

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

Акситиниб-АМЕДАРТ, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Акситиниб-АМЕДАРТ, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Акситиниб-АМЕДАРТ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Акситиниб-АМЕДАРТ, 7 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: акситиниб.

Акситиниб-АМЕДАРТ, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 1 мг акситиниба.

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

Акситиниб-АМЕДАРТ, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 3 мг акситиниба.

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

Акситиниб-АМЕДАРТ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг акситиниба.

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

Акситиниб-АМЕДАРТ, 7 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка 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.

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Акситиниб-АМЕДАРТ должно проводиться врачом, имеющим опыт

применения противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

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

Продолжительность терапии

Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения или до развития тяжелой токсичности, не поддающейся коррекции при назначении дополнительной терапии или изменении дозы акситиниба.

Пропуск дозы или развитие рвоты

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

Коррекция дозы

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

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

Для коррекции некоторых нежелательных реакций может потребоваться временная или постоянная отмена препарата и/или снижение дозы акситиниба (см. раздел 4.4). При необходимости допускается снижение дозы акситиниба до 3 мг два раза в сутки и затем еще - до 2 мг два раза в сутки.

Одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4/5

Одновременное применение акситиниба с мощными ингибиторами CYP3A4/5 может приводить к повышению концентрации акситиниба в плазме крови (см. раздел 4.5). Рекомендуется подбор альтернативных препаратов, не ингибирующих изоферменты CYP3A4/5 или ингибирующих их активность в минимальной степени.

Режимы коррекции дозы акситиниба при его применении у пациентов, получающих мощные ингибиторы изоферментов CYP3A4/5, не изучались. В случае необходимости одновременного применения дозу препарата Акситиниб-АМЕДАРТ рекомендуется снизить приблизительно наполовину (например, с начальной дозы 5 мг 2 раза в сутки до 2 мг два раза в сутки). Последующие дозы препарата следует увеличивать или уменьшать в

зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности. Для коррекции некоторых нежелательных реакций на прием препарата может потребоваться временная или постоянная отмена акситиниба (см. раздел 4.4). После отмены мощного ингибитора изофермента CYP3A4/5 (через 3-5 периодов полувыведения данного ингибитора) следует рассмотреть вопрос о возврате к дозе препарата Акситиниб-АМЕДАРТ, которую пациент получал до начала терапии мощным ингибитором изоферментов CYP3A4/5 (см. раздел 4.5).

Одновременное применение с мощными индукторами изоферментов CYP3A4/5

Одновременное применение акситиниба с мощными индукторами CYP3A4/5 может приводить к снижению концентрации акситиниба в плазме крови (см. раздел 4.5). Рекомендуется подбор альтернативных препаратов, не индуцирующих изоферменты CYP3A4/5 или индуцирующих их активность в минимальной степени для комбинирования с акситинибом.

Режимы коррекции дозы акситиниба при его применении у пациентов, получающих мощные индукторы изоферментов CYP3A4/5, также не изучались. В случае необходимости одновременного применения рекомендуется постепенно повышать дозу препарата Акситиниб-АМЕДАРТ при тщательном мониторинге состояния пациента на предмет развития симптомов токсичности. Установлено, что максимальная индукция при применении высоких доз мощных индукторов CYP3A4/5 происходит в течение одной недели лечения индуктором. Для коррекции некоторых нежелательных реакций на прием препарата может потребоваться временная или постоянная отмена препарата и/или снижение дозы акситиниба (см. раздел 4.4). После отмены мощного индуктора изоферментов CYP3A4/5 необходимо немедленно вернуться к дозе препарата Акситиниб-АМЕДАРТ, которую пациент получал до начала комбинированной терапии (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2). Практически отсутствуют данные по лечению акситинибом пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) <15 мл/мин).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) не требуется.

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуется снижение дозы препарата Акситиниб-

АМЕДАРТ приблизительно вдвое. Применение препарата Акситиниб-АМЕДАРТ не изучалось у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью). Препарат Акситиниб-АМЕДАРТ не следует применять у данной категории пациентов (см. разделы 4.4 и 5.2).

Расовая принадлежность

Коррекция дозы в зависимости от расы пациента не требуется.

Пол

Коррекция дозы в зависимости от пола пациента не требуется.

Масса тела

Коррекция дозы в зависимости от массы тела пациента не требуется.

