

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АКСИТИНІБ-ВІСТА
(AXITINIB-VISTA)

Склад:

діюча речовина: акситиніб;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 1 мг або 5 мг акситинібу;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна (тип 101); натрію кроскармелоза; целюлоза мікрокристалічна (тип 102); натрію кроскармелоза; магнію стеарат;

оболонка таблетки: гіпромелоза; лактоза, моногідрат; титану діоксид (Е 171); заліза оксид червоний (Е172); триацетин.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 1 мг — круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, червоного кольору, з тисненням «A7TI» з одного боку та «1» з іншого;

таблетки 5 мг — овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, червоного кольору, з тисненням «A7TI» з одного боку та «5» з іншого.

Фармакотерапевтична група. Протипухлинні та імуномодулюючі засоби. Протипухлинні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Інгібітори тирозинкінази рецептора судинного ендотеліального фактора росту. Акситиніб. Код АТХ L01EK01.

Фармакологічні властивості

Механізм дії

Акситиніб є потужним і селективним інгібітором тирозинкінази рецепторів фактора росту ендотелію судин (СЕФР-1, СЕФР-2 та СЕФР-3). Ці рецептори беруть участь у патологічному ангіогенезі, зростанні пухлини та прогресуванні злоякісних новоутворень. У дослідженнях *in vitro* та на моделях мишей акситиніб забезпечував потужне пригнічення проліферації, опосередкованої СЕФР, та виживання клітин ендотелію. На моделях ксенотрансплантатів пухлин мишей було показано, що акситиніб пригнічує ріст пухлин та фосфорилювання СЕФР-2.

Для оцінки впливу разової пероральної дози акситинібу (5 мг) на інтервал QTc у разі застосування з 400 мг кетоконазолу та як монотерапії було проведено рандомізоване сліпе перехресне дослідження з двома періодами, у якому брали участь 35 здорових добровольців. Протягом перших 3 годин після прийому акситинібу не спостерігали помітних змін середньої тривалості інтервалу QTc (тобто понад 20 мс) порівняно з групою плацебо. Водночас не можна виключити ймовірність незначного подовження середньої тривалості інтервалу QTc (тобто менше ніж на 10 мс).

Фармакокінетика

У ході популяційного аналізу фармакокінетики було об'єднано дані 17 досліджень, у яких брали участь здорові добровольці та онкологічні хворі. Залежність концентрації акситинібу від часу характеризується двокамерною моделлю розподілу з першочерговим поглинанням та латентним періодом.

Абсорбція та розподіл

Пікові концентрації акситинібу в плазмі крові зазвичай досягаються протягом 4 годин після перорального прийому акситинібу (5 мг) із середнім значенням часу досягнення максимальної концентрації (T_{max}) в межах від 2,5 до 4,1 години. Враховуючи короткий період напіввиведення акситинібу, досягнення стану рівноваги очікується через 2–3 дні

після прийому початкової дози акситинібу. Застосування акситинібу в дозі 5 мг двічі на добу призвело до збільшення накопичення препарату в 1,4 раза порівняно з прийомом разової дози. Фармакокінетика акситинібу в рівноважному стані є майже лінійною в межах діапазону доз від 1 до 20 мг. Після перорального прийому акситинібу середня абсолютна біодоступність становить 58 % порівняно з внутрішньовенним введенням.

Застосування акситинібу з помірно збагаченою жирами їжею призвело до зниження експозиції на 10 % порівняно з такою при прийомі препарату натще зранку. Внаслідок прийому зі збагаченою жирами висококалорійною їжею AUC препарату зростала на 19 % порівняно з такою при прийомі препарату натще зранку. Акситиніб можна приймати незалежно від прийому їжі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Зв'язування акситинібу з білками плазми крові людини *in vitro* (переважно з альбумінами та меншою мірою з α_1 -кислотними глікопротеїнами) становить > 99 %.

У пацієнтів з поширеною нирковоклітинною карциномою (n = 20), які приймали препарат у дозі 5 мг двічі на добу після їди, середнє геометричне C_{max} та AUC_{0-24} дорівнювало 27,8 нг/мл (79 %) та 265 нг·год/мл (77 %) відповідно. Кліренс при пероральному прийомі та уявний об'єм розподілу становили 38 л/год (КВ [коефіцієнт варіації] 80 %) і 160 л (КВ 105 %) відповідно.

Біотрансформація та елімінація

Період напіввиведення акситинібу з плазми крові коливається від 2,5 до 6,1 години.

