

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inlyta 1 mg apvalkotās tabletes
Inlyta 3 mg apvalkotās tabletes
Inlyta 5 mg apvalkotās tabletes
Inlyta 7 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Inlyta 1 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg aksitiniba (axitinib).

Inlyta 3 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg aksitiniba (axitinib).

Inlyta 5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg aksitiniba (axitinib).

Inlyta 7 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 7 mg aksitiniba (axitinib).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Inlyta 1 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 33,6 mg laktozes monohidrāta.

Inlyta 3 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 35,3 mg laktozes monohidrāta.

Inlyta 5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 58,8 mg laktozes monohidrāta.

Inlyta 7 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 82,3 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Inlyta 1 mg apvalkotās tabletes

Sarkanas, ovālas apvalkotās tabletes; vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer”, otrā pusē - “1 XNB”.

Inlyta 3 mg apvalkotās tabletes

Sarkanas, apaļas apvalkotās tabletes; vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer”, otrā pusē - “3 XNB”.

Inlyta 5 mg apvalkotās tabletes

Sarkanas, trīsstūrveida apvalkotās tabletes; vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer”, otrā pusē - “5 XNB”.

Inlyta 7 mg apvalkotās tabletes

Sarkanas, dimanta formas apvalkotās tabletes; vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer”, otrā pusē - “7 XNB”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Inlyta paredzēta progresējošas nieru šūnu karcinomas (NŠK) ārstēšanai pieaugušajiem, ja iepriekšējā terapija ar sunitinibu vai citokīnu bijusi neveiksmīga.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Inlyta jāveic ārstam ar pretvēža terapijas pieredzi.

Devas

Ieteicamā aksitiniba deva ir 5 mg divas reizes dienā.

Terapija jāturpina tik ilgi, kamēr novēro klīnisku ieguvumu vai parādās nepieņemama toksicitāte, kas nav novēršama, nozīmējot papildus zāles vai pielāgojot devu.

Ja pacientam ir vemšana vai deva tiek izlaista, papildu devu nedrīkst lietot. Nākamā paredzētā deva jālieto parastajā laikā.

Devas pielāgošana

Devas palielināšana vai samazināšana ieteicama, pamatojoties uz individuālo drošumu un panesamību.

Pacientiem, kuri panes aksitiniba sākuma devu 5 mg divas reizes dienā un kuriem divu secīgu nedēļu laikā nenovēro blakusparādības, kas pārsniedz 2. smaguma pakāpi (tas nozīmē bez nopietnām blakusparādībām, atbilstoši Vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]* 3.0 versijai), devu var palielināt līdz 7 mg divas reizes dienā, ja vien pacienta asinsspiediens nav augstāks par 150/90 mmHg vai arī viņš saņem antihipertensīvu terapiju. Pacientam, kurš panes 7 mg devu, pēc tādiem pašiem kritērijiem var palielināt devu līdz maksimāli pieļaujamai devai 10 mg divas reizes dienā.

Dažu blakusparādību gadījumā var būt nepieciešama īslaicīga vai pastāvīga aksitiniba lietošanas pārtraukšana un/vai devas samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja aksitiniba deva jāsamazina, to var samazināt līdz 3 mg divas reizes dienā un turpmāk līdz 2 mg divas reizes dienā.

Devas pielāgošana nav nepieciešama, pamatojoties uz pacienta vecumu, rasi, dzimumu vai ķermeņa masu.

Spēcīgu CYP3A4/5 inhibitoru vienlaicīga lietošana

Lietojot vienlaicīgi aksitinību un spēcīgus CYP3A4/5 inhibitorus, var paaugstināties aksitiniba koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šādos gadījumos ieteicams izvēlēties alternatīvas vienlaicīgi lietojamas zāles bez CYP3A4/5 inhibējošas iedarbības vai ar ļoti nelielu šādu iedarbību.

Kaut arī aksitiniba devas pielāgošana pacientiem, kas lieto spēcīgus CYP3A4/5 inhibitorus, nav pētīta, vienlaicīgi lietojot spēcīgus CYP3A4/5 inhibitorus, aksitiniba deva jāsamazina apmēram uz pusi (piemēram, sākuma deva jāsamazina no 5 mg divas reizes dienā līdz 2 mg divas reizes dienā). Dažu blakusparādību gadījumā īslaicīgi vai pastāvīgi jāpārtrauc aksitiniba lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja spēcīgā inhibitora vienlaicīga lietošana tiek pārtraukta, jāatgriežas pie aksitiniba devas, kas tika lietota vēl pirms spēcīgā CYP3A4/5 inhibitora lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgu CYP3A4/5 inducētāju vienlaicīga lietošana

Lietojot vienlaicīgi aksitinību un spēcīgus CYP3A4/5 inducētājus, var samazināties aksitiniba koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šādos gadījumos ieteicams izvēlēties alternatīvas

vienlaicīgi lietojamās zāles bez CYP3A4/5 inducējošas iedarbības vai ar ļoti nelielu šādu iedarbību.

Lai gan akstinība devas pielāgošana nav pētīta pacientiem, kuri saņem spēcīgus CYP3A4/5 inducētājus, gadījumos, kad ir nepieciešama spēcīgu CYP3A4/5 inducētāju vienlaicīga lietošana, ieteicama pakāpeniska akstinība devas palielināšana. Lietojot augstas spēcīgu CYP3A4/5 inducētāju devas, maksimālo indukciju novēro vienas nedēļas laikā pēc inducētāja lietošanas uzsākšanas. Paaugstinot akstinību devu, pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksicitātes simptomi. Dažu blakusparādību gadījumā īslaicīgi vai pastāvīgi jāpārtrauc akstinība liešana un/vai jāsamazina tā deva (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja spēcīgā inducētāja vienlaicīga lietošana tiek pārtraukta, nekavējoties jāatgriežas pie akstinības devas, kas tika lietota vēl pirms spēcīgā CYP3A4/5 inducētāja lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pieejami dati par akstinību lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min.

Aknu darbības traucējumi

Ja akstinību nozīmē pacientiem ar vieglas pakāpes aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh*), devas pielāgošana nav nepieciešama. Ja akstinību nozīmē pacientiem ar mērenas pakāpes aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*), deva jāsamazina (piemēram, sākuma deva jāsamazina no 5 mg divas reizes dienā līdz 2 mg divas reizes dienā). Pacientiem ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) akstinība lietošana nav pētīta, tāpēc šai populācijā akstinība lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Inlyta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem < 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Aksitinibs ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto iekšķīgi divas reizes dienā ar apmēram 12 stundu starplaiku, kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tās jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret akstinību vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms zāļu lietošanas jāpārbauda specifiski drošuma rādītāji, tie periodiski jākontrolē arī akstinība lietošanas laikā, kā aprakstīts zemāk.

Sirds mazspējas gadījumi

Klīniskajos pētījumos, kuros akstinību lietoja pacientu ar nieru šūnu karcinomu ārstēšanai, tika ziņots par sirds mazspējas gadījumiem (ieskaitot sirds mazspēju, sastrēguma sirds mazspēju, kardiopulmonālu mazspēju, sirds kreisā kambara disfunkciju, izsviedes frakcijas samazināšanos un sirds labā kambara mazspēju) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aksitinība lietošanas laikā periodiski jākontrolē sirds mazspējas pazīmes vai simptomi. Sirds mazspējas ārstēšanas ietvaros var būt nepieciešama īslaicīga vai pilnīga akstinība lietošanas pārtraukšana un/vai devas samazināšana.

Hipertensija

Klīniskajos pētījumos, kuros aksitinību lietoja pacientu ar nieru šūnu karcinomu ārstēšanai, ļoti bieži ziņoja par hipertensiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kontrolētā klīniskajā pētījumā vidēji hipertensija (sistoliskais asinsspiediens > 150 mmHg un diastoliskais asinsspiediens > 100 mmHg) parādījās pirmā mēneša laikā pēc aksitinība lietošanas uzsākšanas, asinsspiediena paaugstināšanos novēroja jau 4 dienas pēc aksitinība lietošanas uzsākšanas.

Pirms aksitinība lietošanas uzsākšanas asinsspiedienam jābūt labi kontrolētam. Pacientam jāpārbauda asinsspiediens un nepieciešamības gadījumā jānozīmē standarta antihipertensīvā terapija. Ja hipertensija netiek kontrolēta ar zālēm, aksitinība deva jāmazina. Pacientiem, kuriem attīstās smaga hipertensija, aksitinība lietošana uz laiku jāpārtrauc un jāatsāk ar zemāko devu pēc asinsspiediena normalizēšanās. Ja aksitinība lietošana tiek pārtraukta, asinsspiediens jākontrolē pacientiem, kuri lieto antihipertensīvos līdzekļus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smagas vai pastāvīgas hipertensijas un mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroma (*PRES – Posterior reversible encephalopathy syndrome*; skatīt zemāk) simptomu gadījumā jāapsver diagnostiskas smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklēšanas nepieciešamība.

Vairogdziedzera funkcijas traucējumi

Klīniskajos pētījumos, kuros aksitinību lietoja pacientu ar NŠK ārstēšanai, tika ziņots par hipotireozes gadījumiem un, retāk, par hipertireozes gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms aksitinība lietošanas uzsākšanas un periodiski aksitinība lietošanas laikā jākontrolē vairogdziedzera funkcija. Hipertireoze un hipotireoze jāārstē atbilstoši standarta praksei, lai uzturētu eitireoīdu stāvokli.

Arteriālās embolijas un trombozes gadījumi

Aksitinība klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par arteriālās embolijas un trombozes gadījumiem (ieskaitot pārejošas išēmiskas lēkmes, miokarda infarktu, cerebrovaskulāru gadījumu un tīklenes artērijas nosprostojumu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aksitinibs jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem ir paaugstināts šādu gadījumu risks vai kuriem ir šādi gadījumi anamnēzē. Aksitinibs nav pētīts pacientiem, kuriem pēdējo 12 mēnešu laikā novēroti arteriālās embolijas vai trombozes gadījumi.

