ЛП-№(001121)-(РГ-RU) от 25.09.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Инлита 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Инлита 7 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: акситиниб.

Инлита 3 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 3 мг акситиниба.
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 33,6 мг лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Инлита 7 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 7 мг акситиниба.
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 78,400 мг лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Инлита 3 мг
Красные круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «3 XNB» - на другой.

Инлита 7 мг
Красные ромбовидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «7 XNB» - на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Инлита показан для лечения взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) при неэффективности предшествующей терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Инлита должно проводиться врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза акситиниба составляет 5 мг внутрь 2 раза в сутки.

Лечение должно продолжаться до тех пор, пока наблюдается клинический эффект или же до развития неприемлемой токсичности, не поддающейся коррекции приемом дополнительных лекарственных средств или изменением дозы препарата.

При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а следующую дозу рекомендуется принять в обычное для нее время.

Коррекция дозы
В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности суточная доза препарата может быть уменьшена или увеличена.

При хорошей переносимости начальной дозы акситиниба 5 мг 2 раза в сутки и отсутствии нежелательных реакций >2 степени (т.е. при отсутствии серьезных нежелательных реакций согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений [CTCAE], версия 3.0) в течение 2-х последовательных недель можно увеличить дозу препарата до 7 мг 2 раза в сутки за исключением случаев, когда артериальное давление превышает 150/90 мм рт. ст. или пациент получает антигипертензивную терапию. Впоследствии, руководствуясь этими же критериями, при хорошей переносимости дозы акситиниба 7 мг 2 раза в сутки можно увеличить дозу препарата до максимальной дозы – 10 мг 2 раза в сутки.

Для коррекции некоторых нежелательных реакций может потребоваться временная или постоянная отмена и/или снижение дозы акситиниба (см. раздел 4.4). При необходимости снижения дозы акситиниба ее можно снизить до 3 мг 2 раза в сутки и затем еще – до 2 мг 2 раза в сутки.

Не требуется коррекция дозы препарата в зависимости от возраста, расовой принадлежности, пола или массы тела пациента.

Одновременное применение мощных ингибиторов CYP3A4/5
Одновременное применение акситиниба с мощными ингибиторами CYP3A4/5 может приводить к повышению концентрации акситиниба в плазме крови (см. раздел 4.5). Для одновременного применения рекомендуется подбирать альтернативные лекарственные средства – с отсутствием или минимальным ингибирующим действием на CYP3A4/5.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Несмотря на то, что исследования по коррекции дозы акситиниба у пациентов, принимающих мощные ингибиторы CYP3A4/5, не проводились, при необходимости одновременного применения мощного ингибитора CYP3A4/5 рекомендуется приблизительно наполовину уменьшить дозу акситиниба (например, начальную дозу 5 мг 2 раза в сутки следует снизить до 2 мг 2 раза в сутки). Для коррекции некоторых нежелательных реакций на прием препарата может потребоваться временная или постоянная отмена акситиниба (см. раздел 4.4). При отмене мощного ингибитора CYP3A4/5 следует рассмотреть вопрос о возвращении к дозе акситиниба, которая принималась до начала лечения мощным ингибитором CYP3A4/5 (см. раздел 4.5).

Одновременное применение мощных индукторов CYP3A4/5
Одновременное применение акситиниба с мощными индукторами CYP3A4/5 может приводить к снижению концентрации акситиниба в плазме крови (см. раздел 4.5). Для одновременного применения рекомендуется выбирать альтернативные лекарственные средства с отсутствием или минимальным стимулирующим влиянием на CYP3A4/5.

Несмотря на то, что исследования по коррекции дозы акситиниба у пациентов, принимающих мощные индукторы CYP3A4/5, не проводились, при необходимости одновременного применения мощного индуктора CYP3A4/5 рекомендуется постепенное увеличение дозы акситиниба. Установлено, что максимальная индукция при применении высоких доз мощных индукторов CYP3A4/5 происходит в течение 1 недели лечения индуктором. При повышении дозы акситиниба следует проводить тщательный контроль состояния пациента на предмет выявления симптомов токсичности. Для коррекции некоторых нежелательных реакций на прием препарата может потребоваться временная или постоянная отмена акситиниба и/или снижение его дозы (см. раздел 4.4). При прекращении терапии мощным индуктором CYP3A4/5 следует немедленно вернуться к дозе акситиниба, которая принималась до начала лечения мощным индуктором CYP3A4/5 (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста
Коррекции дозы препарата не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек
Коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2). Практически отсутствуют данные по лечению акситинибом пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени
При назначении акситиниба пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется. Рекомендуется снизить дозу акситиниба при назначении препарата пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) [например, начальную дозу следует снизить с 5 мг 2 раза в сутки до 2 мг 2 раза в сутки]. Исследования по применению

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

акситиниба у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) не проводились, поэтому препарат не следует применять у данной категории пациентов (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Инлита у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Данные по применению препарата в детском возрасте отсутствуют.

Способ применения

Акситиниб предназначен для перорального приема. Таблетки следует принимать внутрь, 2 раза в сутки, с интервалом между приемами приблизительно 12 часов, вне зависимости от приема пищи (см. раздел 5.2). Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к акситинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Мониторинг специфических явлений, связанных с безопасностью, должен производиться до начала терапии, а также периодически во время лечения акситинибом в соответствии с приведенными ниже рекомендациями.

Сердечная недостаточность

В клинических исследованиях применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР были зарегистрированы случаи сердечной недостаточности (в том числе сердечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности, сердечно-легочной недостаточности, дисфункции левого желудочка, случаи снижения фракции выброса левого желудочка и недостаточности правого желудочка) (см. раздел 4.8).

Симптомы и признаки сердечной недостаточности необходимо контролировать на протяжении всего периода лечения акситинибом. Лечение сердечной недостаточности может потребовать временного или полного прекращения терапии и/или уменьшения дозы акситиниба.

Артериальная гипертензия

В клинических исследованиях применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР очень часто регистрировались случаи артериальной гипертензии (см. раздел 4.8).

В контролируемом клиническом исследовании медиана времени до развития артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление >150 мм рт. ст. или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

диастолическое артериальное давление >100 мм рт. ст.) находилась в пределах 1 месяца от начала терапии акситинибом, а повышение артериального давления наблюдалось уже через 4 дня после начала терапии акситинибом.

Перед началом терапии акситинибом необходимо тщательно откорректировать артериальное давление. Необходимо контролировать состояние пациентов на предмет развития артериальной гипертензии и при необходимости проводить стандартную антигипертензивную терапию. В случае развития стойкой артериальной гипертензии, не поддающейся антигипертензивной терапии, дозу акситиниба следует снизить. При развитии тяжелой артериальной гипертензии у пациентов рекомендуется временно прекратить терапию акситинибом до стабилизации артериального давления, после чего терапию акситинибом можно возобновить с назначением препарата в более низкой дозе. При прекращении приема акситиниба необходимо контролировать состояние пациентов, получающих антигипертензивные препараты, на предмет развития артериальной гипотензии (см. раздел 4.2).