Дети

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

Способ применения

Препарат Акситиниб-АМЕДАРТ применяется для перорального приема. Таблетки следует принимать внутрь, проглатывая целиком, запивая стаканом воды, вне зависимости от приема пищи (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Сердечная недостаточность

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

Симптомы и признаки сердечной недостаточности необходимо контролировать на протяжении всего периода лечения акситинибом. Лечение сердечной недостаточности может потребовать временного или постоянного прекращения приема акситиниба и/или снижения его дозы.

Артериальная гипертензия

В клинических исследованиях применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР очень

часто регистрировались случаи артериальной гипертензии (см. раздел 4.8).

В контролируемом клиническом исследовании медиана времени до развития артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление > 150 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление > 100 мм рт. ст.) находилась в пределах одного месяца от начала терапии акситинибом, а повышение артериального давления наблюдалось уже через 4 дня после начала терапии акситинибом.

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

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

Нарушения функции щитовидной железы

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

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

Артериальная тромбоэмболия

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

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

месяцев, не проводились.

Венозная тромбоэмболия

В клинических исследованиях акситиниба регистрировались случаи развития венозной тромбоэмболии, в том числе тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен и окклюзии/тромбоза вен сетчатки (см. раздел 4.8).

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

Оценка концентрации гемоглобина или гематокрита

На фоне терапии акситинибом может наблюдаться повышение концентрации гемоглобина или гематокрита, что свидетельствует об увеличении массы эритроцитов (см. раздел 4.8). Этот феномен может повышать риск развития тромбоэмболических осложнений.

Рекомендуется проводить мониторинг концентрации гемоглобина или гематокрита перед началом терапии и периодически во время лечения акситинибом. При повышении уровня гемоглобина или гематокрита выше нормы следует провести коррекцию, направленную на снижение гемоглобина или гематокрита до приемлемого уровня в соответствии со стандартной медицинской практикой.

Кровотечения

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

Исследования применения акситиниба у пациентов с признаками метастатического поражения головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующее лечение, а также у пациентов, недавно перенесших желудочно-кишечное кровотечение, не проводились, в связи с чем не следует применять акситиниб у данной категории пациентов. Если кровотечение требует оказания медицинской помощи, следует временно прекратить прием акситиниба.

Аневризма и расслоение артерии

Применение ингибиторов фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) у пациентов с гипертензией или без нее может привести к формированию аневризмы и/или расслоению артерии. До начала терапии препаратом Акситиниб-АМЕДАРТ необходимо тщательно оценить возможные риски у пациентов, имеющих такие факторы риска как гипертензия или наличие аневризмы в анамнезе.

Перфорация желудочно-кишечного тракта и образование свищей

В клинических исследованиях сообщалось о случаях развития перфорации желудочно-кишечного тракта и образования свищей (см. раздел 4.8). На фоне терапии акситинибом

необходимо осуществление периодического мониторинга на предмет клинических проявлений данных состояний.

Осложнения при заживлении ран

Исследований влияния акситиниба на процессы заживления ран не проводилось.

Лечение акситинибом следует прекратить не менее чем за 24 часа до выполнения планового оперативного вмешательства. Решение о возобновлении терапии препаратом в послеоперационном периоде должно основываться на результатах клинической оценки течения раневого процесса.

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)

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

СОЗЛ представляет собой неврологическое нарушение, которое может проявляться головной болью, судорогами, вялостью, спутанностью сознания, слепотой и другими зрительными и неврологическими расстройствами. При этом возможно повышение артериального давления от легкой до тяжелой степени тяжести. Для подтверждения диагноза СОЗЛ необходимо проведение МРТ головного мозга. Следует временно или полностью прекратить применение препарата у пациентов с клиническими проявлениями СОЗЛ. Безопасность возобновления терапии акситинибом у пациентов с СОЗЛ в анамнезе неизвестна.

Протеинурия

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

Рекомендуется обследование на наличие протеинурии до начала терапии акситинибом и периодически на фоне лечения. При развитии протеинурии средней или тяжелой степени выраженности необходимо снижение дозы или временная отмена препарата (см. раздел 4.2).

Прием акситиниба следует прекратить, если у пациента наблюдается развитие нефротического синдрома.

Повышение активности «печеночных» ферментов

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

В клиническом исследовании по подбору дозы у 1 пациента, получавшего акситиниб в

начальной дозе 20 мг дважды в сутки (в дозе, в 4 раза превышающей рекомендуемую начальную дозу), отмечалось одновременное повышение активности АЛТ (в 12 раз > ВГН) и уровня билирубина (в 2,3 раза > ВГН), расцененное как проявление лекарственной гепатотоксичности.

