

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Inlyta 1 mg filmom obložene tablete  
Inlyta 3 mg filmom obložene tablete  
Inlyta 5 mg filmom obložene tablete  
Inlyta 7 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Inlyta 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg aksitiniba.

### Inlyta 3 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg aksitiniba.

### Inlyta 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg aksitiniba.

### Inlyta 7 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7 mg aksitiniba.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

#### *Inlyta 1 mg filmom obložene tablete*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 33,6 mg laktoze hidrata.

#### *Inlyta 3 mg filmom obložene tablete*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 35,3 mg laktoze hidrata.

#### *Inlyta 5 mg filmom obložene tablete*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 58,8 mg laktoze hidrata.

#### *Inlyta 7 mg filmom obložene tablete*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 82,3 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

### Inlyta 1 mg filmom obložene tablete

Crvena, ovalna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom “Pfizer” na jednoj i “1 XNB” na drugoj strani

### Inlyta 3 mg filmom obložene tablete

Crvena, okrugla, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom “Pfizer” na jednoj i “3 XNB” na drugoj strani

### Inlyta 5 mg filmom obložene tablete

Crvena, trokutasta, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom “Pfizer” na jednoj i “5 XNB” na drugoj strani

### Inlyta 7 mg filmom obložene tablete

Crvena, romboidna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj i "7 XNB" na drugoj strani

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Inlyta je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica (engl. *renal cell carcinoma*, RCC) nakon prethodnog neuspješnog liječenja sunitinibom ili citokinom.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Terapiju lijekom Inlyta mora provoditi liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

#### Doziranje

Preporučena doza aksitiniba je 5 mg dvaput na dan.

Terapiju treba nastaviti sve dok se ne primijeti klinička korist ili dok ne nastupi neprihvatljiva toksičnost koja se ne može umanjiti popratnim lijekovima ili prilagođavanjem doze.

Ako bolesnik povrati ili propusti dozu lijeka, ne smije uzeti dodatnu dozu. Treba uzeti sljedeću propisanu dozu u uobičajeno vrijeme.

#### Prilagodbe doze

Preporučuje se povećanje ili smanjenje doze na temelju individualne sigurnosti i podnošljivosti.

Bolesnicima koji podnose početnu dozu aksitiniba od 5 mg dvaput na dan bez nuspojava stupnja > 2 (tj. bez teških nuspojava prema zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave [engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE], verzija 3.0) tijekom dva uzastopna tjedna, doza se može povećati na 7 mg dvaput na dan ako im krvni tlak nije > 150/90 mmHg ili se ne liječe antihipertenzivima. Nakon toga se, prema istim kriterijima, bolesnicima koji podnose dozu aksitiniba od 7 mg dvaput na dan doza može povećati do najviše 10 mg dvaput na dan.

Zbrinjavanje nekih nuspojava može zahtijevati privremen ili trajan prekid primjene i/ili smanjenje doze aksitiniba (vidjeti dio 4.4). Kada je potrebno smanjenje doze, doza aksitiniba se može smanjiti na 3 mg dvaput na dan te zatim na 2 mg dvaput na dan.

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob, rasu, spol ili tjelesnu težinu bolesnika.

#### *Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4/5*

Istodobna primjena aksitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4/5 može povećati koncentracije aksitiniba u plazmi (vidjeti dio 4.5). Preporučuje se odabrati drugi popratni lijek koji nema ili ima neznatan potencijal za inhibiciju CYP3A4/5.

Iako nije ispitivana prilagodba doze aksitiniba u bolesnika koji primaju snažne inhibitore CYP3A4/5, ako se mora istodobno primijeniti snažan inhibitor CYP3A4/5, preporučuje se smanjiti dozu aksitiniba na približno polovicu (npr. početnu dozu treba smanjiti s 5 mg dvaput na dan na 2 mg dvaput na dan). Zbrinjavanje nekih nuspojava može zahtijevati privremen ili trajan prekid primjene aksitiniba (vidjeti dio 4.4). Prekine li se istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A4/5, treba razmotriti povratak na dozu aksitiniba koja se primjenjivala prije uvođenja tog snažnog inhibitora (vidjeti dio 4.5).

#### *Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A4/5*

Istodobna primjena aksitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4/5 može smanjiti koncentracije aksitiniba u plazmi (vidjeti dio 4.5). Preporučuje se odabrati drugi popratni lijek koji nema ili ima neznatan potencijal za indukciju CYP3A4/5.

Iako nije ispitivana prilagodba doze aksitiniba u bolesnika koji primaju snažne induktore CYP3A4/5, ako se mora istodobno primijeniti snažan induktor CYP3A4/5, preporučuje se postupno povećavati dozu aksitiniba. Zabilježeno je da maksimalna indukcija nastupa u roku od tjedan dana terapije visokom dozom jakih induktora CYP3A4/5. Ako se doza aksitiniba poveća, bolesnika treba pomno nadzirati zbog moguće toksičnosti. Zbrinjavanje nekih nuspojava može zahtijevati privremen ili trajan prekid primjene i/ili smanjenje doze aksitiniba (vidjeti dio 4.4). Prekine li se istodobna primjena snažnog induktora CYP3A4/5, dozu aksitiniba treba odmah vratiti na onu koja se primjenjivala prije uvođenja tog snažnog induktora (vidjeti dio 4.5).

### Posebne populacije

#### *Starije osobe (≥ 65 godina)*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2). Nema nikakvih podataka o terapiji aksitinibom u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min.

#### *Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu kada se aksitinib primjenjuje u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A). Preporučuje se sniženje doze aksitiniba kada se primjenjuje u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) (npr. početnu dozu treba smanjiti s 5 mg dvaput na dan na 2 mg dvaput na dan). Aksitinib nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) i ne smije se primjenjivati u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Inlyta u djece i adolescenata < 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Aksitinib je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete treba uzimati peroralno dvaput na dan u razmaku od približno 12 sati, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Treba ih progutati cijele uz čašu vode.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aksitinib ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Prije početka te povremeno tijekom terapije aksitinibom treba nadzirati određene sigurnosne rizike koji su opisani u nastavku.

### Događaji zatajenja srca

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om prijavljeni su događaji zatajenja srca (uključujući zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kardiopulmonalno zatajenje, poremećaj funkcije lijeve klijetke, smanjenje ejekcijske frakcije i zatajenje desne klijetke) (vidjeti dio 4.8).

Znakove ili simptome zatajenja srca mora se povremeno pratiti tijekom terapije aksitinibom. Zbrinjavanje događaja zatajenja srca može zahtijevati privremen ili trajan prekid primjene i/ili smanjenje doze aksitiniba.

### Hipertenzija

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om hipertenzija je prijavljena vrlo često (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom kliničkom ispitivanju medijan vremena nastupa hipertenzije (sistolički krvni tlak > 150 mmHg ili dijastolički krvni tlak > 100 mmHg) bio je u prvih mjesec dana od početka terapije aksitinibom, a povišenje krvnog tlaka uočeno je već 4 dana nakon početka terapije.

Krvni tlak treba biti dobro reguliran prije uvođenja terapije aksitinibom. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće hipertenzije i prema potrebi liječiti standardnom antihipertenzivnom terapijom. U slučaju održanja hipertenzije unatoč primjeni antihipertenziva treba smanjiti dozu aksitiniba. U bolesnika u kojih se razvije teška hipertenzija treba privremeno prekinuti primjenu aksitiniba i ponovno ga uvesti u nižoj dozi kad bolesnik postane normotenzivan. Kod privremenog prekida terapije aksitinibom bolesnike koji uzimaju antihipertenzive treba nadzirati zbog moguće hipotenzije (vidjeti dio 4.2).

U slučaju teške ili perzistentne arterijske hipertenzije i simptoma koji upućuju na sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (vidjeti u daljnjem tekstu) treba razmotriti dijagnostičko snimanje mozga magnetskom rezonancijom.

#### Poremećaj funkcije štitnjače

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om prijavljeni su hipotireoza i, u manjoj mjeri, hipertireoza (vidjeti dio 4.8).

Treba kontrolirati funkciju štitnjače prije početka i povremeno tijekom terapije aksitinibom. Hipotireozu odnosno hipertireozu treba liječiti sukladno standardnoj medicinskoj praksi kako bi se održala eutireoza.

#### Arterijski embolijski i trombotski događaji

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljeni su arterijski embolijski i trombotski događaji (uključujući prolaznu ishemijsku ataku, infarkt miokarda, cerebrovaskularni incident i okluziju mrežnične arterije) (vidjeti dio 4.8).

Aksitinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su pod rizikom za te događaje ili ih imaju u anamnezi. Aksitinib nije ispitivan u bolesnika koji su u prethodnih 12 mjeseci imali neki arterijski embolijski ili trombotski događaj.

#### Venski embolijski i trombotski događaji

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljeni su venski embolijski i trombotski događaji (uključujući plućnu emboliju, duboku vensku trombozu i okluziju/trombozu mrežnične vene) (vidjeti dio 4.8).

Aksitinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su pod rizikom za te događaje ili ih imaju u anamnezi. Aksitinib nije ispitivan u bolesnika koji su u prethodnih 6 mjeseci imali neki venski embolijski ili trombotski događaj.