Venozās embolijas un trombozes gadījumi

Aksitinība klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par venozās embolijas un trombozes gadījumiem (ieskaitot plaušu emboliju, dziļo vēnu trombozi, tīklenes vēnu oklūziju/trombozi) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aksitinibs jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem ir paaugstināts šādu gadījumu risks vai kuriem ir šādi gadījumi anamnēzē. Aksitinibs nav pētīts pacientiem, kuriem pēdējo 6 mēnešu laikā novēroti venozās embolijas vai trombozes gadījumi.

Hemoglobīna vai hematokrīta paaugstināšanās

Aksitinība lietošanas laikā var paaugstināties hemoglobīns vai hematokrīts, kas atspoguļo eritrocītu šūnu masas palielināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu, policitēmija). Eritrocītu šūnu masas palielināšanās var paaugstināt embolijas un trombozes gadījumu risku.

Hemoglobīns un hematokrīts jākontrolē pirms terapijas uzsākšanas un periodiski aksitinība lietošanas laikā. Ja hemoglobīna vai hematokrīta līmenis paaugstinās virs normas, pacients jāārstē atbilstoši standarta medicīnas praksei, lai samazinātu hemoglobīnu vai hematokrītu līdz pieļaujamam līmenim.

Asiņošana

Klīniskajos pētījumos ar aksitinību tika ziņots par hemorāģiskiem notikumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aksitinibs nav pēīts pacientiem, kuriem ir pierādījumi par neārstētām metastāzēm smadzenēs vai nesenu aktīvu kuņģa un zarnu asiņošanu, un to nedrīkst lietot šādiem pacientiem. Ja asiņošanas laikā vajadzīga medicīniska iejaukšanās, uz laiku jāpārtrauc aksitiniba devas lietošana.

Aneirisma un artēriju disekcijas

VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms uzsākt Inlyta lietošanu, šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Kuņģa un zarnu perforācija un fistulas veidošanās

Aksitiniba klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par kuņģa un zarnu perforāciju un fistulām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aksitiniba lietošanas laikā periodiski jāpārlicinās, vai nav parādījušies kuņģa un zarnu perforācijas vai fistulas simptomi.

Brūces dzīšanas komplikācijas

Oficiāli klīniski pētījumi par aksitiniba ietekmi uz brūču dzīšanu nav veikti.

Aksitiniba lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms plānveida ķirurģiskas operācijas. Lēmums par aksitiniba lietošanas atsākšanu pēc operācijas jāpieņem, pamatojoties uz brūces dzīšanas klīnisko novērtējumu.

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES)

Aksitiniba klīnisko pētījumu laikā saņemti ziņojumi par PRES gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

PRES ir neiroloģiski traucējumi, kas izpaužas ar galvassāpēm, krampju lēkmēm, letargiju, apjukumu, aklumu un citiem redzes un neiroloģiskiem traucējumiem. Var novērot vieglas līdz smagas pakāpes arteriālo hipertensiju. Lai apstiprinātu PRES diagnozi, nepieciešama magnētiskās rezonanses izmeklēšana. Pacientiem ar PRES pazīmēm vai simptomiem aksitiniba lietošana jāpārtrauc uz laiku vai pavisam. Aksitiniba lietošanas atsākšanas drošums pacientiem, kuriem iepriekš novērots PRES, nav zināms.

Proteinūrija

Aksitiniba klīnisko pētījumu laikā ir ziņots par proteinūriju, tajā skaitā 3. un 4. pakāpes proteinūriju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms aksitiniba terapijas uzsākšanas, kā arī periodiski tā lietošanas laikā ir ieteicams kontrolēt proteinūriju. Pacientiem, kuriem attīstās vidēji smaga vai smaga proteinūrija, jāsamazina aksitiniba deva vai uz laiku jāpārtrauc tā lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pacientam attīstās nefrotiskais sindroms, aksitiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Ar aknu darbību saistītās blakusparādības

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros aksitinibs tika lietots NŠK pacientu ārstēšanai, saņemti ziņojumi par blakusparādībām, kas saistītas ar aknu darbību. Visbiežāk saņemti ziņojumi par alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un bilirubīna līmeņa asinīs paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vienlaicīga ALAT (> 3 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu [NAR]) un bilirubīna (> 2 reizes pārsniedzot NAR) paaugstināšanās netika novērota.

Devas noteikšanas klīniskā pētījuma laikā ALAT (12 reizes pārsniedzot NAR) un bilirubīna (2,3 reizes pārsniedzot NAR) vienlaicīgu paaugstināšanos, kas tika uzskatīta par zāļu izraisītu hepatotoksicitāti, novēroja 1 pacientam, kas saņēma aksitiniba sākuma devu 20 mg divas reizes dienā (4 reizes pārsniedzot ieteicamo sākuma devu).

Pirms terapijas uzsākšanas un periodiski aksitiniba lietošanas laikā ieteicama aknu funkcionālo testu rādītāju kontrole.

Aknu darbības traucējumi

Aksitiniba klīniskajos pētījumos subjektiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*) akstiniba sistēmiskā iedarbība bija apmēram divreiz spēcīgāka nekā pacientiem ar normālu aknu darbību. Nozīmējot akstinību pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*), ieteicama devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) akstiniba pētījumi nav veikti, tāpēc šajā pacientu populācijā to lietot nav ieteicams.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi) un rase

Kontrolētā akstiniba klīniskā pētījumā pacientiem ar NŠK 34 % pacientu, kuri lietoja akstinību, bija 65 gadus veci un vecāki. Vairums pacientu bija baltās rases (77 %) pārstāvji vai aziāti (21 %). Kaut arī nevar izslēgt gados vecāku pacientu un aziātu paaugstinātu noslieci uz blakusparādību rašanos, kopumā gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) un gados jauniem pacientiem, kā arī baltajiem un citu rasu pārstāvjiem lielas akstiniba drošuma un efektivitātes atšķirības nenovēroja.

Devas pielāgošana vecuma vai rases dēļ nav nepieciešama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes - galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro dati liecina, ka akstinibs primāri metabolizējas ar CYP3A4/5 starpniecību, mazākā mērā ar CYP1A2, CYP2C19 un uridīna difosfāta - glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 starpniecību.

CYP3A4/5 inhibitori

Veseliem brīvprātīgajiem spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors ketokonazols, lietojot 400 mg devu vienu reizi dienā 7 dienas, palielināja iekšķīgi lietota akstiniba vienreizējas 5 mg devas vidējo zemlīknes laukumu (AUC) divas reizes, bet C_{max} - 1,5 reizes. Lietojot akstinību vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4/5 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, klaritormicīnu, eritromicīnu, atazanavīru, indinavīru, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sahinavīru un telitromicīnu), var paaugstināties akstiniba koncentrāciju plazmā. Arī greipfrūts var paaugstināt akstiniba koncentrāciju plazmā. Vienlaicīgai lietošanai ieteicams izvēlēties tādas zāles, kurām nav CYP3A4/5 inhibējošas iedarbības vai šī iedarbība ir minimāla. Ja vienlaicīgi jālieto spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors, jāpielāgo akstiniba deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP1A2 un CYP2C19 inhibitori

CYP1A2 un CYP2C19 nodrošina nelielu daļu (< 10 %) akstiniba metabolisma. Spēcīgu šo izoenzīmu inhibitoru ietekme uz akstiniba farmakokinētiku nav pētīta. Jāievēro piesardzība, jo pacietiem, kuri lieto spēcīgus šo izoenzīmu inhibitorus, ir paaugstinātas akstiniba plazmas koncentrācijas risks.

CYP3A4/5 inducētāji

Veseliem brīvprātīgajiem spēcīgs CYP3A4/5 inducētājs rifampicīns, lietojot 600 mg devu vienu reizi dienā 9 dienas, samazināja iekšķīgi lietota akstiniba vienreizējas 5 mg devas vidējo zemlīknes laukumu (AUC) par 79 %, bet C_{max} - par 71 %. Lietojot akstinību vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4/5 inducētāju (piemēram, rifampicīnu, deksametazonu, fenitoīnu, karbamazepīnu, rifabutīnu, rifapentīnu, fenobarbitālu un asinszāli (*Hypericum perforatum*)), var pazemināties akstiniba koncentrācija plazmā.

Vienlaicīgai lietošanai ieteicams izvēlēties tādas zāles, kurām nav CYP3A4/5 indukcijas potenciāla vai šis potenciāls ir minimāls. Ja vienlaicīgi jālieto spēcīgs CYP3A4/5 inducētājs, jāpielāgo akstitiniba deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP un UGT inhibīcijas un indukcijas pētījumi *in vitro*

In vitro pētījumos konstatēja, ka terapeitiskā plazmas koncentrācijā akstitinibs neinhibē CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 vai UGT1A1.

In vitro pētījumos konstatēja, ka akstitinibam piemīt CYP1A2 inhibējoša iedarbības. Tāpēc, lietojot akstitinibu vienlaicīgi ar CYP1A2 substrātiem, var paaugstināties CYP1A2 substrātu (piemēram, teofilīna) koncentrācija plazmā.

In vitro pētījumos konstatēja arī akstitiniba CYP2C8 inhibējošo iedarbību. Tomēr, nozīmējot akstitinibu vienlaicīgi ar paklitakselu, kas pazīstams kā CYP2C8 substrāts, pacientiem ar progresējošu vēzi paaugstinātu paklitaksela plazmas koncentrāciju nekonstatēja; tas liecina par klīniskas CYP2C8 inhibīcijas trūkumu.

In vitro pētījumi cilvēka aknu šūnās liecina arī par to, ka akstitinibs neinducē CYP1A1, CYP1A2 vai CYP3A4/5. Tāpēc nav gaidāms, ka akstitiniba lietošana varētu samazināt vienlaicīgi lietotu CYP1A1, CYP1A2 vai CYP3A4/5 substrātu koncentrāciju plazmā *in vivo*.

In vitro pētījumi ar P-glikoproteīnu

In vitro pētījumi liecina, ka akstitinibs inhibē P-glikoproteīnu. Tomēr nav sagaidāms, ka akstitinibs terapeitiskā plazmas koncentrācijā varētu inhibēt P-glikoproteīnu. Tāpēc, vienlaicīgi nozīmējot akstitinibu, nav sagaidāma digoksīna vai citu P-glikoproteīna substrātu plazmas koncentrācijas paaugstināšanās *in vivo*.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par akstitiniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Akstitiniba farmakoloģiskās īpašības liecina, ka, lietojot grūtniecības laikā, tas var izraisīt augļa bojājumus. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte, tai skaitā malformācija (skatīt 5.3. apakšpunktu). Akstitinibu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav nepieciešams sievietes klīniskā stāvokļa dēļ.

