KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INLYTA® 7 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her film kaplı tablet 7 mg aksitinib içerir.

Yardımcı madde(ler):
Laktoz monohidrat 82,3 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

Ürün, sığır kaynaklı laktoz monohidrat hammaddesi içermektedir.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Bir yüzünde "Pfizer" ve diğer yüzünde "7 XNB" baskısı olan, kırmızı, baklava şeklinde film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

INLYTA;
- Bir sitokin tedavisi sonrası progresyon göstermiş olan veya
- Bir seri VEGF-TKi tedavisi kullanmış ve sonrasında progresyon göstermiş relaps/metastatik renal hücreli karsinomun tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
INLYTA tedavisi, kanser ilaçlarını uygulama konusunda tecrübeli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Aksitinib için önerilen oral doz günde iki kez 5 mg'dır.

Klinik yarar gözlendiği süre boyunca tedaviye devam edilmelidir. Eşzamanlı ilaçlar veya doz ayarlama ile kontrol altına alınamayan ve kabul edilebilir olmayan bir toksisite meydana geldiğinde tedavi kesilmelidir.

Hasta kusarsa veya bir doz kaçırırsa, ek doz alınmamalıdır. Her zamanki saatinde bir sonraki reçete edilen doz alınmalıdır.

Doz ayarlaması
Bireysel güvenliliğe ve tolere edilebilirliğe dayanılarak, doz arttırılması veya azaltılması tavsiye edilir.

Birbirini takip eden iki hafta boyunca > grade 2 advers reaksiyon göstermeden (yani Advers Olaylar için Temel Terminoloji Kriteri [CTCAE] versiyon 3.0'a göre şiddetli advers reaksiyon olmaması) günde iki kez 5 mg olan başlangıç aksitinib dozunu tolere edebilen hastalarda, hastaların kan basıncı >150/90 mmHg olmadığı veya hastalar anti-hipertansif tedavi almadığında doz günde iki kez 7 mg'a arttırılabilir. Bunun ardından, aynı kriter kullanılarak günde iki kez 7 mg olan aksitinib dozunu tolere edebilen hastalarda maksimum günde iki kez 10 mg'a çıkartılabilir.

Bazı advers reaksiyonların kontrol altına alınması için aksitinib tedavisinin geçici veya devamlı şekilde durdurulması ve/veya dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.4). Dozun azaltılması gerektiğinde, aksitinib dozu günde iki kez 3 mg'a ve bunun da ötesinde günde iki kez 2 mg'a düşürülebilir.

Hastanın yaşı, ırkı, cinsiyeti veya vücut ağırlığına dayalı bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Eşzamanlı güçlü CYP3A4/5 inhibitörleri
Aksitinibin güçlü CYP3A4/5 inhibitörleri ile eşzamanlı uygulaması, aksitinibin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir (bkz. bölüm 4.5). Birlikte kullanılması durumunda CYP3A4/5 inhibisyonu potansiyeli olmayan veya çok az potansiyeli olan alternatif bir ilaç seçilmesi tavsiye edilir.

Her ne kadar aksitinib doz ayarlaması, güçlü CYP3A4/5 inhibitörleri alan hastalarda çalışılmamış olsa da, güçlü bir CYP3A4/5 inibitörü ile eşzamanlı uygulama gerektiğinde aksitinib dozunun yaklaşık yarım doza azaltılması (örneğin günde iki kez 5 mg olan başlangıç dozundan günde iki kez 2 mg'a azaltma) tavsiye edilir. Bazı advers reaksiyonların kontrol altına alınması için aksitinib tedavisinin geçici veya devamlı şekilde durdurulması gerekebilir (bkz. bölüm 4.4). Güçlü inhibitörün eşzamanlı uygulaması kesildiği takdirde, güçlü CYP3A4/5 inhibitörü uygulanmadan önce kullanılan aksitinib dozuna dönülmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Eşzamanlı güçlü CYP3A4/5 indükleyicileri
Aksitinibin güçlü CYP3A4/5 indükleyicileri ile eşzamanlı uygulaması, aksitinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir (bkz. bölüm 4.5). Birlikte kullanılması durumunda CYP3A4/5 indüksiyonu potansiyeli olmayan veya çok az potansiyeli olan alternatif bir ilaç seçilmesi tavsiye edilir.

Her ne kadar aksitinib doz ayarlaması, güçlü CYP3A4/5 indükleyicileri alan hastalarda çalışılmamış olsa da, güçlü bir CYP3A4/5 indükleyici ile eşzamanlı uygulama gerektiğinde aksitinib dozunun kademeli olarak arttırılması tavsiye edilir. İndükleyici ile yapılan tedavinin birinci haftasında, yüksek dozda güçlü CYP3A4/5 indükleyicileri ile maksimal indüksiyon bildirilmiştir. Aksitinib dozu arttırıldığı takdirde, hasta toksisite için dikkatlice izlenmelidir. Bazı advers reaksiyonların kontrol altına alınması için aksitinib tedavisinin geçici veya devamlı şekilde durdurulması ve/veya dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.4). Güçlü bir indükleyici ile eşzamanlı uygulama kesildiği takdirde, aksitinib dozu vakit kaybedilmeden güçlü CYP3A4/5 indükleyicisi uygulanmadan önceki doza geri döndürülmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Uygulama şekli:
Aksitinib oral kullanım içindir. Tabletler, yemeklerle birlikte veya yemeklerden bağımsız olarak oral yoldan günde iki kez, yaklaşık 12 saat arayla alınmalıdır. (bkz. bölüm 5.2). Aksitinib tabletler bütün olarak bir bardak su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Kreatinin klerensi < 15 ml/dk olan hastalarda aksitinib tedavisine ilişkin veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A) olan hastalara aksitinib uygulandığında, doz ayarlaması gerekli değildir. Orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf B) olan hastalara aksitinib uygulandığında, bir doz azaltması tavsiye edilmektedir (örneğin başlangıç dozu günde iki kez 5 mg'dan günde iki kez 2 mg'a azaltılmalıdır). Aksitinib, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu popülasyonda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
INLYTA'nın, çocuklarda (<18 yaş) güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Yeterli veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Aksitinibe ya da INLYTA'nın içeriğinde bulunan yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Spesifik güvenlilik ile ilgili olaylar aksitinib ile tedaviye başlanmadan önce ve tedavi süresince düzenli olarak aşağıda anlatıldığı gibi izlenmelidir.

Kardiyak yetmezlik durumları
RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda, kardiyak yetmezlik durumları (kardiyak yetmezlik, konjestif kardiyak yetmezlik, kardiyopulmoner yetmezlik, sol ventriküler disfonksiyon, ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve sağ ventriküler yetmezlik) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Kardiyak yetmezlik belirti ve bulguları aksitinib ile tedavi boyunca düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Kardiyak yetmezlik olaylarının kontrolü aksitinib tedavisinin geçici olarak durdurulması veya tamamen sonlandırılması ve/veya dozun azaltılmasını gerektirebilir.

Hipertansiyon
RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda, çok yaygın olarak hipertansiyon bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Kontrollü bir klinik çalışmada hipertansiyon için medyan başlangıç zamanı (sistolik kan basıncı >150 mmHg veya diastolik kan basıncı >100 mmHg), aksitinib tedavisinin başladığı ilk ay içindedir ve aksitinib tedavisinin başlangıcından 4 gün sonra kan basıncında artışlar gözlenmiştir.