Акситиніб метаболізується головним чином у печінці CYP3A4/5, меншою мірою участь у метаболізмі акситинібу беруть CYP1A2, CYP2C19 та UGT1A1. Після перорального прийому 5 мг радіоактивно міченої дози акситинібу приблизно 41 % радіоактивності виводиться з фекаліями та 23 % — з сечею. Незмінений акситиніб, що становив 12 % прийнятої дози, був основним компонентом, виявленим у фекаліях. У сечі незмінений акситиніб не виявлено. Більша частина радіоактивності у сечі зумовлена наявністю карбоксильного та сульфоксидного метаболітів діючої речовини. Основним радіоактивним компонентом плазми є N-глюкуроновий метаболіт, який спричиняє 50 % циркулюючої радіоактивності плазми. Незмінений акситиніб та сульфоксидний метаболіт спричиняють приблизно по 20 % циркулюючої у плазмі радіоактивності.

Спорідненість сульфоксидного та N-глюкуронового метаболітів *in vitro* з рецепторами СЕФР-2 приблизно у ≥ 400 разів нижча за спорідненість акситинібу.

Вплив інших препаратів на акситиніб

Метаболізм акситинібу відбувається у першу чергу в печінці під дією ферменту CYP3A4/5. Крім того, розчинність акситинібу у воді залежить від рН: з підвищенням рН розчинність знижується. Вплив потужного інгібітора CYP3A4/5, потужного індуктора CYP3A4/5 та антациду на фармакокінетику акситинібу відображено в таблиці 1 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблиця 1

Вплив на фармакокінетику акситинібу лікарських препаратів, які застосовують одночасно з ним, та порушення функцій печінки

Характеристика популяції	ФК	Діапазон змін та 90 % ДІ	Рекомендації																												
Потужний інгібітор CYP3A4/5: кетоконазол 400 мг 1 раз/добу протягом 7 днів	C _{max} AUC	<table border="1"><caption>Estimated data from the forest plot</caption><thead><tr><th>Interaction</th><th>Parameter</th><th>Ratio (approx.)</th><th>90% CI (approx.)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Potent CYP3A4/5 inhibitor</td><td>C_{max}, AUC</td><td>1.5, 1.8</td><td>1.2 - 2.0</td></tr><tr><td>Potent CYP3A4/5 inducer</td><td>C_{max}, AUC</td><td>0.25, 0.35</td><td>0.15 - 0.5</td></tr><tr><td>Antacid</td><td>C_{max}, AUC</td><td>0.7, 0.8</td><td>0.4 - 1.2</td></tr><tr><td>Mild/moderate renal impairment</td><td>C_{max}, AUC</td><td>0.8, 1.2</td><td>0.5 - 1.8</td></tr><tr><td>Moderate/severe renal impairment</td><td>C_{max}, AUC</td><td>1.5</td><td>1.0 - 2.5</td></tr><tr><td>Severe renal impairment</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr></tbody></table>	Interaction	Parameter	Ratio (approx.)	90% CI (approx.)	Potent CYP3A4/5 inhibitor	C _{max} , AUC	1.5, 1.8	1.2 - 2.0	Potent CYP3A4/5 inducer	C _{max} , AUC	0.25, 0.35	0.15 - 0.5	Antacid	C _{max} , AUC	0.7, 0.8	0.4 - 1.2	Mild/moderate renal impairment	C _{max} , AUC	0.8, 1.2	0.5 - 1.8	Moderate/severe renal impairment	C _{max} , AUC	1.5	1.0 - 2.5	Severe renal impairment	-	-	-	Знизити дозу акситинібу*
Interaction	Parameter		Ratio (approx.)	90% CI (approx.)																											
Potent CYP3A4/5 inhibitor	C _{max} , AUC		1.5, 1.8	1.2 - 2.0																											
Potent CYP3A4/5 inducer	C _{max} , AUC		0.25, 0.35	0.15 - 0.5																											
Antacid	C _{max} , AUC		0.7, 0.8	0.4 - 1.2																											
Mild/moderate renal impairment	C _{max} , AUC		0.8, 1.2	0.5 - 1.8																											
Moderate/severe renal impairment	C _{max} , AUC		1.5	1.0 - 2.5																											
Severe renal impairment	-	-	-																												
Потужний індуктор CYP3A4/5: рифампін 600 мг 1 раз/добу протягом 9 днів	C _{max} AUC	Уникати призначення																													
Антацид: рабепразол 20 мг 1 раз/добу протягом 5 днів	C _{max} AUC	Корекція дози не потрібна																													
Порушення функцій печінки																															
Легке/норма	C _{max} AUC	Корекція дози не потрібна																													
Помірне/норма	C _{max} AUC	Знизити дозу акситинібу*																													
Тяжке/норма		Досвід відсутній																													

AUC — площа під кривою залежності концентрації препарату від часу.

C_{max} — максимальна концентрація.

*Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

ФК — фармакокінетика.

ДІ — довірчий інтервал.

Особливі групи пацієнтів

Популяційний фармакокінетичний аналіз показує відсутність клінічно важливого впливу віку, статі, маси тіла, раси, площі поверхні тіла, генотипу UGT1A1 або генотипу CYP2C19 на кліренс акситинібу.