Sievietēm reproduktīvā vecumā terapijas laikā un 1 nedēļu pēc terapijas jālieto droša kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai akstitinibs izdalās cilvēka krūts pienā. Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Akstitinibu nedrīkst lietot barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Pamatojoties uz neklīniskajiem novērojumiem, akstitinibam piemīt spēja negatīvi ietekmēt cilvēka reproduktīvo funkciju un fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Aksitinibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par iespējamu reiboni un/vai nespēku akstitiniba lietošanas laikā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Turpmāk norādītie riski, ieskaitot attiecīgus veicamos pasākumus, sīkāk aprakstīti 4.4. apakšpunktā: sirds mazspējas gadījumi, hipertensija, vairogdziedzera funkcijas traucējumi, arteriālās trombembolijas gadījumi, venozās trombembolijas gadījumi, hemoglobīna vai hematokrīta paaugstināšanās, asiņošana,

kuņģa un zarnu perforācija un fistulas veidošanās, brūces dzīšanas komplikācijas, mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (*PRES*), proteinūrija un aknu enzīmu līmeņa asinīs paaugstināšanās.

Visbiežākās ($\geq 20\%$) blakusparādības, kas novērotas aksitiniba lietošanas laikā, bija caureja, hipertensija, nespēks, samazināta ēstgriba, slikta dūša, ķermeņa masas zudums, disfonija, palmāri - plantāra eritrodizestēzijas (plaukstu - pēdu) sindroms, asiņošana, hipotireoze, vemšana, proteinūrija, klepus un aizcietējums.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos, apkopojot datus par 672 NŠK pacientiem, kuri tika ārstēti ar aksitinibu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ir iekļautas arī pēcreģistrācijas periodā klīniskajos pētījumos konstatētās blakusparādības.

Blakusparādības uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmas klasifikācijai, biežumam un smaguma pakāpei. To biežums raksturots, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $<1/1000$); ļoti reti ($<1/10000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Pašreizējā drošuma datubāze nav pietiekama, lai varētu atklāt retas un ļoti retas blakusparādības.

Biežuma kategorijas noteiktas, pamatojoties uz absolūto biežumu pēc apkopotajiem klīnisko pētījumu datiem. Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots nieru šūnu karcinomas pētījumos pacientiem, kas tika ārstēti ar aksitinibu (N= 672)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības ^a	Visas pakāpes ^b %	3. smaguma pakāpe ^b %	4. smaguma pakāpe ^b %
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija	6,3	1,2	0,4
		Trombocitopēnija	1,6	0,1	0
		Policitēmija ^c	1,5	0,1	0
	Retāk	Neitropēnija	0,3	0,1	0
		Leikopēnija	0,4	0	0
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipotireoze ^c	24,6	0,3	0
	Bieži	Hipertireoze ^c	1,6	0,1	0,1
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta apetīte	39,0	3,6	0,3
	Bieži	Dehidratācija	6,7	3,1	0,3
		Hiperkaliēmija	2,7	1,2	0,1
		Hiperkalcēmija	2,2	0,1	0,3
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes	16,2	0,7	0
		Garšas sajūtas traucējumi	11,5	0	0
	Bieži	Reibonis	9,1	0,6	0
	Retāk	Mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms ^c	0,3	0,1	0
	Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	<i>Tinnitus</i> (troksnis ausīs)	3,1	0
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirds mazspējas gadījumi ^{c,d, f}	1,8	0,3	0,7

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības ^a	Visas pakāpes ^b %	3. smaguma pakāpe ^b %	4. smaguma pakāpe ^b %		
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipertensija ^g	51,2	22,0	1,0		
		Asiņošana ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0		
	Bieži	Venozās embolijas un trombozes gadījumi ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2		
		Arteriālās embolijas un trombozes gadījumi ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3		
	Nav zināmi	Aneirismas un artēriju disekcijas ^d	-	-	-		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Elpas trūkums ^d	17,1	3,6	0,6		
		Klepus	20,4	0,6	0		
		Disfonija	32,7	0	0,1		
	Bieži	Sāpes mutes dobumā un rīklē	7,4	0	0		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja	55,4	10,1	0,1		
		Vemšana	23,7	2,7	0,1		
		Slikta dūša	33,0	2,2	0,1		
		Sāpes vēderā	14,7	2,5	0,3		
		Aizcietējums	20,2	1,0	0		
		Stomatīts	15,5	1,8	0		
		Dispepsija	11,2	0,1	0		
	Bieži	Sāpes pakrūtē	9,4	0,9	0		
		Vēdera uzpūšanās	4,5	0	0		
		Hemoroīdi	3,3	0	0		
		Glosodīnija	2,8	0	0		
		Kuņģa un zarnu perforācija un fistula ^{c,k}	1,9	0,9	0,3		
		Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hiperbilirubinēmija	1,3	0,1	0,1
				Holecistīts ⁿ	1,0	0,6	0,1
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Palmāri-plantāra eritrodizestēzija (plaukstu-pēdu sindroms)	32,1	7,6	0		
		Izsitumi	14,3	0,1	0		
		Sausa āda	10,1	0,1	0		
	Bieži	Nieze	6,0	0	0		
		Eritēma (apsārtums)	3,7	0	0		
		Alopēcija	5,7	0	0		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes locītavās	17,7	1,9	0,3		
		Sāpes ekstremitātēs	14,1	1,0	0,3		
	Bieži	Sāpes muskuļos	8,2	0,6	0,1		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Proteinūrija ^l	21,1	4,8	0,1		
	Bieži	Nieru mazspēja ^m	1,6	0,9	0,1		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums	45,1	10,6	0,3		
		Astēnija ^d	13,8	2,8	0,3		
		Gļotādas iekaisums	13,7	1,0	0		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības ^a	Visas pakāpes ^b %	3. smaguma pakāpe ^b %	4. smaguma pakāpe ^b %
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Ķermeņa masas zudums	32,7	4,9	0
	Bieži	Paaugstināts lipāzes līmenis	3,7	0,7	0,7
		Paaugstināts ALAT līmenis	6,5	1,2	0
		Paaugstināts amilāzes līmenis	3,4	0,6	0,4
		Paaugstināts ASAT līmenis	6,1	1,0	0
		Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis	4,8	0,3	0
		Paaugstināts kreatinīna līmenis	5,7	0,4	0
		Paaugstināts TSH līmenis	7,9	0	0

^a Nevēlamās blakusparādības, kas radušās ārstēšanas rezultātā; visu cēloņu izraisītu blakusparādību biežums.

^b Nacionālā vēža institūta Vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (CTCAE), 3. versija.

^c Skatīt sadaļu „Atsevišķu blakusparādību apraksts”.

^d Ziņots par letālām (5. smaguma pakāpes) blakusparādībām.

^e Tajā skaitā leikoencefalopātija.

^f Tajā skaitā sirds mazspēja, sastrēguma sirds mazspēja, sirds un plaušu mazspēja, samazināta sirds izviedes frakcija, kreisā kambara disfunkcija un labā kambara mazspēja.

^g Tajā skaitā progresējoša hipertensija, paaugstināts asinsspiediens, hipertensija un hipertensīvā krīze.

^h Tajā skaitā pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, anālā asiņošana, arteriālā asiņošana, asinis urīnā, centrālās nervu sistēmas asiņošana, galvas smadzeņu asiņošana, pagarināts asinsreces laiks, konjunktīvas asiņošana, kontūzija, hemorāģiska caureja, disfunkcionālas dzemdes asiņošana, deguna asiņošana, kuņģa asiņošana, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, smaganu asiņošana, hematēmēze, hematohēzija, pazemināts hematokrīta līmenis, hematoma, hematūrija, pazemināts hemoglobīna līmenis, asiņu atkrēpošana, asiņošana, koronāro artēriju asiņošana, urīnceļu asiņošana, hemoroīdu asiņošana, hemostāze, pastiprināta zilumu veidošanās, starptautiskā standartizētā koeficienta paaugstināšanās, kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas asiņošana, melēna, petehijas, rīkles asiņošana, pagarināts protrombīna laiks, plaušu asiņošana, purpura, rektāla asiņošana, eritrocītu skaita samazināšanās, nieru asiņošana, saasiņojumi sklērā, sēklinieku hematocēle, liesas hematoma, skabargu veida asiņošana zem nagiem, subarahnoidāla asiņošana, mēles asiņošana, kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošana un maksts asiņošana.

ⁱ Tajā skaitā Bada-Kiari (*Budd-Chiari*) sindroms, dziļo vēnu tromboze, jūga vēnas tromboze, iegurņa vēnas tromboze, plaušu embolija, tīklenes vēnu oklūzija, tīklenes vēnu tromboze, zematslēgas kaula vēnas tromboze, vēnu tromboze un ekstremitāšu vēnu tromboze.

^j Tajā skaitā akūts miokarda infarkts, embolija, miokarda infarkts, tīklenes artērijas oklūzija un pārejoša išēmiska lēkme.

^k Kuņģa un zarnu perforācija un fistula ietver šādus ieteicamos terminus: vēdera dobuma abscess, anālais abscess, anālā fistula, fistula, kuņģa un zarnu trakta anastomozes noplūde, kuņģa un zarnu trakta perforācija, resnās zarnas perforācija, ezofagobronhiāla fistula un peritonīts.

^l Proteīnūrija ietver šādus ieteicamos terminus: olbaltumvielas urīnā, olbaltumvielu klātbūtne urīnā un proteīnūrija.

^m Tajā skaitā akūta nieru mazspēja.

ⁿ Holecistīts ietver: akūts holecistīts, holecistīts, infekciozs holecistīts.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Sirds mazspējas gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kontrolētā klīniskajā pētījumā, kurā ar aksitinību (N = 359) ārstēja pacientus ar nieru šūnu karcinomu, par sirds mazspējas gadījumiem ziņoja 1,7 % pacientu, kas lietoja aksitinību, tajā skaitā sirds mazspēju (0,6 %), kardiopulmonālu mazspēju (0,6 %), kreisā sirds kambara disfunkciju (0,3 %) un labā sirds kambara mazspēju (0,3 %). Par 4. pakāpes sirds mazspēju kā nevēlamu blakusparādību ziņots 0,6 %

pacientu, kuri lietoja aksitinibu. Par sirds mazspēju ar letālu iznākumu ziņots 0,6 % pacientu, kuri bija lietojuši aksitinibu.

