

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре "условной регистрации" и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Офезумир, 4,5 мг, таблетки.

Офезумир, 9 мг, таблетки.

Офезумир, 13,5 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пемигатиниб.

Офезумир, 4,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4,5 мг пемигатиниба.

Офезумир, 9 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 9 мг пемигатиниба.

Офезумир, 13,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 13,5 мг пемигатиниба

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Офезумир, 4,5 мг, таблетки

Круглые таблетки белого или почти белого цвета, с гравировкой «I» на одной стороне и «4.5» на другой стороне.

Офезумир, 9 мг, таблетки

Овальные таблетки белого или почти белого цвета, с гравировкой «I» на одной стороне и

«9» на другой стороне.

Офезумир, 13,5 мг, таблетки

Круглые таблетки белого или почти белого цвета, с гравировкой «I» на одной стороне и «13.5» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Офезумир показан к применению у взрослых в качестве монотерапии для лечения местнораспространенной или метастатической холангиокарциномы с наличием слияния или других перестроек в гене рецептора фактора роста фибробластов 2 типа (FGFR2) при прогрессировании заболевания после как минимум одной предшествующей линии системной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия должна назначаться врачом, имеющим опыт диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями желчевыводящих путей.

Перед началом терапии препаратом Офезумир необходимо удостовериться в наличии слияния или других перестроек в гене FGFR2. Анализ биоптата опухоли должен быть проведен с использованием соответствующего диагностического теста.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 13,5 мг пемигатиниба 1 раз в сутки на протяжении 14 дней, с последующим перерывом в течение 7 дней.

Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Всем пациентам назначают низкофосфатную диету при концентрации фосфора в сыворотке крови $>5,5$ мг/дл, а при ее увеличении свыше 7 мг/дл рекомендуется назначение фосфат-связывающих препаратов. Дозу фосфат-связывающих препаратов корректируют, чтобы добиться снижения концентрации фосфора в сыворотке крови ниже 7 мг/дл. Длительная гиперфосфатемия может приводить к осаждению кристаллов фосфата кальция, что в свою очередь может привести к гипокальциемии, кальцификации мягких тканей, мышечным судорогам, судорожной активности, удлинению интервала QT и аритмии (см. раздел 4.4).

Прекращение терапии фосфат-связывающими препаратами и низкофосфатной диеты возможно в перерывах между приемами препарата Офезумир, а также при снижении концентрации фосфора в сыворотке крови до нормальных значений. Тяжелая

гипофосфатемия может проявляться спутанностью сознания, судорожными приступами, очаговыми неврологическими симптомами, сердечной недостаточностью, дыхательной недостаточностью, мышечной слабостью, рабдомиолизом, гемолитической анемией (см. раздел 4.4).

Коррекция дозы в связи с лекарственным взаимодействием

Одновременное применение сильных ингибиторов изофермента CYP3A4

Во время терапии препаратом Офезумир следует избегать одновременного приема сильных ингибиторов изофермента CYP3A4, в том числе грейпфрутового сока. При необходимости одновременного приема сильного ингибитора изофермента CYP3A4 у пациентов, принимающих 13,5 мг пемигатиниба 1 раз в сутки, следует уменьшить дозу препарата до 9 мг 1 раз в сутки, а у пациентов, которые принимают 9 мг пемигатиниба 1 раз в сутки — уменьшить до 4,5 мг 1 раз в сутки (см. разделы 4.4 и 4.5).

Коррекция токсичности

Для коррекции токсичности рекомендуется изменение дозы или прекращение приема препарата.

Уровни снижения дозы пемигатиниба представлены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемые уровни снижения дозы пемигатиниба

Доза	Уровни снижения дозы	
	Первый	Второй
13,5 мг внутрь 1 раз в сутки на протяжении 14 дней, с последующим перерывом в течение 7 дней	9 мг внутрь 1 раз в сутки на протяжении 14 дней, с последующим перерывом в течение 7 дней	4,5 мг внутрь 1 раз в сутки на протяжении 14 дней, с последующим перерывом в течение 7 дней

Лечение следует полностью прекратить, если пациент не переносит дозу 4,5 мг пемигатиниба 1 раз в сутки.

Изменения дозы при гиперфосфатемии представлены в таблице 2.