Порушення функції печінки. Вплив порушення функції печінки на фармакокінетику акситинібу відображено в таблиці 1 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок. Було проведено популяційний аналіз фармакокінетики у 590 здорових добровольців та пацієнтів на основі показників функціонування нирок. Серед пацієнтів п'ятеро мали порушення функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну у діапазоні від 15 до <29 мл/хв), у 64 пацієнтів були порушення середнього ступеня тяжкості (від 30 до <59 мл/хв) та у 139 пацієнтів були порушення функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну від 60 до <89 мл/хв). Порушення функції нирок від легкого до тяжкого ступенів не впливають суттєво на фармакокінетику акситинібу. Щодо застосування препарату при термінальних ураженнях нирок доступні дані лише одного пацієнта.

Діти. Досліджень акситинібу у пацієнтів віком до 18 років не проводили.

Клінічні характеристики

Показання. Лікарський засіб Акситиніб-Віста показаний для лікування поширеної нирковоклітинної карциноми (НKK) у разі, якщо попередній курс системного лікування виявився неефективним.

Протипоказання. Підвищена чутливість до акситинібу або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Інгібітори CYP3A4/5

Кетоконазол — сильний інгібітор CYP3A4/5 — підвищував рівні акситинібу у плазмі крові здорових добровольців. Слід уникати одночасного застосування акситинібу з потужними інгібіторами CYP3A4/5.

Вживання грейпфрута або грейпфрутового соку може підвищувати концентрацію акситинібу в плазмі крові. Поєднання цих продуктів з акситинібом також слід уникати. Рекомендується підбирати супутній лікарський засіб, який не пригнічує або мінімально пригнічує активність CYP3A4/5. Якщо є необхідність призначити акситиніб одночасно з потужним інгібітором CYP3A4/5, дозу акситинібу потрібно знизити.

Інгібітори CYP1A2 і CYP2C19

CYP1A2 і CYP2C19 беруть незначну участь (< 10 %) у метаболізмі акситинібу. Вплив потужних інгібіторів цих ізоферментів на фармакокінетику акситинібу не вивчався. Якщо пацієнт приймає сильні інгібітори цих ізоферментів, слід бути обережним через ризик підвищення концентрації акситинібу в плазмі крові.

Індуктори CYP3A4/5

При застосуванні рифампіцину, потужного індуктора CYP3A4/5, спостерігали зниження рівнів акситинібу в плазмі крові здорових добровольців.

Слід уникати одночасного застосування акситинібу з сильними індукторами CYP3A4/5 (наприклад, рифампіцином, дексаметазоном, фенітоїном, карбамазепіном, рифабутином, рифапентином, фенобарбіталом і звіробоем). Рекомендується підбирати супутні лікарські засоби із відсутнім або мінімальним потенціалом індукції CYP3A4/5. Помірні індуктори CYP3A4/5 (такі як босентан, ефавіренц, етравірин, модафініл та нафцилін) також можуть знижувати рівні акситинібу в плазмі. Застосування цих препаратів так само слід уникати.

Дослідження інгібування та індукції CYP і UGT in vitro

Дослідження *in vitro* показали, що акситиніб не пригнічує CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 або UGT1A1 у терапевтичних концентраціях у плазмі крові. Однак він здатний пригнічувати CYP1A2. Таким чином, одночасне застосування акситинібу з субстратами CYP1A2 може призвести до підвищення концентрації субстратів CYP1A2 (наприклад, теофілін) у плазмі крові.

Дослідження також показали, що акситиніб здатний інгібувати CYP2C8. Однак одночасне застосування акситинібу з паклітакселом, відомим субстратом CYP2C8, не призводило до підвищення концентрації паклітакселу в плазмі крові у пацієнтів із поширеним раком, що вказує на відсутність клінічного інгібування CYP2C8.

Згідно з результатами досліджень *in vitro* на гепатоцитах людини, акситиніб не індукуює CYP1A1, CYP1A2 або CYP3A4/5. Тому не очікується, що одночасне застосування акситинібу зменшить концентрацію субстратів CYP1A1, CYP1A2 або CYP3A4/5 у плазмі крові *in vivo*.

Дослідження in vitro з Р-глікопротеїном

Дослідження *in vitro* показали, що акситиніб пригнічує Р-глікопротеїн. Однак не очікується, що акситиніб пригнічуватиме Р-глікопротеїн у терапевтичних концентраціях у плазмі крові. Тому передбачається, що одночасне застосування акситинібу не буде підвищувати концентрацію дигоксину або інших субстратів Р-глікопротеїну у плазмі крові *in vivo*.