При развитии тяжелой или стойкой артериальной гипертензии и симптомов, характерных для синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ) (см. ниже), следует рассмотреть вопрос о проведении диагностической магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Дисфункция щитовидной железы

В клинических исследованиях применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР были зарегистрированы случаи развития гипотиреоза и, в меньшей степени, гипертиреоза (см. раздел 4.8).

До начала терапии акситинибом, а также периодически во время лечения рекомендуется проводить исследование функции щитовидной железы. Коррекция гипотиреоза и гипертиреоза должна проводиться в соответствии со стандартами медицинской помощи для поддержания нормальной функции щитовидной железы.

Артериальная тромбоэмболия

В клинических исследованиях акситиниба отмечались случаи развития артериальной тромбоэмболии (в том числе транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и окклюзии артерии сетчатки) (см. раздел 4.8).

Следует с осторожностью применять акситиниб у пациентов с факторами риска развития данных явлений или имеющих подобные эпизоды в анамнезе. Исследования применения акситиниба у пациентов, перенесших артериальную тромбоэмболию в предшествующие 12 месяцев, не проводились.

Венозная тромбоэмболия

В клинических исследованиях акситиниба регистрировались случаи развития венозной тромбоэмболии (в том числе тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

окклюзии/тромбоза вен сетчатки) (см. раздел 4.8).

Следует с осторожностью применять акситиниб у пациентов с факторами риска развития данных явлений или имеющих подобные эпизоды в анамнезе. Исследования применения акситиниба у пациентов, перенесших венозную тромбоэмболию в предшествующие 6 месяцев, не проводились.

Оценка уровня гемоглобина или гематокрита

На фоне терапии акситинибом может повышаться уровень гемоглобина или гематокрита, что свидетельствует об увеличении массы эритроцитов (см. раздел 4.8). Увеличение массы эритроцитов может способствовать повышению риска развития тромбоэмболических осложнений.

Рекомендуется проводить мониторинг уровня гемоглобина или гематокрита до начала лечения, а также периодически в процессе лечения акситинибом. При повышении уровня гемоглобина или гематокрита выше нормы следует провести коррекцию, направленную на снижение гемоглобина или гематокрита до приемлемого уровня в соответствии со стандартной медицинской практикой.

Кровотечения

В клинических исследованиях акситиниба наблюдались случаи развития кровотечений (см. раздел 4.8).

Исследования применения акситиниба у пациентов с признаками метастатического поражения головного мозга, по поводу которого не осуществлялось соответствующего лечения, не проводились, в связи с чем не следует применять акситиниб у данной категории пациентов.

Исследования применения акситиниба у пациентов, недавно перенесших желудочно-кишечное кровотечение, не проводились; в связи с чем не следует применять акситиниб у данной категории пациентов. Если кровотечение требует оказания медицинской помощи, следует временно прекратить прием акситиниба.

Аневризмы и расслоения артерий

Применение ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) у пациентов с гипертензией или без нее может способствовать образованию аневризм и/или расслоения артерий. До начала лечения препаратом Инлита, необходимо тщательно оценить возможные риски у пациентов, имеющих такие факторы риска как гипертензия или наличие аневризмы в анамнезе.

Перфорация желудочно-кишечного тракта и образование свищей

В клинических исследованиях акситиниба сообщалось о случаях развития перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и образования свищей (см. раздел 4.8).

На протяжении всего курса лечения акситинибом необходимо осуществлять

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

периодический мониторинг на предмет клинических проявлений перфорации ЖКТ и образования свищей.

Осложнения при заживлении ран

Официальные исследования влияния акситиниба на процесс заживления ран не проводились.

Лечение акситинибом должно быть прекращено как минимум за 24 часа до проведения планового оперативного вмешательства. Решение о возобновлении терапии акситинибом в постоперационный период должно основываться на результатах клинической оценки течения раневого процесса.

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)

В клинических исследованиях акситиниба сообщалось о случаях развития СОЗЛ (см. раздел 4.8).

СОЗЛ представляет собой неврологическое расстройство, которое может проявляться головной болью, судорогами, вялостью, спутанностью сознания, слепотой и другими зрительными и неврологическими нарушениями. При этом возможно повышение артериального давления от легкой до тяжелой степени. Для подтверждения диагноза СОЗЛ необходимо проведение магнитно-резонансной томографии. У пациентов с симптомами СОЗЛ необходимо временно прервать или полностью прекратить прием акситиниба. Данных о безопасности возобновления терапии акситинибом у пациентов, ранее перенесших СОЗЛ, нет.

Протеинурия

В клинических исследованиях акситиниба сообщалось о случаях развития протеинурии, в том числе 3 и 4 степени тяжести (см. раздел 4.8).

Рекомендуется проводить обследование на наличие протеинурии до начала терапии акситинибом, а также периодически в процессе лечения. При развитии протеинурии средней или тяжелой степени необходимо снизить дозу акситиниба или временно прервать лечение (см. раздел 4.2). Прием акситиниба следует прекратить, если у пациента наблюдается развитие нефротического синдрома.

Нежелательные реакции со стороны печени

В контролируемом клиническом исследовании применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР были зарегистрированы случаи развития нежелательных реакций со стороны печени. Наиболее распространенные нежелательные реакции со стороны печени включали повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и уровня билирубина в крови (см. раздел 4.8), при этом одновременного повышения активности АЛТ (более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (ВГН)) и уровня билирубина (более чем в 2 раза относительно ВГН) отмечено не было.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

В клиническом исследовании по подбору дозы у 1 пациента, получавшего акситиниб в начальной дозе 20 мг дважды в сутки (в дозе в 4 раза превышающей рекомендуемую начальную дозу), отмечалось одновременное повышение активности АЛТ (в 12 раз >ВГН) и уровня билирубина (в 2,3 раза >ВГН), расцененное как проявление лекарственной гепатотоксичности.

До начала терапии акситинибом и периодически в процессе лечения рекомендуется проводить исследования функции печени.

Нарушение функции печени

В клинических исследованиях применения акситиниба системная экспозиция акситиниба у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по Чайлд-Пью) примерно в 2 раза превышала таковую у участников исследования с нормальной функцией печени. При назначении акситиниба пациентам с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по Чайлд-Пью) рекомендуется снижать дозу акситиниба (см. раздел 4.2).

Применение акситиниба у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) не изучалось, поэтому препарат не следует применять у данной категории пациентов.

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет) и расовая принадлежность

В контролируемом клиническом исследовании применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР 34% пациентов, получавших акситиниб, были в возрасте ≥ 65 лет. Большинство пациентов являлись представителями европеоидной (77%) или монголоидной расы (21%). Несмотря на то, что исключить большую чувствительность к развитию нежелательных реакций у некоторых пациентов пожилого возраста и представителей монголоидной расы не представляется возможным, в целом, не наблюдалось значимых различий по безопасности и эффективности акситиниба между пациентами в возрасте ≥ 65 лет и пациентами более молодого возраста, а также между представителями европеоидной и других рас.

Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста пациента или расовой принадлежности не требуется (см. разделы 4.2 и 5.2).

Вспомогательные вещества

Непереносимость лактозы

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Натрий
Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, покрытую пленочной оболочкой, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные *in vitro* указывают на то, что акситиниб метаболизируется главным образом под действием CYP3A4/5 и, в меньшей степени, под действием CYP1A2, CYP2C19 и уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) 1A1.

