

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Акситиниб, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Акситиниб, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Акситиниб, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Акситиниб, 7 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: акситиниб.

Акситиниб, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1 мг акситиниба

Акситиниб, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 3 мг акситиниба

Акситиниб, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг акситиниба

Акситиниб, 7 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 7 мг акситиниба

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Акситиниб, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На изломе – ядро таблетки белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

Акситиниб, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета. На изломе – ядро таблетки белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

Акситиниб, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На изломе – ядро таблетки белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

Акситиниб, 7 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета. На изломе – ядро таблетки белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Акситиниб должно проводиться под контролем врача с опытом проведения противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 2 раза в сутки с интервалом между приемами приблизительно 12 ч.

Продолжительность терапии

Лечение должно продолжаться до тех пор, пока наблюдается клиническая польза или же до тех пор, пока не проявляется неприемлемая токсичность, которая не может быть купирована сопутствующими лекарственными препаратами или коррекцией дозы.

Пропуск дозы

Если у пациента рвота после приема дозы, или если пациент пропускает прием дозы, не следует принимать дополнительную дозу препарата. Следующая назначенная доза должна приниматься в обычное 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 [СТСАЕ], 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.

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 СУРЗА4/5 следует немедленно вернуться к дозе акситиниба, которая принималась до начала лечения мощным индуктором СУРЗА4/5

(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 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 Акситиниб у пациентов детского и подросткового возраста (< 18 лет) не установлена. Данные 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

Конкретные явления, относящиеся к безопасности, должны выявляться до начала лечения препаратом Акситиниб, а также периодически во время лечения.

Сердечная недостаточность

Отмечались явления сердечной недостаточности (включая сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, сердечно-легочную недостаточность, дисфункцию левого желудочка, пониженную фракцию выброса и правожелудочковую недостаточность) у пациентов с ПКР (почечно-клеточным раком), получавших терапию акситинибом (см. раздел 4.8).

В ходе терапии препаратом Акситиниб следует осуществлять периодический мониторинг признаков и симптомов сердечной недостаточности. Лечение явлений сердечной недостаточности может потребовать временного или постоянного прекращения приема препарата Акситиниб и/или снижения его дозы.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия регистрировалась достаточно часто у пациентов с ПКР, получавших терапию акситинибом (см. раздел 4.8). Среднее время до начала симптомов артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление > 150 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление > 100 мм рт. ст.) обычно находится в пределах первого месяца после начала лечения препаратом Акситиниб, а повышение артериального давления наблюдалось уже через 4 дня после начала приема препарата Акситиниб.

До начала лечения препаратом Акситиниб артериальное давление должно хорошо контролироваться. Пациенты должны наблюдаться на предмет артериальной гипертензии и при необходимости получать стандартную антигипертензивную терапию. В случае устойчивой артериальной гипертензии, несмотря на применение антигипертензивных лекарственных препаратов, доза препарата Акситиниб должна быть уменьшена. Для пациентов, у которых развивается гипертензия тяжелой степени, применение препарата Акситиниб временно прекращается и возобновляется с более низкой дозой, когда у пациента достигается нормальное артериальное давление. Если прием препарата Акситиниб прерывается, пациентов, принимающих антигипертензивные лекарственные препараты, необходимо наблюдать на предмет гипотензии (см. раздел 4.2).

В случае тяжелой или устойчивой артериальной гипертензии и симптомов, указывающих на синдром задней обратимой энцефалопатии, следует рассмотреть проведение диагностической магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Нарушение функции щитовидной железы

При лечении препаратом Акситиниб пациентов с ПКР сообщалось о явлениях гипотиреоза и, в меньшей степени, гипертиреоза (см. раздел 4.8).

Функция щитовидной железы должна проверяться до начала лечения препаратом Акситиниб, а также периодически во время лечения. Лечение гипотиреоза или гипертиреоза должно проводиться в соответствии со стандартной медицинской практикой

для поддержания нормальной функции щитовидной железы.

Артериальные эмболические и тромботические явления

Сообщалось об артериальных эмболических и тромботических явлениях (в том числе о транзиторной ишемической атаке, инфаркте миокарда, нарушении мозгового кровообращения и окклюзии артерии сетчатки) у пациентов с ПКР, получавших терапию акситинибом (см. раздел 4.8).