Pētījumā, kur aksitinibu (N = 672) lietoja monoterapijā pacientu ar nieru šūnu karcinomu ārstēšanai, par sirds mazspējas gadījumiem (ieskaitot sirds mazspēju, sastrēguma sirds mazspēju, kardiopulmonālu mazspēju, sirds kreisā kambara disfunkciju, izsviedes frakcijas samazināšanos un labā sirds kambara mazspēju) ziņoja 1,8 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu. Par 3./4. pakāpes sirds mazspējas gadījumiem ziņots 1,0 % pacientu, bet par sirds mazspējas gadījumiem ar letālu iznākumu ziņots 0,3 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu.

Vairogdziedzera funkcijas traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kontrolētos klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK 20,9 % pacientu aksitiniba grupā ziņots par hipotireozi, 1,1 % pacientu - par hipertireozi. Par tireoīdstimulējošā hormona (TSH) līmeņa paaugstināšanos kā blakusparādību ziņots 5,3 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu. Standarta laboratorisko izmeklējumu laikā pacientiem, kuriem TSH pirms terapijas bija < 5 μV/ml, TSH paaugstināšanos līdz ≥ 10 μV/ml konstatēja 32,2 % pacientu aksitiniba grupā.

Apvienotajos klīniskajos pētījumos (N = 672), kur aksitinibu lietoja pacientu ar NŠK ārstēšanu par hipotireozi ziņoja 24,6 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu. Par hipertireozi ziņoja 1,6 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu.

Venozās embolijas un trombozes gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kontrolētos klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK 3,9 % pacientu aksitiniba grupā ziņots par venozu emboliju un trombozēm, tajā skaitā plaušu emboliju (2,2 %), tīklenes vēnu oklūziju/trombozi (0,6 %) un dziļo vēnu trombozi (0,6 %). Par 3./4. smaguma pakāpes venozo emboliju un trombozēm ziņots 3,1 % pacientu aksitiniba grupā. Saņemts viens ziņojums par letālu plaušu emboliju (0,3 %) aksitiniba grupā.

Apvienotajos klīniskajos pētījumos (N = 672), kur aksitinibu lietoja pacientu ar NŠK ārstēšanai, par venozās embolijas un trombozes gadījumiem ziņots 2,8 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu. Ziņojumi par 3. smaguma pakāpes venozās embolijas un trombozes gadījumiem tika saņemti par 0,9% pacientu. Ziņojumi par 4. smaguma pakāpes venozās embolijas un trombozes gadījumiem tika saņemti par 1,2 % pacientu. Par letāliem venozās embolijas un trombozes gadījumiem tika ziņots par 0,1 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu.

Arteriālās embolijas un trombozes gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kontrolētos klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK par arteriālas embolijas un trombožu blakusparādībām ziņots 4,7 % pacientu aksitiniba grupā, tajā skaitā miokarda infarktu (1,4 %), pārejošu išēmisku lēkmi (0,8 %) un cerebrovaskulāru gadījumu (0,6 %). 3,3 % pacientu aksitiniba grupā ziņots par 3./4. smaguma pakāpes arteriālu emboliju un trombozēm. Ziņots par vienu letālu akūta miokarda infarkta un vienu cerebrovaskulāru gadījumu (0,3 %) aksitiniba grupā. Aksitiniba monoterapijas pētījumā (N=850) 5,3 % pacientu aksitiniba grupā ziņots par arteriālas embolijas un trombožu blakusparādībām (ieskaitot pārejošu išēmisku lēkmi, miokarda infarktu un cerebrovaskulāru gadījumu).

Apvienotajos klīniskajos pētījumos, kur aksitinibu lietoja pacientu (N = 672) ar NŠK ārstēšanai, tika ziņots par arteriālās embolijas un trombozes gadījumiem 2,8 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu. Ziņojumi par 3. smaguma pakāpes arteriālās embolijas un trombozes gadījumiem tika saņemti par 1,2 % pacientu. Ziņojumi par 4. smaguma pakāpes arteriālās embolijas un trombozes gadījumiem tika saņemti par 1,3 % pacientu. Par letāliem arteriālās embolijas un trombozes gadījumiem tika ziņots 0,3 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu.

Policitēmija (skatīt 4.4. apakšpunktā „Hemoglobīna vai hematokrīta paaugstināšanās”)

Kontrolētos klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK 1,4 % pacientu aksitiniba grupā ziņots par policitēmiju. Standarta laboratorisko izmeklējumu laikā 9,7 % pacientu aksitiniba grupā konstatēja virs normas augšējās robežas (NAR) paaugstinātu hemoglobīna līmeni. Četros klīniskajos aksitiniba

pētījumos pacientiem ar NŠK (N = 537), virs NAR paaugstinātu hemoglobīna līmeni novēroja 13,6 % pacientu aksitiniba grupā.

Apvienotajos klīniskajos pētījumos, kur aksitinibu lietoja pacientu (N = 672) ar NŠK ārstēšanai, tika ziņots par policitēmijas gadījumiem 1,5 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu.

Asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kontrolētos klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK, no kuriem tika izslēgti pacienti ar neārstētām metastāzēm smadzenēs, 21,4 % pacientu aksitiniba grupā ziņots par asiņošanu. Pacientiem, kuri lietoja aksitinibu, ziņots par deguna asiņošanu (7,8 %), hematūriju (3,6 %), asins atklepošanu (2,5 %), asiņošanu no taisnās zarnas (2,2 %), smaganu asiņošanu (1,1 %), kuņģa asiņošanu (0,6 %), cerebrālu asiņošanu (0,3 %) un apakšējā kuņģa zarnu trakta asiņošanu (0,3 %). Aksitiniba grupā par ≥ 3 smaguma pakāpes asiņošanu ziņots 3,1 % pacientu (ieskaitot cerebrālu asiņošanu, kuņģa asiņošanu, zarnu asiņošanu un asins atklepošanu). Saņemts ziņojums par letālu asiņošanas gadījumu (kuņģa asiņošana) vienam pacientam (0,3 %) aksitiniba grupā. Aksitiniba monoterapijas pētījumā (N=850) 3,9 % pacientu ziņots par asins atklepošanu; par asins atklepošanu ar smaguma pakāpi ≥ 3 . ziņots 0,5 % pacientu.

Apvienotajos klīniskajos pētījumos, kur aksitinibu lietoja pacientu (N = 672) ar NŠK ārstēšanai, tika ziņots par asiņošanas gadījumiem 25,7 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu. Ziņojumi par 3. smaguma pakāpes asiņošanas gadījumiem tika saņemti par 3 % pacientu. Ziņojumi par 4. smaguma pakāpes asiņošanas gadījumiem tika saņemti par 1 % pacientu, bet par letāliem asiņošanas gadījumiem tika ziņots 0,4 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu.

Kuņģa un zarnu perforācija un fistulas veidošanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kontrolētos klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK ziņots par vienu kuņģa un zarnu perforācijai tipisku gadījumu 1,7 % pacientu aksitiniba grupā, ieskaitot anālās atveres fistulu (0,6 %), fistulu (0,3 %) un kuņģa un zarnu perforāciju (0,3 %). Aksitiniba monoterapijas pētījumā (N=850) ziņots par zarnu perforācijai tipiskiem gadījumiem 1,9 % pacientu un par vienu letālas kuņģa un zarnu perforācijas gadījumu (0,1 %).

Apvienotajos klīniskajos pētījumos, kur aksitinibu lietoja pacientu (N = 672) ar NŠK ārstēšanai, tika ziņots par kuņģa un zarnu perforācijas un fistulas gadījumiem 1,9 % pacientu, kuri lietoja aksitinibu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Aksitiniba pārdozēšanai nav specifiskas terapijas.

Kontrolētos klīniskajos aksitiniba pētījumos pacientiem ar NŠK viens pacients 4 dienas nejauši saņēma 20 mg devu divas reizes dienā. Pacientam bija reibonis (1. smaguma pakāpes).

Aksitiniba klīniskās devas noteikšanas pētījumā subjektiem, kuri saņēma sākuma devu 10 mg divas reizes dienā vai 20 mg divas reizes dienā, novēroja tādas blakusparādības kā hipertensiju, ar hipertensiju saistītas lēkmes un letālu asins atklepošanu.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, aksitiniba lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk balstterapijas pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EK01

Darbības mehānisms

Aksitinibs ir spēcīgs un selektīvs asinsvadu endotēlija augšanas faktora receptoru (VEGFR)-1, VEGFR-2 un VEGFR-3 tirozīna kināzes inhibitors. Šie receptori ir iesaistīti patoloģiskā angiogēnēzē, audzēju augšanā un vēža metastātiskā progresēšanā. Aksitinibam piemīt spēja spēcīgi inhibēt VEGF-mediēto endoteliālo šūnu proliferāciju un dzīvildzi. Aksitinibs inhibēja VEGFR-2 fosforilēšanu audzēja ksenotransplantāta asinsvados, kas bija analogs terapijas mērķim *in vivo*, aizkavēja audzēja augšanu, veicināja regresiju un nomāca metastāžu veidošanos vairākos eksperimentālos vēža modeļos.

Iedarbība uz QTc intervālu

Randomizētā, 2-pakāpju krusteniskā pētījumā 35 veselīgiem brīvprātīgajiem 7 dienas nozīmēja perorālu aksitiniba devu (5 mg) vienu reizi dienā ar/bez 400 mg ketokonazola. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka aksitiniba plazmas koncentrācija, kas divreiz pārsniedza pēc 5 mg devas sagaidāmo terapeitisko koncentrāciju plazmā, neizraisīja klīniski nozīmīgu QT intervāla pagarināšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Aksitiniba drošumu un efektivitāti izvērtēja randomizētā, atklātā, daudzcentru III fāzes pētījumā. Pacienti (N=723) ar progresējošu NŠK, kuriem slimība progresēja iepriekšējās sistēmiskās terapijas (ieskaitot sunitinibu, bevacizumabu, temsirolimu vai citokīnu saturošu shēmu) laikā vai pēc tās tika randomizēti (1:1) terapijai ar aksitinibu (N=361) vai sorafenibu (N=362). Primārais mērķa kritērijs - dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS - Progression-free survival*) - tika noteikts, izmantojot maskētu, neatkarīgu centrālo pārskatu. Sekundārie mērķa kritēriji bija objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*ORR - Objective response rate*) un kopējā dzīvildze (*OS - Overall survival*).

