

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

АКСИТИНІБ
(AKSITINIB)

Склад:

діюча речовина: акситиніб;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза, моногідрат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, opadry II червоний 32K15441 (HPMC 2910/гіпромелоза 15cP, титану діоксид (E 171), лактоза, моногідрат, триацетин, заліза оксид червоний(E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТС L01X E17.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування поширеної нирковоклітинної карциноми у разі, якщо попередній курс системного лікування виявився неефективним.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до акситинібу або до будь-якого іншого компонента препарату.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована початкова пероральна доза препарату акситиніб становить 5 мг двічі на добу. Інтервали між прийомами доз препарату акситиніб повинні бути приблизно 12 годин; препарат можна застосовувати незалежно від прийому їжі (див. розділ «Фармакодинаміка»). Таблетки ковтають цілими, запиваючи склянкою води.

У разі виникнення блювання після прийому дози або у разі пропуску дози не слід приймати додаткову дозу препарату. Необхідно у належний час прийняти наступну планову дозу препарату.

Рекомендації щодо змін дозування.

Підвищення або зниження дози проводять, виходячи з індивідуальних показників безпеки та переносимості препарату.

Можна підвищувати дозу акситиніб пацієнтам, які під час лікування нормально переносили препарат протягом щонайменше двох тижнів поспіль, без виникнення побічних реакцій другого та вищих ступенів тяжкості (згідно з Загальними критеріями оцінки токсичності для небажаних реакцій), мають нормальний артеріальний тиск та не застосовують антигіпертензивні препарати. Якщо підвищення дози рекомендовано при режимі дозування 5 мг двічі на добу, дозу препарату акситиніб можна підвищувати до 7 мг двічі на добу. У подальшому можливе підвищення до 10 мг двічі на добу з використанням тих самих критеріїв, що й для попереднього підвищення.

Протягом курсу застосування акситиніб лікування певних небажаних реакцій на препарат може потребувати тимчасового чи остаточного припинення застосування та/або зниження дози препарату. **У разі** якщо виникає потреба знизити дозу 5 мг, яку приймають двічі на день, рекомендоване дозування становить 3 мг двічі на день. За потреби подальшого зниження дози рекомендоване дозування становитиме 2 мг двічі на день.

Потужні інгібітори СYP3A4/5.

Слід уникати одночасного застосування препарату з потужними інгібіторами CYP3A4/5 (такими як кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, атазанавір, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин та вориконазол). Для одночасного застосування з препаратом акситиніб рекомендовано підбирати альтернативний препарат з відсутнім або мінімальним потенціалом пригнічення активності CYP3A4/5. Можливості зміни дозування препарату акситиніб для пацієнтів, які одночасно приймають потужні інгібітори CYP3A4/5, не досліджували. Але за потреби одночасного призначення препарату акситиніб та потужного інгібітора CYP3A4/5 рекомендовано знижувати дозу препарату акситиніб приблизно вдвічі, оскільки вважається, що таке зниження дає можливість повернути значення AUC до діапазону значень, які спостерігаються під час застосування препарату без інгібіторів. У подальшому можливе підвищення або зниження дози препарату акситиніб з огляду на індивідуальні показники безпеки та переносимості препарату. Після закінчення одночасного прийому потужного інгібітора (через 3–5 періодів напіввиведення інгібітора) дозу препарату акситиніб слід знову підвищити до рівня, який був призначений до початку застосування потужного інгібітора CYP3A4/5 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функцій печінки. У разі призначення препарату акситиніб пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю), зниження початкової дози препарату не потрібне. Виходячи з даних фармакокінетики, пацієнтам з порушенням функцій печінки помірного ступеня (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) станом на початок лікування слід знижувати початкову дозу препарату акситиніб приблизно вдвічі. У подальшому можливе підвищення або зниження дози препарату акситиніб, з огляду на індивідуальні показники безпеки та переносимості препарату. Застосування препарату акситиніб для лікування пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) не досліджували (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика у особливих груп пацієнтів»).

Порушення функції нирок.