#### Povišene razine hemoglobina i hematokrita

Tijekom terapije aksitinibom može doći do povišenja razine hemoglobina ili hematokrita, što upućuje na povećanu masu crvenih krvnih stanica (vidjeti dio 4.8, policitemija). Povećanje mase crvenih krvnih stanica može povećati rizik od embolijskih i trombotskih događaja.

Treba kontrolirati razinu hemoglobina i hematokrita prije početka i povremeno tijekom terapije aksitinibom. Ako se hemoglobin ili hematokrit povise iznad normalne razine, bolesnika treba liječiti sukladno standardnoj medicinskoj praksi kako bi se vrijednosti hemoglobina odnosno hematokrita snizile na prihvatljivu razinu.

#### Krvarenje

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljena su krvarenja (vidjeti dio 4.8).

Aksitinib nije ispitivan u bolesnika sa znakovima neliječenih metastaza u mozgu ili nedavnog aktivnog gastrointestinalnog krvarenja te se ne smije primjenjivati u tih bolesnika. Ako bilo kakvo krvarenje zahtijeva liječničku intervenciju, treba privremeno prekinuti primjenu aksitiniba.

#### Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije primjene lijeka Inlyta potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s faktorima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

#### Gastrointestinalne perforacije i stvaranje fistula

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljene su gastrointestinalne perforacije i fistule (vidjeti dio 4.8).

Tijekom terapije aksitinibom treba povremeno kontrolirati prisutnost eventualnih simptoma gastrointestinalne perforacije ili fistule.

#### Otežano cijeljenje rana

Nisu provedena formalna ispitivanja utjecaja aksitiniba na cijeljenje rana.

Terapiju aksitinibom treba prekinuti najmanje 24 sata prije predviđenog operativnog zahvata. Odluku o nastavku terapije aksitinibom nakon operacije treba temeljiti na kliničkoj prosudbi odgovarajućeg cijeljenja rane.

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljeni su slučajevi PRES-a (vidjeti dio 4.8).

PRES je neurološki poremećaj koji se može očitovati glavoboljom, napadajima, letargijom, konfuzijom, sljepoćom i drugim vidnim i neurološkim smetnjama. Može biti prisutna blaga do teška hipertenzija. Za potvrdu dijagnoze PRES-a potrebno je snimanje magnetskom rezonancijom. U bolesnika sa znakovima ili simptomima PRES-a treba privremeno prekinuti ili trajno obustaviti terapiju aksitinibom. Nije poznata sigurnost ponovnog uvođenja aksitiniba u bolesnika koji su prethodno imali PRES.

#### Proteinurija

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba prijavljena je proteinurija, uključujući i onu stupnja 3 i 4 (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se kontrola zbog moguće proteinurije prije početka i povremeno tijekom terapije aksitinibom. U bolesnika u kojih se razvije umjerena do teška proteinurija treba smanjiti dozu ili privremeno prekinuti terapiju aksitinibom (vidjeti dio 4.2). Liječenje aksitinibom potrebno je prekinuti ako u bolesnika dođe do nastanka nefrotskog sindroma.

#### Nuspojave povezane s funkcijom jetre

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om prijavljene su jetrene nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave povezane s funkcijom jetre uključuju povišene razine alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i bilirubina u krvi (vidjeti dio 4.8). Nisu opažena istodobna povišenja ALT-a (> 3 puta iznad gornje granice normale [GGN]) i bilirubina (> 2 puta iznad GGN).

U kliničkom ispitivanju za utvrđivanje doze, istodobno povišenje ALT-a (12 puta iznad GGN) i bilirubina (2,3 puta iznad GGN), što se smatra hepatotoksičnošću izazvanom lijekovima, opaženo je u jednog bolesnika koji je primao aksitinib u početnoj dozi od 20 mg dvaput na dan (4 puta više od preporučene početne doze).

Treba kontrolirati rezultate testova funkcije jetre prije početka i povremeno tijekom terapije aksitinibom.

### Oštećenje jetre

U kliničkim ispitivanjima aksitiniba sistemska izloženost aksitinibu u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) bila je približno dvaput veća nego u ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Preporučuje se smanjiti dozu kad se aksitinib primjenjuje u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) (vidjeti dio 4.2).

Aksitinib nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) i ne smije se primjenjivati u toj populaciji.

### Starije osobe ( $\geq 65$ godina) i rasa

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om, 34% bolesnika liječenih aksitinibom bilo je u dobi od  $\geq 65$  godina. Većina bolesnika bili su bijelci (77%) ili azijati (21%). Iako se ne može isključiti veća osjetljivost za razvoj neželjenih reakcija u nekih starijih bolesnika i bolesnika azijskog podrijetla, ukupno gledajući, nema velikih razlika u sigurnosti i djelotvornosti aksitiniba između bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina i mlađih, kao ni između bijelaca i bolesnika drugih rasa.

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob ili rasu bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### Pomoćne tvari

#### Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, ukupnim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po filmom obloženoj tableti tj zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Podaci dobiveni *in vitro* pokazuju da se aksitinib metabolizira prvenstveno putem CYP3A4/5 te u manjoj mjeri putem CYP1A2, CYP2C19 i uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1.

### Inhibitori CYP3A4/5

Ketokonazol, snažan inhibitor CYP3A4/5, primijenjen zdravim dobrovoljcima u dozi od 400 mg jedanput na dan tijekom 7 dana, povećao je prosječno područje ispod krivulje (AUC) 2 puta, a  $C_{max}$  1,5 puta nakon jedne doze aksitiniba od 5 mg. Istodobna primjena aksitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4/5 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, klaritromicinom, eritromicinom, atazanavirom, indinavirom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonavirom, sakvinavirom i telitromicinom) može povećati koncentracije aksitiniba u plazmi. I grejp može povećati koncentracije aksitiniba u plazmi. Preporučuje se odabrati popratni lijek koji nema ili ima neznatan potencijal za inhibiciju CYP3A4/5. Mora li se istodobno primijeniti snažan inhibitor CYP3A4/5, preporučuje se prilagoditi dozu aksitiniba (vidjeti dio 4.2).

### Inhibitori CYP1A2 i CYP2C19

CYP1A2 i CYP2C19 predstavljaju manje ( $< 10\%$ ) putove metabolizma aksitiniba. Nije ispitan utjecaj snažnih inhibitora tih izoenzima na farmakokinetiku aksitiniba. U bolesnika koji uzimaju snažne inhibitore tih izoenzima potreban je oprez zbog opasnosti od povećanja koncentracija aksitiniba u plazmi.

### Induktori CYP3A4/5

Rifampicin, snažan induktor CYP3A4/5, primijenjen zdravim dobrovoljcima u dozi od 600 mg jedanput na dan tijekom 9 dana, smanjio je prosječan AUC aksitiniba nakon jedne doze od 5 mg za 79%, a  $C_{max}$  za 71%.

Istodobna primjena aksitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4/5 (npr. rifampicinom, deksametazonom, fenitoinom, karbamazepinom, rifabutinom, rifapentinom, fenobarbitalom i *Hypericum perforatum* [gospinom travom]) može smanjiti koncentracije aksitiniba u plazmi. Preporučuje se odabrati popratni lijek koji nema ili ima neznatan potencijal za indukciju CYP3A4/5. Mora li se istodobno primijeniti snažan induktor CYP3A4/5, preporučuje se prilagoditi dozu aksitiniba (vidjeti dio 4.2).

#### In vitro ispitivanja inhibicije i indukcije CYP i UGT

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da u terapijskim koncentracijama u plazmi aksitinib ne inhibira CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ni UGT1A1.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da aksitinib može inhibirati CYP1A2. Stoga istodobna primjena aksitiniba sa supstratima CYP1A2 može rezultirati povećanjem plazmatskih koncentracija supstrata CYP1A2 (npr. teofilina).

Ispitivanja *in vitro* pokazala su i da aksitinib može inhibirati CYP2C8. Ipak, istodobna primjena aksitiniba s paklitakselom, poznatim supstratom CYP2C8, nije izazvala povećanje plazmatskih koncentracija paklitaksela u bolesnika s uznapredovalim rakom, što upućuje na izostanak inhibicije CYP2C8 u kliničkim uvjetima.

Ispitivanja *in vitro* na ljudskim hepatocitima također su pokazala da aksitinib ne inducira CYP1A1, CYP1A2 i CYP3A4/5. Stoga se ne očekuje da će istodobna primjena aksitiniba smanjiti plazmatske koncentracije supstrata CYP1A1, CYP1A2 i CYP3A4/5 *in vivo*.

#### In vitro ispitivanja s P-glikoproteinom

Ispitivanja *in vitro* ukazala su na to da aksitinib inhibira P-glikoprotein. Ipak, ne očekuje se da će aksitinib inhibirati P-glikoprotein pri terapijskim koncentracijama u plazmi. Stoga se ne očekuje da će istodobna primjena aksitiniba povećati plazmatske koncentracije digoksina ili drugih supstrata P-glikoproteina *in vivo*.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni aksitiniba u trudnica. S obzirom na svoja farmakološka svojstva, aksitinib može štetno djelovati na plod kad se primjenjuje u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i malformacije (vidjeti dio 5.3). Aksitinib se ne smije koristiti u trudnoći osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva terapiju ovim lijekom.

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije te do tjedan dana nakon terapije.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se aksitinib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Aksitinib se ne smije uzimati za vrijeme dojenja.