Ингибиторы CYP3A4/5
Применение кетоконазола (мощного ингибитора CYP3A4/5) в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней у здоровых добровольцев приводило к увеличению среднего значения площади под кривой «концентрация – время» (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}) акситиниба при его однократном приеме внутрь в дозе 5 мг в 2 и 1,5 раза, соответственно. Одновременный прием акситиниба с мощными ингибиторами CYP3A4/5 (например, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, эритромицином, атазанавиром, индинавиром, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром и телитромицином) может приводить к повышению концентрации акситиниба в плазме крови. Грейпфрут также может повышать концентрацию акситиниба в плазме крови. Для одновременного применения рекомендуется выбирать лекарственные средства с отсутствием или минимальным ингибирующим влиянием на CYP3A4/5. При необходимости одновременного назначения мощного ингибитора CYP3A4/5 рекомендуется провести коррекцию дозы акситиниба (см. раздел 4.2).

Ингибиторы CYP1A2 и CYP2C19
Изоферменты CYP1A2 и CYP2C19 в незначительной степени (<10%) задействованы в метаболизме акситиниба. Влияние мощных ингибиторов этих изоферментов на фармакокинетику акситиниба не изучалось. Следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих мощные ингибиторы этих изоферментов в связи с риском повышения концентрации акситиниба в плазме крови.

Индукторы CYP3A4/5
Применение рифампицина (мощного индуктора CYP3A4/5) в дозе 600 мг 1 раз в сутки в течение 9 дней у здоровых добровольцев приводило к снижению средней AUC и C_{max} акситиниба при его однократном приеме внутрь в дозе 5 мг на 79% и 71%, соответственно.

Одновременное применение акситиниба с мощными индукторами CYP3A4/5 (например, рифампицином, дексаметазоном, фенитоином, карбамазепином, рифабутином, рифапентином, фенобарбиталом и препаратами зверобоя продырявленного [*Hypericum perforatum*]) может приводить к снижению концентрации акситиниба в плазме крови. Для одновременного применения рекомендуется выбирать лекарственные средства с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

отсутствием или минимальным стимулирующим действием на CYP3A4/5. При необходимости одновременного назначения мощного индуктора CYP3A4/5 рекомендуется провести коррекцию дозы акситиниба (см. раздел 4.2).

Исследования способности акситиниба к ингибированию и индукции цитохрома CYP и UGT *in vitro*
Исследования *in vitro* продемонстрировали, что в терапевтических концентрациях акситиниб не ингибирует CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 или UGT1A1.

Исследования *in vitro* показали, что акситиниб обладает потенциальной способностью к ингибированию CYP1A2. Следовательно, совместное применение акситиниба с субстратами CYP1A2 может приводить к повышению концентрации субстратов CYP1A2 (например, теофиллина) в плазме крови.

Исследования *in vitro* также продемонстрировали, что акситиниб обладает потенциальной способностью к ингибированию CYP2C8. Однако совместный прием акситиниба с паклитакселом (являющимся субстратом CYP2C8) не приводил к повышению концентрации паклитаксела в плазме крови у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями, что свидетельствует об отсутствии клинически значимого ингибирования CYP2C8.

В ходе исследований *in vitro* с использованием гепатоцитов человека также отмечалось, что акситиниб не оказывает стимулирующего воздействия на CYP1A1, CYP1A2 или CYP3A4/5. В связи с этим предполагается, что совместное применение акситиниба и субстратов CYP1A1, CYP1A2 или CYP3A4/5 *in vivo* не приведет к снижению концентрации последних в плазме крови.

Исследования с Р-гликопротеином *in vitro*
Исследования *in vitro* продемонстрировали, что акситиниб способен ингибировать Р-гликопротеин. Тем не менее, ожидается, что в терапевтических концентрациях акситиниб не будет оказывать ингибирующее влияние на Р-гликопротеин. В связи с чем предполагается, что одновременное применение акситиниба не будет приводить к повышению концентрации дигоксина или других субстратов Р-гликопротеина в плазме крови *in vivo*.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность
Данные о применении акситиниба у беременных женщин отсутствуют. Учитывая фармакологические свойства акситиниба, препарат может оказывать повреждающее воздействие на плод при применении беременной женщиной. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность, в том числе способность вызывать пороки развития плода (см. раздел 5.3). Препарат Инлита не следует применять во время беременности, если только клиническое состояние женщины не требует терапии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

акситинибом.

Женщины, способные к деторождению, должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии, а также в течение 1 недели после ее завершения.

Лактация
Сведения о проникновении акситиниба в грудное молоко человека отсутствуют. Не исключен риск для новорожденных детей. Препарат Инлита не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность
Согласно результатам проведенных доклинических исследований, акситиниб способен нарушать репродуктивную функцию и фертильность у людей (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Инлита оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует предупредить о возможности развития во время лечения акситинибом некоторых нежелательных явлений, и, в частности, головокружения и/или усталости.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности
Следующие риски, а также меры, необходимые для их контроля, более подробно рассматриваются в разделе 4.4: сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, дисфункция щитовидной железы, артериальная тромбоэмболия, венозная тромбоэмболия, повышение уровня гемоглобина или гематокрита, кровотечения, перфорация ЖКТ и образование свищей, осложнения при заживлении ран, СОЗЛ, протеинурия и повышение активности печеночных ферментов.

Наиболее частыми (≥20%) нежелательными реакциями, наблюдавшимися при лечении акситинибом, были диарея, артериальная гипертензия, утомляемость, снижение аппетита, тошнота, снижение массы тела, дисфония, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ладонно-подошвенный синдром), кровотечение, гипотиреоз, рвота, протеинурия, кашель и запор.

Табличное резюме нежелательных реакций
В таблице 1 представлены нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших акситиниб в клинических исследованиях лечения ПКР (объединенные данные по 672 пациентам) (см. раздел 5.1). Также включены нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных клинических исследований.

Нежелательные реакции систематизированы по системно-органным классам, частоте развития и степени тяжести. Частота развития данных нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

определялась следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Имеющаяся база данных по безопасности акситиниба слишком мала для выявления редких и очень редких нежелательных реакций.

Категории частоты развития нежелательных реакций устанавливались на основании абсолютных значений частот объединенных данных клинических исследований. В пределах каждого класса систем органов нежелательные реакции, регистрировавшиеся с одинаковой частотой, располагаются в порядке убывания степени их серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные в исследованиях ПКР у пациентов, получавших акситиниб (n=672)

Класс систем органов	**Категория частоты**	**Нежелательные реакции**[a]	**Все степени**[b] **%**	**Степень 3**[b] **%**	**Степень 4**[b] **%**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия	6,3	1,2	0,4
		Тромбоцитопения	1,6	0,1	0
		Полицитемия[c]	1,5	0,1	0
	Нечасто	Нейтропения	0,3	0,1	0
		Лейкопения	0,4	0	0
Эндокринные нарушения	Очень часто	Гипотиреоз[c]	24,6	0,3	0
	Часто	Гипертиреоз[c]	1,6	0,1	0,1
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита	39,0	3,6	0,3
	Часто	Дегидратация	6,7	3,1	0,3
		Гиперкалиемия	2,7	1,2	0,1
		Гиперкальциемия	2,2	0,1	0,3
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль	16,2	0,7	0
		Дисгевзия	11,5	0	0
	Часто	Головокружение	9,1	0,6	0
	Нечасто	Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии[e]	0,3	0,1	0
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	Шум в ушах	3,1	0	0
Нарушения со стороны сердца	Часто	Сердечная недостаточность[c,d,f]	1,8	0,3	0.7
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Артериальная гипертензия[g]	51,2	22,0	1,0
		Кровотечение[c,d,h]	25,7	3,0	1,0
	Часто	Явления венозной тромбоэмболии[c,d,i]	2,8	0,9	1,2