Препарат Акситиниб следует применять с осторожностью у пациентов с риском таких явлений или с такими явлениями в анамнезе. Препарат Акситиниб не изучался у пациентов, у которых артериальное эмболическое или тромботическое явление случилось в течение предшествовавших 12 месяцев.

Венозные эмболические и тромботические явления

Сообщалось о случаях развития венозной тромбоэмболии (в том числе тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен и окклюзии/тромбоза вен сетчатки) (см. раздел 4.8). Препарат Акситиниб следует применять с осторожностью у пациентов с риском таких явлений или с такими явлениями в анамнезе. Препарат Акситиниб не изучался у пациентов, у которых венозное эмболическое или тромботическое явление случилось в течение предшествовавших 6 месяцев.

Повышение уровня гемоглобина или гематокрита

Повышение уровня гемоглобина или гематокрита, отражающее увеличение массы эритроцитов, может происходить во время лечения препаратом Акситиниб. Увеличение массы эритроцитов может повышать риск эмболических и тромботических явлений.

Уровень гемоглобина или гематокрита должен проверяться до начала лечения препаратом Акситиниб, а также периодически во время лечения. Если уровень гемоглобина или гематокрита становится выше нормы, пациенты должны получать лечение в соответствии со стандартной медицинской практикой для снижения гемоглобина или гематокрита до приемлемого уровня.

Кровотечения

Препарат Акситиниб не должен применяться у пациентов с подтвержденным метастазированием опухоли в головной мозг, которые не получали лечения, или у пациентов с недавним желудочно-кишечным кровотечением. Если любое кровотечение требует медицинского вмешательства, лечение препаратом Акситиниб временно останавливается.

Аневризмы и расслоение артерий

Применение ингибиторов сигнального пути VEGF у пациентов с артериальной гипертензией или без нее может способствовать образованию аневризм и/или расслоению

артерий. До начала лечения препаратом Акситиниб следует оценить риск возникновения подобных осложнений у пациентов с факторами риска, такими как артериальная гипертензия или аневризмы в анамнезе.

Перфорация органов желудочно-кишечного тракта и образование свищей

Сообщалось о явлениях перфорации органов желудочно-кишечного тракта и образования свища у пациентов с ПКР, получающих терапию акситинибом (см. раздел 4.8).

Во время лечения препаратом Акситиниб следует следить за появлением симптомов перфорации органов желудочно-кишечного тракта или образования свища.

Осложнения при заживлении ран

Лечение препаратом Акситиниб должно быть остановлено, по меньшей мере, за 24 часа до запланированной хирургической операции. Решение по возобновлению терапии препаратом Акситиниб после операции должно быть основано на клинической оценке адекватного заживления раны.

Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)

Синдром СОЗЛ является неврологическим расстройством, которое может сопровождаться головной болью, судорожными припадками, сонливостью, спутанностью сознания, слепотой, а также другими неврологическими нарушениями и нарушениями зрения. Может отмечаться гипертензия от легкой до тяжелой степени. Для подтверждения диагноза синдрома СОЗЛ необходимо проведение магнитно-резонансной томографии. У пациентов с признаками или симптомами синдрома СОЗЛ необходимо временно остановить или окончательно прекратить лечение препаратом Акситиниб. Безопасность возобновления терапии препаратом Акситиниб у пациентов, ранее перенесших синдром СОЗЛ, неизвестна (см. раздел 4.8).

Протеинурия

Рекомендуется отслеживание протеинурии до начала лечения препаратом Акситиниб и периодически во время лечения. Для пациентов, у которых развивается протеинурия умеренной или тяжелой степени, доза препарата Акситиниб должна снижаться или лечение препаратом Акситиниб должно временно прекращаться. Следует прекратить применение препарата Акситиниб, если у пациента развивается нефротический синдром (см. раздел 4.2).

Нежелательные реакции, связанные с функцией печени

Наиболее распространенные нежелательные реакции, связанные с функцией печени, включали повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и билирубина в крови. Не наблюдалось одновременное повышение уровней АЛТ (> 3 раз относительно верхней границы нормы (ВГН)) и

билирубина (> 2 раз относительно ВГН) (см. раздел 4.8).

Биохимические показатели функции печени следует определять до начала лечения препаратом Акситиниб, а также периодически во время лечения.