### Plodnost

Na temelju nekliničkih nalaza aksitinib može štetno djelovati na reproduktivnu funkciju i plodnost u ljudi (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Aksitinib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da tijekom terapije aksitinibom mogu osjetiti omaglicu i/ili umor.



## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

O sljedećim se rizicima, uključujući i odgovarajuće mjere koje treba poduzeti, detaljnije raspravlja u dijelu 4.4: događaji zatajenja srca, hipertenzija, poremećaj funkcije štitnjače, arterijski tromboembolijski događaji, venski tromboembolijski događaji, povišene razine hemoglobina i hematokrita, krvarenje, gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistule, otežano cijeljenje rana, PRES, proteinurija i povišene razine jetrenih enzima.

Najčešće ( $\geq 20\%$ ) nuspojave opažene nakon terapije aksitinibom bile su proljev, hipertenzija, umor, smanjenje teka, mučnina, smanjenje tjelesne težine, disfonija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteze (sindrom šaka i stopala), krvarenje, hipotireoza, povraćanje, proteinurija, kašalj i konstipacija.

### Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 prikazane su nuspojave prijavljene u objedinjenom skupu podataka od 672 bolesnika koji su primali aksitinib u kliničkim ispitivanjima u terapiji bolesnika s RCC-om (vidjeti dio 5.1).

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet također su uključene u Tablicu 1.

Nuspojave su popisane prema organskim sustavima, kategoriji učestalosti i stupnju ozbiljnosti. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Dosadašnja baza podataka o sigurnosti aksitiniba je premala da bi se mogle prepoznati rijetke i vrlo rijetke nuspojave.

Kategorije učestalosti određene su na temelju apsolutne učestalosti u objedinjenim kliničkim ispitivanjima. Unutar svakog organskog sustava nuspojave jednake učestalosti navedene su u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1. Nuspojave prijavljene u ispitivanjima RCC-a u bolesnika koji su primali aksitinib (N = 672)**

Organski sustav	Kategorija učestalosti	Nuspojave <sup>a</sup>	Svi stupnjevi <sup>b</sup> %	Stupanj 3 <sup>b</sup> %	Stupanj 4 <sup>b</sup> %
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	anemija	6,3	1,2	0,4
		trombocitopenija	1,6	0,1	0
		policitemija <sup>c</sup>	1,5	0,1	0
	manje često	neutropenija	0,3	0,1	0
		leukopenija	0,4	0	0
Endokrini poremećaji	vrlo često	hipotireoza <sup>c</sup>	24,6	0,3	0
	često	hipertireoza <sup>c</sup>	1,6	0,1	0,1
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen tek	39,0	3,6	0,3
	često	dehidracija	6,7	3,1	0,3
		hiperkalijemija	2,7	1,2	0,1
		hiperkalcijemija	2,2	0,1	0,3
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja	16,2	0,7	0
		disgeuzija	11,5	0	0
		omaglica	9,1	0,6	0
	često	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije <sup>e</sup>	0,3	0,1	0
	manje često	tinitus	3,1	0	0
Poremećaji uha i labirinta	često	događaji zatajenja srca <sup>c,d,f</sup>	1,8	0,3	0,7

Organski sustav	Kategorija učestalosti	Nuspojave <sup>a</sup>	Svi stupnjevi <sup>b</sup> %	Stupanj 3 <sup>b</sup> %	Stupanj 4 <sup>b</sup> %
Srčani poremećaji	često	hipertenzija <sup>g</sup>	51,2	22,0	1,0
Krvožilni poremećaji	vrlo često	krvarenje <sup>c, d, h</sup>	25,7	3,0	1,0
		venski embolijski i trombotički događaji <sup>c, d, i</sup>	2,8	0,9	1,2
	često	arterijski embolijski i trombotički događaji <sup>c, d, j</sup>	2,8	1,2	1,3
		aneurizme i disekcije arterije <sup>d</sup>	-	-	-
	nepoznato	dispneja <sup>d</sup>	17,1	3,6	0,6
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	kašalj	20,4	0,6	0
		disfonija	32,7	0	0,1
		orofaringealna bol	7,4	0	0
	često	proljev	55,4	10,1	0,1
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	povraćanje	23,7	2,7	0,1
		mučnina	33,0	2,2	0,1
		bol u abdomenu	14,7	2,5	0,3
		konstipacija	20,2	1,0	0
		stomatitis	15,5	1,8	0
	često	dispepsija	11,2	0,1	0
		bol u gornjem dijelu abdomena	9,4	0,9	0
		flatulencija	4,5	0	0
		hemoroidi	3,3	0	0
		glosodinija	2,8	0	0
		gastrointestinalna perforacija i fistula <sup>c, k</sup>	1,9	0,9	0,3
		hiperbilirubinemija	1,3	0,1	0,1
Poremećaji jetre i žuči	često	kolecistitis <sup>n</sup>	1,0	0,6	0,1
		sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (sindrom šaka i stopala)	32,1	7,6	0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip	14,3	0,1	0
		suha koža	10,1	0,1	0
		svrbež	6,0	0	0
	često	eritem	3,7	0	0
		artralgija	17,7	1,9	0,3
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	bol u ekstremitetima	14,1	1,0	0,3
		mialgija	8,2	0,6	0,1
	često	proteinurija <sup>l</sup>	21,1	4,8	0,1
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo često	zatajenje bubrega <sup>m</sup>	1,6	0,9	0,1
	često	umor	45,1	10,6	0,3
Opći poremećaji i reakcije na mjestu	vrlo često	astenija <sup>d</sup>	13,8	2,8	0,3
		upala sluznice	13,7	1,0	0

Organski sustav	Kategorija učestalosti	Nuspojave <sup>a</sup>	Svi stupnjevi <sup>b</sup> %	Stupanj 3 <sup>b</sup> %	Stupanj 4 <sup>b</sup> %
primjene		smanjenje tjelesne težine	32,7	4,9	0
Pretrage	vrlo često	povišenje lipaze	3,7	0,7	0,7
	često	povišenje alanin aminotransferaze	6,5	1,2	0
		povišenje amilaze	3,4	0,6	0,4
		povišenje aspartat aminotransferaze	6,1	1,0	0
		povišenje alkalne fosfataze	4,8	0,3	0
		povišenje kreatinina	5,7	0,4	0
		povišenje hormona koji stimulira štitnjaču	7,9	0	0

<sup>a</sup> Nuspojave su izazvane liječenjem, učestalosti zbog bilo kojeg uzroka

<sup>b</sup> Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave Nacionalnog instituta za rak, verzija 3.0

<sup>c</sup> vidjeti dio Opis odabranih nuspojava

<sup>d</sup> prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom (stupanj 5)

<sup>e</sup> uključujući leukoencefalopatiju

<sup>f</sup> uključujući zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kardiopulmonalno zatajenje, smanjenje ejskijske frakcije, poremećaj funkcije lijeve klijetke i zatajenje desne klijetke.

<sup>g</sup> uključujući ubrzanu hipertenziju, povećani krvni tlak, hipertenziju i hipertenzivnu krizu.

<sup>h</sup> uključujući produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, analno krvarenje, arterijsko krvarenje, prisutnost krvi u mokraći, krvarenje središnjeg živčanog sustava, cerebralno krvarenje, produženo vrijeme koagulacije, konjuktivno krvarenje, kontuziju, krvavi proljev, disfunkcionalno krvarenje iz maternice, epistaksu, želučano krvarenje, krvarenje u probavnom traktu, krvarenje gingive, hematomezu, hematoheziyu, smanjenu razinu hematokrita, hematom, hematuriju, smanjenu razinu hemoglobina, hemoptizu, krvarenje, krvarenje koronarne arterije, krvarenje mokraćnog trakta, hemoroidno krvarenje, hemostazu, povećanu sklonost stjecanja modrica, povećani međunarodni normalizirani omjer, krvarenje u donjem dijelu probavnog trakta, melenu, petehije, faringealno krvarenje, produženo protrombinsko vrijeme, plućno krvarenje, purpuru, rektalno krvarenje, smanjen broj crvenih krvnih stanica, bubrežno krvarenje, skleralno krvarenje, skrotalnu hematokelu, hematom slezene, krvarenje ispod noktiju, subarahnoidno krvarenje, krvarenje jezika, krvarenje u gornjem dijelu probavnog trakta i vaginalno krvarenje.

<sup>i</sup> uključujući Budd–Chiarijev sindrom, duboku vensku trombozu, trombozu vratne vene, vensku trombozu zdjelice, plućnu emboliju, okluziju mrežnične vene, trombozu mrežnične vene, trombozu vene subklavije, vensku trombozu i vensku trombozu uda.

<sup>j</sup> uključujući akutni infarkt miokarda, emboliju, infarkt miokarda, okluziju mrežnične vene i prolazni ishemijski napad.

<sup>k</sup> gastrointestinalna perforacija i fistula obuhvaćaju sljedeće željene pojmove: apsces trbuha, analni apsces, analna fistula, fistula, gastrointestinalno curenje anastomoze, gastrointestinalna perforacija, perforacija debelog crijeva, ezofagobronhalna fistula i peritonitis.

<sup>l</sup> proteinurija obuhvaća sljedeće željene pojmove: protein u mokraći, prisutnost proteina u mokraći i proteinurija.

<sup>m</sup> uključujući akutno zatajenje bubrega.

