

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INLYTA® 1 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet 1 mg aksitinib içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 33.6 mg

Kroskarmelloz sodyum 3 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "Pfizer" ve diğer yüzünde "1 XNB" baskısı olan, kırmızı, oval film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

INLYTA;

- Bir sitokin tedavisi sonrası progresyon göstermiş olan veya
- Bir sitokin tedavisi sonrası 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 tedavilerinin kullanımında deneyimli bir hekim tarafından yürütülmelidir.

Aksitinibin önerilen oral başlangıç dozu 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 güvenilirliğe ve tolere edilebilirliğe dayanılarak, doz artırılması 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 artırılabilir. 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 inhibitörü 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 dönüşümüdür (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 artırılması 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, 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:

Aksitinibin, çocuklarda (<18 yaş) güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Yeterli veri bulunmamaktadır.

Geriatrik 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.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipertansiyon

RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, yaygın olarak hipertansiyon bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). 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 posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromunu 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 kontrollü bir klinik çalışmada, 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 tromboembolik olaylar

Aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda, arteriyel tromboembolik 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 tromboembolik olay geçirmiş hastalarda aksitinib çalışılmamıştır.

Venöz tromboembolik olaylar

Aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda, venöz tromboembolik 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 tromboembolik 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, tromboembolik olay 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.

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.

Reversibl posteriyor lökoensefalopati sendromu

Aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda, reversibl posteriyor lökoensefalopati sendromu (RPLS) olayları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

RPLS 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. RPLS tanısını doğrulamak için manyetik rezonans görüntülemesi gerekir. RPLS belirtileri/semptomları olan hastalarda aksitinibe geçici olarak ara verilir veya aksitinib tedavisi kalıcı olarak durdurulur. Daha önceden RPLS görülen hastalarda aksitinib tedavisinin tekrar başlatılmasının güvenliliği bilinmemektedir.

Proteinüri

Aksitinib ile yapılan klinik çalışmalarda, grade 3 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).

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 C) 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, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi ender görülen kalıtsal rahatsızlıkları olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

Sodyum

Bu tıbbi ürün her bir tablette 3 mg kroskarmelloz sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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).

Sigara kullanımı ile CYP1A2 indüksiyonu

CYP1A2, aksitinib metabolizmasında minör bir (<%10) yolak oluşturur. Sigara kullanımı ile ilişkili CYP1A2 indüksiyonunun aksitinib farmakokinetiği üzerindeki etkisi tam olarak tanımlanmamıştır. Aksitinib sigara içeren hastalara uygulanırken, aksitinib plazma konsantrasyonlarının azalma riski düşünülmelidir.

CYP ve UGT inhibisyonu ve indüksiyonu ile ilgili in vitro çalışmalar

In vitro çalışmalar, aksitinibin terapötik plazma konsantrasyonlarında CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 veya UGT1A1'i inhibe etmediğini göstermektedir.

In 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).

In 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 indiklemediğini 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

In 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'dir.

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

Gebelik dönemi

Aksitinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Aksitinibin gebelik ve/veya fetus üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmamaktadır. Hayvanlarla yapılan çalışmalar, malformasyonları da içeren reproduktif 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 reproduktif fonksiyona ve fertiliteye zarar verme potansiyeli vardır (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalar yapılmamıştır. Hastalara aksitinib ile tedavi sırasında baş dönmesi ve/veya yorgunluk gibi olaylar yaşayabilecekleri söylenmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aksitinib alan hastalarda bildirilmiş en önemli ciddi advers reaksiyonlar arteriyel embolik ve trombotik olaylar, venöz embolik ve trombotik olaylar, hemoraji (gastrointestinal hemoraji, serebral hemoraji ve hemoptizi dahil), gastrointestinal perforasyon ve fistül oluşumu, hipertansif kriz ve reversibl posteriyor lökoensefalopati sendromudur. Bu riskler, alınacak uygun önlemlerle birlikte bölüm 4.4'de tartışılmaktadır.

Aksitinib ile tedavinin ardından en yaygın (\geq %20) gözlenen advers reaksiyonlar diyare, hipertansiyon, yorgunluk, disfoni, bulantı, iştahsızlık ve palmar-plantar eritrodisestezi (el-ayak) sendromudur.

Advers reaksiyonların tablolı özeti

Tablo 1, RHK'lı hastaların tedavisine ilişkin bir pivot klinik çalışmada aksitinib alan hastalarda bildirilmiş advers reaksiyonları göstermektedir (bkz. bölüm 5.1).

