

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.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ксоспата, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гилтеритиниб.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит 40 мг гилтеритиниба (в виде fumarata).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-желтого цвета, с фаской с двух сторон, с гравировкой логотипа компании и «235» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Гилтеритиниб показан в виде монотерапии для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) с мутациями в гене FLT3.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Ксоспата должно проводиться врачом, имеющим опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Перед приемом гилтеритиниба у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ необходимо получить подтверждение наличия мутации FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) (внутренней тандемной дупликации [ВТД] или тирозинкиназного домена [ТКД]) с помощью валидированного теста.

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза гилтеритиниба составляет 120 мг (три таблетки по 40 мг) один раз в сутки.

Лечение следует продолжать до того момента, пока пациент получает клиническую пользу от приема препарата Ксоспата, либо до развития непереносимой токсичности. Ответ на лечение может иметь отсроченный характер; в этой связи следует учесть, что при использовании препарата в назначенной дозе до получения клинического ответа может пройти до 6 месяцев.

При отсутствии ответа на лечение через 4 недели терапии, дозу можно увеличить до 200 мг (пять таблеток по 40 мг) один раз в сутки.

У пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), лечение гилтеритинибом может быть возобновлено. Биохимические параметры крови, включая уровень креатинфосфокиназы, необходимо оценивать перед началом лечения, на 15-й день цикла 1, а затем ежемесячно в течение всего периода лечения.

Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование необходимо проводить перед началом лечения гилтеритинибом, на 8-й и 15-й дни цикла 1 и перед началом следующих двух последовательных циклов терапии. Пациентам с продолжительностью QTcF >500 мсек требуется отмена терапии и/или снижение дозы препарата.

Коррекция дозы

Таблица 1. Рекомендации по прерыванию приема, снижению и отмене доз лекарственного препарата Ксоспата у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ

Критерии	Доза препарата Ксоспата
Синдром дифференцировки	- При подозрении на синдром дифференцировки назначают кортикостероиды и начинают мониторинг гемодинамики (см. раздел 4.4.). - При сохранении выраженных жалоб и/или симптомов более 48 часов после начала применения кортикостероидов прием гилтеритиниба прерывают. - После уменьшения жалоб и симптомов до степени 2^а и ниже прием гилтеритиниба возобновляют в прежней дозе.
Синдром задней обратной энцефалопатии	Гилтеритиниб отменяют.
Интервал QTcF >500 мс	- Прием гилтеритиниба прерывают. - При возвращении продолжительности интервала QTcF в пределы 30 мс от исходного значения или ≤ 480 мс прием гилтеритиниба возобновляют в сниженной дозе (80 мг или 120 мг^б).
Удлинение интервала QTcF более чем на 30 мс на ЭКГ, записанной на 8-й день цикла 1	- Записывают контрольную ЭКГ на 9-й день. - При подтверждении удлинения следует рассмотреть снижение дозы до 80 мг.
Панкреатит	- Прием гилтеритиниба прерывают до разрешения панкреатита. - Лечение гилтеритинибом возобновляют в сниженной дозе (80 мг или 120 мг^б).
Другие токсические эффекты степени 3 ^а или выше, расцененные как связанные с лечением.	Прием гилтеритиниба прерывают до разрешения токсического эффекта или его уменьшения до степени 1^а.

Критерии	Доза препарата Ксоспата
	Лечение гилтеритинибом возобновляют в сниженной дозе (80 мг или 120 мг^б).
Планируемая ТГСК	- Лечение гилтеритинибом прерывают за одну неделю до начала процедуры подготовки к ТГСК. - Лечение можно возобновить через 30 дней после ТГСК при условии успешного приживления трансплантата, отсутствия у пациента острой реакции «трансплантат против хозяина» степени ≥ 2 и находился в стадии комбинированной ПР (ПРкомпл)^с.