<sup>n</sup> kolecistitis uključuje akutni kolecistitis, kolecistitis, infektivni kolecistitis

### Opis odabranih nuspojava

#### *Događaji zatajenja srca (vidjeti dio 4.4)*

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba (N = 359) u terapiji bolesnika s RCC-om prijavljeni su događaji zatajenja srca u 1,7% bolesnika koji su primali aksitinib, uključujući zatajenje srca (0,6%), kardiopulmonalno zatajenje (0,6%), poremećaj funkcije lijeve klijetke (0,3%) i zatajenje desne klijetke (0,3%). Nuspojave zatajenja srca stupnja 4 prijavljene su u 0,6% bolesnika koji su primali aksitinib. Smrtonosno zatajenje srca prijavljeno je u 0,6% bolesnika koji su primali aksitinib.

U ispitivanjima aksitiniba u monoterapiji (N = 672) u terapiji bolesnika s RCC-om, događaji zatajenja srca (uključujući zatajenje srca, kongestivno zatajenje srca, kardiopulmonalno zatajenje, poremećaj funkcije lijeve klijetke, smanjenje ejskijske frakcije i zatajenje desne klijetke) prijavljeni su u 1,8%

bolesnika koji su primali aksitinib. Događaji zatajenja srca stupnja 3/4 prijavljeni su u 1,0% bolesnika, a smrtonosni događaji zatajenja srca prijavljeni su u 0,3% bolesnika koji su primali aksitinib.

#### *Poremećaj funkcije štitnjače (vidjeti dio 4.4)*

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om hipotireoza je prijavljena u 20,9%, a hipertireoza u 1,1% bolesnika. Povišene razine hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) prijavljene su kao nuspojava u 5,3% bolesnika koji su primali aksitinib. Tijekom rutinskih laboratorijskih kontrola primijećeno je da je među bolesnicima koji su prije terapije imali TSH < 5 µU/ml došlo do povišenja razine TSH-a na ≥ 10 µU/ml u 32,2% bolesnika koji su primali aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u terapiji bolesnika s RCC-om, hipotireoza je prijavljena u 24,6% bolesnika koji su primali aksitinib. Hipertireoza je prijavljena u 1,6% bolesnika koji su primali aksitinib.

#### *Venski embolijski i trombotski događaji (vidjeti dio 4.4)*

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om venski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 3,9% bolesnika koji su primali aksitinib, uključujući plućnu emboliju (2,2%), okluziju/trombozu mrežnične vene (0,6%) i duboku vensku trombozu (0,6%). Venski embolijski i trombotski događaji stupnja 3/4 prijavljeni su u 3,1% bolesnika koji su primali aksitinib. Smrtonosna plućna embolija prijavljena je u jednog bolesnika (0,3%) liječenog aksitinibom.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u terapiji bolesnika s RCC-om, venski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 2,8% bolesnika koji su primali aksitinib. Venski embolijski i trombotski događaji stupnja 3 prijavljeni su u 0,9% bolesnika. Venski embolijski i trombotski događaji stupnja 4 prijavljeni su u 1,2% bolesnika. Smrtonosni venski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 0,1% bolesnika koji su primali aksitinib.

#### *Arterijski embolijski i trombotski događaji (vidjeti dio 4.4)*

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om, arterijske embolijske i trombotske nuspojave prijavljene su u 4,7% bolesnika koji su primali aksitinib, uključujući infarkt miokarda (1,4%), prolaznu ishemijsku ataku (0,8%) i cerebrovaskularni incident (0,6%). Arterijski embolijski i trombotski događaji stupnja 3/4 prijavljeni su u 3,3% bolesnika koji su primali aksitinib. Akutni infarkt miokarda i cerebrovaskularni incident sa smrtnim ishodom prijavljen je u jednog bolesnika svaki (0,3%). U ispitivanjima aksitiniba u monoterapiji (N = 850) arterijski embolijski i trombotski događaji (uključujući prolaznu ishemijsku ataku, infarkt miokarda i cerebrovaskularni incident) prijavljeni su u 5,3% bolesnika koji su primali aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u terapiji bolesnika s RCC-om, arterijski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 2,8% bolesnika koji su primali aksitinib. Arterijski embolijski i trombotski događaji stupnja 3 prijavljeni su u 1,2% bolesnika. Arterijski embolijski i trombotski događaji stupnja 4 prijavljeni su u 1,3% bolesnika. Smrtonosni arterijski embolijski i trombotski događaji prijavljeni su u 0,3% bolesnika koji su primali aksitinib.

#### *Policitemija (vidjeti Povišene razine hemoglobina i hematokrita u dijelu 4.4)*

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om policitemija je prijavljena u 1,4% bolesnika koji su primali aksitinib. Rutinskim laboratorijskim pretragama povišenje razine hemoglobina iznad GGN otkriveno je u 9,7% bolesnika liječenih aksitinibom. U četiri klinička ispitivanja aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om (N = 537) povišenje razine hemoglobina iznad GGN opaženo je u 13,6% bolesnika koji su primali aksitinib.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u terapiji bolesnika s RCC-om, policitemija je prijavljena u 1,5% bolesnika koji su primali aksitinib.

#### *Krvarenje (vidjeti dio 4.4)*

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om u koje nisu bili uključeni bolesnici s neliječenim metastazama u mozgu krvarenje kao nuspojava prijavljeno je u

21,4% bolesnika koji su primali aksitinib. Krvarenja u bolesnika liječenih aksitinibom uključivala su epistaksu (7,8%), hematuriju (3,6%), hemoptizu (2,5%), rektalno krvarenje (2,2%), krvarenje gingive (1,1%), krvarenje u želucu (0,6%), krvarenje u mozgu (0,3%) i krvarenje u donjem dijelu probavnog trakta (0,3%). Epizode krvarenja stupnja  $\geq 3$  prijavljene su u 3,1% bolesnika koji su primali aksitinib (uključujući krvarenja u mozgu, želucu, donjem dijelu probavnog sustava i hemoptizu). Smrtonosno krvarenje prijavljeno je u jednog bolesnika (0,3%) liječenog aksitinibom (radilo se o želučanom krvarenju). U ispitivanjima aksitiniba u monoterapiji (N = 850) hemoptiza je prijavljena u 3,9% bolesnika; hemoptiza stupnja  $\geq 3$  prijavljena je u 0,5% bolesnika.

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u terapiji bolesnika s RCC-om, krvarenja su prijavljena u 25,7% bolesnika koji su primali aksitinib. Nuspojave krvarenja stupnja 3 prijavljene su u 3% bolesnika. Nuspojave krvarenja stupnja 4 prijavljene su u 1% bolesnika, a smrtonosno krvarenje prijavljeno je u 0,4% bolesnika koji su primali aksitinib.

*Gastrointestinalna perforacija i stvaranje fistule (vidjeti dio 4.4)*

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om događaji tipa gastrointestinalne perforacije prijavljeni su u 1,7% bolesnika koji su primali aksitinib, uključujući analnu fistulu (0,6%), fistulu (0,3%) i gastrointestinalnu perforaciju (0,3%). U kliničkim ispitivanjima aksitiniba u monoterapiji (N = 850), događaji tipa gastrointestinalne perforacije prijavljeni su u 1,9% bolesnika, a smrtonosna perforacija u probavnom sustavu u jednog bolesnika (0,1%).

U objedinjenim kliničkim ispitivanjima aksitiniba (N = 672) u terapiji bolesnika s RCC-om, gastrointestinalna perforacija i fistula prijavljeni su u 1,9% bolesnika koji su primali aksitinib.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Nema specifične terapije predoziranja aksitinibom.

U kontroliranom kliničkom ispitivanju aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om jedan je bolesnik nehotice primao dozu od 20 mg dvaput na dan tijekom 4 dana te je osjetio omaglicu (stupnja 1).

U kliničkom ispitivanju za utvrđivanje doze aksitiniba ispitanici koji su primali početne doze od 10 mg dvaput na dan ili 20 mg dvaput na dan iskusili su nuspojave koje uključuju hipertenziju, konvulzije povezane s hipertenzijom i smrtonosnu hemoptizu.

U slučaju sumnje na predoziranje treba prekinuti uzimanje aksitiniba i uvesti suportivne mjere terapije.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EK01

*Mehanizam djelovanja*

Aksitinib je snažan i selektivan inhibitor tirozin kinaze receptora krvožilnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGFR) VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. Ti su receptori uključeni u patološku angiogenezu, tumorski rast kao i metastatsko napredovanje raka. Pokazalo se da aksitinib snažno inhibira VEGF-om posredovanu proliferaciju i preživljenje endotelnih stanica. Aksitinib je inhibirao fosforilaciju VEGFR-2 u ksenotransplantacijskim modelima tumorskog

krvožilja koje predstavlja cilj djelovanja *in vivo*, a u mnogim je eksperimentalnim modelima raka uzrokovao odgodu rasta, regresiju te inhibiciju metastaziranja tumora.