Нарушение функции печени

Системное воздействие препарата Акситиниб было приблизительно в два раза выше у пациентов с нарушением функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) по сравнению с пациентами с нормальной печеночной функцией. При применении препарата Акситиниб у пациентов с нарушением функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуется снижение дозы (см. раздел 4.2).

Препарат Акситиниб не изучался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Препарат не следует применять у таких пациентов.

Влияние пожилого возраста (≥ 65 лет) и расовой принадлежности

В контролируемом клиническом исследовании применения акситиниба для лечения пациентов с ПКР 34 % пациентов, получавших акситиниб, были в возрасте ≥ 65 лет. Большинство пациентов были европейского (77 %) или азиатского происхождения (21 %). Хотя большую чувствительность к развитию нежелательных реакций у некоторых пожилых пациентов и пациентов азиатского происхождения исключить невозможно, в целом, между пациентами в возрасте ≥ 65 лет и более молодыми пациентами, а также между представителями европеоидной расы и других рас значительных различий в безопасности и эффективности акситиниба не наблюдалось.

На основании возраста пациента и расовой принадлежности коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 4.2 и 5.2).

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, общая недостаточность лактазы или мальабсорбция глюкозы и галактозы, принимать этот лекарственный препарат не следует.

Натрий

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

Дети

Безопасность и эффективность акситиниба у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Данные отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2023 № 16728
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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 паклитакселем (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

Женщины с детородным потенциалом

Женщины, способные к деторождению, должны применять эффективный метод контрацепции во время лечения, а также в течение по крайней мере 1 недели после окончания лечения.

Беременность

Данные по применению препарата Акситиниб у беременных женщин отсутствуют. На основании фармакологических свойств препарата Акситиниб, препарат может оказывать вредное воздействие на плод при применении беременной женщиной. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность, включая пороки развития (см. раздел 5.3). Препарат Акситиниб не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения этим лекарственным препаратом.

Лактация

Сведения о проникновении акситиниба в грудное молоко человека отсутствуют. Не исключен риск для новорожденных детей. Препарат Акситиниб 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

Препарат Акситиниб оказывает незначительное 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 ($\geq 20\%$) 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 определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, 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)

Системно-органный класс	Частота	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	Часто	Шум в ушах	3,1	0	0

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции ^a	Все степени ^b %	Степень 3 ^b %	Степень 4 ^b %
слуха и лабиринта					
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
		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
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Перфорация ЖКТ и образование свищей ^{c,k}	1,9	0,9	0,3
		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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции ^a	Все	Степень	Степень
			степени ^b	3 ^b	4 ^b
			%	%	%
	Часто	Сыпь	14,3	0,1	0
		Сухая кожа	10,1	0,1	0
		Зуд	6,0	0	0
		Эритема	3,7	0	0
		Алоpecia	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
		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 аланинаминотрансферазы	6,5	1,2	0
		Повышение активности амилазы	3,4	0,6	0,4
		Повышение активности аспартатаминотрансферазы	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.

^b Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института онкологии (США)

^c См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций»

^d Зарегистрированы сообщения о случаях с летальным исходом (5-я степень).

^e Включая лейкоэнцефалопатию.

^f Включая сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, сердечно-легочную недостаточность, снижение фракции выброса, дисфункцию левого желудочка и правожелудочковую недостаточность.

^g Включая злокачественную артериальную гипертензию, повышение артериального давления, артериальную гипертензию и гипертонический криз.

^h Включая удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, анальное кровотечение, артериальное кровотечение, появление крови в моче, кровотечение в органах центральной нервной системы, кровоизлияние в мозг, удлинение времени свертывания крови, конъюнктивальное кровоизлияние, кровоподтек, геморрагическую диарею, дисфункциональное маточное кровотечение, носовое кровотечение, желудочное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кровоточивость десен, рвоту с примесью крови, примесь крови в каловых массах, гематомезис, гематохезию, снижение гематокрита, гематомы, гематурию, снижение уровня гемоглобина, кровохарканье, кровотечение, кровотечение коронарной артерии, кровотечение мочевыводящих путей, геморроидальное кровотечение, гемостаз, повышенную склонность к образованию синяков, повышение международного нормализованного отношения, кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, мелену, петехии, фарингеальное кровотечение, удлинение протромбинового времени, легочное кровотечение, пурпуру, ректальное кровотечение, снижение количества эритроцитов, почечное кровотечение, кровоизлияние в склеру, гематоцеле мошонки, кровотечение из селезенки, точечные кровоизлияния, субарахноидальное кровоизлияние, кровотечение из языка, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и вагинальное кровотечение.