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Класс систем органов	**Категория частоты**	**Нежелательные реакции**[a]	**Все степени**[b] **%**	**Степень 3**[b] **%**	**Степень 4**[b] **%**
		Явления артериальной тромбоэмболии[c,d,j]	2,8	1,2	1,3
	Частота неизвестна	Аневризма и расслоение артерий[d]	-	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Диспноэ[d]	17,1	3, 6	0,6
		Кашель	20,4	0,6	0
		Дисфония	32,7	0	0,1
	Часто	Боль в ротоглотке	7,4	0	0
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея	55,4	10,1	0,1
		Рвота	23,7	2,7	0,1
		Тошнота	33,0	2,2	0,1
		Боль в животе	14,7	2,5	0,3
		Запор	20,2	1,0	0
		Стоматит	15,5	1,8	0
		Диспепсия	11,2	0,1	0
	Часто	Боль в верхней части живота	9,4	0,9	0
		Метеоризм	4,5	0	0
		Геморрой	3,3	0	0
		Глоссодиния	2,8	0	0
		Перфорация желудочно-кишечного тракта и образование свищей[c,k]	1,9	0,9	0,3
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Гипербилирубинемия	1,3	0,1	0,1
		Холецистит[n]	1,0	0,6	0,1
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ладонно-подошвенный синдром)	32,1	7,6	0
		Сыпь	14,3	0,1	0
		Сухая кожа	10,1	0,1	0

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Класс систем органов	**Категория частоты**	**Нежелательные реакции**[a]	**Все степени**[b] **%**	**Степень 3**[b] **%**	**Степень 4**[b] **%**
	Часто	Зуд	6,0	0	0
		Эритема	3,7	0	0
		Алопеция	5,7	0	0
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия	17,7	1,9	0,3
		Боль в конечности	14,1	1,0	0,3
	Часто	Миалгия	8,2	0,6	0,1
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень часто	Протеинурия[l]	21,1	4,8	0,1
	Часто	Почечная недостаточность[m]	1,6	0,9	0,1
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Повышенная утомляемость	45,1	10,6	0,3
		Астения[d]	13,8	2,8	0,3
		Воспаление слизистой оболочки	13,7	1,0	0
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Снижение веса	32,7	4,9	0
	Часто	Повышение активности липазы	3,7	0,7	0,7
		Повышение активности аланинаминотранс-феразы	6,5	1,2	0
		Повышение активности амилазы	3,4	0,6	0,4
		Повышение активности аспартатаминотранс-феразы	6,1	1,0	0
		Повышение активности щелочной фосфатазы	4,8	0,3	0
		Повышение уровня креатинина	5,7	0,4	0
		Повышение уровня тиреотропного гормона	7,9	0	0

[a] Нежелательные реакции приведены в соответствии с частотой их развития по всем причинам после начала лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

[b] Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института злокачественных новообразований (США), версия 3.0.
[c] См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций».
[d] Зарегистрированы случаи с летальным исходом (5-я степень).
[e] Включая лейкоэнцефалопатию.
[f] Включая сердечную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность, сердечно-легочную недостаточность, снижение фракции выброса левого желудочка, дисфункцию левого желудочка и недостаточность правого желудочка.
[g] Включая злокачественную артериальную гипертензию, повышенное артериальное давление, артериальную гипертензию и гипертонический криз.
[h] Включая удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, анальное кровотечение, артериальное кровотечение, наличие крови в моче, кровоизлияние в центральную нервную систему, кровоизлияние в головной мозг, удлинение времени свертывания, конъюнктивальное кровоизлияние, ушиб, геморрагическую диарею, дисфункциональное маточное кровотечение, носовое кровотечение, желудочное кровотечение, кровотечение из ЖКТ, гингивальное кровотечение, гематемезис, гематохезию, снижение гематокрита, гематому, гематурию, снижение гемоглобина, кровохарканье, кровотечение, кровотечение из коронарной артерии, кровотечение из мочевыводящих путей, геморроидальное кровотечение, гемостаз, повышенную склонность к образованию синяков, повышенное международное нормализованное отношение, кровотечение из нижних отделов ЖКТ, мелену, петехии, кровотечение из глотки, удлинение протромбинового времени, легочное кровотечение, пурпуру, ректальное кровотечение, снижение количества эритроцитов, почечное кровотечение, кровоизлияние в склеры, гематоцеле, гематому селезенки, подногтевые кровоизлияния, субарахноидальное кровоизлияние, кровоизлияние в язык, кровотечение из верхних отделов ЖКТ и вагинальное кровотечение.
[i] Включая синдром Бадда-Киари, тромбоз глубоких вен, тромбоз яремной вены, тромбоз тазовых вен, тромбоэмболию легочной артерии, окклюзию вен сетчатки, тромбоз вен сетчатки, тромбоз подключичной вены, тромбоз вен, тромбоз вен конечностей.
[j] Включая острый инфаркт миокарда, эмболию, инфаркт миокарда, окклюзию артерии сетчатки и транзиторную ишемическую атаку.
[k] Термин перфорация ЖКТ и образование свищей включает в себя следующие предпочтительные термины: абсцесс брюшной полости, анальный абсцесс, анальный свищ, свищ, несостоятельность желудочно-кишечного анастомоза, перфорация ЖКТ, перфорация толстого кишечника, эзофагобронхиальный свищ и перитонит.
[l] Термин протеинурия включает в себя следующие предпочтительные термины: белок в моче, наличие белка в моче и протеинурия.
[m] Включая острую почечную недостаточность.
[n] Термин холецистит включает в себя следующие виды: острый холецистит, холецистит, инфекционный холецистит.

Описание отдельных нежелательных реакций

Сердечная недостаточность (см. раздел 4.4)
В контролируемом клиническом исследовании применения акситиниба (n=359) в лечении пациентов с ПКР, явления сердечной недостаточности (включая сердечную недостаточность (0,6%), сердечно-легочную недостаточность (0,6%), дисфункцию левого желудочка (0,3%) и недостаточность правого желудочка (0,3%)) регистрировались у 1,7% пациентов, получавших акситиниб. Сердечная недостаточность 4 степени отмечалась у 0,6% пациентов, принимавших акситиниб. Сердечная недостаточность со смертельным исходом наблюдалась у 0,6% пациентов, принимавших акситиниб.

В исследованиях монотерапии акситинибом (n=672) в лечении пациентов с ПКР явления сердечной недостаточности (включая сердечную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность, сердечно-легочную недостаточность, дисфункцию левого

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка и недостаточность правого желудочка) регистрировались у 1,8% пациентов, получавших акситиниб. Сердечная недостаточность 3 и 4 степени наблюдалась у 1,0% пациентов, а сердечная недостаточность со смертельным исходом - у 0,3% пациентов, принимавших акситиниб.