No pētījumā iekļautajiem pacientiem 389 (53,8 %) iepriekš bija lietojuši vienu sunitinibu saturošu terapijas shēmu, 251 pacients (34,7 %) iepriekš bija lietojis vienu citokīnu saturošu terapijas shēmu (interleikīnu-2 vai interferonu-alfa), 59 pacienti (8,2 %) iepriekš bija lietojuši vienu bevacizumabu saturošu terapijas shēmu un 24 pacienti (3,3 %) - vienu temsirolimu saturošu terapijas shēmu. Galvenie demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji (attiecībā uz vecumu, dzimumu, rasi, ECOG veiktspējas rādītājiem, ģeogrāfisko reģionu un iepriekšējās terapijas shēmu) aksitiniba un sorafeniba grupās bija līdzīgi.

Kopējā pacientu populācijā un divās galvenajās apakšgrupās (pēc iepriekšējās terapijas ar sunitinibu un pēc iepriekšējās terapijas ar citokīnu) tika novērota statistiski nozīmīga aksitiniba priekšrocība salīdzinājumā ar sorafenibu primārā mērķa kritērija *PFS* (skatīt 2. tabulu un 1., 2. un 3. attēlu) sasniegšanā. *PFS* mediānas rādītājs bija atšķirīgs dažādās apakšgrupās (pēc iepriekš saņemtās terapijas). Divas no apakšgrupām bija pārāk mazas, lai panāktu ticamus rezultātus (iepriekšējā terapija ar temsirolimu vai iepriekšējā terapija ar bevacizumabu). Nebija statistiski nozīmīgas atšķirības kopējā vidējā dzīvildzē (*OS*) grupās kopējā populācijā vai arī apakšgrupās pēc iepriekš saņemtās terapijas.

2. tabula. Efektivitātes rezultāti

Mērķa kritērijs/pētījuma populācija	aksitinibs	sorafenibs	HR (95 % TI)	P vērtība
Kopējā ITT	N = 361	N = 362		
PFS ^{a,b} mediāna mēnešos (95 % TI)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c
OS ^d mediāna mēnešos (95 % TI)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % TI)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 3,00)	0,0001 ^g
Pēc iepriekšējas sunitiniba terapijas	N = 194	N = 195		
PFS ^{a,b} mediāna mēnešos (95 % TI)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
OS ^d mediāna mēnešos (95 % TI)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % TI)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	NS
Pēc iepriekšējas citokīna terapijas	N = 126	N = 125		
PFS ^{a,b} mediāna mēnešos (95 % TI)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001 ^h
OS ^d mediāna mēnešos (95 % TI)	29,4 (24,5; NE)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	NS
ORR ^{b,e} % (95 % TI)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43 – 3,99)	0,0002 ⁱ

TI = Ticamības intervāls, HR (*Hazard ratio*): riska attiecība (aksitinibs/sorafenibs); ITT (*Intent-to-treat*): ārstēšanai paredzētā pacientu grupa; NE (*Not estimable*): nav novērtējams; NS (*Not statistically significant*): nav statistiski nozīmīgs; ORR (*Objective response rate*): objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; OS (*Overall survival*): vidējā kopējā dzīvildze; PFS (*Progression-free survival*): vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas.

^a Laiks no randomizācijas līdz slimības progresēšanai vai nāvei jebkura iemesla dēļ (kas tiek konstatēts pirmais). Atskaites datums: 2011. gada 3. jūnijs.

^b Vērtējums pēc neatkarīgu radiologu slēdziena atbilstoši atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem norobežotu audzēju gadījumā (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST*).

^c Vienpusēja terapijas *log-rank* testa p-vērtība, stratificēta atbilstoši ECOG funkcionālajam stāvoklim un iepriekšējai terapijai.

^d Atskaites datums: 2011. gada 1. novembris.

^e Atskaites datums: 2010. gada 31. augusts.

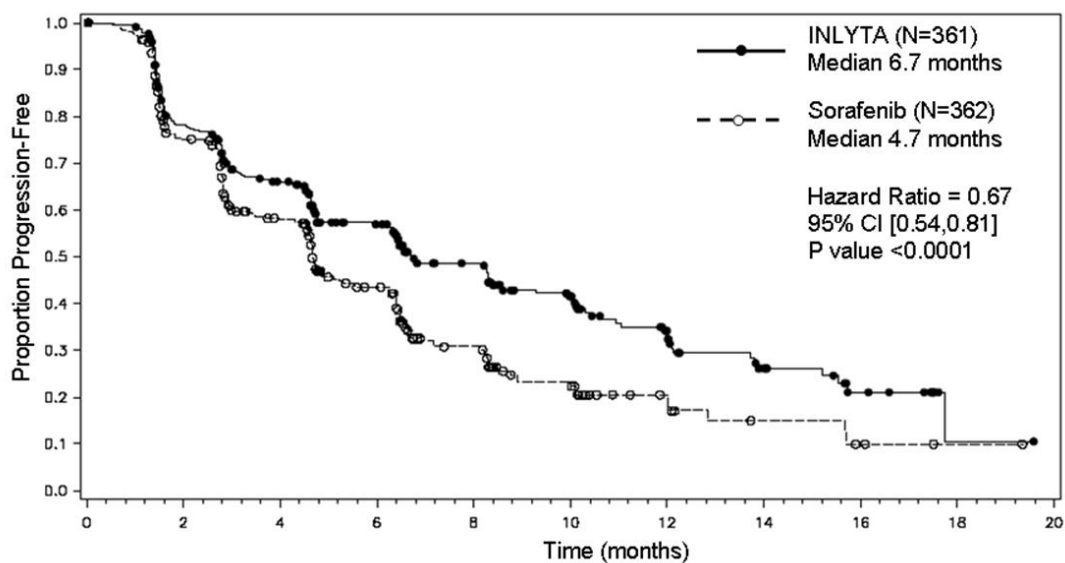
^f ORR izmantotā riska attiecība. Riska attiecība > 1 norāda uz augstāku atbildes reakcijas iespēju aksitiniba grupā; riska attiecība < 1 norāda uz augstāku atbildes reakcijas iespēju sorafeniba grupā.

^g Vienpusēja *Cochran-Mantel-Haenszel* testa p-vērtība, stratificēts atbilstoši ECOG funkcionālajam stāvoklim un iepriekšējai terapijai.

^h Vienpusēja terapijas *log-rank* testa p-vērtība, stratificēts atbilstoši ECOG funkcionālajam stāvoklim.

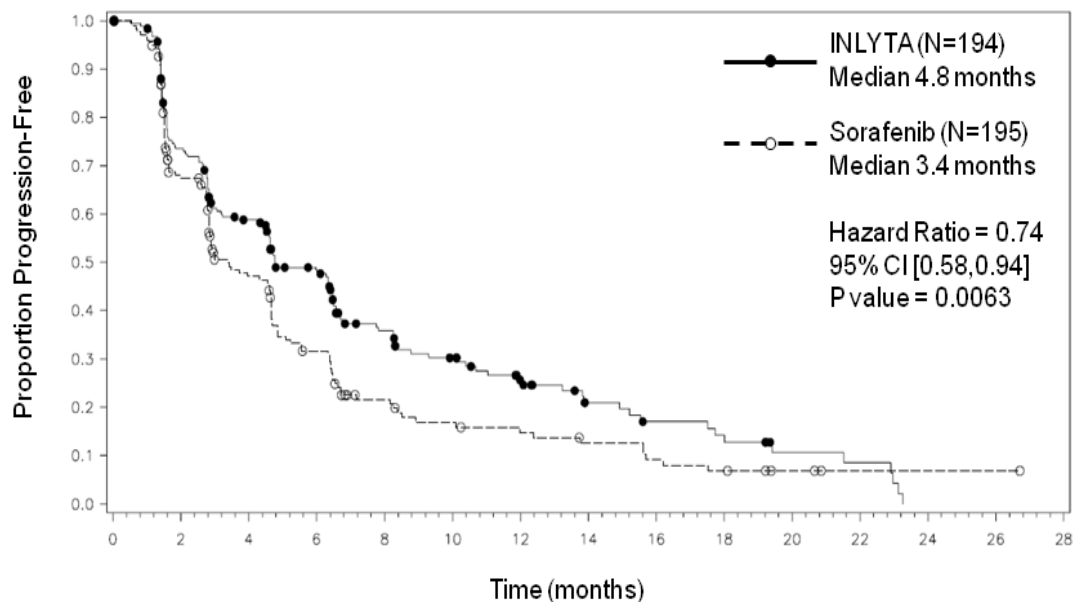
ⁱ Vienpusēja *Cochran-Mantel-Haenszel* testa p-vērtība, stratificēts atbilstoši ECOG funkcionālajam stāvoklim.

1. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas: Kaplāna-Meiera līkne, kopējās populācijas neatkarīgs vērtējums



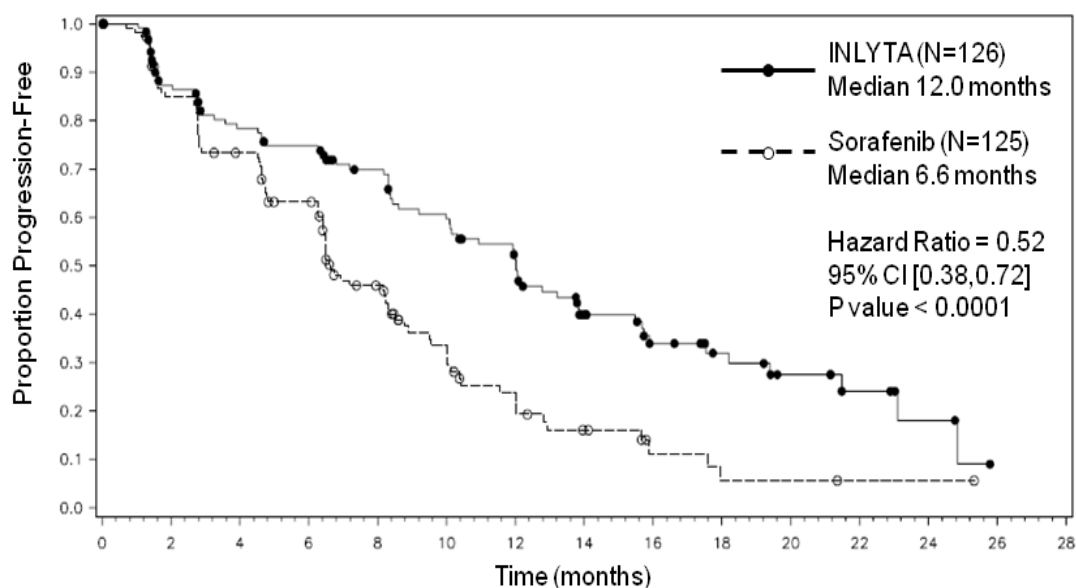
x ass = Laiks (mēneši)
 y ass = dzīvildze bez slimības progresēšanas
 —●— INLYTA (N=361), mediāna 6,7 mēneši
 ---○--- Sorafenibs (N=362), mediāna 4,7 mēneši
 Riska attiecība = 0,67
 95 % TI [0,54; 0,81]
 p-vērtība < 0,0001

2. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas: Kaplāna-Meiera līkne, neatkarīgs vērtējums pacientu grupā, kas iepriekš tika ārstēti ar sunitību



x ass = Laiks (mēneši)
 y ass = dzīvildze bez slimības progresēšanas
 —●— INLYTA (N=194), mediāna 4,8 mēneši
 ---○--- Sorafenibs (N=195), mediāna 3,4 mēneši
 Riska attiecība = 0,74
 95 % TI [0,58; 0,94]
 p-vērtība < 0,0063

3. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas: Kaplāna-Meiera līkne, neatkarīgs vērtējums pacientu grupā, kas iepriekš tika ārstēti ar citokīnu



x ass = Laiks (mēneši)

y ass = dzīvildze bez slimības progresēšanas

—●— INLYTA (N=126), mediāna 12,0 mēneši

---○--- Sorafenibs (N=125), mediāna 6,6 mēneši

Riska attiecība = 0,52

95 % TI [0,38; 0,72]

p-vērtība < 0,0001

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus aksitinībam visās pediātriskās populācijas apakšgrupās nieru un nieru blādiņas karcinomas terapijā (izņemot nefroblastomu, nefroblastomatozi, gaišo šūnu karcinomu, mezoblastisku nefromu, renālu medullāru karcinomu un rabdoīdu nieru audzēju) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc aksitinība tablešu iekšķīgas lietošanas vidējā absolūtā biopieejamība ir 58 % salīdzinājumā ar intravenozu ievadīšanu. Aksitinība plazmas eliminācijas pusperiods ir no 2,5 līdz 6,1 stundai. Nozīmējot aksitinība devu 5 mg divas reizes dienā, akumulācija mazāk nekā divas reizes pārsniedz rādītāju, ko novēro, nozīmējot vienu reizes devu. Pamatojoties uz īso eliminācijas pusperiodu, līdzsvara stāvokļa sasniegšana paredzama 2-3 dienu laikā pēc pirmās devas lietošanas.

Uzsūkšanās un izkļiede

Maksimālā aksitinība koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 4 stundu laikā pēc iekšķīgas lietošanas ar vidējo T_{max} robežās no 2,5 līdz 4,1 stundai. Lietojot aksitinību kopā ar mērenu tauku daudzumu saturošu maltīti, iedarbība samazinājās par 10 %, salīdzinot ar lietošanu no rīta tukšā dūšā. Augstu tauku daudzumu saturoša, kalorijām bagāta maltīte paaugstināja aksitinība iedarbību par 19 %, salīdzinot ar lietošanu no rīta tukšā dūšā. Aksitinību var lietot tukšā dušā vai kopā ar ēdienu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vidējais C_{max} un AUC paaugstinājās proporcionāli aksitinība devai robežās no 5 līdz 10 mg. *In vitro* > 99 % aksitinība saistījās ar plazmas proteīniem, galvenokārt albumīniem, un mazākā mērā ar α_1 -skābiem glikoproteīniem. Pacientiem ar progresējošu NŠK, lietojot 5 mg divas reizes dienā pēc ēšanas, ģeometriskā vidējā maksimālā koncentrācija plazmā un 24 stundu zemlīknes laukums (AUC) bija attiecīgi 27,8 ng/ml un 265 ng.h/ml. Ģeometriski vidējais klīrens, lietojot perorāli, un izkļiedes tilpums bija 38 l/h un attiecīgi 160 l.

Biotransformācija un eliminācija

Aksitinibs metabolizējas galvenokārt aknās ar CYP3A4/5 un mazākā mērā ar CYP1A2, CYP2C19 un UGT1A1 starpniecību.

Nozīmējot perorāli 5 mg radioaktīvi iezīmētā aksitiniba, 30–60 % radioaktivitātes konstatēja fēcēs, bet 23 % radioaktivitātes - urīnā. Neizmainīts aksitinibs, kas sastāda 12 % devas, bija galvenā fēcēs identificētā sastāvdaļa. Neizmainītu aksitinību urīnā nekonstatēja; lielāko daļu radioaktivitātes urīnā nodrošināja karboksilskābes un sulfoksila metabolīti. Plazmā dominēja N-glikuronīda metabolīti (50 % cirkulējošās radioaktivitātes), neizmainīts aksitinibs un sulfoksīda metabolīti, katrs no tiem nodrošināja apmēram 20 % cirkulējošās radioaktivitātes.

Sulfoksīda un N-glikuronīda metabolītu iedarbība uz vaskulārā endotēlija augšanas faktora receptoriem (VEGFR-2) *in vitro* bija apmēram 400 un attiecīgi 8000 reizes mazāka nekā aksitinībam.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki, dzimums un rase

Populācijas farmakokinētikas analīze pacientiem ar progresējošu vēzi (ieskaitot progresējošu NŠK) un veseliem brīvprātīgajiem neliecina par klīniski nozīmīgām atšķirībām, pamatojoties uz pacientu vecumu, dzimumu, ķermeņa masu, rasi, nieru funkciju, UGT1A1 vai CYP2C19 genotipu.

Pediātriskā populācija

Aksitinibs nav pētīts pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumi *in vitro* un *in vivo* liecina, ka aksitinibs metabolizējas galvenokārt aknās.

Personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh*) sistēmiskā iedarbība pēc vienas aksitiniba devas bija līdzīga kā personām ar normālu aknu darbību, personām ar vidējiem aknu darbības traucējumiem (B klases pēc *Child-Pugh*) sistēmiskā iedarbība bija apmēram divas reizes spēcīgāka nekā personām ar normālu aknu darbību. Personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) aksitiniba iedarbība nav pētīta, tāpēc šajā pacientu populācijā aksitiniba lietošana nav ieteicama (ieteikumus par devas pielāgošanu skatīt 4.2. apakšpunktā).

Nieru darbības traucējumi

Aksitinibs neizmainītā veidā urīnā nav konstatēts.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem aksitiniba iedarbība nav pētīta. Klīniskajos pētījumos, kur aksitinību lietoja pacientu ar NŠK ārstēšanai, pacienti ar kreatinīna līmeni serumā > 1,5 reizes virs NAR vai aprēķināto kreatinīna klīrensu < 60 ml/min tika izslēgti no pētījuma. Populācijas farmakokinētikas pētījumos konstatēja, ka nieru darbības traucējumi neietekmēja aksitiniba klīrensu, tāpēc aksitiniba devas pielāgošana nav nepieciešama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Pelēm un suņiem pēc atkārtotu devu lietošanas līdz 9 mēnešus ilgā laika periodā, toksicitātes pazīmes konstatēja galvenokārt kuņģa-zarnu traktā, asinsrades, reproduktīvā, skeleta un dentālā sistēmā. Iedarbība, kuras laikā nenovēroja blakusparādības, bija apmēram vienāda vai nedaudz zemāka par iedarbību cilvēkam, kas sagaidāma, lietojot ieteicamo klīnisko sākuma devu (pamatojoties uz zemlīknes laukumu).

Kancerogēnēze

Aksitiniba kancerogēnātes pētījumi nav veikti.

Genotoksicitāte

Standarta genotoksicitātes testi *in vitro* neliecina par mutagēnu vai klastogēnu aksitiniba iedarbību. Koncentrācijā > 0,22 µg/ml novēroja būtisku poliploīdijas palielināšanos *in vitro*. *In vivo* konstatēja mikrokodolu polihromatisko eritrocītu skaita palielināšanos. Iedarbība, kuras laikā nenovēro blakusparādības, bija 69 reizes lielāka nekā sagaidāmā iedarbība cilvēkam. Devās, kas ieteicamas cilvēkiem, genotoksiskā atrade nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu.

Reproduktīvā toksicitāte

Ar aksitiniba lietošanu saistītie novērojumi sēkliniekos un sēklvados bija šādi: samazināts orgānu svars, atrofija un deģenerācija, samazināts dīgļšūnu skaits, hipospermija vai patoloģiska spermas forma, samazināts spermas blīvums un daudzums. Šie novērojumi pelēm konstatēti devās, kas apmēram 12 reizes pārsniedz sagaidāmo iedarbību cilvēkam, savukārt suņiem šie novērojumi konstatēti devās, kas zemākas par sagaidāmo iedarbību cilvēkam. Devās, kas apmēram 57 reizes pārsniedza sagaidāmo iedarbību cilvēkam, peļu tēviņiem nekonstatēja ietekmi uz pārošanos vai fertilitāti. Devās, kas līdzvērtīgas sagaidāmajai iedarbībai cilvēkam, peļu mātītēm konstatēja novēlotu dzimumbriedumu, samazinātus vai iztrūkstošus dzeltenos ķermeņus (*corpora lutea*), samazinātu dzemdes svaru un dzemdes atrofiju. Peļu mātītēm konstatēja samazinātu fertilitāti un embriju dzīvotspēju visās testētajās devās, zemākā devas iedarbība apmēram 10 reizes pārsniedz sagaidāmo iedarbību cilvēkam.