Спеціалізованих досліджень щодо застосування акситинібу пацієнтам з порушеннями функцій нирок не проводили. Результати популяційних аналізів з фармакокінетики показали, що у пацієнтів з існуючими порушеннями 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 існуючим 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.

Застосування пацієнтам літнього віку

У контрольованому клінічному дослідженні застосування препарату акситиніб для лікування нирковоклітинної карциноми брали участь 359 пацієнти, 123 з яких (34%) у групі лікування препаратом акситиніб були віком від 65 років. Хоча ймовірність підвищеної чутливості до препарату у більш старшого віку цілком виключити не можна, загалом відмінностей у показниках безпеки та ефективності препарату акситиніб між пацієнтами віком ≥ 65 років та більш молодими пацієнтами відмічено не було.

Хворі літнього віку не потребують корекції дози препарату (див. розділ «Фармакокінетика»).

Побічні реакції.

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

Безпеку застосування препарату акситиніб оцінювали у ході досліджень режиму монотерапії за участю 715 пацієнтів, з яких у 537 була поширена нирковоклітинна карцинома. Наведені у

розділі «Побічні реакції» дані стосуються застосування препарату акситиніб 359 пацієнтам з поширеною нирковоклітинною карциномою, які брали участь у рандомізованому клінічному дослідженні, де препарат акситиніб порівнювали з сорафенібом.

Такі ризики, як: артеріальна гіпертензія, артеріальна та венозна тромбоемболія, кровотеча, серцева недостатність, перфорація травного тракту та утворення фістул, дисфункція щитовидної залози, ускладнене загоєння ран, синдром задньої зворотної лейкоенцефалопатії (СЗЗЛ), протеїнурія, підвищення активності ферментів печінки, порушення функції печінки та порушення розвитку плода, а також належні заходи, які слід проводити у разі їх виникнення, більш детально описані у розділі «Особливості застосування».

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, та 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 для 199 пацієнтів з 359 (55 %), які отримували препарат акситиніб, та у 220 пацієнтів з 355 (62 %), які отримували сорафеніб. Через розвиток небажаних реакцій лікування було остаточно припинене 34 пацієнтам з 359 (9 %), які отримували препарат акситиніб, та 46 пацієнтам з 355 (13 %), які отримували сорафеніб.

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

У таблиці 1 відображено побічні реакції, зареєстровані у ≥ 10 % пацієнтів, які отримували препарат акситиніб або сорафеніб.

Таблиця 1

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

Побічні реакції ^a	Акситиніб		Сорафеніб	
	(N=359)		(N=355)	
	Всі ступені ^b	Ступінь 3 або 4	Всі ступені ^b	Ступінь 3 або 4
	%	%	%	%
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, версії 3.0.

Наведені нижче побічні реакції (усіх ступенів тяжкості) у пацієнтів, які отримували лікування препаратом акситиніб, виникали 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 2 наведено найбільш поширені відхилення показників лабораторних аналізів, що зареєстровані у ≥ 10 % пацієнтів, які отримували препарат акситиніб або сорафеніб.

Таблиця 2

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

Відхилення лабораторного показника	N	Акситиніб		N	Сорафеніб	
		Всі ступені ^a	Ступінь 3 або 4		Всі ступені ^a	Ступінь 3 або 4
		%	%		%	%
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, версії 3.0:

ЛФ – лужна фосфатаза; АЛТ – аланін-амінотрансфераза; АСТ – аспартат-амінотрансфераза.

Зміни окремих лабораторних показників (всіх ступенів вираженості) спостерігалися у < 10 % пацієнтів, які отримували препарат акситиніб, у тому числі підвищення рівня гемоглобіну (вище верхньої межі норми) (9 % у групі препарату акситиніб порівняно з 1 % у групі сорафеніба) і гіперкальцемія (6 % у групі препарату акситиніб порівняно з 2 % у групі сорафеніба).

Передозування.

У разі передозування препаратом акситиніб специфічного антидоту немає.

У ході контрольованого клінічного дослідження застосування препарату акситиніб для лікування нирковоклітинної карциноми один пацієнт ненавмисно приймав препарат у дозі 20 мг двічі на день протягом 4 днів та відчував при цьому легке запаморочення.