Дисфункция щитовидной железы (см. раздел 4.4)
В контролируемом клиническом исследовании применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР развитие гипотиреоза наблюдалось у 20,9% пациентов, а гипертиреоза — у 1,1% пациентов. Повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в качестве нежелательной реакции отмечалось у 5,3% пациентов, получивших акситиниб. В ходе рутинных лабораторных исследований было установлено, что среди пациентов с уровнем ТТГ до начала терапии <5 мкЕд/мл, повышение уровня ТТГ ≥10 мкЕд/мл наблюдалось у 32,2% пациентов, получавших акситиниб.

В объединенных клинических исследованиях применения акситиниба (n=672) в лечении пациентов с ПКР развитие гипотиреоза наблюдалось у 24,6%, а гипертиреоза у 1,6% пациентов, получавших акситиниб.

Венозная тромбоэмболия (см. раздел 4.4)
В контролируемом клиническом исследовании применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР развитие нежелательных реакций в виде венозной тромбоэмболии наблюдалось у 3,9% пациентов, получавших акситиниб (включая тромбоэмболию легочной артерии (2,2%), окклюзию/тромбоз вен сетчатки (0,6%) и тромбоз глубоких вен (0,6%)). Венозные тромбоэмболические осложнения 3/4 степени отмечались у 3,1 % пациентов, получавших акситиниб. Тромбоэмболия легочной артерии со смертельным исходом была зарегистрирована у одного пациента (0,3%), принимавшего акситиниб.

В объединенных клинических исследованиях применения акситиниба (n=672) в лечении пациентов с ПКР развитие венозной тромбоэмболии отмечалось у 2,8% пациентов, получавших акситиниб. Явления венозной тромбоэмболии 3 степени были зарегистрированы у 0,9% пациентов, а явления венозной тромбоэмболии 4 степени - у 1,2% пациентов. Венозная тромбоэмболия со смертельным исходом наблюдалась у 0,1% пациентов, получавших акситиниб.

Артериальная тромбоэмболия (см. раздел 4.4)
В контролируемом клиническом исследовании применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР нежелательные реакции в виде артериальной тромбоэмболии были зарегистрированы у 4,7% пациентов, получавших акситиниб (включая инфаркт миокарда (1,4%), транзиторную ишемическую атаку (0,8%) и острое нарушение мозгового кровообращения (0,6%)). Нежелательные реакции в виде артериальной тромбоэмболии 3/4 степени наблюдались у 3,3% пациентов, получавших акситиниб. Был зарегистрирован один острый инфаркт миокарда со смертельным исходом и одно острое нарушение мозгового кровообращения со смертельным исходом (0,3%). В исследованиях монотерапии акситинибом (n=850) нежелательные реакции в виде артериальной тромбоэмболии (включая транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда и острое

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

нарушение мозгового кровообращения) отмечались у 5,3% пациентов, получавших акситиниб.

В объединенных клинических исследованиях применения акситиниба (n=672) в лечении пациентов с ПКР развитие артериальной тромбоэмболии наблюдалось у 2,8% пациентов, получавших акситиниб. Явления артериальной тромбоэмболии 3 степени были зарегистрированы у 1,2% пациентов, а явления артериальной тромбоэмболии 4 степени - у 1,3% пациентов. Летальный исход при артериальной тромбоэмболии отмечался у 0,3% пациентов, получавших акситиниб.

Полицитемия (см. подраздел «Оценка уровня гемоглобина или гематокрита» раздела 4.4)
В контролируемом клиническом исследовании применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР развитие полицитемии отмечалось у 1,4% пациентов, получавших акситиниб. В ходе рутинных лабораторных исследований у 9,7% пациентов, получавших акситиниб, было выявлено повышение уровня гемоглобина выше ВГН. В 4 клинических исследованиях применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР (n=537) повышение уровня гемоглобина выше ВГН было зарегистрировано у 13,6% пациентов, получавших акситиниб.

В объединенных клинических исследованиях применения акситиниба (n=672) в лечении пациентов с ПКР развитие полицитемии отмечалось у 1,5% пациентов, получавших акситиниб.

Кровотечения (см. раздел 4.4)
В контролируемом клиническом исследовании применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР, из участия в котором исключались пациенты с метастатическим поражением головного мозга, не получавшие по данному поводу соответствующего лечения, геморрагические нежелательные реакции были зарегистрированы у 21,4% пациентов, получавших акситиниб. Геморрагические нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших акситиниб, включали носовое кровотечение (7,8%), гематурию (3,6%), кровохарканье (2,5%), ректальное кровотечение (2,2%), кровотечение из десен (1,1%), желудочное кровотечение (0,6%), кровоизлияние в головной мозг (0,3%) и кровотечение из нижних отделов ЖКТ (0,3%). Геморрагические нежелательные реакции $\geq$3 степени отмечались у 3,1% пациентов, получавших акситиниб (включая кровоизлияние в головной мозг, желудочное кровотечение, кровотечение из нижних отделов ЖКТ и кровохарканье). Кровотечение с летальным исходом было зарегистрировано у одного пациента (0,3%), принимавшего акситиниб (желудочное кровотечение). В исследованиях монотерапии акситинибом (n=850) кровохарканье наблюдалось у 3,9% пациентов, а кровохарканье $\geq$3 степени - у 0,5% пациентов.

В объединенных клинических исследованиях применения акситиниба (n=672) в лечении пациентов с ПКР развитие геморрагических явлений отмечалось у 25,7% пациентов, получавших акситиниб. Геморрагические реакции 3 степени были зарегистрированы у 3% пациентов, геморрагические реакции 4 степени - у 1% пациентов и кровотечение с летальным исходом - у 0,4% пациентов, получавших акситиниб.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Перфорация желудочно-кишечного тракта и образование свищей (см. раздел 4.4)
В контролируемом клиническом исследовании применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР перфорация ЖКТ наблюдалась у 1,7% пациентов, получавших акситиниб (включая образование анального свища (0,6%), свища (0,3%) и перфорации ЖКТ (0,3%)). В исследованиях монотерапии акситинибом (n=850) случаи перфорации ЖКТ отмечались у 1,9% пациентов, а перфорация ЖКТ с летальным исходом была зарегистрирована у 1 пациента (0,1%).

В объединенных данных клинических исследований применения акситиниба (n=672) в лечении пациентов с ПКР перфорация ЖКТ и образование свища наблюдалась у 1,9 % пациентов, получавших акситиниб.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
Тел.: +7 (7172) 235-135
Эл.почта: farm@dari.kz
http://www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

В контролируемом клиническом исследовании применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР 1 пациент непреднамеренно принимал препарат в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней, при этом у него наблюдалось развитие головокружения (1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

степени).

В клиническом исследовании акситиниба с подбором доз у пациентов, получавших препарат в начальной дозе 10 мг 2 раза в сутки или 20 мг 2 раза в сутки, наблюдалось развитие нежелательных реакций, которые включали артериальную гипертензию, ассоциированное с ней развитие судорог и кровохарканье со смертельным исходом.

Лечение

Специфического лечения при передозировке акситиниба не существует.