Kan basıncı, aksitinibe başlamadan önce kontrol altında olmalıdır. Hastalar, hipertansiyon için izlenmeli ve standart anti-hipertansif tedavi ile uygun şekilde tedavi edilmelidir. Anti-hipertansif ilaç kullanımına rağmen persistan hipertansiyon durumunda, aksitinib dozu azaltılmalıdır. Şiddetli hipertansiyon gelişen hastalar için, aksitinibe geçici olarak ara verilir ve hasta normotansif duruma geldikten sonra daha düşük bir dozda tekrar başlanır. Aksitinibe ara verildiği takdirde, anti-hipertansif ilaç alan hastalar hipotansiyon açısından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Önemli veya kalıcı arteriyel hipertansiyon ve geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromunu (PRES) düşündüren semptomların varlığı durumunda (aşağıya bakınız), tanısal beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) göz önünde bulundurulmalıdır.

Tiroid disfonksiyonu
RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda, hipotiroidizm olayları ve bir dereceye kadar hipertiroidizm bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Aksitinib ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi boyunca periyodik olarak tiroid fonksiyonu izlenmelidir. Hipotiroidizm veya hipertiroidizm, ötiroid durumu korumak için standart medikal uygulamaya göre tedavi edilmelidir.

Arteriyel embolik ve trombotik olaylar
Aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda, arteriyel embolik ve trombotik olaylar (geçici iskemik atak, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay ve retinal arter oklüzyonu dahil) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Bu olaylar açısından risk altında olan veya bu olaylara ilişkin öyküsü olan hastalarda aksitinib dikkatli kullanılmalıdır. Önceki 12 ayda bir arteriyel embolik veya trombotik olay geçirmiş hastalarda aksitinib çalışılmamıştır.

Venöz embolik ve trombotik olaylar
Aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda, venöz embolik ve trombotik olaylar (pulmoner embolizm, derin ven trombozu ve retinal ven oklüzyonu/trombozisi dahil) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Bu olaylar açısından risk altında olan veya bu olaylara ilişkin öyküsü olan hastalarda aksitinib dikkatli kullanılmalıdır. Önceki 6 ay içerisinde bir venöz embolik ve trombotik olay geçirmiş hastalarda aksitinib çalışılmamıştır.

Hemoglobin veya hemotokrit değerlerinde yükselme
Aksitinib ile tedavi sırasında, kırmızı kan hücrelerinde artışı yansıtan hemoglobin veya hemotokritte artış meydana gelebilir (bkz. bölüm 4.8, Polisitemi). Kırmızı kan hücrelerinde bir artış, embolik ve trombotik olayların riskini arttırabilir.

Aksitinib ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi boyunca periyodik olarak hemoglobin veya hemotokrit izlenir. Hemoglobin veya hemotokrit normalin üstünde bir seviyeye yükselirse,

hemoglobini veya hemotokriti kabul edilebilir bir seviyeye düşürmek için hastalar standart tıbbi uygulamaya göre tedavi edilmelidir.

Hemoraji
Aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda hemorajik olaylar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).
Aksitinib, tedavi edilmemiş beyin metastazı kanıtı veya son dönemde aktif gastrointestinal kanaması olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu hastalarda kullanılmamalıdır. Herhangi bir kanama tıbbi müdahale gerektirirse, geçici olarak aksitinib dozuna ara verilmelidir.

Anevrizmalar ve arter diseksiyonları
VEGF yolak inhibitörlerinin, hipertansiyonu olan veya olmayan hastalarda kullanılması, anevrizmalar ve/veya arter diseksiyonlarının oluşumunu kolaylaştırabilir. INLYTA'ya başlamadan önce hipertansiyon veya anevrizma öyküsü gibi risk faktörleri olan hastalarda bu risk dikkatle değerlendirilmelidir.

Gastrointestinal perforasyon ve fistül oluşumu
Aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda, gastrointestinal perforasyon olayları ve fistüller bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Aksitinib ile yapılan tedavi boyunca, periyodik olarak gastrointestinal perforasyon veya fistül semptomları izlenmelidir.

Yara iyileşmesi komplikasyonları
Aksitinibin yara iyileşmesi üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir formal çalışma yürütülmemiştir.

Aksitinib ile tedavi, planlanan cerrahiden en az 24 saat önce durdurulmalıdır. Cerrahiden sonra aksitinib tedavisini yeniden başlatma kararı, yara iyileşmesinin yeterli olduğuna ilişkin klinik görüşe dayanmalıdır.

Geri dönüşümlü posteriyor ensefalopati sendromu (PRES)
Aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda, PRES olayları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

PRES baş ağrısı, nöbet, letarji, konfüzyon, körlük ve diğer görme ile ilgili ve nörolojik sorunlar ile birlikte bulunan nörolojik bir bozukluktur. Hafif ila şiddetli hipertansiyon da görülebilir. PRES tanısını doğrulamak için manyetik rezonans görüntülemesi gerekir. PRES belirtileri/semptomları olan hastalarda aksitinibe geçici olarak ara verilir veya aksitinib tedavisi kalıcı olarak durdurulur. Daha önceden PRES görülen hastalarda aksitinib tedavisinin tekrar başlatılmasının güvenliliği bilinmemektedir.

Proteinüri
Aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda, grade 3 ve 4 şiddetindeki de dahil olmak üzere proteinüri bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Aksitinib ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi boyunca periyodik olarak proteinürinin izlenmesi tavsiye edilir. Orta ila şiddetli proteinüri gelişen hastalar için doz azaltılmalı veya aksitinib tedavisine geçici olarak ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.2). Hastada nefrotik sendrom gelişmesi durumunda aksitinib kullanımı durdurulmalıdır.

Karaciğer ile ilgili advers olaylar
RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, karaciğer ile ilgili advers olaylar bildirilmiştir. Karaciğer ile ilgili en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve kan bilirubin seviyelerinde artıştır (bkz. bölüm 4.8). Eşzamanlı bir ALT (normalin en üst sınırı [ULN] 3 katından fazla) ve bilirubin (ULN'nin 2 katından fazla) yükselmesi gözlenmemiştir.

Klinik doz bulma çalışmasında, günde iki kez 20 mg olan bir başlangıç dozunda (önerilen başlangıç dozunun 4 katı) aksitinib alan bir hastanın ALT (ULN'nin 12 katı) ve bilirubin seviyelerinde (ULN'nin 2.3 katı) ilaca bağlı bir hepatoksisite olduğunu düşündüren eş zamanlı yükselme gözlenmiştir.

Aksitinib ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi boyunca periyodik olarak karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği
Aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda, orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf B) olan gönüllülerde aksitinibe sistemik maruziyet normal karaciğer fonksiyonlu gönüllülerden yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf B) olan hastalara aksitinib uygulandığında bir doz azaltması tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.2).

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda aksitinib çalışılmamıştır (Child-Pugh sınıf C) ve bu popülasyonda kullanılmamalıdır.