У ході клінічного дослідження, метою якого було визначення дози препарату акситиніб, в учасників, які отримували препарат у початкових дозах 10 або 20 мг двічі на день, виникали побічні реакції, що включали артеріальну гіпертензію, судоми, пов'язані з артеріальною гіпертензією, та кровохаркання з летальним наслідком.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватних досліджень з належним рівнем контролю, що вивчали б застосування препарату акситиніб для лікування вагітних жінок, не проводили. Через особливості механізму дії препарат акситиніб може спричиняти шкідливий вплив на плід у разі призначення цього препарату вагітним жінкам. У ході досліджень токсичного впливу на розвиток тварин акситиніб виявляв тератогенний, ембріотоксичний та фетотоксичний вплив при рівнях експозиції у тварин, менших за рівні експозиції у людини при застосуванні рекомендованих початкових доз. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати запліднення протягом лікування препаратом акситиніб. Якщо цей препарат застосовують під час вагітності або у разі настання вагітності протягом лікування цим препаратом, пацієнтку слід проінформувати про потенційний ризик для плода.

На сьогодні невідомо, чи проникає акситиніб у грудне молоко людини. У зв'язку з тим, що багато препаратів виводяться з грудним молоком людини, а також через ризик виникнення серйозних небажаних реакцій у немовлят під впливом препарату акситиніб та в період годування, слід прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення лікування препаратом залежно від користі препарату для матері.

Діти.

Безпека та ефективність препарату акситиніб для дітей не досліджені.

Особливості застосування.

Артеріальна гіпертензія та гіпертонічний криз

До початку лікування препаратом акситиніб артеріальний тиск пацієнта повинен бути добре контрольованим. Необхідно спостерігати за пацієнтами для своєчасного виявлення розвитку артеріальної гіпертензії та у разі необхідності проводити лікування стандартними гіпотензивними препаратами. Якщо, незважаючи на застосування гіпотензивних препаратів, у пацієнта розвивається стійка артеріальна гіпертензія, то слід знизити дозу препарату акситиніб. Якщо у пацієнта виникла стійка артеріальна гіпертензія у тяжкій формі, незважаючи на лікування гіпотензивними препаратами, та зниження дози препарату акситиніб не дають ефекту, слід припинити застосування препарату. Можливість остаточної відміни препарату акситиніб слід також розглянути у разі виникнення у пацієнта ознак гіпертонічного кризу. У разі тимчасового припинення лікування препаратом акситиніб необхідно контролювати стан пацієнтів, які одночасно приймають гіпотензивні препарати, з метою своєчасного виявлення гіпотонії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Артеріальна тромбоемболія

У ході клінічних досліджень із застосуванням препарату акситиніб були зареєстровані випадки артеріальної тромбоемболії (включаючи транзиторні ішемічні атаки, порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда та оклюзію артерії сітківки), у т. ч. з летальним наслідком.

Препарат акситиніб слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів, які мали в анамнезі подібні явища або входять до групи ризику виникнення цих явищ. Застосування препарату акситиніб для лікування пацієнтів, у яких впродовж попередніх 12 місяців спостерігалася артеріальна тромбоемболія, не досліджували.

Венозна тромбоемболія

Під час клінічних досліджень повідомлялося про випадки венозної тромбоемболії (у тому числі емболії легеневої артерії, тромбозу глибоких вен, оклюзії та тромбозу вен сітківки), у т. ч. з летальним наслідком.

Препарат акситиніб слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів, які мали в анамнезі подібні явища або входять до групи ризику виникнення цих явищ. Застосування препарату акситиніб для лікування пацієнтів, у яких впродовж попередніх 6 місяців спостерігалася венозна тромбоемболія, не досліджували.

Кровотеча

Повідомлялося про виникнення кровотеч, таких як крововиливи у мозок, гематурія, кровохаркання, кровотечі з нижніх відділів травного тракту та мелена, кровотеча з летальним наслідком.