В случае подозрения на передозировку следует временно прекратить прием акситиниба и провести поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназы.
Код АТХ: L01EK01.

Механизм действия
Акситиниб представляет собой мощный и селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3). Эти рецепторы участвуют в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования. Было продемонстрировано, что акситиниб обеспечивает мощное ингибирование VEGF-опосредованной пролиферации и выживаемости эндотелиальных клеток. Акситиниб ингибировал фосфорилирование VEGFR-2 в сосудах ксенотрансплантатов опухолей, экспрессирующих мишени *in vivo* и вызывал задержку роста, регрессию опухоли и ингибирование метастазирования во многих экспериментальных моделях злокачественных новообразований.

Влияние на интервал QT
В рандомизированном, 2-стороннем, перекрестном исследовании 35 здоровых участников однократно получали акситиниб в дозе 5 мг изолированно или в комбинации с приемом кетоконазола в дозе 400 мг в течение 7 дней. Результаты данного исследования продемонстрировали, что концентрации акситиниба в плазме крови, до 2 раз превышавшие терапевтические концентрации, ожидаемые после приема препарата в дозе 5 мг, не приводили к клинически значимому удлинению интервала QT.

Клиническая эффективность и безопасность
Оценка безопасности и эффективности акситиниба проводилась в рандомизированном, открытом, многоцентровом исследовании 3 фазы. Пациенты (n=723) с распространенным ПКР с прогрессированием заболевания на фоне или после проведения первой линии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

системной терапии (с применением сунитиниба, бевацизумаба, темсиролимуса или цитокинов) были рандомизированы (1:1) на получение акситиниба (n=361) или сорафениба (n=362). Оценка основной конечной точки (выживаемости без прогрессирования заболевания – ВБП) проводилась посредством слепого независимого централизованного анализа. Вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов на лечение (ЧОО) и общую выживаемость (ОВ).

Из всех включенных в данное исследование пациентов 389 пациентам (53,8%) ранее была проведена 1 линия терапии сунитинибом, 251 пациенту (34,7%) — 1 линия системной терапии цитокинами (интерлейкином-2 или интерфероном-альфа), 59 пациентам (8,2%) – 1 линия бевацизумабом и 24 пациентам (3,3%) — 1 линия темсиролимусом. Основные демографические параметры и характеристики заболевания (возраст, пол, расовая принадлежность, функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG), географический регион и предшествующая терапия) были схожими в группах, принимавших акситиниб и сорафениб.

В общей популяции пациентов и в двух основных подгруппах (с предшествующей терапией сунитинибом и предшествующей терапией цитокинами) было отмечено статистически значимое преимущество акситиниба перед сорафенибом по основной конечной точке – ВБП (см. таблицу 2 и рисунки 1, 2 и 3). Медиана ВБП отличалась по подгруппам в зависимости от предшествующей терапии. Две подгруппы (с предшествующей терапией темсиролимусом и предшествующей терапией бевацизумабом) были слишком малы для демонстрации надежных результатов. Статистически значимой разницы между группами по ОВ в общей популяции пациентов и в подгруппах в зависимости от предшествующей терапии выявлено не было.

Таблица 2. Результаты исследования эффективности

Конечная точка/ исследуемая популяция	**акситиниб**	**сорафениб**	**ОР (95% ДИ)**	**Значение p**
Общая популяция ITT	**N = 361**	**N = 362**		
Медиана ВБП[a, b] в месяцах (95% ДИ)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001[c]
Медиана ОВ[d] в месяцах (95% ДИ)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2 (17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	НЗ
ЧОО[b,e], % (95% ДИ)	19,4 (15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06[f] (1,41; 3,00)	0,0001[g]
Предшествующая терапия сунитинибом	**N = 194**	**N = 195**		
Медиана ВБП[a, b] в месяцах (95% ДИ)	4,8 (4,5; 6,5)	3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063[h]
Медиана ОВ[d] в месяцах (95% ДИ)	15,2 (12,8; 18,3)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	НЗ
ЧОО[b,e] , % (95% ДИ)	11,3 (7,2; 16,7)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48[f] (0,79; 2,75)	НЗ
Предшествующая терапия цитокинами	**N = 126**	**N = 125**		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Медиана ВБП[a, b] в месяцах (95% ДИ)	12,0 (10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	< 0,0001[h]
Медиана ОВ[d] в месяцах (95% ДИ)	29,4 (24,5; НО)	27,8 (23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	НЗ
ЧОО[b,e], % (95% ДИ)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6 (8,1; 20,9)	2,39[f] (1,43–3,99)	0,0002[i]

ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков (Hazard Ratio) (акситиниб/сорафениб); ITT — популяция пациентов с назначенным лечением; НО — не поддается оценке; НЗ — не является статистически значимым; ЧОО — частота объективного ответа на лечение; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования заболевания.

[a] Время от рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины, в зависимости от того, что произойдет раньше. Дата окончания сбора данных: 3 июня 2011 г.

[b] По независимой радиологической оценке в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST).

[c] Одностороннее значение p для оценки лечения по лог-ранговому критерию, стратифицированному по функциональному статусу ECOG и предшествующей терапии.

[d] Дата окончания сбора данных: 01 ноября 2011 г.

[e] Дата окончания сбора данных: 31 августа 2010 г.

[f] Отношение рисков для ЧОО. Отношение рисков >1 указывало на большую вероятность ответа в группе акситиниба; отношение рисков <1 указывало на большую вероятность ответа в группе сорафениба.

[g] Одностороннее значение p для оценки лечения по критерию Кохрана-Мантеля-Гензеля, стратифицированному по функциональному статусу ECOG и предшествующей терапии.

[h] Одностороннее значение p для оценки лечения по логранговому критерию, стратифицированному по функциональному статусу ECOG.

[i] Одностороннее значение p для оценки лечения по критерию Кохрана-Мантеля-Гензеля, стратифицированному по функциональному статусу ECOG.

Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования заболевания по результатам независимой оценки для общей популяции.

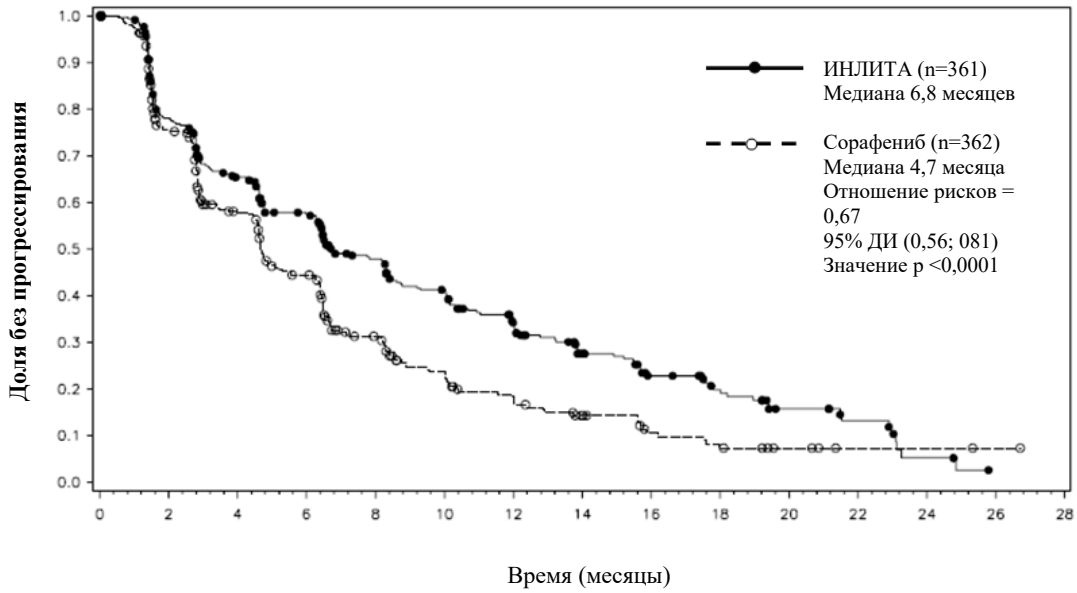


Рисунок 2. Кривая Каплана-Майера выживаемости без прогрессирования заболевания по результатам независимой оценкой в подгруппе предшествующего