Особливості застосування

Серцева недостатність

У клінічних дослідженнях для лікування пацієнтів із нирковоклітинною карциномою повідомлялося про випадки серцевої недостатності у 6/359 пацієнтів (2 %), які отримували акситиніб, і у 3/355 пацієнтів (1 %), які отримували сорафеніб. Серцева недостатність 3–4 ступеня спостерігалася у 2/359 пацієнтів (1 %), які отримували акситиніб, і у 1/355 пацієнтів (< 1 %), які отримували сорафеніб. Серцева недостатність із летальним наслідком була зареєстрована у 2/359 пацієнтів (1 %), які отримували акситиніб, і у 1/355 пацієнтів (< 1 %), які отримували сорафеніб.

Симптоми серцевої недостатності слід контролювати під час усього періоду лікування акситинібом. Лікування серцевої недостатності може вимагати переривання або остаточного припинення лікування та зменшення дози терапії акситинібом.

Гіпертонія

Перед початком лікування акситинібом слід ретельно контролювати артеріальний тиск. Потрібно спостерігати за станом пацієнта для виявлення ознак артеріальної гіпертензії та при необхідності призначати стандартну антигіпертензивну терапію. Залежно від ступеня тяжкості артеріальної гіпертензії слід або тимчасово призупинити застосування акситинібу з подальшим зменшенням дози, або остаточно припинити цю терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Дисфункція щитовидної залози

Функцію щитовидної залози слід контролювати перед початком лікування акситинібом і періодично під час лікування. Гіпотиреоз або гіпертиреоз слід лікувати відповідно до стандартної медичної практики для підтримки еутиреоїдного стану.

Артеріальна тромбоемболія

Застосування акситинібу не досліджувалося у пацієнтів, які мали артеріальну емболію і тромботичні порушення протягом попередніх 12 місяців. У клінічних дослідженнях із застосуванням акситинібу в 17 із 715 пацієнтів (2 %) зареєстровано артеріальну емболію і тромботичні порушення (включаючи транзиторну ішемічну атаку, інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу та оклюзію артерії сітківки), зокрема два випадки з летальним наслідком після гострого порушення мозкового кровообігу (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі виникнення артеріальної тромбоемболії під час лікування слід остаточно припинити застосування акситинібу.

Венозна тромбоемболія

У клінічних дослідженнях акситинібу повідомлялося про випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ) (включаючи емболію легеневої артерії, тромбоз глибоких вен та оклюзію/тромбоз вени сітківки), зокрема з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування акситинібу не досліджувалося у пацієнтів, які мали венозну емболію або тромботичні порушення протягом останніх 6 місяців.

У ході клінічних досліджень із застосуванням акситинібу у 22 із 715 пацієнтів (3 %) були зареєстровані випадки венозної тромбоемболії, зокрема два випадки з летальним наслідком після тромбоемболії легеневої артерії.

Необхідно проводити моніторинг щодо симптомів ВТЕ та тромбоемболії легеневої артерії. Залежно від ступеня тяжкості ВТЕ слід або тимчасово призупинити застосування акситинібу з подальшим його відновленням без зміни дози, або остаточно припинити таку терапію.

Підвищення рівня гемоглобіну або гематокриту

Під час лікування акситинібом може спостерігатися підвищення рівня гемоглобіну або гематокриту, що відображає збільшення маси еритроцитів. Збільшення маси еритроцитів збільшує ризик емболії та тромботичних порушень.

Рівень гемоглобіну або гематокрит слід контролювати перед початком лікування акситинібом і періодично під час лікування. Якщо рівень гемоглобіну або гематокрит перевищують нормальний рівень, пацієнтам слід призначити лікування відповідно до стандартної медичної практики для зниження рівня гемоглобіну або гематокриту до прийняттого рівня.

Кровотеча

У клінічних дослідженнях акситинібу повідомлялося про випадки геморагії, кровохаркання, крововиливів у мозок, кровотечі з нижніх відділів травного тракту та мелени, кровотечі з летальним наслідком. Акситиніб не досліджувався у пацієнтів із метастазами у головному мозку, які не отримували лікування, або у пацієнтів з нещодавною активною шлунково-кишковою кровотечею. Таким пацієнтам не слід застосовувати акситиніб. Залежно від ступеня тяжкості та стійкості кровотечі слід або тимчасово призупинити застосування акситинібу з подальшим зменшенням дози, або остаточно припинити таку терапію.

Перфорації травного тракту та утворення фістули

У клінічних дослідженнях акситинібу повідомлялося про випадки перфорації шлунково-кишкового тракту та фістул, зокрема про летальний випадок.

Протягом курсу лікування акситинібом слід періодично контролювати стан пацієнтів з метою виявлення ознак перфорації травного тракту або утворення фістули.

Ускладнене загоювання ран

У пацієнтів, яким застосовували препарати, що інгібують сигнальний шлях судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР), спостерігали порушення загоєння ран. Отже акситиніб може негативно впливати на загоювання ран.