Застосування препарату акситиніб пацієнтам, які мають ознаки наявності нелікованих метастазів у головному мозку або нещодавньої активної кровотечі з травного тракту, не досліджували. Таким пацієнтам не слід призначати цей препарат. За наявності будь-якої кровотечі, яка потребує медичного втручання, слід тимчасово припинити лікування препаратом акситиніб.

Серцева недостатність

В рамках контрольованого клінічного дослідження застосування препарату акситиніб для лікування пацієнтів з нирково-клітинним раком серцева недостатність спостерігалася у 6/359 пацієнтів (2 %), які отримували препарат акситиніб, і у 3/355 пацієнтів (1 %), які отримували сорафеніб. Серцева недостатність ступеня 3/4 спостерігалася у 2/359 пацієнтів (1 %), які отримували препарат акситиніб, і у 1/355 пацієнтів (< 1 %), які отримували сорафеніб. Серцева недостатність із летальним наслідком спостерігалася у 2/359 пацієнтів (1 %), які отримували препарат акситиніб, і у 1/355 пацієнтів (< 1 %), які отримували сорафеніб. Протягом усього лікування препаратом акситиніб слід проводити моніторинг на предмет появи ознак або

симптомів серцевої недостатності. Лікування серцевої недостатності може вимагати остаточного припинення застосування препарату акситиніб.

Перфорації травного тракту та утворення фістули

Під час клінічних досліджень були зареєстровані перфорації травного тракту, в одному випадку перфорація призвела до летального наслідку. Також були отримані повідомлення про виникнення фістул.

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

Дисфункція щитовидної залози

До початку та періодично протягом курсу лікування препаратом акситиніб необхідно контролювати показники функції щитовидної залози. Лікування гіпо- та гіпертиреозу, що може виникнути під час лікування, слід проводити згідно зі стандартами надання медичної допомоги таким чином, щоб підтримувати у пацієнта нормальне функціонування щитовидної залози.

Ускладнене загоювання ран

Формальних досліджень впливу препарату акситиніб на загоєння ран не проводили.

Лікування препаратом акситиніб слід припинити щонайменше за 24 години до початку планової операції. Приймати рішення щодо поновлення курсу лікування препаратом акситиніб слід, виходячи з клінічної оцінки адекватності загоювання рани.

Синдром задньої зворотної лейкоенцефалопатії (СЗЗЛ)

СЗЗЛ є неврологічним розладом, який може проявлятися у вигляді головного болю, судомних нападів, сонливості, сплутаності свідомості, сліпоти, розладів зору та інших неврологічних розладів. Також може спостерігатись артеріальна гіпертензія будь-якого ступеня (від легкого до тяжкого). Для підтвердження діагнозу СЗЗЛ необхідне проведення МРТ. Пацієнтам, у яких виникає СЗЗЛ, необхідно відмінити лікування препаратом акситиніб. Безпека відновлення лікування препаратом акситиніб для пацієнтів, які раніше переносили СЗЗЛ, невідома.

Протеїнурія

До початку та періодично протягом курсу лікування препаратом акситиніб необхідно контролювати стан пацієнтів для виявлення протеїнурії. Пацієнтам, у яких виникає протеїнурія середнього або тяжкого ступеня, необхідно знижувати дозу препарату або тимчасово призупиняти курс лікування препаратом акситиніб.

Підвищення активності ферментів печінки

До початку та періодично протягом курсу лікування препаратом акситиніб необхідно контролювати рівні АЛТ, АСТ та білірубину.

Порушення функцій печінки

У ході спеціалізованого дослідження пацієнтів з порушенням функції печінки рівні системної експозиції після прийому разових доз препарату акситиніб у хворих з наявним порушенням функції печінки легкого ступеня (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю) не відрізнялись від показників у пацієнтів з нормальною функцією печінки, а у пацієнтів з наявним порушенням 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. Якщо препарат акситиніб призначено пацієнтам з помірним порушенням функцій печінки (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю), рекомендовано знижувати початкову дозу препарату. Застосування препарату акситиніб пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) не досліджували (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дані досліджень *in vitro* свідчать, що метаболізм акситинібу здійснюється, в першу чергу, за рахунок CYP3A4/5. Меншою мірою у метаболізмі активної речовини беруть участь CYP1A2, CYP2C19 та уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза (УГТ) 1A1.