#### Utjecaj na QTc-interval

U randomiziranom, dvosmjerno ukriženom kliničkom ispitivanju 35 zdravih ispitanika primilo je jednu peroralnu dozu aksitiniba (5 mg), a da pritom tijekom 7 dana jesu ili nisu istodobno primali ketokonazol u dozi od 400 mg. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da gotovo dvostruko veća izloženost aksitiniba u plazmi od terapijske, koja se očekuje nakon doze od 5 mg, nije proizvela klinički značajno produljenje QT-intervalu.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost aksitiniba ispitane su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III. Bolesnici (N = 723) s uznapredovalim RCC-om, u kojih je bolest napredovala tijekom ili nakon terapije jednom prethodnom sustavnom terapijom, uključujući protokole koji su sadržavali sunitinib, bevacizumab, temsirolimus ili citokin, nasumce su raspoređeni (1:1) da primaju aksitinib (N = 361) ili sorafenib (N = 362). Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), koje se utvrđivalo maskiranom neovisnom centraliziranom procjenom. Sekundarne mjere ishoda obuhvaćale su udio objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS).

Od bolesnika uključenih u ovo ispitivanje 389 (53,8%) ih je primilo jednu prethodnu terapiju utemeljenu na sunitinibu, 251 bolesnik (34,7%) primio je jednu prethodnu terapiju utemeljenu na citokinu (interleukin-2 ili interferon-alfa), 59 bolesnika (8,2%) je dobilo jednu prethodnu terapiju utemeljenu na bevacizumabu, a 24 su bolesnika (3,3%) dobila jednu prethodnu terapiju utemeljenu na temsirolimusu. Osnovna demografska obilježja kao i obilježja bolesti u skupinama liječenima aksitinibom i sorafenibom bila su slična s obzirom na dob, spol, rasu, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) status, geografsko područje i prethodnu terapiju.

U ukupnoj populaciji bolesnika i u dvije glavne podskupine (prethodno liječeni sunitinibom i prethodno liječeni citokinom) utvrđena je statistički značajna prednost terapije aksitinibom u odnosu na sorafenib za primarnu mjeru ishoda, PFS (vidjeti Tablicu 2. i Slike 1., 2. i 3.). Veličina medijana učinka na PFS razlikovala se po podskupinama s obzirom na prethodnu terapiju. Dvije su podskupine bile premale da bi mogle dati pouzdane rezultate (prethodno liječeni temsirolimusom i prethodno liječeni bevacizumabom). Nisu utvrđene statistički značajne razlike između ispitivanih skupina u ukupnom preživljenju, ni u ukupnoj populaciji ni u podskupinama s obzirom na prethodnu terapiju.

**Tablica 2. Rezultati djelotvornosti**

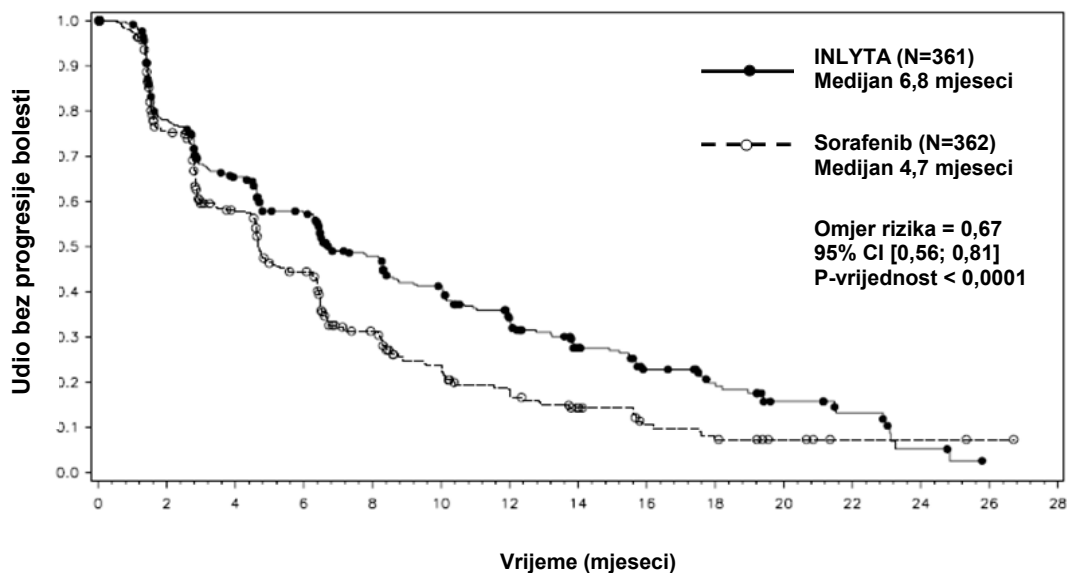
Mjera ishoda / ispitivana populacija	aksitinib	sorafenib	HR (95% CI)	P-vrijednost
<b>Ukupna ITT populacija</b>	<b>N=361</b>	<b>N=362</b>		
Medijan PFS-a <sup>a, b</sup> u mjesecima (95% CI)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 <sup>c</sup>
Medijan OS-a <sup>d</sup> u mjesecima (95% CI)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR <sup>b, e%</sup> (95% CI)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 <sup>f</sup> (1,41; 3,00)	0,0001 <sup>g</sup>
<b>Prethodno liječeni sunitinibom</b>	<b>N=194</b>	<b>N=195</b>		
Medijan PFS-a <sup>a, b</sup> u mjesecima (95% CI)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 <sup>h</sup>
Medijan OS-a <sup>d</sup> u mjesecima (95% CI)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR <sup>b, e%</sup> (95% CI)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 <sup>f</sup> (0,79; 2,75)	NS
<b>Prethodno liječeni citokinom</b>	<b>N=126</b>	<b>N=125</b>		
Medijan PFS-a <sup>a, b</sup> u mjesecima (95% CI)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 <sup>h</sup>
Medijan OS-a <sup>d</sup> u mjesecima (95% CI)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR <sup>b, e%</sup> (95% CI)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 <sup>f</sup> (1,43; -3,99)	0,0002 <sup>i</sup>

CI = interval pouzdanosti, HR = omjer hazarda (aksitinib/sorafenib); ITT: populacija svih uključenih bolesnika;

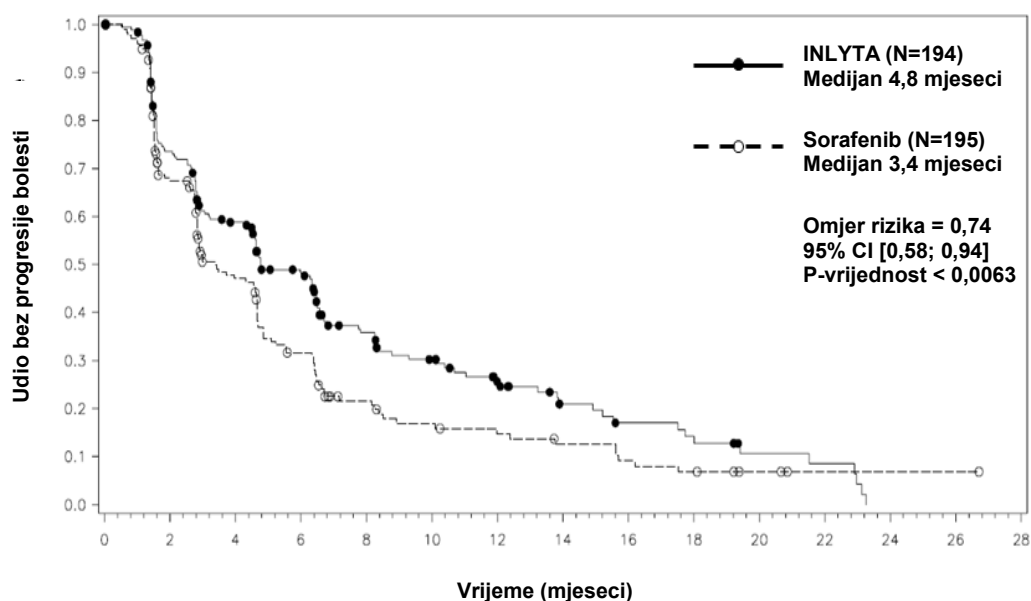
NE: ne može se procijeniti, NS: nije statistički značajno; ORR: udio objektivnog odgovora, OS: ukupno preživljenje; PFS: preživljenje bez progresije bolesti

- <sup>a</sup> Vrijeme od randomizacije do progresije bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god se dogodi prije. Podaci prikupljeni do: 3. lipnja 2011.
- <sup>b</sup> Utvrđeno neovisnom radiološkom procjenom prema kriterijima za procjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST).
- <sup>c</sup> Jednostrana p-vrijednost iz log-rang testa terapije stratificiranog prema ECOG statusu i prethodnoj terapiji.
- <sup>d</sup> Podaci prikupljeni do: 1. studenog 2011.
- <sup>e</sup> Podaci prikupljeni do: 31. kolovoza 2010.
- <sup>f</sup> Za ORR je korišten omjer rizika. Omjer rizika > 1 ukazuje na veću vjerojatnost odgovora u skupini liječenoj aksitinibom; omjer rizika < 1 ukazuje na veću vjerojatnost odgovora u skupini liječenoj sorafenibom.
- <sup>g</sup> Jednostrana p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovog testa terapije stratificiranog prema ECOG statusu i prethodnoj terapiji.
- <sup>h</sup> Jednostrana p-vrijednost iz log-rang testa terapije stratificiranog prema ECOG statusu.
- <sup>i</sup> Jednostrana p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovog testa terapije stratificiranog prema ECOG statusu.