Лікування акситинібом слід припинити щонайменше за 2 дні до початку планової операції. Не застосовувати акситиніб протягом щонайменше 2 тижнів після серйозної операції до достатнього загоювання рани. Залежно від ступеня тяжкості та стійкості порушення загоювання ран слід або відновити застосування акситинібу в зменшеній дозі, або остаточно припинити таку терапію. Безпека відновлення застосування акситинібу після подолання ускладнень загоювання ран не встановлена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Синдром задньої оборотної лейкоенцефалопатії (СЗОЛ)

СЗОЛ — це неврологічний розлад, який може проявлятися головним болем, судомами, млявістю, сплутаністю свідомості, сліпотою та іншими зоровими та неврологічними порушеннями. Також може спостерігатись артеріальна гіпертензія будь-якого ступеня (від легкого до тяжкого). Для підтвердження діагнозу СЗОЛ необхідне проведення МРТ. Якщо у пацієнта виникає СЗОЛ, слід припинити лікування акситинібом. Безпека відновлення лікування акситинібом для пацієнтів, у яких раніше виникав СЗОЛ, невідома.

Протеїнурія

До початку та періодично протягом курсу лікування акситинібом необхідно контролювати стан пацієнтів для виявлення протеїнурії. Для пацієнтів, у яких розвивається протеїнурія помірного або тяжкого ступеня, слід зменшити дозу або тимчасово припинити лікування акситинібом.

Підвищення активності ферментів печінки

До початку та періодично протягом курсу лікування акситинібом необхідно контролювати рівні аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та білірубину.

Порушення функції печінки

У ході спеціалізованого дослідження пацієнтів із порушенням функції печінки рівні системної експозиції після прийому разових доз акситинібу при порушенні функції печінки легкого ступеня (клас А за класифікацією Чайлда — П'ю) не відрізнялись від показників у пацієнтів з нормальною функцією печінки, а при порушенні функції печінки помірного ступеня (клас В за класифікацією Чайлда — П'ю) рівень системної експозиції акситинібу був вищий порівняно з таким у пацієнтів, у яких функція печінки була в нормі. При застосуванні акситинібу пацієнтам із помірною печінковою недостатністю (клас В за класифікацією Чайлда — П'ю) рекомендується зменшити початкову дозу акситинібу.

Дію акситинібу не досліджували у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда — П'ю).

Вплив віку та расової приналежності пацієнта

У контрольованому клінічному дослідженні акситинібу для лікування пацієнтів з нирковоклітинною карциномою 34 % пацієнтів, які отримували акситиніб, були віком ≥ 65 років. Більшість пацієнтів були представниками європеїдної раси (77 %) або мали азійське походження (21 %). Хоча ймовірність підвищеної чутливості до препарату у пацієнтів більш старшого віку та азіатів цілком виключити не можна, загалом відмінностей у показниках безпеки та ефективності акситинібу між пацієнтами віком ≥ 65 років і молодшими пацієнтами, а також між європеїдами і представниками інших рас відзначено не було.

Зміна дози залежно від віку пацієнта та раси не потрібна (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

Вміст лактози

Акситиніб-Віста містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлено непереносність деяких цукрів, потрібно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Вміст натрію

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію в 1 таблетці по 1 мг та 5 мг, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Немає даних щодо застосування акситинібу вагітним жінкам. З огляду на механізм дії та на результати досліджень на тваринах можна очікувати шкідливого впливу акситинібу на плід. У ході досліджень токсичного впливу на розвиток тварин акситиніб виявляв тератогенну, ембріотоксичну та фетотоксичну дію при рівнях експозиції у тварин, менших за рівні експозиції у людини при застосуванні рекомендованих початкових доз.

Жінкам репродуктивного віку слід повідомити про потенційний ризик для плода та про необхідність використання ефективних засобів контрацепції під час лікування акситинібом та протягом одного тижня після застосування останньої дози.

Період грудного годування

Невідомо, чи виділяється акситиніб у грудне молоко, чи має вплив на немовлят та вироблення молока. У зв'язку з можливим виникненням серйозних небажаних реакцій у немовлят на грудному вигодовуванні під впливом акситинібу матерям рекомендовано припинити годування грудьми під час лікування та протягом 2 тижнів після прийому останньої дози.

Фертильність

Згідно з доклінічними даними, акситиніб може порушувати репродуктивну функцію та фертильність у пацієнтів.

Контрацепція

Чоловікам і їхнім статевим партнеркам репродуктивного віку слід використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування акситинібом та протягом одного тижня після застосування останньої дози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Слід попереджати пацієнтів про можливість розвитку запаморочення, сонливості, розладів зору під час застосування акситинібу і рекомендувати їм при виникненні зазначених симптомів не керувати автотранспортом та не працювати з іншими механізмами (див. розділи «Побічні реакції» та «Особливості застосування»).

Спосіб застосування та дози

Рекомендована початкова доза акситинібу становить 5 мг двічі на добу. Інтервали між прийомами доз акситинібу повинні бути приблизно 12 годин; лікарський засіб можна застосовувати незалежно від прийому їжі (див. розділ «Фармакодинаміка»). Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води.

