepuudulikkuse nähud);
- fistul (ebanormaalne torusarnane läbipääs ühest kehaõõnest teise või nahale);
- pearinglus;
- sapipõiepõletik.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- vere valgeliblede arvu vähenemine (võib kajastuda teie vereanalüüsides).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Veresoone seinade laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneürüsmid ja arteridisseksioonid).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise

teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Inlytat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast “EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Inlyta sisaldab

- Toimeaine on aksitiniib. Inlyta õhukese polümeerikattega tabletid on erinevate tugevustega.
Inlyta 1 mg: üks tablett sisaldab 1 mg aksitiniibi.
Inlyta 3 mg: üks tablett sisaldab 3 mg aksitiniibi.
Inlyta 5 mg: üks tablett sisaldab 5 mg aksitiniibi.
Inlyta 7 mg: üks tablett sisaldab 7 mg aksitiniibi.
- Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, hüpromelloos 2910 (15 mPa·s), titaandioksiid (E171), triatsetiin (E1518), punane raudoksiid (E172) (vt lõik 2 „Inlyta sisaldab laktoosi“).

Kuidas Inlyta välja näeb ja pakendi sisu

Inlyta 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punased ovaalsed ja pime trükiga “Pfizer” ühel ja “1 XNB” teisel küljel. 1 mg Inlyta on saadaval 180 tabletiga pudelis ja 14 tabletiga blisterribades. Igas blisterpakendis on 28 või 56 tabletti.

Inlyta 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punased ümmargused ja pime trükiga “Pfizer” ühel ja “3 XNB” teisel küljel. 3 mg Inlyta on saadaval 60 tabletiga pudelis ja 14 tabletiga blisterribades. Igas blisterpakendis on 28 või 56 tabletti.

Inlyta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punased kolmnurksed ja pime trükiga “Pfizer” ühel ja “5 XNB” teisel küljel. 5 mg Inlyta on saadaval 60 tabletiga pudelis ja 14 tabletiga blisterribades. Igas blisterpakendis on 28 või 56 tabletti.

Inlyta 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punased rombikujulised ja pime trükiga “Pfizer” ühel ja “7 XNB” teisel küljel. 7 mg Inlyta on saadaval 60 tabletiga pudelis ja 14 tabletiga blisterribades. Igas blisterpakendis on 28 või 56 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 5 251 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, 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)800 63 34 636

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Österreich

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

España

Pfizer, S.L.
Tel: +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

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +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 22817690

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 AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.