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

Нарушение функции печени

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

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

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет) и расовая принадлежность

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

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

Содержание лактозы

Препарат Акситиниб-АМЕДАРТ дозировкой 1 мг содержит 32,0 мг лактозы моногидрата в одной таблетке, дозировкой 3 мг содержит 33,6 мг лактозы моногидрата в одной таблетке, дозировкой 5 мг содержит 56,0 мг лактозы моногидрата в одной таблетке, дозировкой 7 мг содержит 78,4 мг лактозы моногидрата в одной таблетке.

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

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 изоферментов CYP3A4/5

Применение кетоконазола (мощного ингибитора CYP3A4/5) в дозе 400 мг один раз в сутки в течение 7 дней у здоровых добровольцев приводило к увеличению среднего значения площади под кривой «концентрация - время» (AUC) и 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 изоферментов 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 при одновременном применении акситиниба и мощных ингибиторов изоферментов CYP1A2 и CYP2C19, так как при этом концентрация акситиниба в плазме крови может повышаться.

Индукторы изоферментов CYP3A4/5

Применение рифампицина (мощного индуктора CYP3A4/5) в дозе 600 мг один 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 паклитакселом (являющимся субстратом CYP2C8) не приводил к повышению концентрации паклитаксела в плазме крови у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями, что свидетельствует об отсутствии клинически значимого ингибирования CYP2C8.

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

Исследования с Р-гликопротеином *in vitro*

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

Индукция изофермента CYP1A2 во время курения

Изофермент CYP1A2 поддерживает меньшую часть (< 10 %) путей метаболизма акситиниба. Влияние индукции изофермента CYP1A2, вызванной курением, на фармакокинетику акситиниба полностью не изучено. Следует учитывать возможность снижения концентрации акситиниба в плазме крови при применении акситиниба у курильщиков.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии акситинибом, а также в течение 1 недели после ее завершения.

Беременность

Данные по применению акситиниба у беременных женщин отсутствуют. Учитывая фармакологические свойства акситиниба, препарат может оказывать повреждающее воздействие на плод при применении беременной женщиной. Исследования на животных показали наличие у препарата репродуктивной токсичности, в том числе способности вызывать пороки развития плода. Препарат Акситиниб-АМЕДАРТ не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения данным лекарственным средством.

Лактация

Исследований влияния акситиниба на продукцию грудного молока у женщин, его способности проникать в грудное молоко или оказывать негативное влияние на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не проводилось. Нельзя исключать риск для грудного ребенка. Препарат Акситиниб-АМЕДАРТ не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Согласно результатам доклинических исследований, акситиниб способен нарушать репродуктивную функцию и фертильность у человека.

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

Препарат Акситиниб-АМЕДАРТ может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует предупредить о возможности развития некоторых нежелательных реакций, 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 желудочно-кишечного тракта и образование свищей, осложнения при заживлении ран, СОЗЛ, протеинурия и повышение активности печеночных ферментов.

Наиболее частыми (> 20 %) нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии акситинибом, являлись диарея, повышение артериального давления, 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 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 $< 1/1\,000$), 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.

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

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

Класс систем органов	Категории частоты	Нежелательные реакции ^a	Все степени ^b %	Степень 3 ^b %	Степень 4 ^b %
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия	6,3	1,2	0,4
		Тромбоцитопения	1,6	0,1	0
		Полицитемия ^c	1,5	0,1	0
	Нечасто	Нейтропения	0,3	0,1	0
		Лейкопения	0,4	0	0
Эндокринные нарушения	Очень часто	Гипотиреоз ^c	24,6	0,3	0
	Часто	Гипертиреоз ^c	1,6	0,1	0,1
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита	39,0	3,6	0,3
	Часто	Дегидратация	6,7	3,1	0,3
		Гиперкалиемия	2,7	1,2	0,1
		Гиперкальциемия	2,2	0,1	0,3
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль	16,2	0,7	0
	Очень часто	Дисгевзия	11,5	0	0
	Часто	Головокружение	9,1	0,6	0
	Нечасто	Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии ^e	0,3	0,1	0
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	Шум в ушах	3,1	0	0
Нарушения со стороны сердца	Часто	Сердечная недостаточность ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7

Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Артериальная гипертензия ^g	51,2	22,0	1,0
		Кровотечение ^{c,h}	25,7	3,0	1,0
	Часто	Явления венозной тромбоземболии ^{c,d,j}	2,8	0,9	1,2
		Явления артериальной тромбоземболии ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
	Частота неизвестна	Аневризма и расслоение артерий ^d	-	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Диспноэ ^d	17,1	3,6	0,6
		Кашель	20,4	0,6	0
		Дисфония	32,7	0	0,1
	Часто	Боль в ротоглотке	7,4	0	0
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея	55,4	10,1	0,1
		Рвота	23,7	2,7	0,1
		Тошнота	33,0	2,2	0,1
		Боль в животе	14,7	2,5	0,3
		Запор	20,2	1,0	0
		Стоматит	15,5	1,8	0
		Диспепсия	11,2	0,1	0
	Часто	Боль в верхней части живота	9,4	0,9	0
		Метеоризм	4,5	0	0
		Геморрой	3,3	0	0
		Глоссодиния	2,8	0	0
		Перфорация желудочно-кишечного тракта и образование свищей ^{c,k}	1,9	0,9	0,3
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Гипербилирубинемия	1,3	0,1	0,1
		Холецистит ⁿ	1,0	0,6	0,1
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ладонно-подошвенный синдром)	32,1	7,6	0
		Сыпь	14,3	0,1	0
		Сухая кожа	10,1	0,1	0
	Часто	Зуд	6,0	0	0
		Эритема	3,7	0	0
		Алопеция	5,7	0	0
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия	17,7	1,9	0,3
		Боль в конечности	14,1	1,0	0,3
	Часто	Миалгия	8,2	0,6	0,1

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень часто	Протеинурия ¹	21,1	4,8	0,1
	Часто	Почечная недостаточность ^m	1,6	0,9	0,1
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Повышенная утомляемость	45,1	10,6	0,3
		Астения ^d	13,8	2,8	0,3
		Воспаление слизистой оболочки	13,7	1,0	0
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Снижение веса	32,7	4,9	0
	Часто	Повышение активности липазы	3,7	0,7	0,7
		Повышение активности 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 нежелательных явлений Национального института злокачественных новообразований (США), версия 3.0.

^c См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

^d Зарегистрированы случаи с летальным исходом (5-я степень).

^e Включая лейкоэнцефалопатию.

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

^g Включая злокачественную артериальную гипертензию, повышенное артериальное давление, артериальную гипертензию и гипертонический криз

^h Включая удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, анальное кровотечение, артериальное кровотечение, наличие крови в моче, кровоизлияние в центральную нервную систему, кровоизлияние в головной мозг, удлинение времени свертывания, конъюнктивальное кровоизлияние, ушиб, геморрагическую диарею, дисфункциональное маточное кровотечение, носовое кровотечение, желудочное кровотечение, кровотечение из ЖКТ, гингивальное кровотечение, гематемезис, гематоктезию, снижение гематокрита, гематому, гематурию, снижение гемоглобина, кровохарканье, кровотечение, кровотечение из коронарной артерии, кровотечение из мочевыводящих путей, геморроидальное кровотечение, гемостаз, повышенную склонность к образованию синяков, повышенное международное нормализованное отношение, кровотечение из нижних отделов ЖКТ, мелену, петехии, кровотечение из глотки, удлинение протромбинового времени, легочное кровотечение, пурпуру, ректальное кровотечение, снижение количества эритроцитов, почечное кровотечение, кровоизлияние в склеры, гематоцеле, гематому селезенки, подногтевые кровоизлияния, субарахноидальное кровоизлияние, кровоизлияние в язык, кровотечение из верхних отделов ЖКТ и вагинальное кровотечение.

ⁱ Включая синдром Бадда-Киари, тромбоз глубоких вен, тромбоз яремной вены, тромбоз тазовых вен, тромбоэмболию легочной артерии, окклюзию вен сетчатки, тромбоз вен сетчатки, тромбоз подключичной вены, тромбоз вен, тромбоз вен конечностей.

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

^k Термин перфорация ЖКТ и образование свищей включает в себя следующие предпочтительные термины: абсцесс брюшной полости, анальный абсцесс, анальный свищ, свищ, несостоятельность желудочно-кишечного анастомоза, перфорация ЖКТ, перфорация толстого кишечника, эзофагобронхиальный свищ и

перитонит.

¹ Термин протеинурия включает в себя следующие предпочтительные термины: белок в моче, наличие белка в моче и протеинурия.

^m Включая острую почечную недостаточность.

ⁿ Термин холецистит включает в себя следующие виды: острый холецистит, холецистит, инфекционный холецистит.