У разі розвитку блювання після прийому дози або у разі пропуску прийому дози не потрібно приймати додаткову дозу. Слід прийняти наступну призначену дозу у звичайний час.

Коригування дози

Залежно від індивідуальної переносності та безпеки дозу лікарського засобу можна зменшити або збільшити.

Рекомендації щодо підвищення або зниження дози лікарського засобу Акситиніб-Віста наведено в таблиці 2.

Можна підвищувати дозу акситинібу пацієнтам, які під час лікування нормально переносили препарат протягом щонайменше двох тижнів поспіль, без виникнення побічних реакцій другого ступеня тяжкості та вище (згідно з Загальними критеріями

оцінки токсичності для небажаних реакцій), мають нормальний артеріальний тиск і не застосовують антигіпертензивні препарати.

Таблиця 2

Рекомендації щодо підвищення або зниження дози лікарського засобу Акситиніб-Віста

Зміна дози	Схема застосування
Рекомендована початкова доза	5 мг двічі на добу
Збільшення дози	
Перше збільшення дози	7 мг двічі на добу
Друге збільшення дози	10 мг двічі на добу
Зменшення дози ^a	
Перше зменшення дози ^b	3 мг двічі на добу
Друге зменшення дози	2 мг двічі на добу

^a Для лікування побічних реакцій на препарат.

^b З 5 мг двічі на добу.

Рекомендації щодо зміни дозування в разі побічних реакцій на лікарський засіб Акситиніб-Віста наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Рекомендації щодо зміни дозування лікарського засобу Акситиніб-Віста в разі побічних реакцій

Побічна реакція	Ступінь тяжкості	Зміна дози акситинібу
Артеріальна гіпертензія	Систолічний артеріальний тиск > 150 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск > 100 мм рт. ст., незважаючи на застосування гіпотензивних препаратів	Зменшити дозу на один рівень.
	Систолічний артеріальний тиск > 160 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск > 105 мм рт. ст.	- Призупинити застосування, поки артеріальний тиск не досягне значення < 150/100 мм рт. ст. - Відновити застосування в зменшеній дозі.
	Ступінь 4 або гіпертонічний криз	Остаточно припинити застосування.
Кровотеча	Ступінь 3 або 4	- Призупинити застосування до нормалізації стану до ступеня 0 чи 1 або вихідного рівня. - Або відновити застосування в зменшеній дозі, або остаточно припинити застосування препарату залежно від ступеня тяжкості та стійкості побічної реакції.
Серцева недостатність	Безсимптомна кардіоміопатія (фракція викиду лівого шлуночка більш ніж на 20 %, але менш ніж на 50 % нижча вихідного рівня або нижча нижньої межі норми, якщо вихідний рівень не вимірювали)	- Призупинити застосування до нормалізації стану до ступеня 0 чи 1 або до вихідного рівня. - Відновити застосування в зменшеній дозі.

	Застійна серцева недостатність із клінічними проявами	Остаточного припинити застосування.
Порушення загоєння ран	Будь-який ступінь	- Безпека відновлення застосування акситинібу після подолання порушень загоєння ран не встановлена. - Або відновити застосування в зменшеній дозі, або остаточно припинити застосування препарату залежно від ступеня тяжкості та стійкості побічної реакції.
Синдром задньої оборотної лейкоенцефалопатії	Будь-який ступінь	Остаточного припинити застосування.
Протеїнурія	2 г білка в сечі або більше за 24 години	- Призупинити застосування до досягнення значення менш ніж 2 г за 24 години. - Відновити застосування в зменшеній дозі.
Інші побічні реакції	Ступінь 3	Зменшити дозу на один рівень.
	Ступінь 4	- Призупинити застосування до нормалізації стану до ступеня 2. - Відновити застосування в зменшеній дозі.

Зміни дозування з урахуванням взаємодії з іншими лікарськими засобами

Супутнє застосування потужних інгібіторів СYP3A4/5

Слід уникати одночасного застосування акситинібу з потужними інгібіторами СYP3A4/5 (такими як кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, атазанавір, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин та вориконазол). Рекомендується обрати альтернативний супутній лікарський засіб, який не має або має мінімальний потенціал інгібування СYP3A4/5.

Незважаючи на те, що корекція дози акситинібу у пацієнтів, які отримували сильні інгібітори СYP3A4/5, не вивчалася, у разі необхідності одночасного застосування сильного інгібітора СYP3A4/5 рекомендується зниження дози акситинібу приблизно наполовину (наприклад, початкова доза повинна бути знижена з 5 мг на добу до 2 мг двічі на добу). Вважається, що таке зниження дає можливість повернути значення AUC до діапазону значень, які спостерігаються під час застосування препарату без інгібіторів.