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

лечения сунитинибом

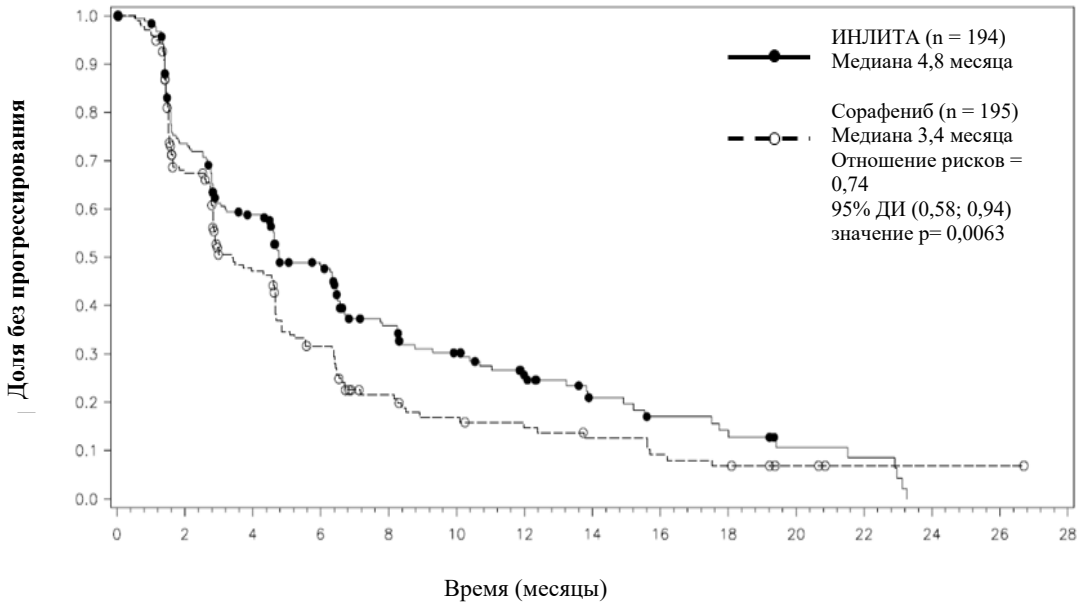
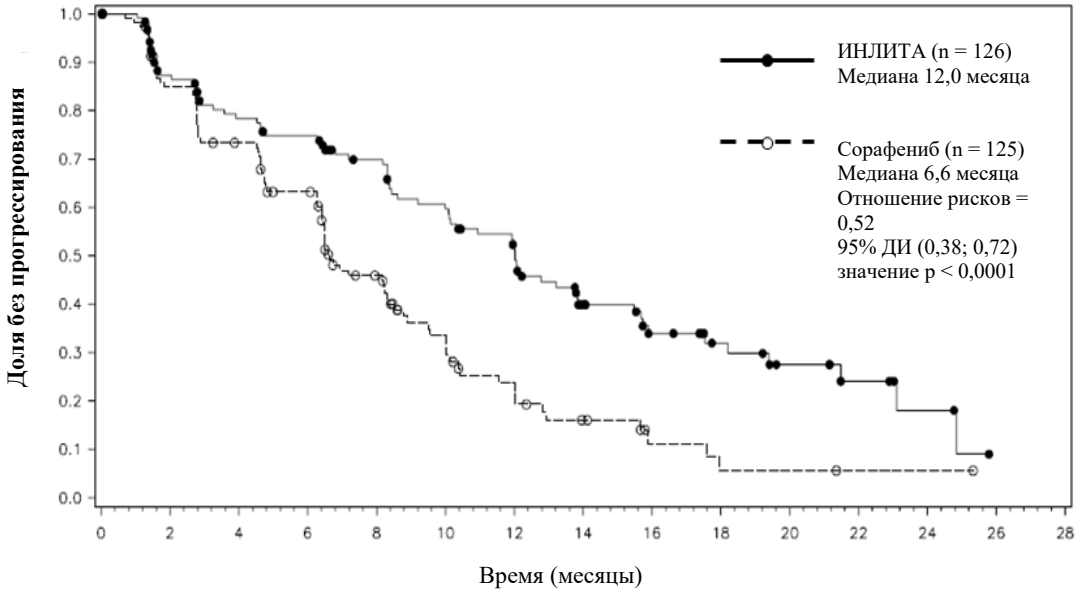


Рисунок 3. Кривая Каплана-Майера выживаемости без прогрессирования заболевания по результатам независимой оценкой в подгруппе предшествующего лечения цитокинами



Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам утвердило отказ от обязательства подачи результатов исследований применения акситиниба в лечении рака почки и рака почечной лоханки (за исключением нефробластомы, нефробластоматоза, светлоклеточной саркомы, мезобластической нефромы, карциномы из клеток мозгового слоя почек и рабдоидной опухоли почки) во всех подгруппах пациентов детского возраста (информацию об использовании у пациентов детского возраста см. в разделе 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

После перорального приема таблеток акситиниба абсолютная биодоступность в среднем составляет 58% (по сравнению с биодоступностью после внутривенного введения препарата). Период полувыведения акситиниба из плазмы крови варьирует в диапазоне от 2,5 до 6,1 часов. Прием акситиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки приводил к менее чем 2-кратному кумулированию акситиниба по сравнению с однократным приемом препарата. Ввиду короткого периода полувыведения акситиниба ожидается, что равновесное состояние достигается в течение 2–3 дней от начала терапии.

Абсорбция и распределение

Максимальная концентрация акситиниба в плазме крови, как правило, достигается через 4 часа после перорального приема препарата с медианой времени достижения максимальной концентрации (T_{max}), варьирующей в диапазоне от 2,5 до 4,1 часов. Прием акситиниба с пищей с умеренным содержанием жиров приводил к 10% снижению экспозиции по сравнению с приемом препарата утром натощак. Прием акситиниба с жирной высококалорийной пищей приводил к 19% повышению экспозиции по сравнению с приемом препарата утром натощак. Акситиниб можно принимать вне зависимости от приема пищи (см. раздел 4.2).