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, trombositopeni

Yaygın olmayan: Polisitemi, nötropeni, lökopeni

Endokrin hastalıkları

Çok yaygın: Hipotiroidizm

Yaygın olmayan: Hipertiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması

Yaygın: Dehidratasyon

Yaygın olmayan: Hiperkalemi, hiperkalsemi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, disguzi

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Reversibl Posterior Lökoensefalopati Sendromu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Kulak çınlaması

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon, hemoraji

Yaygın: Venöz embolik ve trombotik olaylar, arteriyel embolik ve trombotik olaylar

Yaygın olmayan: Hipertansif kriz

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Disfoni

Yaygın: Dispne, öksürük, orofarengeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, kusma, bulantı, stomatit, kabızlık

Yaygın: Abdominal ağrı, üst abdominal ağrı, dispepsi, flatulans, hemoroid

Yaygın olmayan: Gastrointestinal perforasyon, anal fistül

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

Yaygın: Miyalji, artralji, ekstremitelerde ağrı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Çok yaygın: Proteinüri

Yaygın: Böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Yorgunluk, asteni, mukozal inflamasyon

Araştırmalar

Çok yaygın: Kiloda azalma

Yaygın: Tiroid stimüle edici hormonda artış, lipaz düzeylerinde artış, alanin aminotranferaz düzeylerinde artış, aspartat aminotranferaz düzeylerinde artış, alkalın fosfotaz düzeylerinde artış, amilaz düzeylerinde artış

Yaygın olmayan: Kan bilirubin düzeyinde artış, kreatinin düzeyinde artış

Seçilen advers reaksiyonların tanımlanması

Tiroid disfonksiyonu (bkz. bölüm 4.4)

RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, hastaların %18.4'ünde hipotiroidizm ve %0.6'sında hipertiroidizm bildirilmiştir. Aksitinib alan hastaların %4.5'inde bir advers reaksiyon olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyinde artış bildirilmiştir. Rutin laboratuvar incelemeleri sırasında, tedaviden önce TSH düzeyi < 5 µU/ml olan hastaların %32.2'sinde aksitinib alımından sonra TSH düzeyi ≥10 µU/ml'ye yükselmiştir.

Venöz tromboembolik olaylar (bkz. bölüm 4.4)

RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, aksitinib alan hastaların %1.9'unda venöz embolik ve trombotik advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Aksitinib alan hastaların %1.7'sinde 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.

Arteriyel tromboembolik olaylar (bkz. bölüm 4.4)

RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, aksitinib alan hastaların %1.1'inde grade 3/4 arteriyel embolik ve trombotik advers reaksiyonlar bildirilmiştir. En sık görülen arteriyel embolik ve trombotik olay geçici iskemik ataktır (%0.8). Aksitinib alan bir hastada ölümcül serebrovasküler olay raporlanmıştır (%0.3). Aksitinib ile yapılan monoterapi çalışmalarında (N=699), aksitinib alan hastaların %1.0'ında arteriyel embolik ve trombotik advers reaksiyonlar (geçici iskemik atak, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay dahil) 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 %0.3'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.

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 %10.6'sında hemorajik advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Aksitinib ile tedavi edilen hastalarda görülen en yaygın hemorajik advers reaksiyonlar epistaksi (%5.3), hematüri (%1.4), rektal hemoraji (%1.1) ve

diş eti kanamasıdır (%1.1). Aksitinib alan hastaların %0.8'inde grade ≥ 3 hemorajik advers reaksiyonlar bildirilmiştir (serebral hemoraji, gastrik hemoraji ve alt gastrointestinal hemoraji dahil). Aksitinib alan bir hastada da (%0.3) fatal hemoraji bildirilmiştir (gastrik hemoraji). Aksitinib ile yapılan monoterapi çalışmalarında (N=699), bir vakada (%0.1) grade ≥ 3 olay görülmekle birlikte hastaların %1.6'sında bir advers reaksiyon olarak hemoptizi bildirilmiştir.

Gastrointestinal perforasyon ve fistül oluşumu (bkz. bölüm 4.4)

RHK'lı hastaların tedavisi için aksitinib ile yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, aksitinib alan bir hastada (%0.3, tüm nedenlere bağlı insidans) gastrointestinal perforasyon bildirilmiştir. Aksitinib ile yapılan monoterapi çalışmalarında (N=699), hastaların %0.7'sinde (tüm nedenlere bağlı insidans) fistüller ve bir hastada (%0.1) fatal gastrointestinal perforasyon bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyim

Aksitinibin pazarlama sonrası kullanımında belirlenen advers etkiler aşağıdaki gibidir:

Gastrointestinal bozukluklar:

Glossodini vakaları bildirilmiştir. RHK'lı hastalar ile yapılan bir kontrollü klinik çalışmada, aksitinib alan 359 hastanın 11'inde (%3.1) glossodini raporlanmıştır.