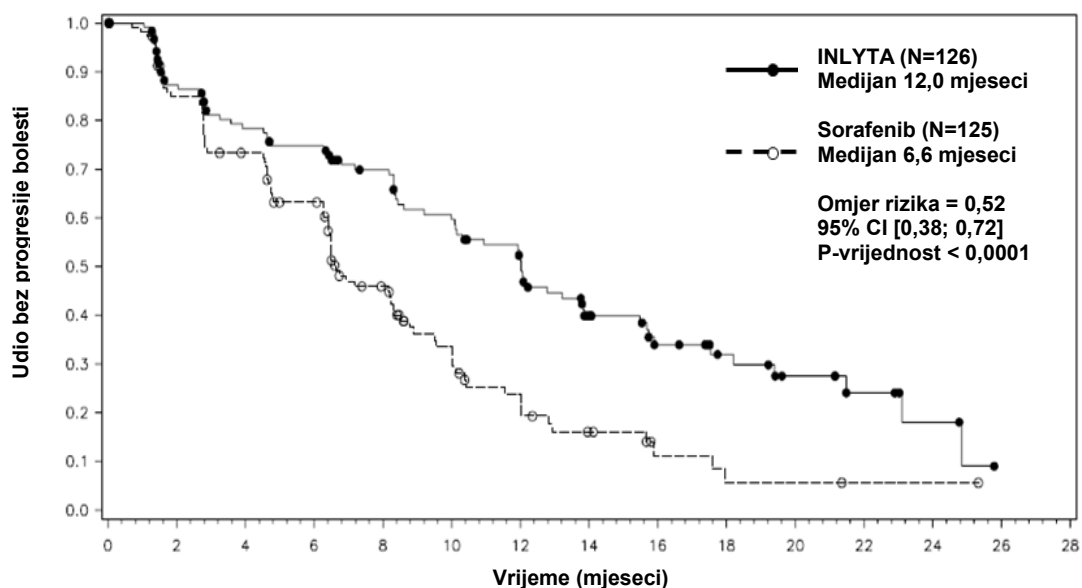
**Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema neovisnoj procjeni za ukupnu populaciju**



**Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema neovisnoj procjeni za podskupinu prethodno liječenu sunitinibom**



**Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema neovisnoj procjeni za podskupinu prethodno liječenu citokinom**



### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja aksitiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u terapiji karcinoma bubrega i bubrežnog pelvisa (osim nefroblastoma, nefroblastomatoze, sarkoma svijetlih stanica, mezoblastičnog nefroma, medularnog karcinoma bubrega i rabdoidnog tumora bubrega) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene tableta aksitiniba prosječna apsolutna bioraspodivnost je 58% u odnosu na intravensku primjenu. Poluvijek aksitiniba u plazmi kreće se od 2,5 do 6,1 sat. Primjena doze aksitiniba od 5 mg dvaput na dan rezultirala je manje nego dvostrukom kumulacijom u odnosu na



primjenu jedne doze. S obzirom na kratak poluvijek aksitiniba očekuje se da će se stanje dinamičke ravnoteže postići nakon 2 do 3 dana od početne doze.

#### Apsorpcija i distribucija

Vršne koncentracije aksitiniba u plazmi u pravilu se postižu unutar 4 sata nakon peroralne primjene, a prosječan  $T_{max}$  kreće se u rasponu od 2,5 do 4,1 sat. Primjena aksitiniba uz umjereno mastan obrok rezultirala je 10% manjom izloženošću u usporedbi s primjenom natašte. Visokokaloričan punomastan obrok doveo je do 19% veće izloženosti u odnosu na primjenu natašte. Aksitinib se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 4.2).

Prosječan  $C_{max}$  i AUC proporcionalno su se povećavali u rasponu doza aksitiniba od 5 mg do 10 mg. Aksitinib se *in vitro* veže za proteine u ljudskoj plazmi u opsegu od > 99%, prvenstveno za albumin te umjereno za  $\alpha_1$ -kiselni glikoprotein. Pri dozi od 5 mg dvaput na dan primijenjenoj uz obrok u bolesnika s uznapredovalim RCC-om geometrijska sredina vršne koncentracije u plazmi iznosila je 27,8 ng/ml, a 24-satnog AUC-a 265 ng.h/ml. Geometrijska sredina klirensa nakon peroralne primjene bila je 38 l/h, a prividnog volumena raspodjele 160 l.

#### Biotransformacija i eliminacija

Aksitinib se primarno metabolizira u jetri pomoću CYP3A4/5 te u manjoj mjeri pomoću CYP1A2, CYP2C19 i UGT1A1.

Nakon peroralne primjene radioaktivno označene doze aksitiniba od 5 mg 30-60% radioaktivnosti pronađeno je u fecesu, a 23% radioaktivnosti u mokraći. Glavna komponenta utvrđena u fecesu bio je nepromijenjen aksitinib, koji je činio 12% doze. U mokraći nije utvrđen nepromijenjen aksitinib; većinu radioaktivnosti u mokraći predstavljali su karboksilna kiselina i sulfoksidni metaboliti. U plazmi je pretežita komponenta radioaktivnosti bio N-glukuronid metabolit (predstavljao je 50% radioaktivnosti u cirkulaciji), dok su nepromijenjeni aksitinib i sulfoksidni metabolit svaki činili 20% radioaktivnosti u cirkulaciji.

Sulfoksidni metabolit ima približno 400 puta, a N-glukuronid metabolit približno 8.000 puta slabije djelovanje od aksitiniba na VEGFR-2 *in vitro*.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe, spol i rasa*

Analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s uznapredovalim rakom (uključujući uznapredovali RCC) i zdravih dobrovoljaca pokazuju da dob, spol, tjelesna težina, rasa, bubrežna funkcija, UGT1A1 genotip i CYP2C19 genotip nemaju klinički značajnog utjecaja.

##### *Pedijatrijska populacija*

Aksitinib nije ispitivan u bolesnika mlađih od 18 godina.

##### *Oštećenje jetre*

Podaci prikupljeni *in vitro* i *in vivo* pokazuju da se aksitinib prvenstveno metabolizira u jetri.

U odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre, sistemska izloženost nakon jedne doze aksitiniba bila je podjednaka u ispitanika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A), a veća (približno dvostruko) u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B). Aksitinib nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) i ne smije se primjenjivati u toj populaciji (vidjeti dio 4.2 za preporuke za prilagođavanje doze).

##### *Oštećenje bubrega*

U mokraći nije detektiran nepromijenjen aksitinib.

Aksitinib nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. U klinička ispitivanja aksitiniba u terapiji bolesnika s RCC-om nisu uključivani bolesnici s vrijednostima serumskog kreatinina > 1,5 puta iznad GGN ili izračunatim klirensom kreatinina < 60 ml/min. Analize

populacijske farmakokinetike pokazale su da se klirens aksitiniba nije promijenio u ispitanika s oštećenjem bubrega te nije potrebno prilagođavati dozu aksitiniba.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Toksičnost ponovljenih doza

Najveća je toksičnost u miševa i pasa nakon višekratnog doziranja tijekom najdulje 9 mjeseci zabilježena u probavnom, hematopoetskom, reproduktivnom, koštanom i dentalnom sustavu. Pritom je razina izloženosti pri kojoj nisu uočeni štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) bila približno jednaka ili manja od očekivane izloženosti u ljudi kod primjene preporučene kliničke početne doze (na temelju vrijednosti AUC-a).

#### Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti aksitiniba.

#### Genotoksičnost

Aksitinib se nije pokazao mutagenim ni klastogenim u konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti *in vitro*. Opažen je značajan porast poliploidije *in vitro*, pri koncentracijama od > 0,22 µg/ml, dok je *in vivo* opažen porast broja mikronukleusnih polikromatskih eritrocita. Pritom je razina izloženosti pri kojoj nisu uočeni učinci (engl. *No Observed Effect Levels*, NOEL) bila 69 puta veća od očekivane izloženosti u ljudi. Nalazi genotoksičnosti ne smatraju se značajnima za kliničku primjenu pri razinama izloženosti zabilježenima u ljudi.

#### Reproduktivna toksičnost

Nalazi povezani s aksitinibom na testisima i epididimisu uključuju smanjenu masu, atrofiju ili degeneraciju organa, smanjen broj germinativnih stanica, hipospermiju ili patološke oblike spermija kao i smanjenu gustoću i broj spermija. Ovi su nalazi utvrđeni u miševa pri razini izloženosti približno 12 puta većoj od očekivane izloženosti u ljudi, a u pasa pri razini izloženosti manjoj od očekivane izloženosti u ljudi. Nije bilo utjecaja na parenje ni plodnost kod mužjaka miševa pri razini izloženosti približno 57 puta većoj od očekivane izloženosti u ljudi. Nalazi u ženki uključuju znakove kasnijeg spolnog sazrijevanja, smanjenje ili nedostatak žutog tijela, smanjenu težinu maternice i atrofiju maternice pri razinama izloženosti približno jednakima očekivanoj izloženosti u ljudi. Smanjena plodnost i održivost embrija opažene su u ženki miševa pri svim ispitivanim dozama, pri čemu je razina izloženosti kod primjene najniže doze bila približno 10 puta veća od očekivane izloženosti u ljudi.

Nakon izlaganja skotnih ženki miševa aksitinibu zabilježena je povećana učestalost rascjepa nepca i koštanih varijacija, uključujući kasnije okoštavanje, pri razinama izloženosti manjima od očekivane izloženosti u ljudi. Nisu provedena ispitivanja perinatalne i postnatalne razvojne toksičnosti.