- а. Степень 1 — легкая, степень 2 — умеренная, степень 3 — тяжелая, степень 4 — угрожающая жизни.
- б. Суточную дозу можно снизить с 120 мг до 80 мг или с 200 мг до 120 мг.
- с. Комплексную полную ремиссию (ПРкомпл) определяли, как совокупность всех вариантов полной ремиссии (ПР). ПР определяли как абсолютное число нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, нормальную дифференциацию костного мозга с $< 5\%$ бластов; отсутствие зависимости от переливания эритроцитарной массы, тромбоцитарной массы и отсутствие признаков внекостномозгового лейкоза, ПРтр [достигнута ПР, за исключением неполного восстановления числа тромбоцитов ($< 100 \times 10^9/\text{л}$)] и ПРн (достигнуты все критерии ПР, за исключением неполного гематологического восстановления с остаточной нейтропенией $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и полным восстановлением числа тромбоцитов или без него).

Если доза гилтеритиниба пропущена или не принята в обычное время, следует принять препарат как можно раньше в тот же день, а на следующий день вернуться к обычному графику приема. Если после приема препарата развивается рвота, не следует принимать дополнительную дозу, а на следующий день нужно вернуться к обычной схеме лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациенты с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени в коррекции дозы не нуждаются.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести коррекция дозы не требуется. Применение гилтеритиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалось.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Ксоспата у детей в возрасте от 0 до 18 лет, не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки следует принимать внутрь один раз в сутки независимо от приема пищи. Таблетки нельзя ломать или измельчать. Препарат Ксоспата следует принимать приблизительно в одно и то же время суток.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Синдром дифференцировки

Синдром дифференцировки связан с быстрой пролиферацией и дифференцировкой клеток миелоидного ряда и при отсутствии лечения может угрожать жизни или приводить к летальному исходу. У пациентов, получавших гилтеритиниб, симптомы и другие клинические проявления дифференцировочного синдрома у , включают лихорадку, одышку, плевральный выпот, перикардальный выпот, отек легких, артериальную гипотензию, быстрое увеличение массы тела, периферические отеки, сыпь и нарушение функции почек. В некоторых случаях одновременно имеет место острый фебрильный нейтрофильный дерматоз. Развитие синдрома дифференцировки наблюдалось в период с 1 дня по 82 день после начала лечения гилтеритинибом и происходило на фоне лейкоцитоза или без него.

При подозрении на синдром дифференцировки следует назначать системные кортикостероиды и начать мониторинг гемодинамики до облегчения симптомов. При

разрешении симптомов дозу кортикостероидов следует постепенно снижать. Симптомы синдрома дифференцировки могут рецидивировать в случае преждевременной отмены кортикостероидов.

Если тяжелые признаки и/или симптомы сохраняются свыше 48 часов после начала применения кортикостероидов, следует прервать лечение гилтеритинибом до тех пор, пока выраженность симптомов и признаков не уменьшится (см. раздел 4.2.).

Синдром задней обратимой энцефалопатии

Имеются сообщения о развитии у пациентов синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES) с симптомами судорог и изменения психического состояния. PRES — это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может проявляться быстро прогрессирующими симптомами, включающими судорожные приступы, головную боль, спутанность сознания, зрительные и неврологические нарушения с сопутствующей артериальной гипертензией или без нее и изменением психического состояния. Симптомы разрешались после отмены гилтеритиниба. Диагноз PRES требует подтверждения при помощи визуализирующего исследования головного мозга, предпочтительно - магнитно-резонансной томографии (МРТ). У пациентов с PRES гилтеритиниб необходимо отменить.

Удлинение интервала QT

Применение гилтеритиниба ассоциировалось с увеличением длительности реполяризации желудочков сердца (интервала QT) (см. разделы 4.8. и 5.). Удлинение интервала QT может наблюдаться в первые три месяца лечения гилтеритинибом. Следовательно, электрокардиографическое (ЭКГ) исследование необходимо проводить перед началом лечения, на 8-й и 15-й дни цикла 1 и перед началом следующих трех последовательных циклов терапии. При удлинении QTcF >500 мсек пациентам требуется отмена терапии и/или снижение дозы (см. раздел 4.2.). У пациентов со значимым кардиологическим анамнезом следует соблюдать осторожность.

Гипокалиемия или гипомagneмия могут повысить риск удлинения интервала QT. Перед началом и во время лечения гилтеритинибом следует проводить коррекцию гипокалиемии или гипомagneмией.