Таблица 2. Изменения дозы при гиперфосфатемии

Нежелательная реакция	Изменение дозы пемигатиниба
> 5,5 мг/дл - ≤ 7 мг/дл	• терапию пемигатинибом следует продолжить в прежней дозе.
> 7 мг/дл - ≤ 10 мг/дл	• терапию пемигатинибом продолжают в текущей дозе; начинают терапию фосфат-связывающими препаратами, концентрацию фосфора в сыворотке крови контролируют

	еженедельно; дозу фосфат-связывающих препаратов корректируют при необходимости, пока концентрация фосфора в сыворотке крови не станет < 7 мг/дл. • терапию пемигатинибом приостанавливают, если концентрация фосфора в сыворотке крови не возвращается к уровню < 7 мг/дл в течение 2 недель после начала терапии фосфат-связывающими препаратами; после возвращения концентрации фосфора к уровню ниже 7 мг/дл терапию пемигатинибом и фосфат-связывающими препаратами возобновляют в той же дозе. • при повторном повышении концентрации фосфора в сыворотке крови > 7 мг/дл на фоне терапии фосфат-связывающими препаратами дозу пемигатиниба снижают на 1 уровень.
> 10 мг/дл	• терапию пемигатинибом продолжают в текущей дозе; начинают терапию фосфат-связывающими препаратами, концентрацию фосфора в сыворотке крови контролируют еженедельно; дозу фосфат-связывающих препаратов корректируют при необходимости, пока концентрация фосфора не станет меньше 7 мг/дл. • терапию пемигатинибом приостанавливают, если концентрация фосфора сохраняется на уровне > 10 мг/дл в течение 1 недели. Терапию пемигатинибом и фосфат-связывающими препаратами возобновляют в дозе на 1 уровень ниже при достижении концентрации фосфора в сыворотке крови < 7 мг/дл. • при повторном повышении концентрации фосфора в сыворотке крови > 10 мг/дл после двух снижений дозы терапию пемигатинибом полностью прекращают.

Изменения дозы при серозном отслоении сетчатки представлены в таблице 3.

Таблица 3. Изменения дозы при серозном отслоении сетчатки

Нежелательная реакция	Изменение дозы пемигатиниба
Бессимптомное	• терапию пемигатинибом продолжают в прежней дозе. Мониторинг состояния пациента описан в разделе 4.4.
Среднетяжелое снижение остроты зрения (максимальная острота зрения с коррекцией не ниже 20/40, либо ухудшение зрения на ≤ 3 строки по сравнению с исходными показателями), которое ограничивает инструментальную повседневную деятельность	• следует прекратить терапию пемигатинибом до устранения симптомов. При улучшении остроты зрения по результатам последующего осмотра терапию пемигатинибом возобновляют на следующем уровне снижения дозы. • при повторном возникновении или сохранении симптомов и отсутствии улучшения следует рассмотреть возможность полного прекращения приема пемигатиниба (с учетом клинического состояния).
Выраженное снижение остроты зрения (максимальная острота зрения с коррекцией ниже 20/40, либо ухудшение зрения на >3 строки по сравнению с исходными показателями, вплоть до 20/200), которое ограничивает повседневную деятельность	• следует прекратить терапию пемигатинибом до устранения симптомов. Если на следующем осмотре отмечается улучшение, терапию пемигатинибом можно возобновить, но на 2 уровня дозы ниже. • при повторном возникновении или сохранении симптомов и отсутствии улучшения следует рассмотреть возможность полного прекращения приема пемигатиниба (с учетом клинического состояния).
Острота зрения ниже 20/200 в пораженном глазу; ограничение повседневной деятельности	• следует прекратить терапию пемигатинибом до устранения симптомов. Если на следующем осмотре отмечается улучшение, терапию пемигатинибом можно возобновить, но на 2 уровня дозы ниже. • при повторном возникновении или сохранении симптомов и отсутствии улучшения следует рассмотреть возможность полного прекращения приема пемигатиниба (с учетом клинического состояния).

Пропуск дозы

Если прием пемигатиниба пропущен, и прошло 4 часа или более, либо после приема препарата развилась рвота, дополнительную дозу принимать не следует, а прием возобновляют на следующий день по графику.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется у пациентов с легкой и средней степени тяжести почечной недостаточностью, а также с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) на гемодиализе. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, принимающих 13,5 мг пемигатиниба 1 раз в сутки, следует уменьшить дозу до 9 мг 1 раз в сутки, а у пациентов, принимающих 9 мг пемигатиниба 1 раз в сутки — уменьшить дозу до 4,5 мг 1 раз в сутки (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с легкой и средней степени тяжести печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, принимающих 13,5 мг пемигатиниба 1 раз в сутки, следует уменьшить дозу до 9 мг 1 раз в сутки, а у пациентов, принимающих 9 мг пемигатиниба 1 раз в сутки — уменьшить дозу до 4,5 мг 1 раз в сутки (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Дозы пемигатиниба для пожилых пациентов не отличаются от дозы препарата у молодых пациентов (см. раздел 5.1).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Офезумир у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Лекарственный препарат Офезумир предназначен для приема внутрь. Таблетки следует принимать ежедневно примерно в одно и то же время. Пациенты не должны раздавливать, разжевывать, разламывать или растворять таблетки. Препарат Офезумир можно принимать независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания.