ⁱ Включая синдром Бадда - Киари, тромбоз глубоких вен, тромбоз яремной вены, тромбоз тазовых вен, легочную эмболию, окклюзию вен сетчатки, тромбоз вен сетчатки, тромбоз подключичной вены, тромбоз вен и тромбоз вен конечностей.

^j Включая острый инфаркт миокарда, эмболию, инфаркт миокарда, окклюзию артерий сетчатки и транзиторную ишемическую атаку.

^k Желудочно-кишечная перфорация и образование свищей включают следующие предпочтительные термины: абсцесс брюшной полости, анальный абсцесс, анальный свищ, свищ, несостоятельность желудочно-кишечного анастомоза, перфорация желудочно-кишечного тракта, перфорация толстой кишки, пищеводно-бронхиальный свищ и перитонит.

^l Протеинурия включает следующие предпочтительные термины: белок в моче, наличие белка в моче и протеинурия.

^m Включая острую почечную недостаточность.

ⁿ Холецистит включает в себя 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

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 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 >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 >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.

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7(800)550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

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 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 протеинтирозинкиназы.

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 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)	Р-значение
Общая популяция ИТТ	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

Конечная точка/исследуемая популяция	акситиниб	сорафениб	ОР (95 % ДИ)	Р-значение
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 ^e (0,79 - 2,75)	НЗ
Предшествующая терапия цитокинами	N = 126	N = 125		
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 (акситиниб/сорафениб); ИТТ — популяция пациентов, которым назначено лечение; НО — не поддается оценке; НЗ — не является статистически значимым; ЧОО — частота объективного ответа; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования заболевания.

^a Время от рандомизации до прогрессирования или смерти по любой причине, в зависимости от того, что произойдет раньше. Дата окончания сбора данных: 03 июня 2011 г.

^b Независимый рентгенологический анализ в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей на терапию (RECIST).

^c Одностороннее р-значение для оценки лечения по лог-ранговому критерию, стратифицированное по функциональному статусу ECOG и предшествующей терапии.

^d Дата закрытия базы данных: 01 ноября 2011 г.

^e Дата окончания сбора данных: 31 августа 2010 г.

^f Отношение рисков для ЧОО. Отношение рисков > 1 указывает на большую вероятность ответа в группе акситиниба; отношение рисков < 1 указывает на большую вероятность ответа в группе сорафениба.

^g Одностороннее р-значение для оценки лечения по критерию Кохрана — Мантеля — Гензеля, стратифицированное по функциональному статусу ECOG и предшествующей терапии.

^h Одностороннее р-значение оценки лечения по лог-ранговому критерию, стратифицированное по функциональному статусу ECOG.

ⁱ Одностороннее р-значение для оценки лечения по критерию Кохрана — Мантеля — Гензеля, стратифицированное по функциональному статусу ECOG.