Панкреатит

Имеются сообщения о развитии панкреатита, однако связь с применением гилтеритиниба не подтверждена. Необходима оценка и мониторинг состояния пациентов с признаками и симптомами, указывающими на панкреатит. Терапию препаратом Ксоспата следует

прервать и возобновить в сниженной дозе после разрешения симптомов панкреатита (см. раздел 4.2.).

Взаимодействия

Сопутствующее применение индукторов CYP3A / гликопротеина Р (Р-gr) может привести к снижению экспозиции гилтеритиниба и, следовательно, ослаблению его эффективности. По этой причине следует избегать одновременного применения гилтеритиниба с сильными индукторами CYP3A4/P-gr (см. раздел 4.5.).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении гилтеритиниба с сильными ингибиторами CYP3A, Р-gr и/или белка резистентности рака молочной железы (BCRP) (например, вориконазол, итраконазол, позаконазол и кларитромицин), так как они могут повышать экспозицию гилтеритиниба. Следует рассмотреть альтернативные лекарственные препараты, которые не обладают сильной ингибирующей активностью к CYP3A, Р-gr и/или BCRP. В случае отсутствия альтернативной терапии пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет появления токсического действия во время приема гилтеритиниба (см. раздел 4.5.).

Гилтеритиниб может ослаблять эффекты лекарственных средств, действующих на рецепторы 5HT_{2B} или неспецифические сигма-рецепторы. По указанной причине следует избегать одновременного применения гилтеритиниба с этими препаратами, если только они не считаются крайне необходимыми для лечения пациента (см. раздел 4.5.).

Эмбриофетальная токсичность и контрацепция

Следует информировать беременных женщин о потенциальном риске для плода (см. раздел 4.6.). Женщинам, способным к деторождению, за семь дней до начала лечения препаратом Ксоспата рекомендуется пройти тест на беременность, а также использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Ксоспата и в течение 6 месяцев после его окончания. Женщинам, использующим гормональные контрацептивы, необходимо дополнительно применять барьерный метод. Мужчинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать эффективные методы контрацепции во время лечения и не менее 4 месяцев после приема последней дозы препарата Ксоспата.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Гилтеритиниб метаболизируется преимущественно изоферментами CYP3A, которые могут индуцироваться или ингибироваться различными сопутствующими лекарственными препаратами.

Влияние других лекарственных препаратов на гилтеритиниб

Индукторы CYP3A/P-gr

Одновременного применения гилтеритиниба с лекарственными препаратами, которые являются мощными индукторами CYP3A/P-gr (например, рифампин, фенитоин, зверобой продырявленный), следует избегать, поскольку это может привести к снижению концентрации гилтеритиниба в плазме крови. У здоровых лиц одновременное применение рифампицина (600 мг), мощного индуктора CYP3A/P-gr, до равновесного состояния с однократной дозой гилтеритиниба 20 мг снижало среднее значение максимальной плазменной концентрации (C_{max}) гилтеритиниба на 27% и среднее значение площади под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация – время» (AUC_{inf}) на 70%, соответственно, в сравнении с пациентами, получавшими лишь однократную дозу гилтеритиниба (см. раздел 4.4.).

Ингибиторы CYP3A, P-gr и/или BCRP

При одновременном приеме гилтеритиниба с лекарственными препаратами, являющимися мощными ингибиторами CYP3A и/или P-gr (например, вориконазол, итраконазол, позаконазол, кларитромицин, эритромицин, каптоприл, карведилол, ритонавир, азитромицин), следует соблюдать осторожность, поскольку это может привести к повышению его концентрации в плазме крови. Однократное применение гилтеритиниба в дозе 10 мг вместе с итраконазолом (200 мг один раз в сутки в течение 28 дней), мощным ингибитором CYP3A, P-gr и BCRP, у здоровых участников приводило к увеличению средней C_{max} примерно на 20% и увеличению среднего значения AUC_{inf} в 2,2 раза по сравнению с участниками, получавшими только однократную дозу гилтеритиниба. Экспозиция гилтеритиниба повышалась приблизительно в 1,5 раза у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ при одновременном применении с мощным ингибитором CYP3A, P-gr и/или BCRP (см. раздел 4.4.).