Aksitiniba iedarbībai pakļautu grūsnu peļu pēcnācējiem devās, kas zemākas par sagaidāmo iedarbību cilvēkam, konstatēja biežākas malformācijas (vilka rikle) un skeleta izmaiņas, ieskaitot aizkavētu pārkaulošanos. Perinatālās un postnatālās attīstības toksicitātes pētījumi nav veikti.

Toksicitātes novērojumi nenobriedušiem dzīvniekiem

Pelēm un suņiem, kas saņēma aksitinību vismaz 1 mēnesi, novēroja atgriezenisku skrimšļa fizeālu displāziju; zāļu iedarbība apmēram 6 reizes pārsniedza cilvēkam sagaidāmo iedarbību. Pelēm, kas vairāk nekā 1 mēnesi saņēma aksitinību, novēroja daļēji atgriezenisku dentālu kariesu; zāļu iedarbība bija līdzīga kā cilvēkam sagaidāmā zāļu iedarbība. Cita veida toksicitāte, kas var izraisīt pediatrikās populācijas apdraudējumu nenobriedušiem dzīvniekiem netika izvērtēta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Laktozes monohidrāts
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze 2910 (15 mPa·s)
Titāna dioksīds (E171)
Laktozes monohidrāts
Triacetīns (E1518)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Inlyta 1 mg apvalkotās tabletes

Alumīnija/alumīnija blisteris, kas satur 14 apvalkotās tabletes. Katrā iepakojumā ir 28 vai 56 apvalkotās tabletes.

ABPE pudelītē ar silīcija gēla adsorbentu un polipropilēna vāciņu ir 180 apvalkotās tabletes.

Inlyta 3 mg apvalkotās tabletes

Alumīnija/alumīnija blisteris, kas satur 14 apvalkotās tabletes. Katrā iepakojumā ir 28 vai 56 apvalkotās tabletes.

ABPE pudelītē ar silīcija gēla adsorbentu un polipropilēna vāciņu ir 60 apvalkotās tabletes.

Inlyta 5 mg apvalkotās tabletes

Alumīnija/alumīnija blisteris, kas satur 14 apvalkotās tabletes. Katrā iepakojumā ir 28 vai 56 apvalkotās tabletes.

ABPE pudelītē ar silīcija gēla adsorbentu un polipropilēna vāciņu ir 60 apvalkotās tabletes.

Inlyta 7 mg apvalkotās tabletes

Alumīnija/alumīnija blisteris, kas satur 14 apvalkotās tabletes. Katrā iepakojumā ir 28 vai 56 apvalkotās tabletes.

ABPE pudelītē ar silīcija gēla adsorbentu un polipropilēna vāciņu ir 60 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Inlyta 1 mg apvalkotās tabletes

EU/1/12/777/001
EU/1/12/777/002
EU/1/12/777/003

Inlyta 3 mg apvalkotās tabletes

EU/1/12/777/007
EU/1/12/777/008
EU/1/12/777/009

Inlyta 5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/12/777/004

EU/1/12/777/005

EU/1/12/777/006

Inlyta 7 mg apvalkotās tabletes

EU/1/12/777/010

EU/1/12/777/011

EU/1/12/777/012

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 3. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 22. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Inlyta 1 mg apvalkotās tabletes
axitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg aksitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes
56 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Inlyta 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

PUDELĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inlyta 1 mg apvalkotās tabletes
axitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg aksitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

180 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/777/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Inlyta 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inlyta 1 mg apvalkotās tabletes
axitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inlyta 3 mg apvalkotās tabletes
Axitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg aksitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes
56 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Inlyta 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

PUDELĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inlyta 3 mg apvalkotās tabletes
axitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg aksitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/12/777/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Inlyta 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inlyta 3 mg apvalkotās tabletes
axitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inlyta 5 mg apvalkotās tabletes
axitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg aksitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes

56 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Inlyta 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inlyta 5 mg apvalkotās tabletes
axitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg aksitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/777/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Inlyta 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inlyta 5 mg apvalkotās tabletes
axitinib

2. REĢISTRĀCIJAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Inlyta 7 mg apvalkotās tabletes
axitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 7 mg aksitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes
56 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Inlyta 7 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

PUDELĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inlyta 7 mg apvalkotās tabletes
axitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 7 mg aksitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/777/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Inlyta 7 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inlyta 7 mg apvalkotās tabletes
axitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Inlyta 1 mg apvalkotās tabletes

Inlyta 3 mg apvalkotās tabletes

Inlyta 5 mg apvalkotās tabletes

Inlyta 7 mg apvalkotās tabletes

axitinib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Inlyta un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Inlyta lietošanas
3. Kā lietot Inlyta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Inlyta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Inlyta un kādam nolūkam tās lieto

Inlyta ir zāles, kas satur aktīvo vielu aksitinibu. Aksitinibs samazina asins piegādi audzējam un palēnina tā augšanu.

Inlyta paredzētas progresējoša nieru vēža (progresējošas nieru šūnu karcinomas) ārstēšanai pieaugušajiem, ja citas zāles (sunitinibs vai citokīns) vairs nespēj apturēt slimības progresēšanu.

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par šo zāļu iedarbību vai par to, kāpēc šīs zāles Jums nozīmētas, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Inlyta lietošanas

Nelietojiet Inlyta šādos gadījumos:

ja Jums ir alerģija pret aksitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, vaicājiet padomu savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Inlyta lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- **ja Jums ir augsts asinsspiediens**
Inlyta var paaugstināt Jūsu asinsspiedienu. Pirms sākat lietot šīs zāles, ir svarīgi pārbaudīt asinsspiedienu. To jāturpina regulāri kontrolēt visu zāļu lietošanas laiku. Ja Jums ir augsts asinsspiediens (hipertensija), Jums, iespējams, parakstīs zāles asinsspiediena mazināšanai. Pirms Inlyta lietošanas uzsākšanas un visu šo zāļu lietošanas laiku ārstam jābūt pārliecinātam, ka Jūsu asinsspiediens ir kontrolēts;
- **ja Jums ir vairogdziedzera darbības traucējumi**
Inlyta var izraisīt vairogdziedzera darbības traucējumus. Pastāstiet savam ārstam, ja biežāk

sajūtat nogurumu, salstat vairāk nekā citi cilvēki, ja zāļu lietošanas laikā Jums pazeminās balss. Pirms sākat lietot Inlyta, ir svarīgi pārbaudīt vairogdziedzera funkciju. Tā jāturpina regulāri kontrolēt visu zāļu lietošanas laiku. Ja pirms terapijas vai terapijas laikā Jūsu vairogdziedzera pietiekamā daudzumā neražo tiroīdo hormonu, Jums būs nepieciešama vairogdziedzera hormonu aizstājterapija;

- **ja Jums nesēn bijuši trombi (asins recekļi) vēnās vai artērijās (asinsvadu veidi), ieskaitot insultu, miokarda infarktu, emboliju vai trombozi**
Nekavējoties izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību un zvaniet savam ārstam, ja šo zāļu lietošanas laikā sajūtat sāpes vai spiedienu krūtīs, sāpes rokās, krustos, sprandā vai žoklī; elpas trūkumu; nejutīgumu vai vājumu vienā ķermeņa pusē; apgrūtinātu runas spēju; galvassāpes; redzes izmaiņas vai reiboni;
- **ja Jums ir asiņošanas traucējumi**
Inlyta var palielināt asiņošanas iespēju. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar šīm zālēm Jums ir asiņošana, klepojat asinis vai asiņainas krēpas;
- **ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienā**
- **ja zāļu lietošanas laikā Jums stipri sāk sāpēt kuņģis (vēders), un sāpes nepāriet**
Inlyta var paaugstināt kuņģa vai zarnu bojājuma (čūlas) vai fistulas veidošanās risku (patoloģiskas cauruļveida ejas izveidošanās no dabiska ķermeņa dobuma uz citu ķermeņa dobumu vai ādu).
Pastāstiet ārstam, ja šo zāļu lietošanas laikā Jūs sajūtat stipras sāpes vēderā;
- **ja Jūs gatavojaties operācijai vai ja Jums ir nedzīstoša brūce**
Jūsu ārstam jānodrošina norādījumi pārtraukt Inlyta lietošanu vismaz 24 stundas pirms operācijas, jo tās var nevēlami ietekmēt brūces dzīšanu. Kad brūce ir labi sadzījusī, šo zāļu lietošana jāatsāk;
- **ja šo zāļu lietošanas laikā Jums parādās tādi simptomi kā galvassāpes, apjukums, krampju lēkmes vai redzes traucējumi ar vai bez paaugstināta asinsspiediena**
Nekavējoties izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību un zvaniet savam ārstam. Tā var būt reta nervu sistēmas blakusparādība, ko sauc par mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindromu;
- **ja Jums ir aknu darbības traucējumi**
Pirms terapijas uzsākšanas un Inlyta lietošanas laikā Jūsu ārstam jāveic Jums asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību;
- **ja šo zāļu lietošanas laikā Jums rodas tādi simptomi kā pārmērīgs nogurums, vēdera, kāju vai potīšu tūska, aizdusa vai izspiedušās kakla vēnas**
Inlyta var paaugstināt sirds mazspējas rašanās riska pakāpi. Aksitinība lietošanas laikā Jūsu ārstam periodiski jāpārbauda, vai Jums nav parādījušās sirds mazspējas pazīmes vai simptomi.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Inlyta nav ieteicams lietot pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem. Šo zāļu lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta.

Citas zāles un Inlyta

Dažas zāles var ietekmēt Inlyta, savukārt Inlyta var ietekmēt citu zāļu darbību. Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot bezrecepšu zāles, vitamīnus un augu valsts līdzekļus. Šajā instrukcijā uzskaitītās zāles var nebūt vienīgās, kas var mijiedarboties ar Inlyta.

Zemāk minētās zāles var paaugstināt Inlyta izraisīto blakusparādību risku:

- ketokonazols vai itrakonazols - zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;

- klaritromicīns, eritromicīns vai telitromicīns - antibiotiskie līdzekļi, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- atazanavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs vai sahinavīrs - zāles, ko lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai;
- nefazodons - zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai.