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) ve ırk
RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, aksitinib uygulanan hastaların %34'ü ≥65 yaşındaydı. Hastaların çoğunluğu beyaz ırktan (%77) veya Asyalıydı (%21). Bazı yaşlı hastalarda ve Asyalı hastalarda advers reaksiyon gelişimine daha fazla hassasiyet olduğu göz ardı edilemese de, genel olarak ≥65 yaşındaki hastalar ve yaşlı olmayan hastalar arasında ve beyaz ırktan hastalar ile diğer ırktan hastalar arasında aksitinibin güvenliliği ve etkililiği açısından önemli farklar gözlenmemiştir.

Yaşlı hastalarda ve farklı ırklarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Laktoz
Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Galaktoz intoleransı, total laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi ender görülen kalıtsal rahatsızlıkları olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

Sodyum
Bu tıbbi ürün her "doz"unda (film kaplı tablette) 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro veriler, aksitinibin primer olarak CYP3A4/5 ile ve bir dereceye kadar CYP1A2, CYP2C19 ve üridin difosfat-glukuronosil transferaz (UGT) 1A1 ile metabolize olduğunu göstermektedir.

CYP3A4/5 inhibitörleri
CYP3A4/5'in güçlü bir inhibitörü olan ketokonazol sağlıklı gönüllülerde 7 gün boyunca günde bir kez 400 mg dozda uygulandığında, tek bir kez alınan 5 mg oral aksitinib dozu ortalama eğri altındaki alanı (EAA) 2 kat ve C_{maks}'ı da 1.5 katı oranında arttırmıştır. Aksitinibin güçlü CYP3A4/5 inhibitörleri (örneğin ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin, eritromisin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakuinavir ve telitromisin) ile eşzamanlı uygulanması, aksitinibin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Ayrıca greyfurt da aksitinibin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. Eş zamanlı kullanılacağında CYP3A4/5 inhibisyonu potansiyeli olmayan veya çok az potansiyeli olan ilaç seçilmesi tavsiye edilir. Güçlü bir CYP3A4/5 inhibitörü ile eşzamanlı uygulama gerekiyorsa, aksitinibin doz ayarlaması tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.2).

CYP1A2 ve CYP2C19 inhibitörleri
CYP1A2 ve CYP2C19, aksitinib metabolizmasında minör (<%10) yolaklardır. Bu izozimlerin güçlü inhibitörlerinin aksitinib farmakokinetiği üzerindeki etkisi çalışılmamıştır. Bu izozimlerin güçlü inhibitörlerini alan hastalarda, aksitinibin plazma konsantrasyonlarının artma riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır.

CYP3A4/5 indükleyiciler
CYP3A4/5'in güçlü bir indükleyicisi olan rifampisin sağlıklı gönüllülerde 9 gün boyunca günde bir kez 600 mg dozda uygulandığında, ortalama EAA'yı tek 5 mg oral aksitinib dozu için %79 ve C_{maks} için de %71 oranında azaltmıştır.

Aksitinibin güçlü CYP3A4/5 indükleyicileri (örneğin rifampisin, deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital ve *Hypericum perforatum* [aynı zamanda Sarı Kantaron olarak da bilinir]) ile eşzamanlı uygulanması, aksitinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. CYP3A4/5 indüksiyonu potansiyeli olmayan veya çok az potansiyeli olan eşzamanlı ilaç seçilmesi tavsiye edilir. Güçlü bir CYP3A4/5 indükleyicisi ile eşzamanlı uygulama gerekiyorsa, aksitinibin doz ayarlaması tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.2).

CYP ve UGT inhibisyonu ve indüksiyonu ile ilgili in vitro çalışmalar
İn vitro çalışmalar, aksitinibin terapötik plazma konsantrasyonlarında CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 veya UGT1A1'i inhibe etmediğini göstermektedir.

İn vitro çalışmalar, aksitinibin CYP1A2'yi inhibe etme potansiyeli olduğunu göstermiştir. Bu yüzden aksitinibin CYP1A2 substratları ile eş zamanlı uygulaması CYP1A2 substratlarının plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir (örneğin teofilin).

İn vitro çalışmalar, aksitinibin CYP2C8'i inhibe etme potansiyeli olduğunu göstermiştir. Bununla beraber aksitinibin bilinen bir CYP2C8 substratı olan paklitaksel ile eşzamanlı uygulaması, ilerlemiş kanserli hastalarda paklitakselin plazma konsantrasyonlarında bir artışa neden olmamıştır, bu da klinik açıdan CYP2C8 inhibisyonunun olmadığını göstermektedir.

Ayrıca insan hepatositleri ile yapılan *in vitro* çalışmalar, aksitinibin CYP1A1, CYP1A2 veya CYP3A4/5'yi indüklemediğini göstermektedir. Bu yüzden aksitinibin eşzamanlı uygulanmasının, eşzamanlı uygulanan in vivo CYP1A1, CYP1A2 veya CYP3A4/5 substratlarının plazma konsantrasyonlarını düşürmesi beklenmemektedir.

P-glikoprotein ile in vitro çalışmalar
İn vitro çalışmalar aksitinibin P-glikoproteini inhibe ettiğini göstermektedir. Ancak aksitinibin terapötik plazma konsantrasyonlarında P-glikoproteini inhibe etmesi beklenmemektedir. Bu

yüzden aksitinibin eşzamanlı uygulamasının, *in vivo* digoksinin veya diğer P-glikoprotein substratlarının plazma konsantrasyonlarını arttırmaması beklenmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Özel veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Tedavi sırasında ve tedaviden 1 hafta sonraya kadar etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
Aksitinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Aksitinibin gebelik ve/veya fetus üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Hayvanlarla yapılan çalışmalar, malformasyonları da içeren reprodüktif toksisiteyi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Gebe kadının klinik durumu bu ilaç ile tedaviyi gerektirmedikçe, gebelik sırasında aksitinib kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Aksitinibin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak emzirilen çocuk için risk göz ardı edilemez. Aksitinib emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Klinik dışı bulgulara dayanılarak, aksitinibin insanlarda reprodüktif fonksiyona ve fertiliteye zarar verme potansiyeli vardır (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerinde minör etkisi vardır. Hastalara aksitinib ile tedavi sırasında baş dönmesi ve/veya yorgunluk gibi olaylar yaşayabilecekleri söylenmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
Alınacak uygun önlemlerle birlikte, var olan riskler (kardiyak yetmezlik olayları, hipertansiyon, tiroid disfonksiyonu, arteriyel tromboembolik olaylar, venöz tromboembolik olaylar, hemoglobin veya hematokrit yükselmesi, hemoraji, gastrointestinal perforasyon ve fistül oluşumu, yaraların iyileşmesinde komplikasyonlar, PRES, proteinüri ve karaciğer enzimlerinde yükselme) bölüm 4.4'de detaylı olarak anlatılmıştır.

Aksitinib ile tedavinin ardından en yaygın (≥%20) gözlenen advers reaksiyonlar diyare, hipertansiyon, yorgunluk, iştahta azalma, bulantı, kilo kaybı, disfoni, palmar-plantar eritrodisestezi (el-ayak) sendromu, hemoraji, hipotiroidizm, kusma, proteinüri, öksürük, konstipasyondur.

Advers reaksiyonların özeti
RHK'lı hastaların tedavisine ilişkin klinik çalışmalarda aksitinib alan 672 hastadan toplanmış advers reaksiyonlar aşağıda gösterilmektedir (bkz. bölüm 5.1). Klinik çalışmalarda belirlenen pazarlama sonrası advers reaksiyonlar da yer almaktadır.