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 yanlılıkla 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: L01XE17

Etki mekanizması

Aksitinib, vasküler endotelial 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 endotelial hücre proliferasyonunu potent olarak inhibe ederek yaşam sürelerini kısalttığı gösterilmiştir. Aksitinib, birçok deneysel kanser modelinde *in vivo* hedefi eksprese eden ksenograft 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

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) 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 2 ve Şekil 1). Önceden tedavi alan alt grupta medyan PFS etkisinin büyüklüğü farklıdır. İki alt grup, güvenilir sonuçlar vermek için çok küçüktü (temsirolimus tedavisi sonrası veya bevacizumab tedavisi sonrası). OS kolunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 2. 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: Tüm sağkalım; ORR: objektif yanıt oranı; PFS: progresyonsuz sağkalım

^a Hangisi ilk meydana gelirse, randomizasyondan progresyona veya herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre. Kesit 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 Kesit tarihi: 1 Kasım 2011

^e Kesit tarihi: 31 Ağustos 2010

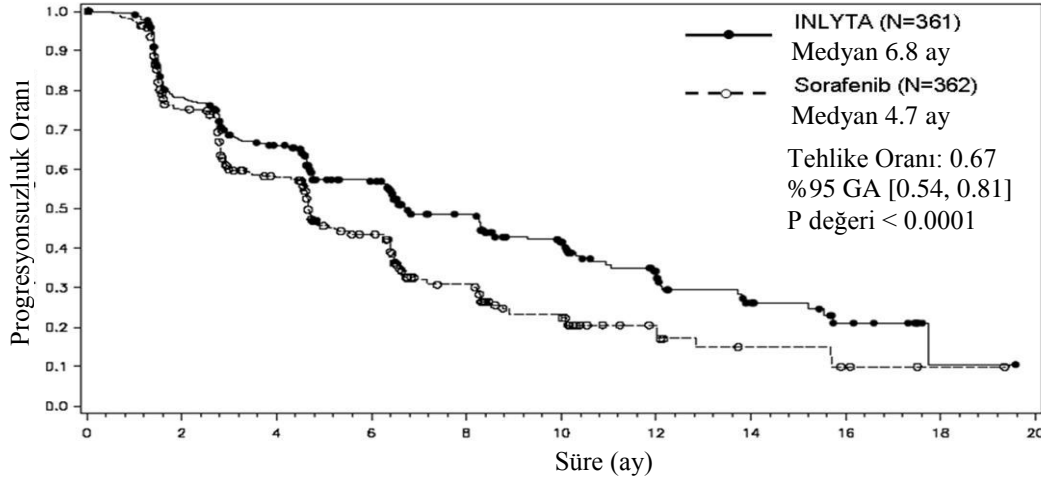
^f ORR için risk oranı kullanılır. >1 değerindeki bir risk oranı, aksitinib kolunda daha yüksek bir cevap verme olasılığını göstermektedir; <1 değerindeki bir risk oranı, sorafenib kolunda daha yüksek bir cevap verme olasılığını göstermektedir.

^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



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:

5 mg radyoaktif aksitinib dozunun oral uygulamasından sonra, radyoaktivitenin %30-%60'ı feçeste ve %23'ü idrarda gözlenmiştir. Dozun %12'si olarak hesaplanan değişmemiş

aksitinibtir. İdrarda değişmemiş aksitinib saptanmamıştır; ürindeki 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 potenstir.

Eliminasyon:

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

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:

In 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, reproduktif, 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 fertilité 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 atrofisidir. Beklenen insan maruziyetinin yaklaşık 10 katı olan maruziyet seviyelerinde, dişi farelerde fertilité ve embriyonik canlılıkta azalma gözlenmiştir.

Aksitinibe maruz kalan gebe farelerde, beklenen insan maruziyetinin altındaki maruziyet seviyelerinde yarı 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 fizel displazi gözlenmiştir ve bunun reversibl olduğu gösterilmiştir. Beklenen insan maruziyetine benzer maruziyet seviyelerinde 1 aydan fazla tedavi edilen farelerde diş çürükleri gözlenmiştir ve bunun reversibl olduğu gösterilmiştir. Jüvenil hayvanlarda pediatrik hastalara ilişkin diğer potansiyel toksisite sorunları değerlendirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Laktoz monohidrat
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
HPMC 2910/Hipromelloz 15cP
Titanyum dioksit (E171)
Laktoz monohidrat

Triasetin (Gliserol triasetat) (E1518)
Demir oksit, kırmızı (E172ii)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özet tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7 RUHSAT SAHİBİ

PFIZER İLAÇLARI LTD.ŞTİ
34347 Ortaköy/ İSTANBUL
Tel : (0-212) 310 70 00
Faks : (0-212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

136/41

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.08.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