Влияние препарата Ксоспата на другие лекарственные препараты

Гилтеритиниб как ингибитор или индуктор

Гилтеритиниб не является ингибитором или индуктором CYP3A4 или ингибитором MATE1 *in vivo*. Фармакокинетика мидазолама (чувствительного субстрата CYP3A4) существенно не изменялась ($C_{\max}$ и AUC повышались примерно на 10%) после приема гилтеритиниба один раз в сутки (300 мг) в течение 15 дней у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ с мутацией FLT3. Кроме того, фармакокинетика цефалексина (чувствительного субстрата MATE1) существенно не изменилась ($C_{\max}$ и AUC снижались менее чем на 10%) после применения гилтеритиниба один раз в сутки (200 мг) в течение 15 дней у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ с мутацией FLT3.

Гилтеритиниб является ингибитором P-gp, белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и OCT1 *in vitro*. Поскольку гилтеритиниб может ингибировать транспортеры в терапевтической дозе, рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении гилтеритиниба с субстратами P-gp (например, дигоксином, дабигатрана этексилатом), BCRP (например, митоксантроном, розувастатином) и OCT1 (например, метформинном).

Рецептор 5HT_{2B} или неспецифический сигма-рецептор

По данным исследований *in vitro*, гилтеритиниб может приводить к снижению эффективности лекарственных препаратов, направленных на рецептор 5HT_{2B} или неспецифический сигма-рецептор (например, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин). Следует избегать одновременного применения этих препаратов с гилтеритинибом, кроме случаев, когда это признано необходимым для лечения пациента.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Гилтеритиниб может оказывать вредное воздействие на плод при введении его беременным женщинам. Нет или имеется ограниченное число данных об использовании гилтеритиниба у беременных женщин. Репродуктивные исследования на крысах показали, что гилтеритиниб вызывал подавление роста плода, гибель эмбриона и плода и тератогенность. Ксоспата не рекомендуется во время беременности и женщинам, способным к деторождению, которые не используют эффективные средства контрацепции.

Лактация

Информация относительно наличия гилтеритиниба в молоке человека, влияния на грудного ребенка или продукцию молока отсутствуют. В исследованиях на животных было показано, что гилтеритиниб и/или его метаболиты попадали в ткани новорожденных крыс через молоко. Кормление грудью следует прекратить во время лечения гилтеритинибом, а также на протяжении минимум 2 месяцев после получения последней дозы препарата.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам, способным к деторождению, за семь дней до начала лечения препаратом Ксоспата рекомендуется пройти тест на беременность, а также рекомендуется использовать надежные методы контрацепции (характеризующиеся частотой неудачи менее 1%) во время лечения и в течение 6 месяцев после его окончания. Неизвестно, снижает ли гилтеритиниб эффективность гормональных контрацептивов, поэтому женщинам, использующим этот метод контрацепции, необходимо дополнительно применять барьерный метод. Мужчинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и не менее 4 месяцев после приема последней дозы препарата Ксоспата (см. раздел 4.4.).

Фертильность

Нет данных о влиянии гилтеритиниба на фертильность человека.

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

Гилтеритиниб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Сообщалось о случаях головокружения у пациентов, принимавших гилтеритиниб, что необходимо учитывать при принятии решения о возможности пациента управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Оценка безопасности проводилась на основании 319 пациентах (включая 246 участников исследования ADMIRAL) с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ, получивших по меньшей мере одну дозы (120 мг) гилтеритиниба в сутки. На момент окончательного

анализа медиана продолжительности лечения гилтеритинибом составила 111 дней (интервал от 4 до 1320 дней).

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 10\%$) были повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (82,1%), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (80,6%), щелочной фосфатазы (68,7%), креатинфосфокиназы в крови (53,9%), диарея (35,1%), общая слабость (30,4%), тошнота (29,8%), запор (28,2%), кашель (28,2%), периферические отеки (24,1%), одышка (24,1%), головокружение (20,4%), артериальная гипотензия (17,2%), боль в конечностях (14,7%), астения (13,8%), артралгия (12,5%) и миалгия (12,5%).

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями ($\geq 2\%$) были острое поражение почек (6,6%), диарея (4,7%), повышение активности АЛТ (4,1%), одышка (3,4%), повышение активности АСТ (3,1%), артериальная гипотензия (2,8%). Другие серьезные нежелательные реакции включали в себя дифференцировочный синдром (2,2%), удлинение интервала QT на ЭКГ (0,9%) и синдром задней обратимой энцефалопатии (0,6%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени тяжести.