Advers reaksiyonlar* sistem organ sınıfına, sıklık kategorisine ve şiddetinin derecesine göre listelenmektedir. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın (≥l/10); yaygın (≥l/100 ile <1/10); yaygın olmayan (≥l/1000 ile <1/100); seyrek (≥l/10.000 ile <1/1000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sıklık dereceleri klinik çalışmalardan (RHK çalışmaları, N= 672) elde edilen havuz verilerinin toplamı baz alınarak belirlenmiştir. Her bir organ sistem sınıfındaki yan etkiler azalan ciddiyet durumuna göre sıralanmıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Anemi, trombositopeni, polisitemi[a]
Yaygın olmayan: Nötropeni, lökopeni

Endokrin hastalıkları
Çok yaygın: Hipotiroidizm[a]
Yaygın: Hipertiroidizm[a]

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: İştah azalması
Yaygın: Dehidratasyon, hiperkalemi, hiperkalsemi

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı, disguzi
Yaygın: Baş dönmesi
Yaygın olmayan: Reversibl Posterior Lökoensefalopati Sendromu[c]

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Kardiyak yetmezlik olayları[a,b,d]

Vasküler hastalıklar
Çok yaygın: Hipertansiyon[e] , hemoraji[a,b,f]
Yaygın: Venöz embolik ve trombotik olaylar[a,b,g], arteriyel embolik ve trombotik olaylar[a,b,h]
Bilinmiyor: Anevrizmalar ve arter diseksiyonları[b]

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları
Çok yaygın: Dispne[b], öksürük, disfoni
Yaygın: Orofarengeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Diyare, kusma, bulantı, abdominal ağrı, kabızlık, stomatit, dispepsi
Yaygın: Üst abdominal ağrı, flatulans, hemoroid, glosodini, gastrointestinal perforasyon vefistül[a,i]

Hepatobiliyer hastalıklar
Yaygın: Hiperbiliribunemi, kolesistit[l]

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok yaygın: Palmar-plantar eritrodisestezi (el-ayak sendromu), döküntü, deride kuruluk
Yaygın: Kaşıntı, eritem, alopesi

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları
Çok yaygın: Artralji, ekstremitede ağrı
Yaygın: Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Çok yaygın: Proteinüri[j]
Yaygın: Böbrek yetmezliği[k]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Çok yaygın: Yorgunluk, asteni[b], mukozal inflamasyon

Araştırmalar
Çok yaygın: Kiloda azalma
Yaygın: Lipaz düzeylerinde artış, alanin aminotranferaz düzeylerinde artış, amilaz düzeylerinde artış, aspartat aminotranferaz düzeylerinde artış, alkalin fosfotaz düzeylerinde artış, kreatinin düzeyinde artış tiroid stimüle edici hormonda artış.

[*] Yan etkiler tedavi ile ortaya çıkan ve diğer tüm nedenlerden kaynaklanan sınıflara göredir.
[a] Tanımları için "seçilen advers reaksiyonların tanımlanması" başlığına bakınız.
[b] Ölümcül (grade 5) olaylar raporlanmıştır.
[c] Lökoensefalopati de dahildir.
[d] Kardiyak yetmezlik, konjestif kardiyak yetmezlik, kardiyopulmoner yetmezlik, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sol ventriküler disfonksiyon, sağ ventriküler yetmezlik de dahildir.
[e] Hızlanmış hipertansiyon, kan basıncında artış, hipertansiyon, hipertansif kriz de dahildir.
[f] Aktive edilmiş kısmi tromboblastin zamanında uzama, anal hemoraji, arteriyel hemoraji, idrarda kan bulunması, merkezi sinir sistemi hemoraji, serebral hemoraji, koagülasyon zamanında uzama, konjunktival hemoraji, kontüzyon, hemorajik diyare, üterinde disfonksiyonel üterin kanaması, epistaksis, mide hemorajisi, gastrointestinal hemoraji, dişeti kanaması, hematemez, hematokezi, hematokritte azalma, hematoma, hematüri, hemoglobinde azalma, hemoptizi, hemoraji, koroner arter hemorajisi, üriner trakt hemorajisi, hemoroidal hemoraji, hemostaz, vücutta çürük oluşma eğiliminde artış, uluslararası normalleştirme oranında (international normalized ratio) artış, alt gastrointestinal hemoraji, melena, peteşi, faringeal hemoraji, protrombin zamanında uzama, pulmoner hemoraji, purpura, rektal hemoraji, kırmızı kan hücresi sayısında azalma, renal hemoraji, skleral hemoraji, skrotal hematosel, splenik hematom, splinter hemoraji, subaraknoid hemoraji, dil hemoraji, üst gastrointestinal hemoraji ve vajinal hemoraji de dahildir.
[g] Budd-Chiari sendromu, derin ven trombozu, juguler ven trombozu, pelvik venöz tromboz, pulmoner embolizm, retinal ven oklüzyonu, retinal ven trombozu, subklavyen ven trombozu, venöz tromboz ve kol-bacak venöz trombozu da dahildir.
[h] Akut miyokardiyal enfarktüs, embolizm, miyokardiyal enfarktüs, retinal arter oklüzyonu ve geçici iskemik atak da dahildir.
[i] Gastrointestinal perforasyon ve fistül; abdominal abse, anal abse, anal fistül, fistül, gastrointestinal anastomotik sızıntı, gastrointestinal perforasyon, kalın bağırsak perforasyonu, özofagobronşial fistül ve peritonit terimlerini içerir.

[j] Proteinüri; protein üre, idrarda protein bulunması ve proteinüri terimlerini içerir.
[k] Akut renal yetmezlik de dahildir.
[l] Kolesistite; akut kolesistit, kolesistit, enfektif kolesistit de dahildir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

Kardiyak yetmezlik olayları (bkz. Bölüm 4.4)
RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada (N= 359) aksitinib alan hastaların %1.7'sinde, kardiyak yetmezlik (%0.6), kardiopulmoner yetmezlik (%0.6), sol ventriküler disfonksiyon (%0.3) ve sağ ventriküler yetmezlik (%0.3)'in dahil olduğu kardiyak yetmezlik olayları bildirilmiştir. Aksitinib alan hastaların %0.6'sında grade 4 kardiyak yetmezlik advers etkileri bildirilmiştir. Aksitinib alan hastaların %0.6'sında ölüm ile sonuçlanan kardiyak yetmezlik raporlanmıştır.

RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan monoterapi çalışmalarında (N=672), aksitinib alan hastaların %1.8'inde kardiyak yetmezlik olayları (kardiyak yetmezlik, konjestif kardiyak yetmezlik, kardiopulmoner yetmezlik, sol ventriküler disfonksiyon, ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve sağ ventriküler yetmezlik dahil) bildirilmiştir. Aksitinib alan hastaların %1.0'inde grade 3/4 kardiyak yetmezlik ve % 0.3'ünde ölüm ile sonuçlanan kardiyak yetmezlik bildirilmiştir.