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

Одновременное применение со зверобоем (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

Гиперфосфатемия

Гиперфосфатемия является фармакодинамическим эффектом, ожидаемым на фоне приема пемигатиниба (см. раздел 5.1). Длительная гиперфосфатемия может приводить к осаждению кристаллов фосфата кальция, что в свою очередь может провоцировать гипокальцемию, кальцификацию мягких тканей, анемию, вторичный гиперпаратиреоз, мышечные судороги, судорожную активность, удлинение интервала QT и аритмии (см. раздел 4.2). На фоне терапии пемигатинибом описаны случаи кальцификации мягких тканей, в том числе кальцификации кожи, кальциноза и неуремической кальцифилаксии. Рекомендации по лечению гиперфосфатемии включают ограничение потребления фосфора с пищей, терапию фосфат-связывающими препаратами, а при необходимости — изменение дозы пемигатиниба (см. раздел 4.2). Терапия фосфат-связывающими препаратами назначалась 19 % пациентов на фоне лечения пемигатинибом (см. раздел 4.8).

Гипофосфатемия

Прекращение терапии фосфат-связывающими препаратами и диеты возможно в перерывах между приемами препарата Офезумир, а также при снижении концентрации фосфора в сыворотке крови до нормальных значений. Тяжелая гипофосфатемия может проявляться спутанностью сознания, судорожными приступами, очаговыми неврологическими симптомами, сердечной недостаточностью, дыхательной недостаточностью, мышечной слабостью, рабдомиолизом, гемолитической анемией. Гипофосфатемические реакции 3-й степени тяжести наблюдались у 14,3 % пациентов. Ни одна из нежелательных реакций не была серьезной и не привела к отмене или снижению дозы. Временное прекращение терапии было рекомендовано 1,4 % пациентов.

При гипер- или гипофосфатемии рекомендуется дополнительный тщательный мониторинг и контроль нарушений регуляции минерализации костной ткани.

Серьезное отслоение сетчатки

Пемигатиниб может вызывать реакции серозного отслоения сетчатки, которое может проявляться такими симптомами, как нечеткость зрения, «мушки» перед глазами, фотопсии (см. раздел 4.8). Это может умеренно влиять на способность управления транспортными средствами и работы с механизмами (см. раздел 4.7).

Осмотр офтальмолога, в том числе с проведением оптической когерентной томографии (ОКТ), должен проводиться перед началом терапии и каждые 2 месяца в течение первых 6 месяцев терапии, после чего — каждые 3 месяца, а также в экстренном порядке в любой момент при появлении симптомов со стороны органа зрения. При реакциях серозного

отслоения сетчатки необходимо следовать рекомендациям по изменению дозы (см. раздел 4.2).

В ходе проведения клинических исследований не осуществлялось рутинного мониторинга (в том числе ОКТ) для диагностики бессимптомного серозного отслоения сетчатки. В связи с этим, частота развития бессимптомного серозного отслоения сетчатки на фоне терапии пемигатинибом неизвестна.

Следует обращать особое внимание на пациентов с клинически значимой патологией органа зрения, в частности патологией сетчатки (в том числе центральной серозной ретинопатией, дегенерацией желтого пятна/сетчатки, диабетической ретинопатии, отслоением сетчатки в анамнезе и пр.).

Синдром сухого глаза

Пемигатиниб может вызывать синдром сухого глаза (см. раздел 4.8). При необходимости пациенты должны использовать увлажняющие средства для глаз с целью профилактики или лечения синдрома сухого глаза.

Эмбриофетальная токсичность

С учетом механизма действия и результатов исследования репродуктивной функции у животных (см. раздел 5.3) пемигатиниб может причинять вред плоду при назначении препарата беременной женщине. Беременных женщин следует предупреждать о потенциальном риске для плода. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется пользоваться эффективными методами контрацепции на фоне терапии пемигатинибом и в течение 1 недели после приема последней дозы препарата. Пациентам-мужчинам, имеющим женщин-партнеров репродуктивного возраста, рекомендуется пользоваться эффективными методами контрацепции на фоне терапии пемигатинибом и в течение по крайней мере 1 недели после приема последней дозы препарата (см. раздел 4.6).

Повышение концентрации креатинина

Пемигатиниб может вызывать повышение концентрации креатинина в сыворотке крови вследствие снижения секреции креатинина в почечных канальцах, это может быть обусловлено ингибированием почечных транспортеров OCT2 и MATE1, при этом влияние на клубочковую функцию отсутствует. В течение первого курса терапии концентрация креатинина сыворотки увеличивалась (среднее увеличение на 0,2 мг/дл) и достигала равновесного уровня к 8-му дню, затем концентрация снижалась в период 7-дневного перерыва в терапии (см. раздел 4.8). При стойком повышении концентрации креатинина в сыворотке крови необходимо использовать дополнительные методы оценки функции почек.