Описание отдельных нежелательных реакций

Сердечная недостаточность (см. раздел 4.4)

В контролируемом клиническом исследовании применения акситиниба ($n = 359$) в лечении пациентов с ПКР явления сердечной недостаточности (включая сердечную недостаточность (0,6 %), сердечно-легочную недостаточность (0,6 %), дисфункцию левого желудочка (0,3 %) и недостаточность правого желудочка (0,3 %)) регистрировались у 1,7 % пациентов, получавших акситиниб. Сердечная недостаточность 4 степени отмечалась у 0,6 % пациентов, принимавших акситиниб. Фатальная сердечная недостаточность 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 фатальная сердечная недостаточность - 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, получавших 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 тромбозмболические осложнения 3/4 степени отмечались у 3,1 % пациентов, получавших акситиниб. Фатальная тромбозмболия легочной артерии была зарегистрирована у одного пациента (0,3 %), принимавшего акситиниб.

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

Артериальная тромбозмболия (см. раздел 4.4)

В контролируемом клиническом исследовании применения акситиниба в лечении пациентов с ПКР нежелательные реакции в виде артериальной тромбозмболии 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 тромбозмболии 3/4 степени наблюдались у 3,3 % пациентов, получавших акситиниб. Был зарегистрирован один фатальный острый инфаркт миокарда и одно фатальное острое нарушение мозгового кровообращения (0,3 %). В исследованиях монотерапии акситинибом (n = 850) нежелательные реакции в виде артериальной тромбозмболии (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 тромбозмболии наблюдалось у 2,8 % пациентов, получавших акситиниб. Явления артериальной тромбозмболии 3 степени были зарегистрированы у 1,2 % пациентов, а явления артериальной тромбозмболии 4 степени - у 1,3 % пациентов. Летальный исход при артериальной тромбозмболии отмечался у 0,3 % пациентов, получавших акситиниб.

Полицитемия (см. раздел 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В контролируемом клиническом исследовании применения акситиниба в терапии пациентов с ПКР один пациент непреднамеренно принимал препарат в дозе 20 мг два 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 Акситиниб-АМЕДАРТ в начальной дозе 10 мг два раза в сутки или 20 мг два раза в сутки, наблюдалось развитие нежелательных реакций, которые включали артериальную гипертензию, ассоциированное с ней развитие судорог и фатальное кровохарканье.

Лечение

Специфического лечения передозировки акситинибом не существует. При подозрении на передозировку следует приостановить терапию акситинибом и провести необходимое поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR)

Код АТХ: L01EK01

Механизм действия

Акситиниб представляет собой мощный и селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3, участвующих в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных новообразований. Было показано, что акситиниб

обеспечивает мощное ингибирование VEGF-опосредованной пролиферации и выживаемости клеток эндотелия. Акситиниб ингибирует фосфорилирование VEGFR-2 в сосудах ксенотрансплантатов злокачественных новообразований, экспрессирующих рецепторы-мишени *in vivo* и обеспечивает замедление опухолевого роста, регрессию опухоли и ингибирование метастазирования многих экспериментальных моделей 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 химиотерапии (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 системной химиотерапии сунитинибом, 251 пациенту (34,7 %) - 1 линия системной химиотерапии 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 темсиролимуsom и предшествующей терапией бевацизумабом) были слишком малы для демонстрации надежных результатов. Статистически значимой разницы между группами по ОВ в общей популяции пациентов и в подгруппах в зависимости от предшествующей терапии выявлено не было.

Таблица 2. Результаты исследования эффективности

Конечная точка/ исследуемая популяция	Акситиниб	Сорафениб	ОР (95% ДИ)	Значение p
Общая популяция ИТТ	N = 361	N = 362		
Медиана ВВП ^{a, b} в месяцах (95 % ДИ)	6,8 (6,4; 8,3)	4,7 (4,6; 6,3)	0,67 (0,56; 0,81)	< 0,0001 ^c
Медиана ОВ ^d в месяцах (95 % ДИ)	20,1 (16,7; 23,4)	19,2(17,5; 22,3)	0,97 (0,80; 1,17)	НЗ
ЧОО ^{b,e} , % (95 % ДИ)	19,4(15,4; 23,9)	9,4 (6,6; 12,9)	2,06 ^f (1,41; 2,80)	0,0001 ^g
Предшествующая терапия сунитинибом	N = 194	N = 195		
Медиана ВВП ^{a,b} в месяцах (95 % ДИ)		3,4 (2,8; 4,7)	0,74 (0,58; 0,94)	0,0063 ^h
Медиана ОВ ^d в месяцах (95 % ДИ)	4,8(4,5; 6,5)	16,5 (13,7; 19,2)	1,00 (0,78; 1,27)	НЗ
ЧОО ^{b,e} , % (95 % ДИ)	15,2(12,8; 18,3)	7,7 (4,4; 12,4)	1,48 ^f (0,79; 2,75)	НЗ
Предшествующая терапия цитокинами	N = 126	N = 125		
Медиана ВВП ^{a,b} в месяцах (95 % ДИ)	12,0(10,1; 13,9)	6,6 (6,4; 8,3)	0,52 (0,38; 0,72)	<0,0001 ^h
Медиана ОВ ^d в месяцах (95 % ДИ)	29,4 (24,5; НО)	27,8(23,1; 34,5)	0,81 (0,56; 1,19)	НЗ
ЧОО ^{b,e} , % (95 % ДИ)	32,5 (24,5; 41,5)	13,6(8,1; 20,9)	2,39 ^f (1,43-3,99)	0,0002 ⁱ