Інгібітори CYP3A4/5

Однчасне застосування кетоконазолу (потужний інгібітор CYP3A4/5) підвищувало рівні експозиції акситинібу у плазмі крові здорових добровольців. Слід уникати одночасного застосування препарату акситиніб з потужними інгібіторами CYP3A4/5. Вживання грейпфрута або грейпфрутового соку також може підвищувати концентрацію акситинібу в плазмі. Поєднання цих продуктів з акситинібом також слід уникати. Рекомендується підбирати супутній лікарський засіб з відсутнім або мінімальним потенційним пригніченням активності CYP3A4/5. Якщо необхідно призначати препарат акситиніб одночасно з потужним інгібітором CYP3A4/5, дозу акситинібу необхідно знизити (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Індуктори CYP3A4/5

Однчасне застосування рифампіну (потужний індуктор CYP3A4/5) знижувало рівні експозиції акситинібу в плазмі крові здорових добровольців. Слід уникати одночасного призначення препарату акситиніб та потужних індукторів CYP3A4/5 (таких як рифампін, дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, рифабутин, рифапентин, фенобарбітал, звіробій). Для одночасного застосування з препаратом акситиніб рекомендовано підбирати препарат з відсутнім або мінімальним потенціалом індукції активності CYP3A4/5. Помірні індуктори CYP3A4/5 (таких як босентан, ефавіренц, етравірін, модафініл та нафцилін) також можуть знижувати рівні експозиції акситинібу в плазмі. Застосування цих препаратів теж у разі можливості слід уникати.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Механізм дії

Було встановлено, що акситиніб у терапевтичних концентраціях у плазмі крові пригнічує рецептори тирозинкінази, у тому числі рецептори до судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР)-1, СЕФР-2 та СЕФР-3. Ці рецептори задіяні у патологічному ангиогенезі, процесах росту пухлини та прогресуванні злоякісних новоутворень. Акситиніб пригнічував обумовлені впливом СЕФР проліферацію та виживання ендотеліальних клітин *in vitro* та на моделях мишей. На моделях ксенотрансплантатів пухлин мишей було показано, що акситиніб пригнічує ріст пухлин та фосфорилування СЕФР-2.

Для оцінки впливу разової пероральної дози препарату акситиніб (5 мг) на тривалість інтервалу QTc у присутності 400 мг кетоконазолу та у монотерапії було проведено рандомізоване сліпе перехресне дослідження з двома періодами, у якому брали участь 35 здорових добровольців. Протягом перших 3 годин після прийому препарату не спостерігалось помітних змін середньої тривалості інтервалу QTc (тобто більших за 20 мс) порівняно з групою плацебо. Водночас неможливо виключити ймовірність виникнення незначного подовження середньої тривалості інтервалу QTc (тобто подовження, меншого за 10 мс).

Фармакокінетика.

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

Всмоктування та розподіл. Середня T_{max} після перорального прийому разової дози 5 мг коливався в межах від 2,5 до 4,1 години. Залежно від тривалості періоду напіввиведення з плазми, досягнення рівноважного стану очікується через 2–3 дні прийому препарату. Прийом акситинібу в режимі 5 мг двічі на день призводив до приблизно у 1,4 раза більш інтенсивного

накопичення препарату порівняно з прийомом разової дози. Фармакокінетика акситинібу в рівноважному стані є майже лінійною в межах діапазону доз від 1 до 20 мг. Середня абсолютна біодоступність акситинібу після перорального прийому разової дози 5 мг становить 58 %.

Прийом препарату акситиніб з помірно збагаченою жирами їжею призводив до зниження AUC приблизно 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. Препарат акситиніб можна приймати як з їжею, так і незалежно від прийому їжі (див. «Спосіб застосування та дози»).