Zemāk minētās zāles var pavājināt Inlyta iedarbību:

- rifampicīns, rifabutīns vai rifapentīns - zāles, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
- deksametazons - steroīds, ko lieto dažādu stāvokļu, ieskaitot ļoti smagas slimības, ārstēšanai;
- fenitoīns, karbamazepīns vai fenobarbitāls – pretepilepsijas līdzekļi, ko lieto krampju lēkmju novēršanai;
- asinszāle (*Hypericum perforatum*) - augu valsts līdzeklis depresijas ārstēšanai.

Ārstēšanās laikā ar Inlyta Jums **nevajadzētu** lietot šīs zāles. Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, pastāstiet par to savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Jūsu ārsts var mainīt šo zāļu vai Inlyta devu, vai nomainīt šīs zāles pret citām.

Inlyta var pastiprināt ar teofilīna lietošanu saistītās blakusparādības. Teofilīnu lieto astmas vai plaušu slimību ārstēšanai.

Inlyta kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet šīs zāles kopā ar greipfrūtu vai greipfrūtu sulu, jo tas var paaugstināt blakusparādību risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
- Inlyta var negatīvi ietekmēt vēl nedzimušu bērnu vai zīdaini.
- Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā. Ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Inlyta lietošanas laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās lietotās zāļu devas izmantojiet drošu kontracepcijas līdzekli, lai izvairītos no grūtniecības.
- Inlyta lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti. Ja barojat bērnu ar krūti, Jums jāapspriežas ar ārstu un jāpieņem lēmums - pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai Inlyta lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja Inlyta lietošanas laikā Jums ir reibonis un/vai nogurums, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus, jāievēro īpaša piesardzība.

Inlyta satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Inlyta satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Inlyta

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ieteicamā deva ir 5 mg divas reizes dienā. Atkarībā no tā, kā Jūs panesat ārstēšanu ar Inlyta, Jūsu ārsts var pakāpeniski paaugstināt vai samazināt devu.

Norijiet tableti veselu, uzdzerot ūdeni, tukšā dūšā vai kopā ar ēdienu. Lietojiet Inlyta devas ar aptuveni 12 stundu starplaiku.

Ja esat lietojis Inlyta vairāk nekā noteikts

Ja netīšām esat lietojis vairāk tablešu vai lielāku devu, nekā Jums nepieciešams, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu. Ja iespējams, parādiet ārstam šo zāļu iepakojumu vai šo lietošanas instrukciju. Jums var būt nepieciešama medicīniska uzraudzība.

Ja esat aizmirsis lietot Inlyta

Lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja Jums bijusi vemšana Inlyta lietošanas laikā

Ja Jums bijusi vemšana, papildus deva nav jālieto. Lietojiet nākamo nozīmēto devu paredzētajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Inlyta

Ja nevarat lietot šīs zāles atbilstoši ārsta norādījumiem vai Jums šķiet, ka ārstēšana vairs nav nepieciešama, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt smagas. Jums nekavējoties jāsaņemas ar savu ārstu, ja Jums ir kāda no zemāk minētajām smagajām blakusparādībām (skatīt arī 2. punktu "Pirms Inlyta lietošanas"):

- **sirds mazspējas gadījumi.** Pastāstiet savam ārstam, ja jūtaties pārmērīgi noguris, ja rodas tūska vēderā, kājās vai potītēs, ja parādās elpas trūkums vai ja izspiežas kakla vēnas;
- **trombi (asins recekļi) vēnās vai artērijās (asinsvadu veidi), ieskaitot insultu, miokarda infarktu, emboliju vai trombozi.** Nekavējoties izsaučiet neatliekamo medicīnisko palīdzību un zvaniet savam ārstam, ja šo zāļu lietošanas laikā sajūtat sāpes vai spiedienu krūtīs, sāpes rokās, krustos, sprandā vai žoklī; elpas trūkumu; nejutīgumu vai vājumu vienā ķermeņa pusē; apgrūtinātu runas spēju; galvassāpes; redzes traucējumus vai reiboni;
- **asiņošana.** Pastāstiet nekavējoties ārstam, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem vai nopietni asiņošanas traucējumi ārstēšanas laikā ar Inlyta: melni darvaini izkārnījumi, klepus ar asinīm vai asiņainas krēpas vai izmaiņas Jūsu garīgajā stāvoklī;
- **čūla (caurums) kuņģī vai zarnās vai fistula (patoloģiskas cauruļveida ejas izveidošanās no dabiska ķermeņa dobuma uz citu ķermeņa dobumu vai ādu).** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir stipras sāpes vēderā;
- **izteikta asinsspiediena paaugstināšanās (hipertensīvā krīze).** Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir ļoti augsts asinsspiediens, stipras galvassāpes vai stipras sāpes krūtīs;

- **atgriezeniska smadzeņu tūska (mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms).** Nekavējoties izsaučiet neatliekamo medicīnisko palīdzību un zvaniet savam ārstam, ja Jums ir tādi simptomi kā galvassāpes, apjukums, krampju lēkmes, redzes traucējumi ar vai bez paaugstināta asinsspiediena.

Citas Inlyta blakusparādības var būt šādas.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- augsts asinsspiediens vai asinsspiediena paaugstināšanās;
- caureja, nelabuma sajūta (slikta dūša vai vemšana), sāpes kuņģī, gremošanas traucējumi, sāpes mutē, sāpīga mēle vai rīkle, aizcietējumi;
- elpas trūkums, klepus, aizsmakums;
- enerģijas trūkums, nespēks vai nogurums;
- pazemināta vairogdziedzera aktivitāte (var konstatēt asins analīžu rezultātos);
- plauktu vai pēdu apsārtums un tūska (plauktu – pēdu sindroms), ādas izsitumi, ādas sausums;
- sāpes locītavās, sāpes plaukstās vai pēdās;
- ēstgribas zudums;
- olbaltumvielas urīnā (var konstatēt urīna analīžu rezultātos);
- ķermeņa masas zudums;
- galvassāpes, garšas sajūtas izmaiņas vai garšas sajūtas zudums.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- dehidratācija (šķidrums zudums organismā);
- nieru mazspēja;
- vēdera uzpūšanās (gāzes), hemoroīdi, smaganu asiņošana, asiņošana no taisnās zarnas, dedzinoša vai dzeloša sajūta mutē;
- pastiprināta vairogdziedzera aktivitāte (var konstatēt asins analīžu rezultātos);
- sāpes rīkles galā vai degunā, rīkles kairinājums;
- sāpes muskuļos;
- deguna asiņošana;
- ādas nieze, ādas apsārtums, matu izkrišana;
- troksnis/džinkstēšana ausīs (*tinnitus*);
- sarkano asins šūnu (eritrocītu) skaita samazināšanās (var konstatēt asins analīžu rezultātos);
- trombocītu (šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt) skaita samazināšanās (var konstatēt asins analīžu rezultātos);
- sarkanās asins šūnas urīnā (var konstatēt urīna analīžu rezultātos);
- dažādu ķīmisku vielu/enzīmu līmeņa izmaiņas asinīs (var konstatēt asins analīžu rezultātos);
- sarkano asins šūnu skaita palielināšanās (var konstatēt asins analīžu rezultātos);
- vēdera dobuma, kāju vai potīšu tūska, izspiedušās kakla vēnas, pārmērīgs nogurums, elpas trūkums (sirds mazspējas gadījumu pazīmes);
- fistula (patoloģiskas cauruļveida ejas izveidošanās no dabiska ķermeņa dobuma uz citu ķermeņa dobumu vai ādu);
- reibonis;
- žultspūšļa iekaisums.

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- balto asins šūnu skaita samazināšanās (var konstatēt asins analīžu rezultātos).

Nav zināmi: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- asinsvadu sienīņas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienīņā (aneirismas un artēriju disekcijas).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par

blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Inlyta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera vai pudelītes pēc „Derīgs līdz:”/”EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt iepakojuma bojājumu vai viltošanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Inlyta satur

- Aktīvā viela ir aksitinibs. Pieejamas dažāda stipruma Inlyta apvalkotās tabletes.
Inlyta 1 mg: katra tablete satur 1 mg aksitiniba
Inlyta 3 mg: katra tablete satur 3 mg aksitiniba
Inlyta 5 mg: katra tablete satur 5 mg aksitiniba
Inlyta 7 mg: katra tablete satur 7 mg aksitiniba
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts, hipromeloze 2910 (15 mPa·s), titāna dioksīds (E171), triacetīns (E1518), sarkanais dzelzs oksīds (E172) (skatīt 2. punktu “Inlyta satur laktozi”).

Inlyta ārējais izskats un iepakojums

Inlyta 1 mg apvalkotās tabletes ir sarkanas, ovālas, vienā pusē uzraksts “Pfizer”, otrā - “1 XNB”. Inlyta 1 mg apvalkotās tabletes pieejamas pudelītēs pa 180 tabletēm un blisteros pa 14 tabletēm. Katrs blisteru iepakojums satur 28 tabletes vai 56 tabletes.

Inlyta 3 mg apvalkotās tabletes ir sarkanas, apaļas, vienā pusē uzraksts “Pfizer”, otrā – “3 XNB”. Inlyta 3 mg apvalkotās tabletes pieejamas pudelītēs pa 60 tabletēm un blisteros pa 14 tabletēm. Katrs blisteru iepakojums satur 28 tabletes vai 56 tabletes.

Inlyta 5 mg apvalkotās tabletes ir sarkanas, trīsstūrveida, vienā pusē uzraksts “Pfizer”, otrā - “5 XNB”. Inlyta 5 mg apvalkotās tabletes pieejamas pudelītēs pa 60 tabletēm un blisteros pa 14 tabletēm. Katrs blisteru iepakojums satur 28 tabletes vai 56 tabletes.

Inlyta 7 mg apvalkotās tabletes ir sarkanas, dimanta formas, vienā pusē uzraksts “Pfizer”, otrā – “7 XNB”. Inlyta 7 mg apvalkotās tabletes pieejamas pudelītēs pa 60 tabletēm un blisteros pa 14 tabletēm. Katrs blisteru iepakojums satur 28 tabletes vai 56 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

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

România

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.