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

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

^b По независимой радиологической оценке в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (REC1ST).

^c Одностороннее значение p для оценки лечения по логранговому критерию, стратифицированному по функциональному статусу ECOG и предшествующей терапии.

^d Дата окончания сбора данных: 01 ноября 2011 г.

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

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

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

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

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

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

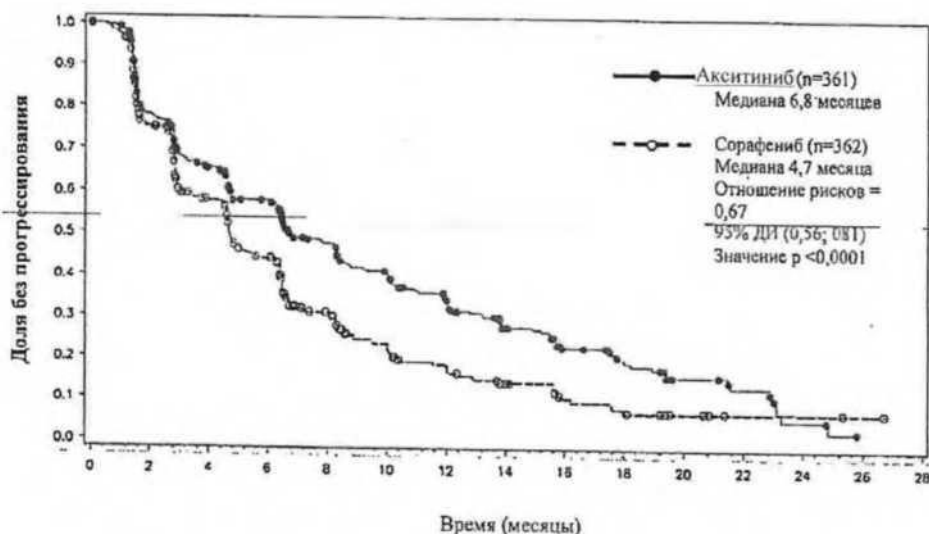


Рисунок 2. Кривая Каплана-Майера выживаемости без прогрессирования заболевания по результатам независимой оценки в подгруппе предшествующего лечения сунитинибом.