Комбинация с ингибиторами протонной помпы

Следует избегать одновременного приема пемигатиниба с ингибиторами протонной помпы (см. раздел 4.5).

Комбинация с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4

При одновременном приеме пемигатиниба с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 необходимо провести коррекцию дозы (см. разделы 4.2 и 4.5). Пациентам рекомендуется избегать употребления грейпфрутов и грейпфрутового сока на фоне терапии пемигатинибом.

Комбинация с сильными или умеренными индукторами изофермента CYP3A4

Одновременный прием пемигатиниба с сильными/умеренными индукторами изофермента CYP3A4 не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Метастазы в центральную нервную систему (ЦНС)

Пациенты с нелеченными или прогрессирующими метастазами в головном мозге/ЦНС не включались в клиническое исследование, эффективность пемигатиниба у них не оценивалась. В связи с этим нет отдельных рекомендаций по дозированию пемигатиниба в данной популяции пациентов, однако ожидается низкая проникающая способность пемигатиниба через гематоэнцефалический барьер (см. раздел 5.3).

Контрацепция

С учетом результатов исследований на животных и механизма действия препарата, Офезумир может причинять вред плоду при назначении беременной женщине. Женщинам репродуктивного возраста не рекомендуется беременеть на фоне терапии препаратом Офезумир, а мужчинам, получающим Офезумир, не рекомендуется становиться отцами на фоне терапии. Женщинам репродуктивного возраста и мужчинам, имеющим женщин-партнеров репродуктивного возраста, рекомендуется пользоваться эффективными методами контрацепции на фоне терапии препаратом Офезумир и в течение по крайней мере 1 недели после завершения терапии (см. раздел 4.6).

Тест на беременность

До начала терапии необходимо провести тест на беременность для её исключения.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Влияние других лекарственных препаратов на пемигатиниб

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4

Показано, что сильный ингибитор изофермента CYP3A4 (итраконазол 200 мг 1 раз в сутки)

повышает среднее геометрическое значение площади под фармакокинетической кривой "концентрация-время" (AUC) пемигатиниба на 88 % (90 % доверительный интервал (ДИ): 75%; 103 %), что может увеличить частоту и тяжесть нежелательных реакций на фоне терапии пемигатинибом. Пациентам, получающим 13,5 мг пемигатиниба 1 раз в сутки, рекомендуется снизить дозу до 9 мг, а пациентам, получающим 9 мг пемигатиниба 1 раз в сутки — снизить дозу до 4,5 мг (см. раздел 4.2).

Индукторы изофермента CYP3A4

Показано, что сильный индуктор изофермента CYP3A4 (рифампин 600 мг 1 раз в сутки) снижает среднее геометрическое значение AUC пемигатиниба на 85 % (90 % ДИ: 84 %; 86 %), что может снижать эффективность препарата. Следует избегать одновременного приема сильных индукторов изофермента CYP3A4 (в частности, карбамазепина, фенитоина, фенobarбитала, рифампицина) при терапии пемигатинибом (см. раздел 4.4). Одновременный прием пемигатиниба и зверобоя противопоказан (см. раздел 4.3). При необходимости прочие индукторы ферментов (например, эфавиренз) должны применяться в условиях тщательного контроля.

Ингибиторы протонной помпы

При одновременном приеме эзомепразола (ингибитора протонной помпы) и пемигатиниба здоровыми добровольцами по сравнению с отсутствием одновременного приема препаратов, соотношение средних геометрических значений максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и AUC для пемигатиниба (90 % ДИ) составило 65,3 % (54,7; 78,0) и 92,1 % (88,6; 95,8) соответственно. Одновременный прием ингибитора протонной помпы (эзомепразола) не приводит к клинически значимому изменению воздействия пемигатиниба.

Однако более чем у трети пациентов, получающих ингибиторы протонной помпы, наблюдалось значимое уменьшение воздействия пемигатиниба. Следует избегать приема пациентами ингибиторов протонной помпы на фоне терапии пемигатинибом (см. раздел 4.4).

Антагонист H₂-гистаминовых рецепторов

Одновременный прием ранитидина не приводит к клинически значимому изменению воздействия пемигатиниба.

Влияние пемигатиниба на другие лекарственные препараты

Влияние пемигатиниба на субстраты изофермента CYP2B6

Исследования *in vitro* показывают, что пемигатиниб индуцирует CYP2B6. Одновременный прием пемигатиниба и субстратов изофермента CYP2B6 (например, циклофосамида,

ифосфамида, метадона, эфавиренза) может снижать экспозицию последних. Рекомендуется тщательный клинический контроль состояния пациента при назначении пемигатиниба с вышеперечисленными или любыми субстратами изофермента CYP2B6 с узким терапевтическим индексом.