Таблица 2. Нежелательные реакции

Нежелательная реакция	Все степени %	Степень тяжести $\geq 3\%$	Категория частоты
Нарушения со стороны иммунной системы			
Анафилактическая реакция	1,3	1,3	Часто
Нарушения со стороны нервной системы			
Головокружение	20,4	0,3	Очень часто
Синдром задней обратимой энцефалопатии	0,6	0,6	Нечасто

Нежелательная реакция	Все степени %	Степень тяжести ≥ 3 %	Категория частоты
Нарушения со стороны сердца			
Удлинение интервала QT на ЭКГ	8,8	2,5	Часто
Перикардиальный выпот	4,1	0,9	Часто
Перикардит	1,6	0	Часто
Сердечная недостаточность	1,3	1,3	Часто
Нарушения со стороны сосудов			
Гипотензия	17,2	7,2	Очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Кашель	28,2	0,3	Очень часто
Одышка	24,1	4,4	Очень часто
Дифференцировочный синдром	3,4	2,2	Часто
Желудочно-кишечные нарушения			
Диарея	35,1	4,1	Очень часто
Тошнота	29,8	1,9	Очень часто
Запор	28,2	0,6	Очень часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Повышение активности аланинаминотрансферазы*	82,1	12,9	Очень часто
Повышение активности аспартатаминотрансферазы*	80,6	10,3	Очень часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови*	53,9	6,3	Очень часто
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови*	68,7	1,6	Очень часто
Боль в конечностях	14,7	0,6	Очень часто
Артралгия	12,5	1,3	Очень часто
Миалгия	12,5	0,3	Очень часто
Костно-мышечная боль	4,1	0,3	Часто

Нежелательная реакция	Все степени %	Степень тяжести ≥ 3 %	Категория частоты
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Острое поражение почек	6,6	2,2	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Повышенная утомляемость	30,4	3,1	Очень часто
Периферический отек	24,1	0,3	Очень часто
Астения	13,8	2,5	Очень часто
Недомогание	4,4	0	Часто

* Оценка частоты основывается на показателях центральной лаборатории.

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром дифференцировки

У 11 (3%) из 319 пациентов, получавших препарат Ксоспата в клинических исследованиях, возникал синдром дифференцировки. Данный синдром связан с быстрой пролиферацией и дифференцировкой миелоидных клеток и в отсутствие лечения может угрожать жизни или приводить к смерти. Симптомы и клинические проявления синдрома дифференцировки у пациентов, получавших Ксоспата, включали лихорадку, одышку, плевральный выпот, перикардальный выпот, отек легких, артериальную гипотензию, быстрое увеличение массы тела, периферические отеки, сыпь и нарушение функции почек. В некоторых случаях отмечали сопутствующий острый фебрильный нейтрофильный дерматоз. Сроки развития синдрома дифференцировки после начала применения препарата Ксоспата составляли от 1 до 82 дней, при этом он мог сопровождаться или не сопровождаться лейкоцитозом. 9 (82%) из 11 пациентов у которых возник синдром дифференцировки, восстановились после лечения или прекращения приема препарата Ксоспата. Рекомендации при подозрении на синдром дифференцировки (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES)

У 0,6% из 319 пациентов, получавших препарат Ксоспата в клинических исследованиях, возник синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES). PRES — это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может проявляться быстро прогрессирующими симптомами, включающими судорожные приступы, головную боль, спутанность сознания,

зрительные и неврологические нарушения с сопутствующей артериальной гипертензией или без нее. Симптомы разрешались после отмены лечения (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Удлинение интервала QT

У 4 (1%) из 317 пациентов, получавших гилтеритиниб в дозе 120 мг, у которых зарегистрировали интервал QTc после исходного уровня в клинических исследованиях, значение QTcF составило >500 мс. Кроме того, в совокупности групп всех доз у 12 пациентов (2,3%) с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ максимальная продолжительность интервала QTcF после исходного уровня составила >500 мс (см. разделы 5., 4.2. и 4.4.).