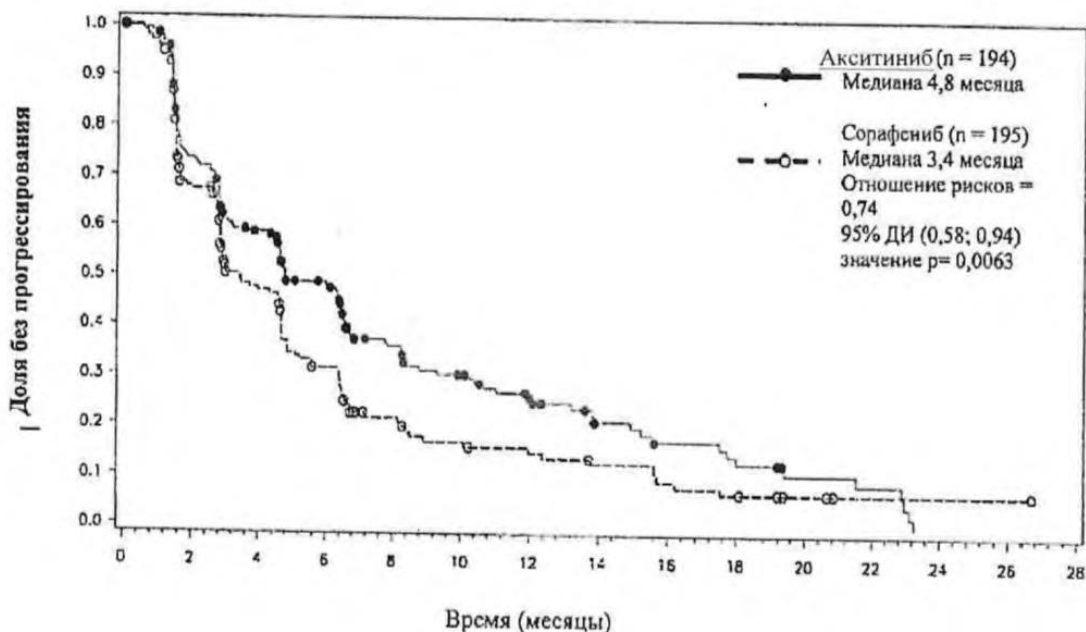
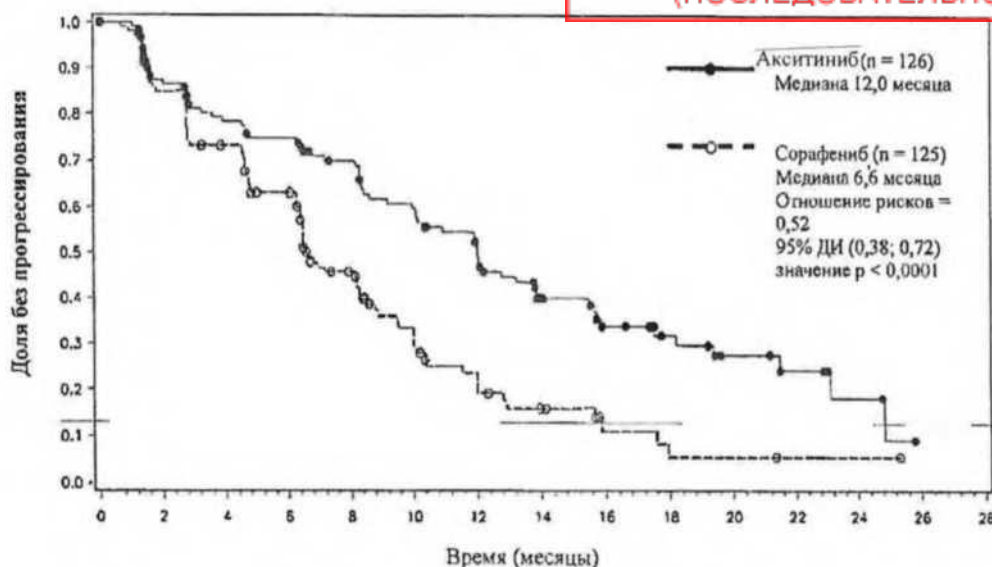


Рисунок 3. Кривая Каплана-Майера выживаемости без прогрессирования заболевания по результатам независимой оценки в подгруппе предшествующего лечения цитокинами.



5.2. Фармакокинетические свойства

После перорального приема таблеток акситиниба абсолютная биодоступность в среднем составляет 58 % (по сравнению с биодоступностью после внутривенного введения препарата). Период полу выведения акситиниба из плазмы крови варьирует в диапазоне от 2,5 до 6,1 часов. Прием акситиниба в дозе 5 мг два 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

Максимальная концентрация акситиниба в плазме крови ($C_{\max}$) обычно достигается через 4 ч. После перорального приема с медианой времени достижения максимальной концентрации в плазме крови ($TC_{\max}$) варьирует от 2,5 до 4,1 ч.

Прием акситиниба вместе с пищей с умеренным содержанием жиров приводит к снижению значений экспозиции на 10 % по сравнению с приемом натощак. Прием акситиниба вместе с высококалорийной пищей приводит к увеличению значений экспозиции на 19 % по сравнению с приемом натощак. Таким образом, акситиниб может приниматься вне зависимости от приема пищи (см. раздел 4.2).

Распределение

Средние значения $C_{\max}$ и AUC возрастают пропорционально повышению дозы акситиниба в диапазоне доз от 5 мг до 10 мг.

Связывание акситиниба *in vitro* с белками плазмы крови человека составляет > 99 % (преимущественно с альбумином, в умеренной степени с $\alpha 1$ -кислотным гликопротеином). При приеме акситиниба в дозе 5 мг два раза в сутки после приема пищи геометрическое среднее

Стах и суточное значение AUC у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком составляли 27,8 нг/мл и 265 нг ч/мл соответственно. Среднее геометрическое значение клиренса при пероральном приеме акситиниба и кажущийся объем распределения составляли 38 л/ч и 160 л соответственно.