Надалі можливе підвищення або зниження дози акситинібу з огляду на індивідуальні показники безпеки та переносності препарату. Після закінчення одночасного прийому потужного інгібітора (через 3–5 періодів напіввиведення інгібітора) дозу акситинібу слід знову підвищити до рівня, який був призначений до початку застосування потужного інгібітора СYP3A4/5 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Коригування дози не потрібне.

Порушення функції нирок

Спеціалізованих досліджень щодо застосування акситинібу пацієнтам із порушеннями функцій нирок не проводили. Результати популяційних аналізів з фармакокінетики показали, що у пацієнтів із порушенням функції нирок легкого, помірного та тяжкого ступеня (кліренс креатиніну від ≤ 15 мл/хв до < 89 мл/хв) не було значних відхилень

показників кліренсу акситинібу (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнти з легким, помірним або тяжким порушенням функції нирок не потребують корекції початкової дози. Застосовувати препарат для лікування пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну <15 мл/хв) слід з обережністю.

Порушення функції печінки

При застосуванні акситинібу пацієнтам із легким ступенем печінкової недостатності (клас А за класифікацією Чайлда — П'ю) корекція дози не потрібна. У разі застосування акситинібу пацієнтам із помірною печінковою недостатністю (клас В за класифікацією Чайлда — П'ю) рекомендується зменшити вдвічі початкову дозу. Далі можливе підвищення або зниження дози акситинібу, залежно від індивідуальних показників безпеки та переносності препарату. Застосування акситинібу у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда — П'ю) не досліджувалось.

Діти

Безпека та ефективність застосування акситинібу дітям не досліджені.

Передозування

Специфічного лікування передозування акситинібу не існує.

У контрольованому клінічному дослідженні застосування акситинібу для лікування пацієнтів з нирковоклітинною карциномою один пацієнт випадково отримав дозу 20 мг двічі на добу протягом 4 днів і відчув запаморочення.

У ході клінічного дослідження, метою якого було визначення дози акситинібу, в учасників, що отримували препарат у початкових дозах 10 або 20 мг двічі на добу, виникали побічні реакції, серед яких були артеріальна гіпертензія, судоми, пов'язані з артеріальною гіпертензією, та кровохаркання з летальним наслідком.

Якщо існують підозри щодо передозування акситинібу, прийом препарату слід призупинити та розпочати симптоматичне лікування.

Побічні реакції

Найбільш клінічно значущі побічні реакції детально описані у розділі «Особливості застосування», а саме: серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, дисфункція щитовидної залози, артеріальна тромбоемболія, венозна тромбоемболія, порушення функції печінки, кровотеча, перфорація шлунково-кишкового тракту та утворення фістул, синдром задньої оборотної лейкоенцефалопатії (СЗОЛ), протеїнурія та підвищення рівня печінкових ферментів.

Оскільки клінічні дослідження проводять у дуже варіабельних умовах, частоту побічних реакцій, зареєстрованих під час клінічних досліджень лікарського препарату, не можна безпосередньо порівняти з частотою побічних реакцій, що виникали під час клінічних досліджень іншого препарату; також ця частота може не відображати тієї, що спостерігається у клінічній практиці.

Безпеку застосування акситинібу оцінювали у ході досліджень режиму монотерапії за участю 715 пацієнтів, з яких у 537 була поширена нирковоклітинна карцинома. Наведені у цьому розділі дані стосуються застосування акситинібу 359 пацієнтам з поширеною нирковоклітинною карциномою, які брали участь у рандомізованому клінічному дослідженні, де акситиніб порівнювали з сорафенібом.

Досвід застосування під час клінічних досліджень

Середня тривалість лікування становила 6,4 місяця (діапазон від 0,03 до 22 місяців) для пацієнтів, які отримували акситиніб, і 5 місяців (діапазон 0,03–20,1 місяця) для пацієнтів, які отримували сорафеніб. Модифікації дози або тимчасове припинення лікування через розвиток небажаної реакції були потрібні 199 пацієнтам з 359 (55 %), які отримували акситиніб, і 220 пацієнтам з 355 (62 %), які отримували сорафеніб. Через розвиток небажаних реакцій лікування було остаточно припинене 34 пацієнтам з 359 (9 %), які отримували акситиніб, і 46 пацієнтам з 355 (13 %), які отримували сорафеніб.

Найбільш поширеними (частота виникнення ≥ 20 %) побічними реакціями, що спостерігалися при застосуванні акситинібу, були: діарея, артеріальна гіпертензія, стомлюваність, зниження апетиту, нудота, дисфонія, синдром долонно-підшовної еритродізестезії, зниження маси тіла, блювання, астенія та запори.

У таблиці 4 відображено побічні реакції, зареєстровані у ≥ 10 % пацієнтів, які отримували акситиніб або сорафеніб.