Акситиніб майже повністю (більш ніж на 99 %) зв'язується з білками плазми крові людини, переважно взаємодіючи з альбуміном та помірно зв'язуючись з α_1 -кислим глікопротеїном. У пацієнтів з поширеною нирковоклітинною карциномою (n = 20), які приймали препарат у дозі 5 мг двічі на день після їди, геометричні середні значення C_{max} та AUC_{0-24} дорівнювали 27,8 нг/мл (79 %) та 265 нг.год/мл (77 %) відповідно. Кліренс та уявний об'єм розподілу дорівнювали 38 л/год (80 %) та 160 л (105 %) відповідно (у дужках вказані значення КВ у %).

Метаболізм та виведення. Період напіввиведення препарату акситиніб з плазми крові коливається від 2,5 до 6,1 години. Метаболізм акситинібу відбувається переважно у печінці за рахунок CYP3A4/5. Меншою мірою участь у метаболізмі акситинібу беруть CYP1A2, CYP2C19 та UGT1A1. Після перорального прийому 5 мг радіоактивно міченого акситинібу приблизно 41 % радіоактивності виводиться з організму з калом та приблизно 23 % – з сечею. Основним компонентом, виявленим у калі, був незмінений акситиніб у кількості, що відповідає 12 % прийнятої дози. У сечі незмінений акситиніб відсутній. Більша частина радіоактивності у сечі зумовлена наявністю карбоксильного та сульфоксидного метаболітів діючої речовини. Основним радіоактивним компонентом плазми є N-глюкуроновий метаболіт, який забезпечує 50 % циркулюючої радіоактивності плазми. Незмінений акситиніб та сульфоксидний метаболіт забезпечують приблизно по 20 % циркулюючої у плазмі радіоактивності.

Спорідненість сульфоксидного та N-глюкуронового метаболітів *in vitro* до рецепторів SEФР-2 приблизно у ≥ 400 разів нижча за спорідненість акситинібу.

Вплив інших препаратів на препарат 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 4 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблиця 4. 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 р/добу протягом 7 днів	C_{max} AUC		Знизити дозу акситиніб *
Потужний індуктор CYP3A4/5: рифампін 600 мг 1 р/добу протягом 9 днів	C_{max} AUC		Уникати призначення
Антацид: рабепразол 20 мг 1 р/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 акситиніб *

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.

Вплив препарату акситиніб на інші лікарські засоби. Дослідження *in vitro* показали, що акситиніб здатний пригнічувати CYP1A2 та CYP2C8. Проте одночасне застосування акситинібу та паклітакселу (субстрат CYP2C8) не призводило до підвищення концентрації паклітакселу в плазмі крові пацієнтів.

Дослідження *in vitro* показали, що акситиніб у терапевтичних концентраціях у плазмі крові не пригнічує активність CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 або UGT1A1.

Дослідження *in vitro* на гепатоцитах людини свідчать, що акситиніб не виступає індуктором CYP1A1, CYP1A2 або CYP3A4/5.

Акситиніб *in vitro* є інгібітором ефлюксного мембранного транспортера Р-глікопротеїну. Проте, не очікується, що препарат акситиніб у терапевтичних концентраціях буде пригнічувати активність Р-глікопротеїну.

Фармакокінетика у особливих груп пацієнтів

Діти. Не проводилось досліджень препарату акситиніб у пацієнтів віком до 18 років.

Порушення функцій печінки. Вплив порушення функції печінки на фармакокінетику акситинібу відображено в таблиці 4 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок. Було проведено популяційний аналіз фармакокінетики за участю 590 здорових добровольців та пацієнтів, виходячи з існуючих показників функціонування нирок. Серед проаналізованих пацієнтів п'ятеро мали порушення функції нирок важкого 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 важкого ступенів не виявляють суттєвого впливу на фармакокінетику акситинібу. Дані про застосування препарату при термінальних ураженнях нирок доступні лише для одного пацієнта.

Інші фактори внутрішнього характеру. Результати популяційного аналізу фармакокінетики свідчать про відсутність клінічно важливого впливу віку, статі, раси, маси та площі поверхні тіла, генотипу UGT1A1 або генотипу CYP2C19 на кліренс акситинібу.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі нижче 30 °С у недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.