#### Nalazi toksičnosti u nezrelim životinja

Reverzibilna fikalna displazija zabilježena je u miševa i pasa koji su primali aksitinib najmanje mjesec dana, pri razinama izloženosti oko 6 puta većima od očekivane izloženosti u ljudi. Djelomično reverzibilan zubni karijes opažen je u miševa koji su primali aksitinib više od mjesec dana, pri razinama izloženosti sličnima očekivanoj izloženosti ljudi. U mladim životinja nisu ispitivani drugi nalazi toksičnosti koji bi se mogli ticati pedijatrijskih bolesnika.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
laktoza hidrat  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete  
Hipromeloza 2910 (15 mPa s)  
titanijev dioksid (E171)  
laktoza hidrat  
triacetin (E1518)  
željezov oksid, crveni (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

### Inlyta 1 mg filmom obložene tablete

Aluminij/aluminij blister koji sadrži 14 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 28 ili 56 filmom obloženih tableta.

HDPE bočica sa sredstvom za sušenje (silika gel) i polipropilenskim čepom, koja sadrži 180 filmom obloženih tableta.

### Inlyta 3 mg filmom obložene tablete

Aluminij/aluminij blister koji sadrži 14 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 28 ili 56 filmom obloženih tableta.

HDPE bočica sa sredstvom za sušenje (silika gel) i polipropilenskim čepom, koja sadrži 60 filmom obloženih tableta.

### Inlyta 5 mg filmom obložene tablete

Aluminij/aluminij blister koji sadrži 14 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 28 ili 56 filmom obloženih tableta.

HDPE bočica sa sredstvom za sušenje (silika gel) i polipropilenskim čepom, koja sadrži 60 filmom obloženih tableta.

### Inlyta 7 mg filmom obložene tablete

Aluminij/aluminij blister koji sadrži 14 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 28 ili 56 filmom obloženih tableta.

HDPE bočica sa sredstvom za sušenje (silika gel) i polipropilenskim čepom, koja sadrži 60 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### Inlyta 1 mg filmom obložene tablete

EU/1/12/777/001

EU/1/12/777/002

EU/1/12/777/003

### Inlyta 3 mg filmom obložene tablete

EU/1/12/777/007

EU/1/12/777/008

EU/1/12/777/009

### Inlyta 5 mg filmom obložene tablete

EU/1/12/777/004

EU/1/12/777/005

EU/1/12/777/006

### Inlyta 7 mg filmom obložene tablete

EU/1/12/777/010

EU/1/12/777/011

EU/1/12/777/012

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 03. rujna 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. svibnja 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inlyta 1 mg filmom obložene tablete  
aksitinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg aksitiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tableta

56 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inlyta 1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU  
BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inlyta 1 mg filmom obložene tablete  
aksitinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg aksitiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

180 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/777/003

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inlyta 1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inlyta 1 mg filmom obložene tablete  
aksitinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inlyta 3 mg filmom obložene tablete  
aksitinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg aksitiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tableta

56 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inlyta 3 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inlyta 3 mg filmom obložene tablete  
aksitinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg aksitiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**



**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/777/009

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inlyta 3 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inlyta 3 mg filmom obložene tablete  
aksitinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inlyta 5 mg filmom obložene tablete  
aksitinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg aksitiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tableta  
56 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inlyta 5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inlyta 5 mg filmom obložene tablete  
aksitinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg aksitiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/777/006

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inlyta 5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inlyta 5 mg filmom obložene tablete  
aksitinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inlyta 7 mg filmom obložene tablete  
aksitinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7 mg aksitiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tableta  
56 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**



**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inlyta 7 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inlyta 7 mg filmom obložene tablete  
aksitinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7 mg aksitiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/777/012

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inlyta 7 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inlyta 7 mg filmom obložene tablete  
aksitinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Inlyta 1 mg filmom obložene tablete**

**Inlyta 3 mg filmom obložene tablete**

**Inlyta 5 mg filmom obložene tablete**

**Inlyta 7 mg filmom obložene tablete**

aksitinib

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Inlyta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Inlyta
3. Kako uzimati lijek Inlyta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Inlyta
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Inlyta i za što se koristi**

Inlyta je lijek koji sadrži djelatnu tvar aksitinib. Aksitinib smanjuje opskrbu tumora krvlju i usporava rast raka.

Inlyta je namijenjena za liječenje uznapredovalog raka bubrega (uznapredovali karcinom bubrežnih stanica) u odraslih bolesnika kada drugi lijek (sunitinib ili citokin) više ne može zaustaviti napredovanje bolesti.

Ako imate pitanja o tome kako ovaj lijek djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svom liječniku.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Inlyta**

##### **Nemojte uzimati lijek Inlyta:**

ako ste alergični na aksitinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).  
Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se svom liječniku za savjet.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

##### **Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Inlyta:**

- **ako imate povišen krvni tlak.**  
Inlyta može povisiti krvni tlak. Važno je da provjerite krvni tlak prije nego uzmete ovaj lijek i provjeravate ga redovito tijekom liječenja. Imate li visok krvni tlak (hipertenziju), možda ćete uzimati lijekove za sniženje krvnog tlaka. Prije početka liječenja lijekom Inlyta kao i za vrijeme liječenja ovim lijekom liječnik mora biti siguran da Vam je krvni tlak pod kontrolom.

- **ako imate tegoba sa štitnjačom.**  
Inlyta može uzrokovati tegobe sa štitnjačom. Obavijestite liječnika ako se tijekom liječenja ovim lijekom brže umarate, ako primjećujete da Vam je hladnije nego drugim ljudima ili Vam se produbi glas. Liječnik Vam mora kontrolirati funkciju štitnjače prije i redovito tijekom liječenja lijekom Inlyta. Ako Vam štitna žlijezda prije ili tijekom liječenja ovim lijekom ne luči dovoljno hormona, morat ćete primati lijek koji će nadomjestiti hormone štitnjače.
- **ako ste nedavno imali tegobe s krvnim ugrušcima u venama i arterijama (vrste krvnih žila), uključujući moždani udar, srčani udar, emboliju ili trombozu.**  
Odmah zatražite hitnu medicinsku pomoć i pozovite svog liječnika ako tijekom liječenja ovim lijekom nastupe simptomi kao što su bol ili stezanje u prsima, bolovi u rukama, leđima, vratu ili čeljusti, nedostatak daha, obamrlost ili slabost na jednoj strani tijela, poteškoće s govorom, glavobolja, promjene vida ili omaglica.
- **ako imate tegoba s krvarenjem.**  
Inlyta može povećati vjerojatnost krvarenja. Obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja ovim lijekom počnete krvariti ili iskašljavati krv ili krvavu sluz.
- **ako imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile.**
- **ako tijekom liječenja ovim lijekom dobijete jake bolove u trbuhu (abdomenu) ili bol u trbuhu ne prolazi.**  
Inlyta može povećati rizik za nastanak pukotina u želucu ili crijevima ili stvaranje fistula (neuobičajenih spojeva u obliku cjevčice između dviju tjelesnih šupljina ili između neke tjelesne šupljine i kože).  
Obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja ovim lijekom imate jake bolove u trbuhu.
- **ako se morate ići na operaciju ili imate ranu koja nije zacijelila.**  
Vaš liječnik mora prekinuti primjenu lijeka Inlyta najmanje 24 sata prije operacije jer ovaj lijek može utjecati na cijeljenje rana. Liječenje ovim lijekom smije se nastaviti kada rana dovoljno zacijeli.
- **ako tijekom liječenja ovim lijekom dobijete simptome poput glavobolje, smetenosti, napadaja ili promjena vida, uz povišenje krvnog tlaka ili bez njega.**  
Odmah zatražite hitnu medicinsku pomoć i obavijestite svog liječnika. Moglo bi se raditi o rijetkoj neurološkoj nuspojavi koja se zove sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije.
- **ako imate tegoba s jetrom.**  
Liječnik Vam mora provoditi pretrage krvi kako bi provjerio rad jetre prije i za vrijeme liječenja lijekom Inlyta.
- **ako tijekom liječenja ovim lijekom dobijete simptome poput prekomjernog umora, oticanja trbuha, nogu ili gležnjeva, kratkoće daha ili izbočenih vratnih žila.**  
Inlyta može povećati rizik za nastanak događaja zatajenja srca. Liječnik mora pratiti znakove ili simptome događaja zatajenja srca povremeno tijekom terapije aksitinibom.

## Djeca i adolescenti

Inlyta se ne preporučuje osobama mlađima od 18 godina. Ovaj lijek nije ispitan u djece i adolescenata.

## Drugi lijekovi i Inlyta

Neki lijekovi mogu djelovati na lijek Inlyta ili Inlyta može djelovati na njih. Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo

koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta, vitamine i biljne lijekove. Lijekovi koji su navedeni u ovoj uputi ne moraju biti jedini lijekovi koji mogu međusobno djelovati s lijekom Inlyta.

Sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Inlyta:

- ketokonazol ili itrakonazol, koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija,
- klaritromicin, eritromicin ili telitromicin, antibiotici koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija,
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ili sakvinavir, koji se koriste za liječenje HIV infekcije/AIDS-a,
- nefazodon, koji se koristi za liječenje depresije.