Таблиця 4

Побічні реакції ^a	Акситиніб		Сорафеніб	
	(N = 359)		(N = 355)	
	Всі ступені ^b	Ступінь 3 або 4	Всі ступені ^b	Ступінь 3 або 4
	%	%	%	%
Діарея	55	11	53	7
Артеріальна гіпертензія	40	16	29	11
Стомлюваність	39	11	32	5
Зниження апетиту	34	5	29	4
Нудота	32	3	22	1
Дисфонія	31	0	14	0
Синдром долонно-підшовної еритродізестезії	27	5	51	16
Зниження маси тіла	25	2	21	1
Блювання	24	3	17	1
Астенія	21	5	14	3
Запор	20	1	20	1
Гіпотиреоз	19	<1	8	0
Кашель	15	1	17	1
Запалення слизової оболонки	15	1	12	1
Артралгія	15	2	11	1
Стоматит	15	1	12	<1
Задишка	15	3	12	3
Біль у животі	14	2	11	1
Головний біль	14	1	11	0
Біль у кінцівках	13	1	14	1
Висипання	13	<1	32	4
Протеїнурія	11	3	7	2
Дисгевзія	11	0	8	0
Сухість шкіри	10	0	11	0
Диспепсія	10	0	2	0
Свербіж	7	0	12	0
Алопеція	4	0	32	0
Еритема	2	0	10	<1
^a Відображення у відсотках усіх категорій реакцій, що виникали у ході лікування.				
^b Критерії узагальненої термінології для побічних реакцій Національного інституту раку (США), версії 3.0.				

Наведені нижче побічні реакції (усіх ступенів тяжкості) виникали у пацієнтів, які отримували лікування акситинібом, з частотою <10 %. Серед цих реакцій були запаморочення (9 %), біль у верхній частині живота (8 %), міалгія (7 %), дегідратація (6 %), носова кровотеча (6 %), анемія (4 %), геморої (4 %), гематурія (3 %), дзвін у вухах (3 %), підвищення рівнів ліпази (3 %), глосодинія (3 %), емболія легеневої артерії (2 %), кровотеча з прямої кишки (2 %), кровохаркання (2 %), тромбоз глибоких вен (1 %),

оклюзія/тромбоз вен сітківки (1 %), поліцитемія (1 %) та транзиторна ішемічна атака (1 %).

У таблиці 5 наведено найбільш поширені відхилення показників лабораторних аналізів, що зареєстровані у ≥ 10 % пацієнтів, які отримували акситиніб або сорафеніб.

Таблиця 5

Відхилення лабораторного показника	N	Акситиніб		N	Сорафеніб	
		Всі ступені ^a	Ступінь 3 або 4		Всі ступені ^a	Ступінь 3 або 4
		%	%		%	%
Клінічні показники крові						
Зниження рівня гемоглобіну	320	35	<1	316	52	4
Зниження (абсолютного) числа лімфоцитів	317	33	3	309	36	4
Зниження кількості тромбоцитів	312	15	<1	310	14	0
Зниження кількості лейкоцитів	320	11	0	315	16	<1
Біохімічні показники крові						
Підвищення рівня креатиніну	336	55	0	318	41	<1
Зниження рівня бікарбонату	314	44	<1	291	43	0
Гіпокальціємія	336	39	1	319	59	2
Підвищення рівня ЛФ	336	30	1	319	34	1
Гіперглікемія	336	28	2	319	23	2
Підвищення рівня ліпази	338	27	5	319	46	15
Підвищення активності амілази	338	25	2	319	33	2
Підвищення рівня АЛТ	331	22	<1	313	22	2
Підвищення рівня АСТ	331	20	<1	311	25	1
Гіпернатріємія	338	17	1	319	13	1
Гіпоальбумінемія	337	15	<1	319	18	1
Гіперкаліємія	333	15	3	314	10	3
Гіпоглікемія	336	11	<1	319	8	<1
Гіпонатріємія	338	13	4	319	11	2
Гіпофосфатемія	336	13	2	318	49	16

^a Критерії узагальненої термінології для побічних реакцій Національного інституту раку (США), версії 3.0.

ЛФ — лужна фосфатаза.

АЛТ — аланінамінотрансфераза.

АСТ — аспартатамінотрансфераза.

Зміни окремих лабораторних показників (всіх ступенів вираженості) спостерігалися у < 10 % пацієнтів, які отримували акситиніб, зокрема підвищення рівня гемоглобіну вище верхньої межі норми (9 % у групі акситинібу порівняно з 1 % у групі сорафенібу) і гіперкальціємія (6 % у групі акситинібу порівняно з 2 % у групі сорафенібу).

Постреєстраційний досвід

Зазначені нижче побічні реакції були зареєстровані у післяреєстраційний період застосування акситинібу. Оскільки повідомлення про ці побічні реакції надсилали добровільно, а розмір популяції пацієнтів не визначений, неможливо точно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із впливом препарату.

З боку судин: артеріальні (включно з аортальними) аневризми, дисекції та розриви.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері; по 8 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Сінтон Хіспанія, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Вул. К/Кастелло, n° 1, Сант Бої де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.