Влияние пемигатиниба на субстраты Р-гликопротеина

In vitro пемигатиниб является ингибитором Р-гликопротеина. Одновременный прием пемигатиниба и субстратов Р-гликопротеина (например, дигоксина, дабигатрана, колхицина) может увеличивать экспозицию последних и, как следствие, их токсичность. Пемигатиниб следует принимать за 6 часов или спустя 6 часов после приема субстратов Р-гликопротеина с узким терапевтическим индексом.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

С учетом результатов исследований на животных и механизма действия препарата, пемигатиниб может причинять вред плоду при назначении беременной женщине. Женщинам репродуктивного возраста не рекомендуется беременеть на фоне терапии пемигатинибом, а мужчинам, получающим пемигатиниб, не рекомендуется становиться отцами на фоне терапии. Женщинам репродуктивного возраста и мужчинам, имеющим женщин-партнеров репродуктивного возраста, рекомендуется пользоваться эффективными методами контрацепции на фоне терапии пемигатинибом и в течение 1 недели после завершения терапии. Поскольку влияние пемигатиниба на метаболизм и эффективность контрацептивных препаратов не анализировалось, следует применять барьерные методы в качестве дополнительного метода контрацепции во избежание беременности.

Беременность

Отсутствуют данные об использовании пемигатиниба у беременных женщин. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). С учетом данных, полученных у животных, и фармакологических свойств пемигатиниба, препарат Офезумир не следует назначать беременным женщинам, за исключением случаев, когда это необходимо ввиду клинического состояния пациентки. До начала терапии необходимо провести тест на беременность для исключения беременности.

Лактация

Неизвестно, проникает ли пемигатиниб и его метаболиты в грудное молоко человека. Нельзя исключить риск для ребенка при грудном вскармливании. Грудное вскармливание следует прекратить на фоне терапии препаратом Офезумир и в течение 1 недели после

завершения терапии.

Фертильность

Данные по влиянию пемигатиниба на фертильность человека отсутствуют. Исследования влияния пемигатиниба на фертильность у животных не проводились (см. раздел 5.3). С учетом фармакологических свойств пемигатиниба, нельзя исключить нарушение фертильности у мужчин и женщин.

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

Пемигатиниб оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. На фоне терапии пемигатинибом возможно развитие таких нежелательных реакций, как усталость и нарушения зрения. В связи с этим, рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами (см. раздел 4.4).

4.8. Нежелательные реакции.

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными реакциями стали гиперфосфатемия (60,5 %), алопеция (49,7 %), диарея (47,6 %), токсическое поражение ногтей (44,9 %), усталость (43,5 %), тошнота (41,5 %), стоматит (38,1 %), запор (36,7 %), дисгевзия (36,1 %), сухость во рту (34,0 %), артралгия (29,9 %), синдром сухого глаза (27,9 %), гипофосфатемия (23,8 %), сухость кожи (21,8 %), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (16,3 %).

Наиболее распространенными серьезными нежелательными реакциями стали гипонатриемия (2,0 %) и повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (1,4 %). Ни одна из серьезных нежелательных реакций не привела к снижению дозы пемигатиниба. Одна серьезная нежелательная реакция гипонатриемии (0,7 %) привела к временному прекращению терапии. Одна серьезная нежелательная реакция повышения концентрации креатинина в сыворотке крови (0,7 %) привела к полному прекращению терапии.

Серьезными нежелательными реакциями со стороны органа зрения стали отслоение сетчатки (0,7 %), ишемическая нейропатия зрительного нерва, не связанная с артериитом (0,7 %), и окклюзия артерии сетчатки (0,7 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в таблице 4. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$). В рамках каждой категории частота возникновения нежелательной реакции представлена в порядке уменьшения ее серьезности.

Таблица 4. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Гипонатриемия, гиперфосфатемия ^a , гипофосфатемия ^b
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Дисгевзия
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Синдром сухого глаза
	Часто	Серозное отслоение сетчатки ^c , точечный кератит, помутнение в поле зрения, трихиаз
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота, стоматит, диарея, запор, сухость во рту
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, токсическое поражение ногтей ^d , алопеция, сухость кожи
	Часто	Аномальный рост волос
	Нечасто	Кожная кальцификация
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения.	Очень часто	Усталость
Лабораторные и инструментальные данные.	Очень часто	Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови

^a Включая гиперфосфатемию и увеличение концентрации фосфора в крови. См. раздел ниже «Гиперфосфатемия».

^b Включая гипофосфатемию и уменьшение концентрации фосфора в крови

^c Включая серозное отслоение сетчатки, отслоение сетчатки, отслоение пигментного эпителия сетчатки, утолщение сетчатки, субретинальную жидкость, хориоретинальные складки, хориоретинальное рубцевание, макулопатию. См. раздел ниже «Серозное отслоение сетчатки».