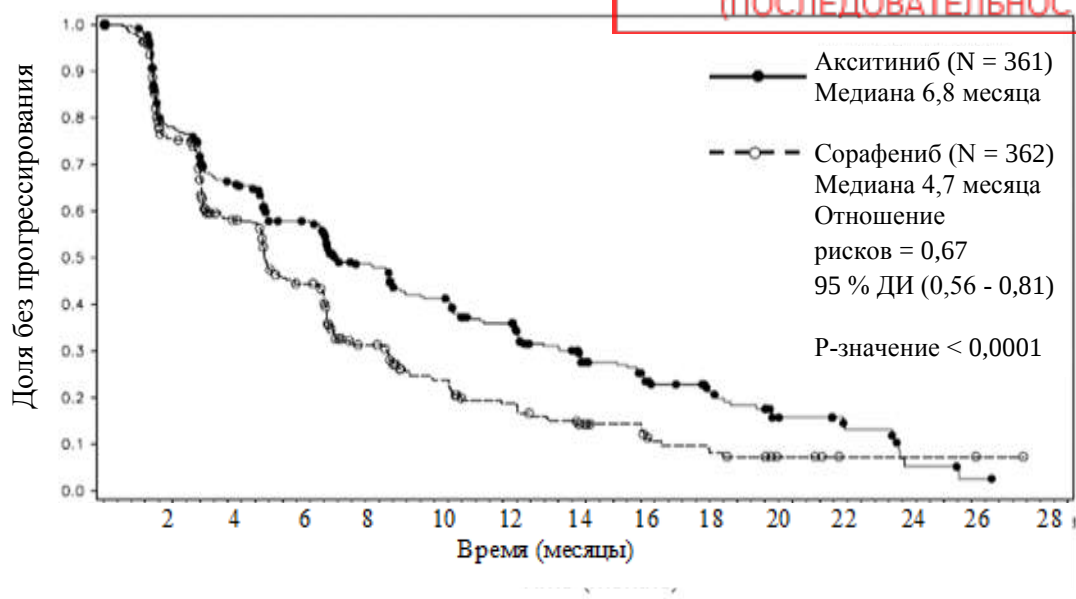


Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования заболевания по результатам независимой оценки для общей популяции

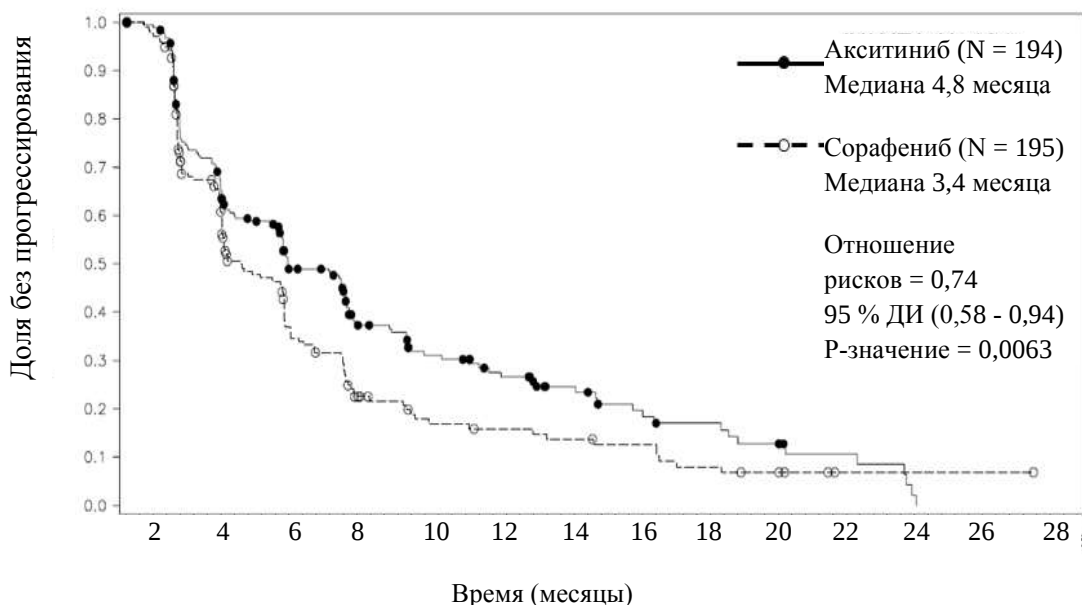


Рисунок 2. Кривая Каплана-Майера выживаемости без прогрессирования заболевания по результатам независимой оценкой в подгруппе предшествующего лечения сунитинибом