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03; +7 (499) 578-06-70; +7 (499) 578-02-20

Эл. почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (717) 278-99-11

Эл. почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Лечение

Специфический антидот не известен. В случае передозировки препарата необходимо прекратить лечение гилтеритинибом и начать проведение общих мероприятий поддерживающей терапии, учитывая, что продолжительность периода полувыведения составляет 113 часов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01EX13.

Механизм действия

Гилтеритиниб представляет собой низкомолекулярный ингибитор FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) и тирозинкиназы AXL. Гилтеритиниб продемонстрировал способность ингибировать передачу сигнала от рецептора FLT3 и пролиферацию в бластных клетках, экспрессирующих этот рецептор на своей поверхности, включая FLT3-ITD, FLT3-D835Y и FLT3-ITD-D835Y. Кроме того, он индуцировал апоптоз лейкемических клеток, экспрессирующих FLT3-ITD.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с рецидивирующим или рефрактерным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), получавших гилтеритиниб в дозе 120 мг, существенное (>90%) ингибирование фосфорилирования FLT3 происходило быстро (в течение 24 часов после приема первой дозы) и имело устойчивый характер, о чем свидетельствовали результаты тестирования ингибирующей активности плазмы (PIA) *ex vivo*.

Удлинение интервала QT

Зависящее от концентрации удлинение интервала QTcF (Δ QTcF) по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в интервалах доз гилтеритиниба от 20 до 450 мг. При использовании суточной дозы 120 мг и достижении средней равновесной концентрации $C_{\max}$ (282,0 нг/мл) прогнозируемое среднее изменение длительности QTcF по сравнению с исходным уровнем

составляло 4,96 мсек с верхним пороговым значением одностороннего 95% доверительного интервала (ДИ) 6,20 мсек. Из 317 пациентов, которые в клинических исследованиях получали гилтеритиниб в дозе 120 мг и у которых проводилось сравнение длительности интервала QTс исходным уровнем у 4 пациентов (<1,3%) продолжительность интервала QTсF составила >500 мсек.

Кроме того, независимо от дозы, у 2,3% пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ, максимальная длительность интервала QTсF составляла >500 мс.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь максимальные концентрации гилтеритиниба в плазме крови отмечались при медиане значения $t_{\max}$, примерно через 4-6 часов у здоровых добровольцев и пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ. По результатам популяционного фармакокинетического (ФК) моделирования гилтеритиниб подвергается абсорбции первого порядка с расчетной скоростью абсорбции (k_a) в $0,43 \text{ ч}^{-1}$ через 0,34 часа. После приема 120 мг гилтеритиниба 1 раз в сутки медиана равновесной максимальной концентрации ($C_{\max}$) составляет 282,0 нг/мл ($CV\% = 50,8$), а площадь под кривой зависимости концентрации от времени в течение 24-часового интервала дозирования (AUC_{0-24}) составляет 6180 нг*ч/мл ($CV\% = 46,4$). Равновесная концентрация в плазме достигается к 15-му дню ежедневного применения препарата с примерно 10-кратной кумуляцией.

Влияние приема пищи

При сравнении с приемом натощак однократный прием 40 мг гилтеритиниба одновременно с жирной пищей приводит к снижению $C_{\max}$ и AUC гилтеритиниба приблизительно на 26% и менее чем на 10% соответственно (данные от здоровых взрослых добровольцев). При приеме с жирной пищей медиана времени достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$) увеличивалась на 2 часа. Гилтеритиниб можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Популяционное исследование показало, что центральный и периферический объемы распределения составили 1092 л и 1100 л соответственно. Полученные данные указывают на то, что гилтеритиниб распределяется преимущественно вне плазмы крови, что может указывать на экстенсивное распределение в тканях. В опытах *in vivo* связывание

гилтеритиниба с белками плазмы составило около 90%, препарат преимущественно связывается с альбумином.

Биотрансформация

По данным исследований *in vitro* гилтеритиниб метаболизируется преимущественно под воздействием фермента CYP3A4. Основными метаболитами препарата у человека являются M17 (образуется путем N-деалкилирования и окисления), M16 и M10 (оба образуются путем N-деалкилирования), они же определяются у животных. Ни один из этих трех метаболитов не превышал 10% от общей экспозиции исходного вещества. Фармакологическая активность метаболитов в отношении рецепторов FLT3 и AXL неизвестна.