^d Включая токсичность для ногтей, повреждение ногтей, изменение цвета ногтей, дистрофию ногтей, гипертрофию ногтей, истерченность ногтей, инфекции ногтей, онихалгию, онихоклазию, онихолиз, онихомадезис, онихомикоз и паронихию

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперфосфатемия

Гиперфосфатемия была зарегистрирована у 60,5 % из всех пациентов, получавших терапию пемигатинибом.

Гиперфосфатемия в концентрациях выше 7 мг/дл и 10 мг/дл наблюдалась у 27,2 % и 0,7 % пациентов, соответственно. Гиперфосфатемия обычно развивается в течение первых 15 дней терапии.

Ни одна из реакций не была ≥ 3 степени тяжести, серьезной или требующей отмены терапии пемигатинибом.

Прерывание терапии зарегистрировано у 1,4 % пациентов, снижение дозы — у 0,7 % пациентов. Эти результаты свидетельствуют о том, что ограничение потребления фосфора с пищей и/или назначение фосфат-связывающих препаратов наряду с недельным перерывом в терапии являются эффективными способами коррекции данной реакции на терапию пемигатинибом.

Рекомендации по контролю гиперфосфатемии представлены в разделах 4.2 и 4.4.

Серозное отслоение сетчатки

Серозное отслоение сетчатки развились у 4,8 % пациентов, получавших терапию пемигатинибом. Обычно наблюдались реакции 1 или 2 степени тяжести (4,1 %); из реакций по меньшей мере 3 степени тяжести и серьезных реакций наблюдалось отслоение сетчатки у 1 пациента (0,7 %). Две нежелательные реакции отслоения сетчатки (0,7 %) и отслоения пигментного эпителия сетчатки (0,7 %) привели к временному прекращению терапии. Ни одна из реакций не привела к снижению дозы или полному прекращению терапии.

Рекомендации по контролю серозного отслоения сетчатки представлены в разделах 4.2 и 4.4.

Сообщения 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

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

4.9. Передозировка.

Информация о передозировке пемигатиниба отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы рецепторов фактора роста фибробластов

Код АТХ: L01EN02

Механизм действия

Пемигатиниб – это низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ FGFR1, FGFR2 и FGFR3. Пемигатиниб ингибирует фосфорилирование и передачу сигналов FGFR, снижая жизнеспособность клеток, экспрессирующих генетические альтерации FGFR (в том числе точечные мутации, амплификации, слияния, перестройки). Слияния/перестройки FGFR2 являются активными драйверами онкогенных процессов и считаются наиболее распространенными альтерациями FGFR, которые встречаются, главным образом, при внутривисцеральной холангиокарциноме в 10-16 % случаев.

Фармакодинамические эффекты

Фосфор в сыворотке крови

Пемигатиниб способствует увеличению концентрации фосфора в сыворотке крови вследствие ингибирования FGFR. В клинических исследованиях пемигатиниба для коррекции гиперфосфатемии разрешалось использование терапии фосфат-связывающими препаратами и изменение дозировки пемигатиниба (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.8).

Клиническая эффективность и безопасность

В многоцентровом открытом исследовании FIGHT-202 изучалась эффективность и безопасность препарата Офезумир без группы сравнения у ранее получавших лечение пациентов с местно-распространенной/метастатической или неоперабельной холангиокарциномой. В популяцию оценки эффективности вошли 108 пациентов (107 пациентов с внутripеченочной патологией), у которых отмечалось прогрессирование на фоне по меньшей мере 1 линии предшествующей химиотерапии, и которые имели слияние или перестройку FGFR2, определенных центральной лабораторией.

Пациенты получали препарат Офезумир в виде 21-дневных курсов по 13,5 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в терапии. Препарат Офезумир назначали до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. К первичным показателям оценки эффективности относилась частота объективного ответа (ЧОО), определявшаяся независимым экспертным комитетом (НЭК) в соответствии с критериями RECIST v1.1.

Медиана возраста пациентов составила 55,5 лет (диапазон 26–77 лет), 23,1 % пациентов были в возрасте 65 лет или старше; среди пациентов 61,1 % были женщинами, а 73,1 % — европеоидной расы. У большинства пациентов (95,4 %) исходный показатель общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) составлял 0 (42,6 %) или 1 (52,8 %). Все пациенты ранее получили по меньшей мере 1 линию системной химиотерапии; 27,8 % ранее получили 2 линии терапии, а 12,0 % получили 3 и более линии терапии. 96 % пациентов ранее получали терапию на основе препаратов платины (в том числе 78 % с предшествующим приемом гемцитабина/цисплатина).

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 5.

Медиана времени до получения ответа составила 2,69 месяца (диапазон 0,7–16,6 месяцев).