Tiroid disfonksiyonu (bkz. bölüm 4.4)
RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, hastaların %20.9'unda hipotiroidizm ve %1.1'inde hipertiroidizm bildirilmiştir. Aksitinib alan hastaların %5.3'ünde bir advers reaksiyon olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyinde artış bildirilmiştir. Rutin laboratuvar incelemeleri sırasında, tedaviden önce TSH düzeyi < 5 mikroU/ml olan hastaların %32.2'sinde aksitinib alımından sonra TSH düzeyi ≥10 mikroU/ml'ye yükselmiştir.

RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan klinik çalışmaların toplamında (N= 672) aksitinib alan hastaların %24.6'sında hipotiroidizm ve %1.6'sında hipertiroidizm bildirilmiştir.

Venöz embolik ve trombotik olaylar (bkz. bölüm 4.4)
RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, aksitinib alan hastaların %3.9'unda pulmoner embolizm (%2.2), retinal ven oklüzyonu/trombozis (%0.6) ve derin ven trombozu (%0.6) dahil venöz embolik ve trombotik advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Aksitinib alan hastaların %3.1'inde grade 3/4 venöz embolik ve trombotik advers reaksiyonlar bildirilmiştir (pulmoner embolizm, derin ven trombozu ve retinal ven oklüzyonu/trombozis dahil). Aksitinib alan bir hastada (%0.3) fatal pulmoner embolizm bildirilmiştir.

RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan klinik çalışmaların toplamında (N= 672), aksitinib alan hastaların %2.8'inde venöz embolik ve trombotik olaylar bildirilmiştir. Grade 3 venöz embolik ve trombotik olaylar hastaların % 0.9'unda, Grade 4 venöz embolik ve trombotik olaylar ise % 1.2'sinde bildirilmiştir. Ölümcül venöz embolik ve trombotik olaylar ise aksitinib alan hastaların % 0.1'inde bildirilmiştir.

Arteriyel embolik ve trombotik olaylar (bkz. bölüm 4.4)
RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, aksitinib alan hastaların %4.7'sinde miyokard enfarktüsü (%1.4), geçici iskemik atak (%0.8) ve serebrovasküler olayların (%0.6) dahil olduğu arteriyel embolik ve trombolik olaylar bildirilmiştir. Aksitinib alan hastaların %3.3'ünde grade 3/4 arteriyel embolik ve trombotik

advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Aksitinib alan bir (1) hastada ölümcül akut miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay raporlanmıştır (%0.3). Aksitinib ile yapılan monoterapi çalışmalarında (N=850), aksitinib alan hastaların %5.3'ünde arteriyel embolik ve trombotik advers reaksiyonlar (geçici iskemik atak, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay dahil) bildirilmiştir.

RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan klinik çalışmaların toplamında (N= 672), aksitinib alan hastaların %2.8'inde arteriyel embolik ve trombotik olaylar bildirilmiştir. Grade 3 arteriyel embolik ve trombotik olaylar hastaların % 1.2'sinde, grade 4 arteriyel embolik ve trombotik olaylar ise % 1.3'ünde bildirilmiştir. Ölümcül arteriyel embolik ve trombotik olaylar ise aksitinib alan hastaların % 0.3'ünde bildirilmiştir.

Polisitemi (bölüm 4.4'deki Hemoglobin ve hemotokritte yükselme'ye bakınız)
RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, aksitinib alan hastaların %1.4'ünde bir advers reaksiyon olarak polisitemi bildirilmiştir. Rutin laboratuvar incelemeleri, aksitinib alan hastaların %9.7'sinde hemoglobin düzeylerinin üst normal limitin (ULN) üzerine çıktığını göstermiştir. RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan dört klinik çalışmada (N=537), aksitinib alan hastaların %13.6'sında hemoglobin düzeylerinin ULN'nin üzerine çıktığı gözlenmiştir.

RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan klinik çalışmaların toplamında (N= 672), aksitinib alan hastaların %1.5'inde polisitemi bildirilmiştir.

Hemoraji (bkz. bölüm 4.4)
RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, tedavi edilmemiş beyin metastazı olan hastalar hariç aksitinib alan hastaların %21.4'ünde hemorajik advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Aksitinib ile tedavi edilen hastalarda görülen hemorajik advers reaksiyonlar epistaksis (%7.8), hematüri (%3.6), hemoptizi (%2.5), rektal hemoraji (%2.2) ve diş eti kanaması (%1.1), gastrik hemoraji (%0.6), serebral hemoraji (%0.3), alt gastrointestinal hemorajidir (% 0.3). Aksitinib alan hastaların %3.1'inde grade $\geq$3 hemorajik advers reaksiyonlar bildirilmiştir (serebral hemoraji, gastrik hemoraji ve alt gastrointestinal hemoraji ve hemoptizi dahil). Aksitinib alan bir hastada da (%0.3) fatal hemoraji bildirilmiştir (gastrik hemoraji). Aksitinib ile yapılan monoterapi çalışmalarında (N=850), %3.9 hastada hemoptizi bildirilmiştir; grade $\geq$3 hemoptizi ise %0.5 hastada bildirilmiştir.

RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan klinik çalışmaların toplamında (N= 672), aksitinib alan hastaların %25.7'sinde hemorajik olaylar bildirilmiştir. Grade 3 hemorajik advers reaksiyonlar %3'ünde, grade 4 hemorajik advers reaksiyonlar ise % 1'inde bildirilmiştir. Ölümcül hemoraji ise aksitinib alan hastaların % 0.4'ünde bildirilmiştir.

Gastrointestinal perforasyon ve fistül oluşumu (bkz. bölüm 4.4)
RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, aksitinib alan hastaların %1.7'sinde, anal fistül (%0.6), fistül (%0.3) ve gastrointestinal perforasyon (%0.3) dahil gastrointestinal perforasyon tipi olaylar bildirilmiştir. Aksitinib ile yapılan monoterapi çalışmalarında (N=850), hastaların %1.9'unda gastrointestinal perforasyon tipi olaylar ve bir hastada (%0.1) fatal gastrointestinal perforasyon bildirilmiştir.

RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan klinik çalışmaların toplamında (N= 672), aksitinib alan hastaların %1.9'unda gastrointestinal perforasyon ve fistül bildirilmiştir.
Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aksitinib doz aşımı için spesifik bir tedavi yoktur.

RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, bir hasta yanlışlıkla 4 gün boyunca günde iki kez 20 mg almış ve baş dönmesi (grade 1) görülmüştür.

Aksitinib ile yapılan bir klinik doz bulma çalışmasında, günde iki kez 10 mg ve günde iki kez 20 mg başlangıç dozu alan gönüllülerde hipertansiyon, hipertansiyon ile ilişkili nöbet ve fatal hemoptizi de dahil olmak üzere advers reaksiyonlar gözlenmiştir.

Doz aşımından şüphelenilen durumlarda, aksitinib kullanımından kaçınılmalı ve destekleyici bakıma başlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik maddeler, protein kinaz inhibitörleri
ATC kodu: L01EK01

Etki mekanizması
Aksitinib, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR)-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3'ün potent ve selektif bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Bu reseptörler patolojik anjiyogenez, tümör büyümesi ve metastatik kanser progresyonunda rol oynamaktadır. Aksitinibin VEGF aracılı endotelyal hücre proliferasyonunu potent olarak inhibe ederek yaşam sürelerini kısalttığı gösterilmiştir. Aksitinib, birçok deneysel kanser modelinde *in vivo* hedefi eksprese eden ksenogreft tümör damar yapısında VEGFR-2'nin fosforilasyonunu inhibe etmiş ve tümör büyümesinde gecikme, regresyon ve metastazların inhibisyonunu sağlamıştır.