Лекарственные взаимодействия между транспортерами

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что гилтеритиниб является субстратом P-gp и BCRP. Препарат потенциально может ингибировать BCRP, P-gp и OCT1 в клинически значимых концентрациях (см. раздел 4.5.).

Элиминация

После однократного введения [^{14}C]-гилтеритиниба основная часть введенной дозы гилтеритиниба выводится через желудочно-кишечный тракт, в фекалиях обнаруживается 64,5% от общей дозы препарата.

Небольшая часть препарата выводится через почки, препарат обнаруживается в моче как в неизменном виде, так и в форме метаболитов, через почки выводится 16,4% общей дозы. Снижение концентрации гилтеритиниба в плазме происходит биэкспоненциально, оцененный в популяционных моделях средний период полувыведения составляет 113 часов. Рассчитанный с помощью популяционной фармакокинетической модели кажущийся клиренс (CL/F) составляет 14,85 л/ч.

Линейность (нелинейность)

Гилтеритиниб демонстрирует линейную дозозависимую фармакокинетику у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ в дозах от 20 мг до 450 мг с приемом один раз в сутки.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Возраст (20-90 лет), расовая принадлежность (европеоидная, негроидная, монголоидная и др. расы), печеночная недостаточность легкой степени (уровень общего билирубина $\leq$ верхней границы нормы (ВГН) и уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) $>$ ВГН или уровень общего билирубина $1-1,5 \times$ ВГН при любом уровне АСТ), пол, масса тела (36-157 кг) и площадь поверхности тела ($1,29-2,96 \text{ м}^2$) не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику гилтеритиниба.

Печеночная недостаточность

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику гилтеритиниба изучалось в исследованиях с участием пациентов с печеночной недостаточностью легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести. Полученные результаты указывают на то, что экспозиция несвязанного гилтеритиниба у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести схожа с таковой у пациентов с нормальной функцией печени. Применение гилтеритиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалось.

Влияние печеночной недостаточности легкой степени на экспозицию гилтеритиниба изучалось также с помощью популяционной фармакокинетической модели, полученные результаты свидетельствовали о небольшом различии между расчетной равновесной экспозицией гилтеритиниба у типичного пациента с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ с легким нарушением и нормальной функцией печени. Эти данные позволяют предположить, что у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени коррекция дозы гилтеритиниба не требуется. Применение гилтеритиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалось.

Почечная недостаточность

Поскольку данные доклинических и клинических исследований показали, что через почки выводится очень небольшая часть препарата, клиническая оценка влияния функции почек на экспозицию гилтеритиниба не проводилась. Несмотря на то что уровень креатинина в сыворотке крови (маркер функции почек) был включен в модель популяционной фармакокинетики как статистически значимая ковариата, его влияние на экспозицию гилтеритиниба не считалось клинически значимым (менее чем 2-кратное изменение

показателя). Таким образом, считается, что нарушение функции почек не будет оказывать значимого влияния на экспозицию гилтеритиниба и при нарушении функции почек коррекция дозы гилтеритиниба не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Гидроксипропилцеллюлоза

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения

Магния стеарат

Пленочная оболочка: ОПАДРАЙ® 03F42203

Гипромеллоза 2910 6 мПа·с

Тальк

Макрогол 8000

Титана диоксид (E171)

Железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 21 таблетке в блистере из фольги алюминиевой. По 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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 и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Астеллас Фарма Юроп Б.В. / Astellas Pharma Europe B.V.

Адрес: Силвиусвег 62, 2333 BE Лейден, Нидерланды / Sylviusweg 62, 2333 BE, Leiden, Netherlands

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) в г. Москва

Адрес: 109147, г. Москва, ул. Марксистская, 16

Тел.: +7 (495) 737-07-56 (доб. 8)

Факс: +7 (495) 737-07-67

Эл. почта: Pharmacovigilance.RU@astellas.com

Республика Казахстан

ТОО «Астеллас Фарма»

Адрес: 050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 15, БЦ «Нурлы Тау», корпус 4В, офис №19-4В-10

Тел./Факс: +7 727 311 13/88/89/90

Эл. почта: Pharmacovigilance.KZ@astellas.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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