Таблица 5. Результаты оценки эффективности

	Когорта А (слияние или перестройка FGFR2) Популяция оценки эффективности (N = 108)
ЧОО (95 % ДИ)	37,0 % (27,94, 46,86)
Полный ответ (N)	2,8 % (3)
Частичный ответ (N)	34,3 % (37)
Медиана длительности ответа (месяцы) (95 % ДИ) ^a	9,13 (6,01; 14,49)
Расчетная длительность ответа (кривые Каплана-Мейера) (95 % ДИ)	

3 месяца	100,0 (100,0; 100,0)
6 месяцев	67,8 (50,4; 80,3)
9 месяцев	50,5 (33,3; 65,4)
12 месяцев	41,2 (24,8; 56,8)

ЧОО = Полный ответ + Частичный ответ

ДИ = доверительный интервал

Примечание: по оценке НЭК согласно критериям RECIST v1.1; полные и частичные ответы подтверждены.

^a 95 % ДИ рассчитывали по методу Брукмейера и Кроули

Пациенты пожилого возраста

В клиническом исследовании пемигатиниба 23,1 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, а 4,6 % пациентов — в возрасте 75 лет и старше. Разницы в эффективности ответа на терапию между этими группами пациентов и пациентами младше 65 лет обнаружено не было.

Дети

Информацию об использовании препарата у детей см. в разделе 4.2.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Пемигатиниб демонстрирует линейную фармакокинетику в диапазоне дозы от 1 до 20 мг. После приема препарата Офезумир внутрь в дозе 13,5 мг 1 раз в сутки равновесная концентрация достигалась спустя 4 дня со средним геометрическим значением отношения накопления 1,6. Среднее геометрическое значение $AUC_{0-24ч}$ в равновесном состоянии составило 2620 нмоль/л•ч (коэффициент вариации (CV) 54 %), а концентрация C_{max} составила 236 нмоль/л (56 % CV) для дозы 13,5 мг 1 раз в сутки.

Абсорбция

Медиана времени достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{max}) составила от 1 до 2 часов.

У пациентов со злокачественными новообразованиями не наблюдалось клинически значимой разницы в фармакокинетике пемигатиниба после употребления пищи с высоким содержанием жиров и высококалорийной пищи (от 800 до 1000 калорий, при этом примерно 50 % общей калорийности пищи составляли жиры).

Распределение

Пемигатиниб связывается с белками плазмы крови человека (в основном с альбумином) на 90,6 %. Расчетный показатель кажущегося объема распределения у пациентов со злокачественными новообразованиями составил 235 л (60,8 %).

Биотрансформация

Пемигатиниб в основном метаболизируется изоферментом CYP3A4 *in vitro*. После однократного приема внутрь 13,5 мг радиомеченного пемигатиниба неизмененный пемигатиниб оказался основным лекарственным метаболитом в плазме крови; не было обнаружено циркулирующих метаболитов, соответствующих более 10 % общей радиоактивности.

Элиминация

После приема внутрь 13,5 мг пемигатиниба 1 раз в сутки пациентами со злокачественными новообразованиями среднее геометрическое значение периода полувыведения ($t_{1/2}$) составило 15,4 ч (51,6 % CV), а среднее геометрическое значение кажущегося клиренса (CL/F) равнялось 10,6 л/ч (54 % CV).

Выведение

После однократного приема радиомеченного пемигатиниба внутрь 82,4 % дозы было обнаружено в кале (1,4 % в неизмененном виде), а 12,6 % в моче (1 % в неизмененном виде).

Почечная недостаточность

Исследование нарушения функции почек на фармакокинетику пемигатиниба проводилось на здоровых добровольцах с нормальной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 90 мл/мин), а также на пациентах с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин, не на гемодиализе) и терминальной почечной недостаточностью (ТПН) (СКФ < 30 мл/мин и на гемодиализе). По сравнению с результатами здоровых добровольцев с нормальной функцией почек у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью среднее геометрическое значение соотношений, соответствующих $C_{\max}$ (90 % ДИ), составило 64,6 % (44,1 %; 94,4 %), а соотношение соответствующих $AUC_{0-\infty}$ (90% ДИ) 159 % (95,4 %; 264 %). У пациентов с ТПН до гемодиализа среднее геометрическое значение соотношений, соответствующих $C_{\max}$ (90 % ДИ), составило 77,5 % (51,2 %; 118 %), соответствующих $AUC_{0-\infty}$ 76,8 % (54,0 %; 109 %), а после гемодиализа 90,0 % (59,3 %; 137 %) и 91,3 % (64,1 %; 130 %) соответственно. С учетом этих результатов рекомендуется снижать дозу пемигатиниба у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Исследование печеночной недостаточности на фармакокинетику пемигатиниба проводилось на здоровых добровольцах с нормальной функцией печени, пациентах со средней (Чайлд-Пью класс В) и тяжелой (Чайлд-Пью класс С) степени тяжести печеночной недостаточностью. По сравнению с результатами здоровых добровольцев с нормальной