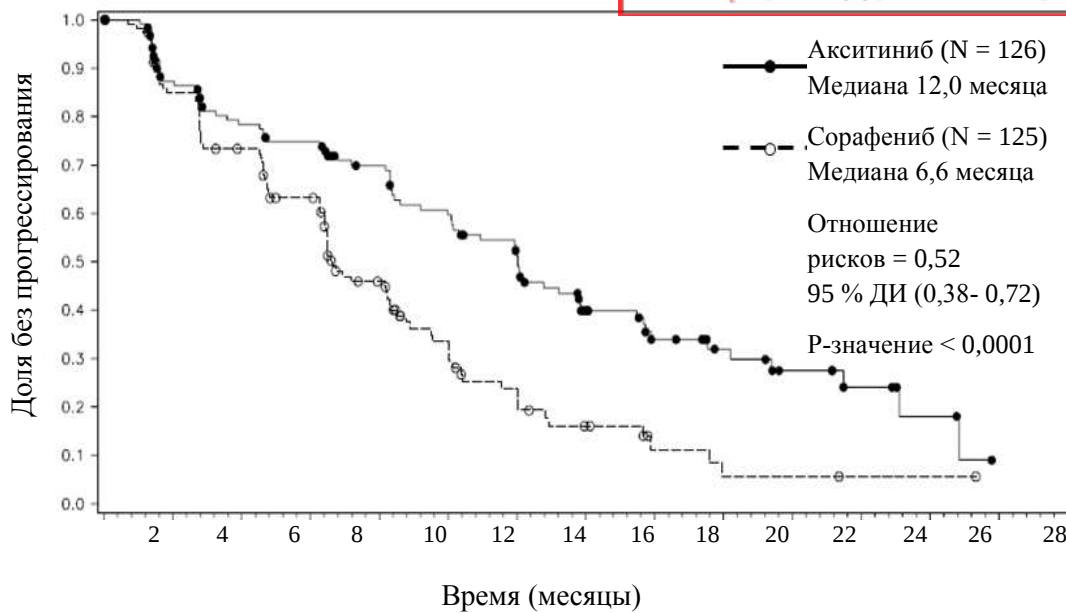


Рисунок 3. Кривая Каплана-Майера выживаемости без прогрессирования заболевания по результатам независимой оценкой в подгруппе предшествующего лечения цитокинами

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

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 $\alpha 1$ -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.

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

Дети

Акситиниб не исследовался у пациентов в возрасте < 18 лет.

Пожилые пациенты, пол и расовая принадлежность

Популяционный фармакокинетический анализ у пациентов с распространенным раком (включая распространенный ПКР) указывает на отсутствие клинически значимого влияния возраста, пола, массы тела, расовой принадлежности, почечной функции, генотипа UGT1A1 или генотипа CYP2C19 на фармакокинетические свойства акситиниба.

Нарушение функции печени

Акситиниб метаболизируется главным образом в печени.

В сравнении с пациентами с нормальной печеночной функцией, у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) системное воздействие после приема однократной дозы акситиниба было сопоставимым, а воздействие у пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) было выше (приблизительно в два раза). Акситиниб не изучался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Препарат не следует применять у таких пациентов.

Нарушение функции почек

Неизмененный акситиниб не выявляется в моче. Акситиниб не изучался у пациентов с нарушением функции почек. 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. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что клиренс акситиниба не изменялся у пациентов с нарушением функции почек, и коррекция дозы акситиниба в таких случаях 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, гематопоетической, репродуктивной, скелетной и стоматологической системам, а уровни дозы, не приводящие к развитию наблюдаемых нежелательных явлений (NOAEL), 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 наблюдаемых нежелательных явлений (NOAEL), 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, которые могли вызвать беспокойство для пациентов детского возраста, у молодых животных не оценивались.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая,

Лактозы моногидрат,

Кроскармеллоза натрия,

Магния стеарат.

Пленочная оболочка содержит:

Акситиниб, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Опадрай II желтый 32K220078 (гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид, триацетин, железа оксид желтый);

Акситиниб, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Опадрай II голубой 32K205003 (гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид, триацетин, алюминиевый лак на основе индигокармина, алюминиевый лак на основе бриллиантового синего);

Акситиниб, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Опадрай II розовый 32K240066 (гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид, триацетин, железа оксид красный);

Акситиниб, 7 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Опадрай II голубой 32K205003 (гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид, триацетин, алюминиевый лак на основе индигокармина, алюминиевый лак на основе бриллиантового синего).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (в банке или в контурной ячейковой упаковке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28 или 56 таблеток в банки из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена низкого давления с кольцом контроля первого вскрытия или без него. На банки наклеивают этикетки. По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) в пачку картонную.

По 7 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой лакированной печатной и фольги алюминиевой, ламинированной поливинилхлоридной и полиамидной пленкой. По 4 или 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток, или по 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) в пачку картонную.

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 установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АксельФарм»

Юридический адрес: 117418, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Черемушки, ул. Цюрупы, д.28. помещ. 1/2.

Тел.: +7 (495) 601 91 35

e-mail: info@axelpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АксельФарм»

Юридический адрес: 117418, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Черемушки, ул. Цюрупы, д.28. помещ. 1/2.

Тел.: +7 (495) 601 91 35

e-mail: info@axelpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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