QTc aralığı üzerindeki etkisi
Randomize, 2 yollu bir çapraz geçişli çalışmada 35 sağlıklı gönüllüye 7 gün boyunca 400 mg ketokonazol ile beraber veya ketokonazol olmadan tek bir aksitinib (5 mg) oral dozu uygulanmıştır. Bu çalışmanın bulguları, tek bir 5 mg aksitinib dozunu takiben beklenen terapötik düzeyden 2 kat kadar fazla olan aksitinib plazma maruziyetinin klinik olarak anlamlı bir QT aralığı uzaması oluşturmadığını göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Randomize, açık etiketli, çok merkezli bir Faz 3 çalışmasında aksitinibin güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmiştir. Sunitinib-, bevasizumab-, temsirolimus- veya sitokin içeren rejimlerin dahil olduğu önceki bir sistemik tedavi sırasında veya bu tedaviden sonra hastalığı ilerlemiş olan ileri evre RHK'lı hastalar (N=723), aksitinib (n=361) veya sorafenib (n=362) almak üzere randomize edilmiştir (1:1). Primer sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalım (PFS), körlenmiş bağımsız bir merkezi inceleme kullanılarak değerlendirilmiştir. Sekonder sonlanım noktaları ise objektif yanıt oranı (ORR) ve genel sağkalımdır (OS).

Bu çalışmaya katılan hastaların 389'u (%53.8) önceden sunitinib tedavisi, 251'i (%34.7) sitokin içeren bir tedavi (interlökin-2 veya interferon-alfa), 59'u (%8.2) bevasizumab içeren bir tedavi ve 24'ü (%3.3) temsirolimus içeren bir tedavi almışlardır. Başlangıçtaki demografik özellikler ve hastalık özellikleri aksitinib ve sorafenib grupları arasında yaş, cinsiyet, ırk, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu, coğrafik bölge ve önceki tedavi açısından benzerdir.

Tüm hasta popülasyonu ve iki ana alt grupta (sunitinib tedavi sonrası ve sitokin tedavisi sonrası), aksitinibin, primer sonlanım noktası PFS açısından sorafenibe karşı istatistiksel olarak anlamlı bir avantajı vardır (bkz. Tablo 1 ve Şekil 1,2,3). Önceden tedavi alan alt grupta medyan PFS etkisinin büyüklüğü farklıdır. İki alt grup, güvenilir sonuçlar vermek için çok küçüktü (temsirolumus tedavisi sonrası veya bevacizumab tedavisi sonrası). OS kolunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 1. Bağımsız Değerlendirme ile Etkinlik Bulguları

Sonlanım noktası / Çalışma popülasyonu	**aksitinib**	**sorafenib**	**HR (%95 GA)**	**p-değeri**
Tüm ITT	**N = 361**	**N = 362**		
Medyan PFS[a,b], ay (%95 GA)	6.8 (6.4, 8.3)	4.7 (4.6, 6.3)	0.67 (0.56, 0.81)	<0.0001[c]
Medyan OS[d], ay (%95 GA)	20.1 (16.7, 23.4)	19.2 (17.5, 22.3)	0.97 (0.80, 1.17)	NS
ORR[b,e] % (%95 GA)	19.4 (15.4, 23.9)	9.4 (6.6, 12.9)	2.06[f] (1.41, 3.00)	0.0001[g]
Sunitinib tedavisi sonrası	**N = 194**	**N = 195**		
Medyan PFS[a,b], ay (%95 GA)	4.8 (4.5, 6.5)	3.4 (2.8, 4.7)	0.74(0.58, 0.94)	0.0063[h]
Medyan OS[d], ay (%95 GA)	15.2 (12.8, 18.3)	16.5 (13.7, 19.2)	1.00 (0.78, 1.27)	NS
ORR[b,e] % (%95 GA)	11.3 (7.2, 16.7)	7.7 (4.4, 12.4)	1.48[f] (0.79, 2.75)	NS
Sitokin tedavisi sonrası	**N = 126**	**N = 125**		
Medyan PFS[a,b], ay (%95 GA)	12.00 (10.1, 13.9)	6.6 (6.4, 8.3)	0.52 (0.38, 0.72)	<0.0011[h]
Medyan OS[d], ay (%95 GA)	29.4 (24.5, NE)	27.8 (23.1, 34.5)	0.81 (0.56, 1.19)	NS
ORR[b,e] % (%95 GA)	32.5(24.5, 41.5)	13.6 (8.1, 20.9)	2.39[f] (1.43-3.99)	0.0002[i]

GA=Güven aralığı, HR=Tehlike oranı (aksitinib/sorafenib); ITT: Tedavi edilmesi planlanan hastalar; NE: Tahmin edilemeyen; NS: İstatiksel olarak anlamlı olmayan; OS: Genel sağkalım; ORR: Objektif yanıt oranı; PFS: Progresyonsuz sağkalım

[a] Hangisi ilk meydana gelirse, randomizasyondan progresyona veya herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre. Cut off tarihi: 3 Haziran 2011

[b] RECIST (Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri)'e göre bağımsız radyoloji incelemesi ile değerlendirilmiş

[c] Tedavinin ECOG performans durumu ve ön tedavi ile tabakalaşmış bir sıra testinden elde edilen tek taraflı p-değeri

[d] Cut off tarihi: 1 Kasım 2011

[e] Cut off tarihi: 31 Ağustos 2010

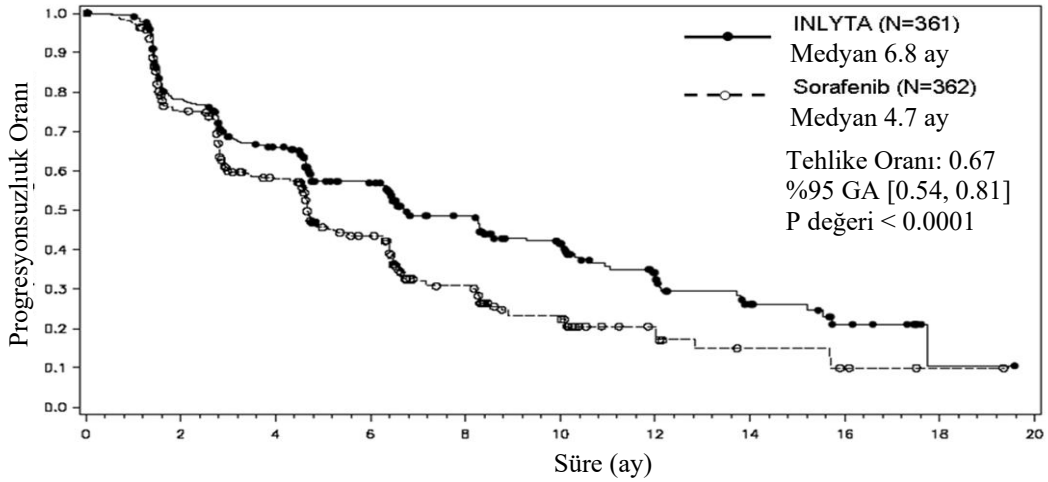
[f] ORR için risk oranı kullanılır. >1 değerindeki bir risk oranı, aksitinib kolunda daha yüksek bir cevap verme olasılığını göstermektedir; <1 değerindeki bir risk oranı, sorafenib kolunda daha yüksek bir cevap verme olasılığını göstermektedir.