функцией печени у пациентов со средней степени печеночной недостаточностью среднее геометрическое значение соотношений, соответствующих $C_{\max}$ (90 % ДИ), составило 96,7 % (59,4 %; 157 %), а соотношение соответствующих $AUC_{0-\infty}$ (90 % ДИ) 146 % (100 %; 212 %). У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью среднее геометрическое значение соотношений, соответствующих $C_{\max}$ (90 % ДИ), составило 94,2 % (68,9 %; 129 %), а соотношение соответствующих $AUC_{0-\infty}$ (90 % ДИ) 174 % (116 %; 261 %). С учетом этих результатов коррекции дозы у пациентов с легкой и средней степени тяжести печеночной недостаточностью не требуется. Однако рекомендуется снижать дозу пемигатиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.2).

Взаимодействия

Субстраты CYP

Пемигатиниб в клинически значимых концентрациях не является ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, а также индуктором изоферментов CYP1A2 и CYP3A4.

Транспортеры

Пемигатиниб является субстратом Р-гликопротеина и BCRP. Ингибиторы Р-гликопротеина и BCRP не должны влиять на экспозицию пемигатиниба в клинически значимых концентрациях.

In vitro пемигатиниб является ингибитором OATP1B3, OCT2 и MATE1. Ингибирование OCT2 может повышать концентрацию креатинина в сыворотке крови.

5.3 Данные доклинической безопасности

Системная токсичность

После многократного введения пемигатиниба крысам и обезьянам, наиболее выраженные изменения были связаны с известными фармакологическими свойствами пемигатиниба (ингибирование FGFR1, FGFR2 и FGFR3), включая гиперфосфатемию, дисплазию зоны роста кости и минерализацию костных тканей; некоторые из этих симптомов наблюдались при воздействии дозы (AUC) меньше терапевтической. Очаги минерализации наблюдались во многих тканях, в том числе почках, желудке, артериях, яичниках (только у обезьян) и глазах (роговица; только у крыс). Минерализация мягких тканей была необратимой, а изменения зоны роста костей и хрящей — обратимыми. Кроме того, наблюдались изменения в костном мозге (у крыс) и поражения почек.

Генотоксичность

Пемигатиниб не проявлял мутагенной активности при исследовании генных мутаций на бактериях и кластогенной активности в анализе хромосомных aberrаций *in vitro*. Также пемигатиниб не приводил к повышению частоты образования микроядер в костном мозге в микроядерном тесте *in vivo* у крыс.

Канцерогенность

Исследования канцерогенности для пемигатиниба не проводились.

Нарушения фертильности

Специфических исследований влияния пемигатиниба на фертильность у животных не проводилось. В исследованиях токсичности многократное использование пемигатиниба внутрь не приводило к развитию каких-либо дозозависимых нежелательных реакций со стороны мужских и женских репродуктивных органов.

Эмбриофетальная токсичность

Введение пемигатиниба крысам в дозе $\geq 0,3$ мг/кг/сут в период органогенеза приводило к 100 % постимплантационным потерям. При использовании пемигатиниба в дозе 0,1 мг/кг/сут наблюдалось увеличение частоты пороков развития скелета и вариантов развития крупных кровеносных сосудов, замедление оссификации и снижение массы тела у плода. Воздействие этой дозы составляет примерно 20 % клинического воздействия максимальной рекомендуемой дозы для человека (13,5 мг) по AUC.

Фармакологические исследования безопасности

In vitro пемигатиниб продемонстрировал IC₅₀ для ингибирования hERG >8 мкмоль/л (максимальная целесообразная концентрация с учетом растворимости), что в 360 раз выше клинической равновесной C_{max} в несвязанном состоянии для дозы 13,5 мг. *In vivo* не наблюдалось нежелательных реакций в фармакологической оценке безопасности пемигатиниба, включая *in vivo* исследования функции дыхательной системы и ЦНС у крыс, а также исследований сердечно-сосудистой системы у обезьян.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Микrokристаллическая целлюлоза (Е-460)

Натрия крахмал гликолят (типа А)

Магния стеарат (Е-572)

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения).

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

Для хранения препарата не требуются специальные условия.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 14 таблеток в блистере из формуемой пленки поливинилхлорида (ПВХ)/Aclar® и бумаги и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования к утилизации отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО "Свикс Хэлскеа",

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел. +7 (495) 229-06-61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО "Свикс Хэлскеа",

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел. +7 (495) 229-06-61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

Республика Беларусь

ООО "Свикс Биофарма"

220004 Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/40, Республика Беларусь,

тел.: +375 (17) 329-0770

адрес электронной почты belarus.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Офезумир доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <http://ees.eaeunion.org/>.