Sljedeći lijekovi mogu umanjiti djelotvornost lijeka Inlyta:

- rifampicin, rifabutin ili rifapentin, koji se koriste za liječenje tuberkuloze,
- deksametazon, steroidni lijek koji se propisuje za brojne različite bolesti, uključujući i neke ozbiljne bolesti,
- fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital, antiepileptici koji se koriste za zaustavljanje konvulzija ili epileptičkih napadaja,
- gospina trava (*Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije.

**Ne smijete** uzimati ove lijekove tijekom liječenja lijekom Inlyta. Ako uzimate neki od tih lijekova, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri. Vaš liječnik može promijeniti dozu tih lijekova, dozu lijeka Inlyta ili Vam dati neki drugi lijek.

Inlyta može pojačati nuspojave koje se povezuju s teofilinom, lijekom koji se koristi za liječenje astme ili drugih plućnih bolesti.

### **Inlyta s hranom i pićem**

Nemojte uzimati ovaj lijek s grejpom ili sokom od grejpa jer to može povećati vjerojatnost nuspojava.

### **Trudnoća i dojenje**

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek
- Inlyta može naškoditi nerođenom djetetu ili dojenčetu.
- Nemojte uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće. Obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjati.
- Koristite pouzdanu metodu kontracepcije dok uzimate lijek Inlyta i još tjedan dana nakon zadnje doze ovog lijeka kako biste spriječili trudnoću.
- Nemojte dojit za vrijeme liječenja lijekom Inlyta. Ako dojite, liječnik s Vama treba razgovarati o tome trebate li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Inlyta.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ako imate omaglicu i/ili osjećate umor tijekom liječenja lijekom Inlyta, budite posebno oprezni dok vozite ili rukujete strojevima.

### **Inlyta sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.



## **Inlyta sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u filmom obloženoj tableti tj zanemarive količine natrija.

### **3. Kako uzimati lijek Inlyta**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 5 mg dvaput na dan. Vaš liječnik može kasnije povećati ili smanjiti dozu, ovisno o tome kako podnosite liječenje lijekom Inlyta.

Progutajte tablete cijele s vodom, uz hranu ili bez nje. Uzimajte doze lijeka Inlyta približno svakih 12 sati.

#### **Ako uzmete više Inlyta tableta nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete previše tableta ili veću dozu nego što Vam je potrebna, odmah se obratite liječniku za savjet. Po mogućnosti pokažite liječniku pakiranje lijeka ili ovu uputu. Možda će Vam trebati medicinska pomoć.

#### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Inlyta**

Uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

#### **Ako povraćate tijekom uzimanja lijeka Inlyta**

Ako povraćate, dodatna doza se ne smije uzimati. Sljedeća propisana doza se treba uzeti u uobičajno vrijeme.

#### **Ako prestanete uzimati lijek Inlyta**

Ako ne možete uzimati ovaj lijek onako kako Vam je propisao liječnik, ili smatrate da ga više ne trebate uzimati, odmah se javite svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Morate odmah kontaktirati svog liječnika ako nastupi bilo koja od ovih ozbiljnih nuspojava (pogledajte i dio 2. "Što trebate znati prije nego počnete uzimati lijek Inlyta"):**

- **dogadaji zatajenja srca.** Obavijestite liječnika ako primijetite prekomjerni umor, oticanje trbuha, nogu ili gležnjeva, kratkoću daha ili izbočene vratne žile.
- **krvni ugrušci u venama i arterijama (vrste krvnih žila), uključujući moždani udar, srčani udar, emboliju ili trombozu.** Odmah zatražite hitnu medicinsku pomoć i pozovite svog liječnika ako nastupe simptomi kao što su bol ili stezanje u prsima, bolovi u rukama, leđima, vratu ili čeljusti, nedostatak daha, obamrlost ili slabost na jednoj strani tijela, poteškoće s govorom, glavobolja, promjene vida ili omaglica.

- **Krvarenje.** Odmah obavijestite liječnika ako se tijekom liječenja lijekom Inlyta pojavi bilo koji od ovih simptoma ili nastupi jako krvarenje: crna katranasta stolica, iskašljavanje krvi ili krvave sluzi ili promjena psihičkog statusa.
- **Puknuće stijenke želuca ili crijeva ili stvaranje fistula (neuobičajenih spojeva u obliku cjevčice između dviju tjelesnih šupljina ili između neke tjelesne šupljine i kože).** Recite liječniku ako imate jake bolove u truhu.
- **Jako povišenje krvnog tlaka (hipertenzivna kriza).** Obavijestite liječnika ako imate vrlo visok krvni tlak, jaku glavobolju ili jaku bol u prsima.
- **Prolazno oticanje mozga (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije).** Odmah potražite hitnu medicinsku pomoć ako dobijete simptome poput glavobolje, smetenosti, napadaja ili promjena vida, uz povišenje krvnog tlaka ili bez njega.

Ostale nuspojave s lijekom Inlyta mogu uključivati:

**Vrlo često: (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):**

- visok krvni tlak ili povišenje krvnog tlaka
- proljev, mučnina ili povraćanje, bol u truhu, probavne tegobe, bol u ustima, jeziku ili grlu, zatvor
- nedostatak zraka, kašalj, promuklost
- nedostatak energije, slabost ili umor
- nedostatan rad štitnjače (može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- crvenilo i oticanje dlanova ili tabana (sindrom šaka i stopala), kožni osip, suha koža
- bolovi u zglobovima, bolovi u šakama ili stopalima
- gubitak teka
- proteini u mokraći (mogu se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- gubitak tjelesne težine
- glavobolja, poremećaj ili gubitak osjeta okusa

**Često: (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):**

- dehidracija (gubitak tjelesne tekućine)
- zatajenje bubrega
- nadutost (vjetrovi), hemoroidi, krvarenje iz desni, krvarenje iz rektuma, osjećaj žarenja ili bockanja u ustima
- prekomjeren rad štitnjače (može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- grlobolja ili nadraženost nosa i grla
- bolovi u mišićima
- krvarenje iz nosa
- svrbež kože, crvenilo kože, opadanje kose
- zujanje ili zvukovi u ušima (tinitus)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- smanjen broj krvnih pločica (stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi) (može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- prisutnost crvenih krvnih stanica u mokraći (može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- promjene vrijednosti različitih kemijskih tvari/enzima u krvi (mogu se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- povećan broj crvenih krvnih stanica (može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)
- oticanje trbuha, nogu ili gležnjeva, izbočene vratne žile, prekomjerni umor, kratkoća daha (znakovi događaja zatajenja srca)
- fistula (neuobičajen spoj u obliku cjevčice između dviju tjelesnih šupljina ili između neke tjelesne šupljine i kože)
- omaglica
- upala žučnog mjehura

**Manje često: (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):**

- smanjen broj bijelih krvnih stanica (može se vidjeti iz rezultata krvnih pretraga)

**Nepoznato: (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):**

- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije).

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati lijek Inlyta**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru ili bočici iza „Rok valjanosti“ ili "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ne smije se koristiti pakiranje koje je oštećeno ili se vidi da je otvarano.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije****Što Inlyta sadrži**

Djelatna tvar je aksitinib. Inlyta filmom obložene tablete dostupne su u različitim jačinama.

Inlyta 1 mg: jedna tableta sadrži 1 mg aksitiniba.

Inlyta 3 mg: jedna tableta sadrži 3 mg aksitiniba.

Inlyta 5 mg: jedna tableta sadrži 5 mg aksitiniba.

Inlyta 7 mg: jedna tableta sadrži 7 mg aksitiniba.

Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, hipromeloza 2910 (15 mPa s), titanijev dioksid (E171), triacetin (E1518) i crveni željezov oksid (E172) (vidjeti dio „Inlyta sadrži laktozu“).

**Kako Inlyta izgleda i sadržaj pakiranja**

Inlyta 1 mg filmom obložene tablete su crvene i ovalne, s utisnutom oznakom “Pfizer” na jednoj i “1 XNB” na drugoj strani. Inlyta 1 mg filmom obložene tablete dostupne su u bočicama sa 180 tableta i blisterima sa 14 tableta. Svako blister pakiranje sadrži 28 ili 56 tableta.

Inlyta 3 mg filmom obložene tablete su crvene i okrugle, s utisnutom oznakom “Pfizer” na jednoj i “3 XNB” na drugoj strani. Inlyta 3 mg filmom obložene tablete dostupne su u bočicama sa 60 tableta i blisterima sa 14 tableta. Svako blister pakiranje sadrži 28 ili 56 tableta.

Inlyta 5 mg filmom obložene tablete su crvene i trokutaste, s utisnutom oznakom “Pfizer” na jednoj i “5 XNB” na drugoj strani. Inlyta 5 mg filmom obložene tablete dostupne su u bočicama sa 60 tableta i blisterima sa 14 tableta. Svako blister pakiranje sadrži 28 ili 56 tableta.

Inlyta 7 mg filmom obložene tablete su crvene i u obliku dijamanta, s utisnutom oznakom “Pfizer” na jednoj i “7 XNB” na drugoj strani. Inlyta 7 mg filmom obložene tablete dostupne su u bočicama sa 60 tableta i blisterima sa 14 tableta. Svako blister pakiranje sadrži 28 ili 56 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **Belgique/België/Belgien**

Pfizer SA/NV  
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, 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 AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmaceutvske 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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.