Средние значения C_{max} и AUC увеличивались пропорционально дозе акситиниба в диапазоне доз от 5 до 10 мг. Связывание акситиниба с протеинами плазмы крови человека *in vitro* (преимущественно с альбуминами и в умеренной степени с α1-кислотными гликопротеинами) составляет > 99%. При приеме препарата в дозе 5 мг 2 раза в сутки во время приема пищи среднее геометрическое значение максимальной концентрации в плазме крови и AUC_{24} у пациентов с распространенным ПКР составляло 27,8 нг/мл и 265 нг*ч/мл, соответственно. Среднее геометрическое значение клиренса при пероральном приеме препарата и кажущийся объем распределения составляли 38 л/ч и 160 л, соответственно.

Биотрансформация и элиминация

Акситиниб метаболизируется главным образом в печени с помощью CYP3A4/5 и в меньшей степени CYP1A2, CYP2C19 и UGT1A1.

После перорального приема радиоактивного акситиниба в дозе 5 мг 30–60% радиоактивности обнаруживалось в кале и 23% - в моче. Основным компонентом, обнаруживаемым в кале, был неизмененный акситиниб (на долю которого приходилось 12% от принятой дозы препарата). Неизмененный акситиниб не обнаруживался в моче. Большая часть радиоактивности в моче приходилась на метаболиты карбоновой кислоты и сульфоксида. Доминирующая часть радиоактивности в плазме крови приходилась на N-глюкуронидный метаболит (50% циркулирующей радиоактивности), на долю неизменного акситиниба и сульфоксидного метаболита приходилось примерно по 20% циркулирующей радиоактивности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Сульфоксидный и N-глюкуронидный метаболиты обладали примерно в 400 и 8000 раз меньшей активностью в отношении VEGFR-2 *in vitro* по сравнению с акситинибом.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста, пол и расовая принадлежность
Результаты популяционных фармакокинетических анализов пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями (в том числе с распространенным ПКР) и здоровых добровольцев свидетельствуют о том, что возраст, пол, масса тела, расовая принадлежность, функция почек, генотип UGT1A1 или генотип CYP2C19 не оказывают клинически значимого влияния.

Дети
Исследования приема акситиниба у детей в возрасте <18 лет не проводились.

Печеночная недостаточность
Исследования *in vitr*o и *in vivo* указывают на то, что акситиниб метаболизируется главным образом печенью.

Значение системной экспозиции акситиниба после его однократного приема у пациентов с нормальной функцией печени и пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по Чайлд-Пью) было одинаковым и выше (приблизительно в 2 раза) – у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью). Исследования применения акситиниба у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) не проводились, поэтому препарат не следует применять у данной категории пациентов (рекомендации по коррекции дозы препарата приведены в разделе 4.2).

Почечная недостаточность
Неизмененный акситиниб не выявляется в моче.

Исследования акситиниба у лиц с почечной недостаточностью не проводились. Из клинических исследований акситиниба в лечении пациентов с ПКР исключались пациенты с уровнем креатинина >1,5 раза ВГН или с рассчитанным клиренсом креатинина <60 мл/мин. Результаты популяционного фармакокинетического анализа свидетельствуют о том, что клиренс акситиниба не изменялся у пациентов с почечной недостаточностью и коррекция дозы акситиниба не требуется.

5.3 Данные доклинической безопасности

Токсичность при повторном введении
Основные результаты исследований токсичности на мышах и собаках после многократного введения препарата в течение до 9 месяцев относились к пищеварительной, гематопоэтической, репродуктивной, скелетной и зубной системам, а уровни дозы, не приводящие к развитию наблюдаемых нежелательных явлений (NOAEL),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

были приблизительно эквивалентны или ниже уровня воздействия у человека при рекомендуемой клинической начальной дозе (на основании уровней AUC).

Канцерогенность

Исследования канцерогенности акситиниба не проводились.

Генотоксичность

Акситиниб не проявлял мутагенной или кластогенной активности в традиционных анализах генотоксичности *in vitro*. Значительное увеличение полиплоидии наблюдалось *in vitro* при концентрациях > 0,22 мкг/мл, а также отмечалось повышение числа микроядерных полихроматических эритроцитов *in vivo*; уровень дозы, не приводящей к развитию NOEL, в 69 раз превышал ожидаемый уровень воздействия у человека. Результаты по генотоксичности не считаются клинически значимыми при уровнях воздействия, наблюдавшихся в исследованиях у людей.

Репродуктивная токсичность

Выявленные изменения, связанные с воздействием акситиниба на яички и придатки яичек, включали уменьшение массы органа, атрофию или дегенерацию, уменьшение количества клеток зародышевой линии, гипоспермию или аномальные формы сперматозоидов, а также уменьшение плотности и количества спермы. Эти изменения наблюдались у мышей при уровнях воздействия приблизительно в 12 раз выше ожидаемого воздействия у человека, а у собак — при уровнях воздействия ниже ожидаемого воздействия у человека. У самцов мышей отсутствовал эффект на спаривание или фертильность при уровнях воздействия приблизительно в 57 раз выше ожидаемого воздействия у человека. Выявленные изменения у самок мышей включали признаки замедленного полового созревания, уменьшение количества или отсутствие желтых тел, уменьшенную массу матки, а также атрофию матки при уровнях воздействия приблизительно эквивалентных воздействию, ожидаемому у человека. У самок мышей наблюдалось снижение фертильности и жизнеспособности эмбрионов при всех исследованных дозах, при этом уровень воздействия самой низкой дозы приблизительно в 10 раз превышал ожидаемое воздействие у человека.

У беременных самок мышей под действием акситиниба отмечалось увеличение случаев врожденного порока расщепления твердого неба и скелетных аномалий, включая замедленную оссификацию, при уровнях воздействия ниже ожидаемого воздействия у человека. Исследования токсического воздействия в перинатальном и постнатальном периодах не проводились.

Результаты исследования токсичности у неполовозрелых животных

У мышей и собак наблюдалась обратимая дисплазия хрящевой пластины при введении акситиниба в течение минимум 1 месяца и при уровнях воздействия приблизительно в шесть раз выше ожидаемого воздействия у человека. У мышей под действием препарата в течение более 1 месяца наблюдался частично обратимый кариес зубов при уровнях воздействия, сопоставимых с ожидаемым воздействием у человека. Другие проявления токсичности, представляющие опасность для пациентов детского возраста, у молодых

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

животных не оценивались.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Микрокристаллическая целлюлоза
лактозы моногидрат
кроскармеллоза натрия
магния стеарат

Состав оболочки (Опадрай® II Красный 32K15441):
гипромеллоза (ГПМЦ 2910/гипромеллоза 15сП)
титана диоксид
лактозы моногидрат
триацетин (глицерина триацетат)
краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30° С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг и 7 мг.

По 14 таблеток в ПА/алюминий/ПВХ/алюминиевом блистере; по 2 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат или отходы следует уничтожить в соответствии с установленными местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2024 № 20330
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Соединенные Штаты Америки
Пфайзер Инк.
66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192
Тел.: +1 (212) 733-23-23
https://www.pfizer.com/contact/email

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Пфайзер Инновации»
Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287-50-00
Факс: +7 (495) 287-53-00
Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан
Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан
Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4
Тел.: +7 (727) 250 09 16
Факс: +7 (727) 250 42 09
Эл.почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001121)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 11.08.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.

Торговые названия препарата в странах ЕАЭС:
Инлита – Российская Федерация
Инлайта – Республика Казахстан