[g] Tedavinin ECOG performans durumu ve önceki tedaviye göre tabakalandırılmış Cochran Mantel-Haenszel testinden elde edilen tek taraflı p-değeri

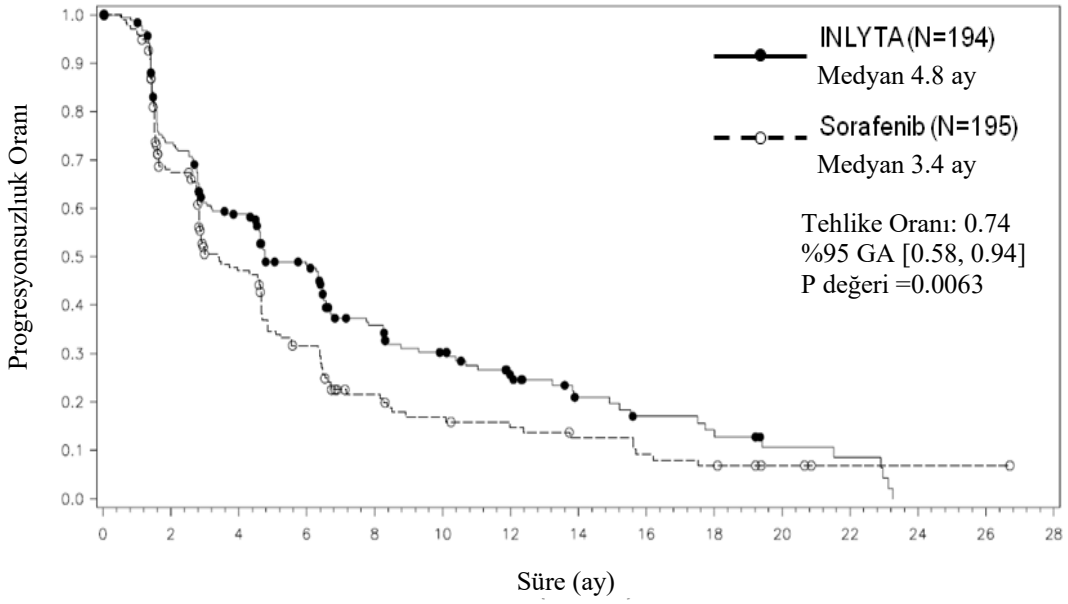
[h] Tedavinin ECOG performans durumu ile tabakalaşmış bir sıra testinden elde edilen tek taraflı p-değeri

[i] Tedavinin ECOG performans durumuna göre tabakalandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testinden elde edilen tek taraflı p-değeri

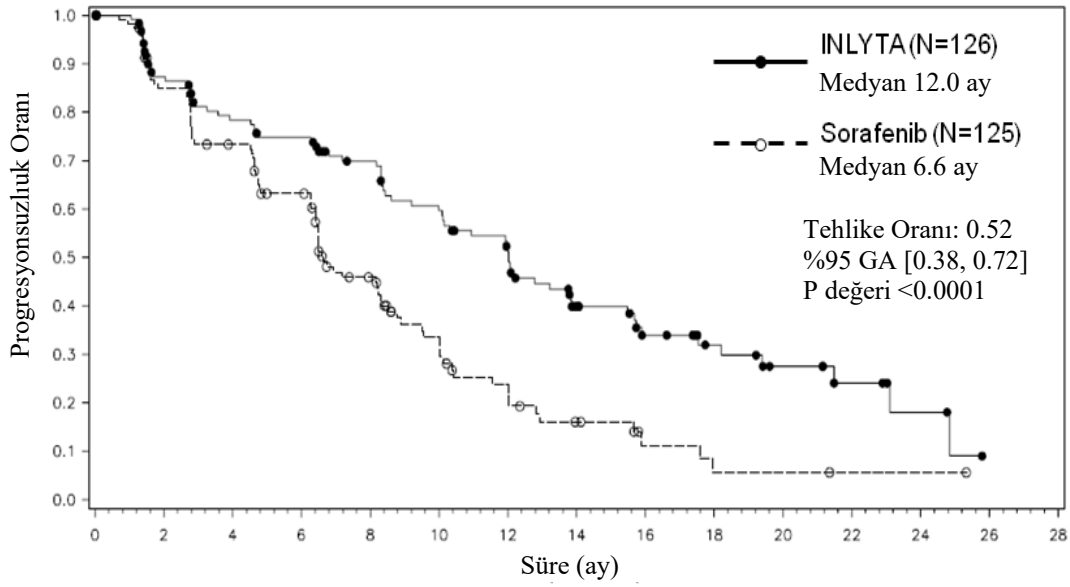
Şekil 1. Genel Popülasyon için Bağımsız Değerlendirme ile Progresyonsuz Sağkalımın Kaplan-Meier Eğrisi



Şekil 2. Sunitinib alt grubu sonrası için Bağımsız Değerlendirme ile Progresyonsuz Sağkalımın Kaplan-Meier Eğrisi



Şekil 3. Sitokin sonrası grup için Bağımsız Değerlendirme ile Progresyonsuz Sağkalımın Kaplan-Meier Eğrisi



Pediyatrik popülasyon
Çocuklarda ve <18 yaş ergenlerde aksitinibin güvenlilik ve etkililiği çalışılmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Oral aksitinib tablet uygulamasından sonra, ortalama toplam biyoyararlanım intravenöz uygulama ile karşılaştırıldığında %58'dir. Aksitinibin plazma yarı ömrü 2.5 ila 6.1 saattir. Günde iki kez 5 mg dozda uygulanan aksitinib, tek doz uygulama ile karşılaştırıldığında 2 kattan az bir birikime neden olmuştur. Aksitinibin kısa yarı ömrüne dayanılarak, başlangıç dozunun 2 ila 3 günü içerisinde kararlı durum beklenmektedir.

Emilim:
Plazmada pik aksitinib konsantrasyonlarına genelde, oral aksitinib uygulamasını takiben 4 saat içinde ulaşılır ve medyan T_{maks} değeri de 2.5 ila 4.1 saat arasındadır. Aksitinibin orta düzeyde yağlı yiyeceklerle uygulanması, gece boyu açlık ile karşılaştırıldığında %10 daha az maruziyete neden olmuştur. Yüksek düzeyde yağlı, yüksek kalorili gıdalar gece boyu açlık ile karşılaştırıldığında %19 daha fazla maruziyete sebebiyet vermiştir. Aksitinib yemeklerle veya yemeklerden bağımsız olarak uygulanabilir (bkz. bölüm 4.2).