Биотрансформация

Акситиниб метаболизируется главным образом в печени с участием изоферментов CYP3A4/5 и в меньшей степени - изоферментов CYP1A2, CYP2C19 и UGT1A1. В плазме крови на долю N-глюкуронида приходилась наибольшая доля циркулирующей радиоактивности (50 %), на долю неизмененного акситиниба и его сульфоксидного метаболита приходилось приблизительно 20 % циркулирующей радиоактивности.

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

Элиминация

Период полувыведения акситиниба из плазмы крови варьирует от 2,5 до 6,1 ч. Прием акситиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки приводит к менее чем двукратному кумулированию акситиниба по сравнению с однократным приемом. Ввиду короткого периода полувыведения акситиниба равновесное состояние, как ожидается, достигается в течение 2-3 дней после начала терапии.

После перорального приема меченого радиоактивным изотопом акситиниба в дозе 5 мг 30-60 % введенной дозы радиоактивности обнаруживалось в фекалиях и 23 % - в моче. На долю неизмененного акситиниба приходилось 12 % введенной дозы, и он являлся основным компонентом, обнаруживавшимся в фекалиях, но не обнаруживался в моче. В моче большая доля радиоактивности приходилась на карбоновую кислоту - производное акситиниба и его сульфоксидный метаболит.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Применение акситиниба у пациентов с нарушением функции почек не исследовалось. На основании фармакокинетического популяционного анализа не было отмечено значительных отличий клиренса акситиниба у пациентов с имеющимся нарушением функции почек средней и тяжелой степени тяжести ($15 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 89 \text{ мл/мин}$).

Печеночная недостаточность

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что акситиниб метаболизируется преимущественно в печени. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени значения системной экспозиции акситиниба у пациентов с нарушением функции печени легкой

степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) были идентичны, а у пациентов с нарушением функции печени средней степени выраженности (класс В по классификации Чайлд-Пью) - выше. Применение акситиниба у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не исследовалось.

Пол, раса и возраст

Было показано отсутствие клинически значимого влияния возраста, пола, массы тела, расы, функции почек, генотипов UGT1A1 или CYP2C19 на параметры фармакокинетики акситиниба.

Дети

Исследования акситиниба у пациентов в возрасте младше 18 лет не проводились.

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, гематопозитической, репродуктивной, скелетной и зубной 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 NOEL, в 69 раз превышал ожидаемый уровень воздействия у человека. Результаты по генотоксичности не считаются клинически значимыми при уровнях воздействия, наблюдавшихся в исследованиях у людей.

Репродуктивная токсичность

Выявленные изменения, связанные с воздействием акситиниба на яички и придатки яичек, включали уменьшение массы органа, атрофию или дегенерацию, уменьшение количества клеток зародышевой линии, гипоспермию или аномальные формы сперматозоидов, а также уменьшение плотности и количества спермы. Эти изменения наблюдались у мышей при уровнях воздействия приблизительно в 12 раз выше ожидаемого воздействия у человека, а у собак - при уровнях воздействия ниже ожидаемого воздействия у человека. У самцов мышей отсутствовал эффект на спаривание или фертильность при уровнях воздействия

приблизительно в 57 раз выше ожидаемого воздействия у человека. Выявленные изменения у самок мышей включали признаки замедленного полового созревания, уменьшение количества или отсутствие желтых тел, уменьшенную массу матки, а также атрофию матки при уровнях воздействия, приблизительно эквивалентных воздействию, ожидаемому у человека. У самок мышей наблюдалось снижение фертильности и жизнеспособности эмбрионов при всех исследованных дозах, при этом уровень воздействия самой низкой дозы приблизительно в 10 раз превышал ожидаемое воздействие у человека.

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

Результаты исследования токсичности у неполовозрелых животных

У мышей и собак наблюдалась обратимая дисплазия хрящевой пластины при введении акситиниба в течение минимум 1 месяца и при уровнях воздействия приблизительно в 6 раз выше ожидаемого воздействия у человека. У мышей под действием препарата в течение более 1 месяца наблюдался частично обратимый кариес зубов при уровнях воздействия, сопоставимых с ожидаемым воздействием у человека. Другие проявления токсичности, представляющие опасность для пациентов детского возраста, у молодых животных не оценивались.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай® АМВ II белый 88A180040

Поливиниловый спирт (E1203)

Тальк (E553b)

Титана диоксид (E171)

Глицерина монокаприлокапрат (тип 1)

Натрия лаурилсульфат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (банка или банка в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28 или 56 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой из полипропилена или полиэтилена высокой плотности с осушителем, с защитой от детей, с контролем первого вскрытия.

На каждую банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или самоклеящуюся этикетку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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