Dağılım:
5 ila 10 mg aksitinib doz aralığı boyunca, ortalama C_{maks} ve EAA düzeyleri orantılı olarak artmıştır. Aksitinibin insan plazma proteinlerine in vitro bağlanması >%99 olup, albümine öncelikli olarak ve α_1-asit glikoproteine orta düzeyde bağlanır. Tok halde günde iki kez 5 mg doz alan ilerlemiş RHK hastalarında geometrik ortalama pik plazma konsantrasyonu ve 24 saatlik EAA değeri sırasıyla 27.8 ng/ml ve 265 ng.saat/ml'dir. Geometrik ortalama oral klerens ve görünür dağılım hacmi sırasıyla 38 l/saat ve 160 l'dir.

Biyotransformasyon:
Aksitinib CYP3A4/5 ile ve bir dereceye kadar CYP1A2, CYP2C19 ve UGT1A1 ile primer olarak karaciğerde metabolize olur.

Eliminasyon:
5 mg radyoaktif aksitinib dozunun oral uygulamasından sonra, radyoaktivitenin %30-%60'ı feçeste ve %23'ü idrarda gözlenmiştir. Dozun %12'si olarak hesaplanan değişmemiş aksitinib feçeste tespit edilmiş olan majör bileşiktir. İdrarda değişmemiş aksitinib saptanmamıştır; idrardaki radyoaktivitenin çoğunluğundan karboksilik asit ve sülfoksit metabolitleri sorumludur. Plazmada N-glukuronid metaboliti, baskın (sirkülasyondaki radyoaktivitenin %50'si) radyoaktif bileşiği temsil etmektedir ve değişmeyen aksitinibin ve sülfoksit metabolitinin her biri sirkülasyondaki radyoaktivitenin yaklaşık %20'sinden sorumludur.

Sülfoksit ve N-glukuronid metabolitleri, aksitinib ile karşılaştırıldığında VEGFR-2'ye karşı sırasıyla *in vitro* yaklaşık 400 kat ve 8000 kat daha az potenttir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
İdrarda değişmemiş aksitinib saptanmamıştır.

Aksitinib böbrek yetmezliği olan gönüllülerde çalışılmamıştır. RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda, serum kreatinin düzeyi ULN'nin 1.5 katından fazla olan hastalar veya hesaplanan kreatinin klerensi 60 ml/dk'dan az olan hastalar hariç bırakılmıştır. Popülasyon farmakokinetiği analizi, aksitinib klerensinin böbrek yetmezliği olan gönüllülerde değişmediğini ve aksitinib dozunun ayarlanmasının gerekmediğini göstermiştir.

Karaciğer yetmezliği:
İn vitro ve *in vivo* veriler, aksitinibin primer olarak karaciğer ile metabolize olduğunu göstermiştir.

Normal karaciğer fonksiyonlu gönüllüler ile karşılaştırıldığında, aksitinibin tek dozundan sonraki sistemik maruziyet hafif karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh sınıf A) gönüllülerde benzerdir ve orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh sınıf B) gönüllülerde daha yüksektir (yaklaşık 2 kat). Aksitinib, şiddetli karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh sınıf C) gönüllülerde çalışılmamıştır ve bu popülasyonda kullanılmamalıdır (doz ayarlama tavsiyeleri için bkz. bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:
Aksitinib, <18 yaşındaki hastalarda çalışılmamıştır.

Yaş, cinsiyet, ırk özellikleri:
İlerlemiş kanseri olan (ilerlemiş RHK dahil) hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde yapılan popülasyon farmakokinetiği analizi yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, ırk, renal fonksiyon, UGT1A1 genotipi veya CYP2C19 genotipinin klinik olarak önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlayan doz toksisitesi
9 aya kadarki tekrarlayan dozdan sonra fare ve köpeklerdeki majör toksisite bulguları gastrointestinal, hematopoietik, reprodüktif, iskelet ve dental sistemler ile ilgili olup, Hiç Advers Etkinin Gözlenmediği Düzey (NOAEL) önerilen klinik başlangıç dozunda (EAA seviyelerine dayanılarak) beklenen insan maruziyetine yaklaşık olarak eşdeğerdir veya bundan düşüktür.

Karsinojenisite
Aksitinib ile karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

Genotoksisite
Aksitinib, *in vitro* geleneksel genotoksisite analizlerinde mutajenik veya klastojenik değildir. *İn vitro*>0.22 µg/ml konsantrasyonlarda poliploidide önemli bir artış ve *in vivo* mikronükleuslu polikromatik eritrositlerde de bir yükselme gözlenmiş olup, NOAEL beklenen insan maruziyetinin 69 katıdır. Genotoksisite bulgularının, insanlarda gözlenen maruziyet seviyelerinde klinik olarak önemli olmadıkları değerlendirilmiştir.

Üreme toksisitesi
Testislerde ve epididimdeki aksitinib ile ilgili bulgular organ ağırlığında azalma, atrofi veya dejenerasyon, germinal hücre sayısında azalma, hipospermi veya anormal sperm formu ve sperm yoğunluğunda ve sayısında azalma şeklindedir. Bu bulgular, farelerde insan maruziyetinin yaklaşık 12 katı olan maruziyet seviyelerinde ve köpeklerde beklenen insan maruziyetinin altındaki maruziyet seviyelerinde gözlenmiştir. Erkek farelerde, beklenen insan maruziyetinin yaklaşık 57 katı olan maruziyet seviyelerinde çiftleşme ve fertilite üzerinde etkisi yoktur. Dişi farelerde, beklenen insan maruziyetine yaklaşık olarak eşdeğer olan maruziyette görülen bulgular gecikmiş seksüel olgunluk belirtileri, sarı cisimde (corpora lutea) azalma veya sarı cismin (corpora lutea) olmaması, uterus ağırlığında azalma ve uterin atrofidir. Beklenen insan maruziyetinin yaklaşık 10 katı olan maruziyet seviyelerinde, dişi farelerde fertilite ve embriyonik canlılıkta azalma gözlenmiştir.

Aksitinibe maruz kalan gebe farelerde, beklenen insan maruziyetinin altındaki maruziyet seviyelerinde yarık damak malformasyonları ve gecikmiş osifikasyon da dahil iskelet ile ilgili değişikliklerin oluşumunda bir artış gözlenmiştir. Perinatal ve postnatal gelişimsel toksisite çalışmaları yürütülmemiştir.

İmmatür hayvanlarda toksisite bulguları
Beklenen insan maruziyetinden yaklaşık 6 kat daha fazla maruziyet seviyelerinde en az 1 ay aksitinib verilen fare ve köpeklerde fizeal displazi gözlenmiştir ve bunun reversibl olduğu gösterilmiştir. Beklenen insan maruziyetine benzer maruziyet seviyelerinde 1 aydan fazla tedavi edilen farelerde diş çürükleri gözlenmiştir ve bunun kısmen reversibl olduğu gösterilmiştir. Jüvenil hayvanlarda pediatrik hastalara ilişkin diğer potansiyel toksisite sorunları değerlendirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet Çekirdeği
Mikrokristalin selüloz
Laktoz monohidrat
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat

Tablet Film Kaplama
HPMC 2910/Hipromelloz 15cP
Titanyum dioksit (E171)
Triasetin (Gliserol triasetat) (E1518)
Demir oksit, kırmızı (E172ii)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

14 tablet içeren alüminyum/alüminyum blister. Her paket 28 veya 56 tablet içerir.

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler veya atık materyaller, 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/851

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.11.2017
Ruhsat yenileme tarihi: 20.09.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