

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акситиниб Тева 1 mg филмирани таблетки
Axitinib Teva 1 mg film-coated tablets

Акситиниб Тева 5 mg филмирани таблетки
Axitinib Teva 5 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20240167/65
Разрешение №	65-899-900 03-07-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Акситиниб Тева 1 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg акситиниб (axitinib).

Акситиниб Тева 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg акситиниб (axitinib).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Акситиниб Тева 1 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 33 mg лактоза монохидрат.

Акситиниб Тева 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 165 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Акситиниб Тева 1 mg филмирани таблетки

Червена, кръгла двойноизпъкнала филмирана таблетка, с диаметър приблизително 6 mm и с вдлъбнато релефно означение "A7TI" от едната страна и "1" от другата.

Акситиниб Тева 5 mg филмирани таблетки

Червена на цвят, овална двойноизпъкнала филмирана таблетка, с дължина приблизително 15 mm и ширина 8 mm и с вдлъбнато релефно означение "A7TI" от едната страна и "5" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Акситиниб Тева е показан за лечение на възрастни пациенти с напреднал бъбречно клетъчен карцином (БКК) след неуспех на предходна терапия със сунитиниб или цитокини.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Акситиниб Тева трябва да се провежда от лекар с опит в противораковата терапия.



Дозировка

Препоръчителната доза акситиниб е 5 mg два пъти дневно.

Лечението трябва да продължи докато се наблюдава клинична полза или докато се появи неприемлива токсичност, която не може да бъде овладяна чрез съпътстваща терапия с лекарствени продукти или коригиране на дозата.

Ако пациентът повръща или пропусне доза, не трябва да взема допълнителна доза. Следващата предписана доза трябва да се приеме по обичайното време.

Адаптиране на дозата

Повишаване или понижаване на дозата се препоръчва въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост.

При пациенти, които понасят начална доза 5 mg акситиниб два пъти дневно без нежелани реакции > степен 2 (т.е. без тежки нежелани реакции според Общите терминологични критерии за нежелани събития - Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] версия 3.0) в продължение на две последователни седмици, дозата може да се повиши до 7 mg два пъти дневно, освен ако кръвното налягане на пациента не е > 150/90 mmHg или пациентът не получава антихипертензивно лечение. След това, на базата на същите критерии, при пациентите, които понасят доза от 7 mg акситиниб два пъти дневно, дозата може да се повиши до максимум 10 mg два пъти дневно.

Овладяването на някои нежелани реакции може да изисква временно или постоянно прекратяване и/или понижаване на дозата на акситиниб (вж. точка 4.4). Когато е необходимо понижаване на дозата, дозата акситиниб може да се редуцира до 3 mg два пъти дневно и след това до 2 mg два пъти дневно.

Адаптиране на дозата не се изисква на база възраст, раса, пол или телесно тегло на пациента.

Съпътстващо приложение с мощни инхибитори на CYP3A4/5

Едновременното приложение на акситиниб с мощни инхибитори на CYP3A4/5 може да повиши плазмените концентрации на акситиниб (вж. точка 4.5). Препоръчва се избор на алтернативен лекарствен продукт без или с минимален CYP3A4/5 инхибиторен потенциал.

Въпреки че адаптирането на дозата на акситиниб не е проучвано при пациенти, приемащи мощни инхибитори на CYP3A4/5, ако мощен инхибитор на CYP3A4/5 трябва да се прилага едновременно, се препоръчва понижаване на дозата на акситиниб приблизително наполовина (напр. началната доза трябва да се намали от 5 mg два пъти дневно до 2 mg два пъти дневно). Овладяването на някои нежелани реакции може да изисква временно или постоянно прекратяване на терапията с акситиниб (вж. точка 4.4). Ако се прекрати приложението на мощния инхибитор, може да се обмисли възобновяване на терапията с акситиниб в дозата, използвана преди започването на мощния CYP3A4/5 инхибитор (вж. точка 4.5).

Съпътстващо приложение с мощни индуктори на CYP3A4/5

Едновременното приложение на акситиниб с мощни индуктори на CYP3A4/5 може да понижи плазмените концентрации на акситиниб (вж. точка 4.5). Препоръчва се избор на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт, без или с минимален CYP3A4/5 индуциращ потенциал.

Въпреки че адаптирането на дозата на акситиниб не е проучвано при пациенти, приемащи мощни индуктори на CYP3A4/5, ако мощен индуктор на CYP3A4/5 трябва да се прилага едновременно, се препоръчва постепенно повишаване на дозата на акситиниб. Съобщено е за максимална индукция с високи дози мощни индуктори на CYP3A4/5 се наблюдава в рамките



на една седмица от започване на лечението с индуктора. Ако се повиши дозата на акситиниб, пациентът трябва внимателно да се проследява за токсичност. Овластяването на някои нежелани реакции може да изисква временно или постоянно прекратяване и/или понижаване на дозата на акситиниб (вж. точка 4.4). Ако се прекрати едновременно приложението на мощния индуктор, приложението на акситиниб трябва незабавно да се възобнови с дозата, използвана преди започването на мощния CYP3A4/5 индуктор (вж. точка 4.5).

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага адаптиране на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата (вж. точка 5.2). Почти няма данни за лечение с акситиниб при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min.

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при приложение на акситиниб при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh). Препоръчва се понижаване на дозата при приложение на акситиниб при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) (напр. началната доза трябва да се понижи от 5 mg два пъти дневно до 2 mg два пъти дневно). Акситиниб не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) и не трябва да се използва при тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Акситиниб Тева при деца и юноши < 18 -годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Акситиниб е за перорално приложение. Таблетките трябва да се приема перорално два пъти дневно, на интервали от приблизително 12 часа, със или без храна (вж. точка 5.2). Те трябва да се поглъщат цели с чаша вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към акситиниб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечението с акситиниб и периодично след това трябва да се проследяват специфични събития, свързани с безопасността, както е описано по-долу.

Събития на сърдечна недостатъчност

В клинични проучвания с акситиниб за лечение на пациенти с БКК се съобщават събития на сърдечна недостатъчност (включително сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, кардиопулмонална недостатъчност, нарушена функция на лявата камера, понижена фракция на изтласкване и недостатъчност на дясната камера) (вж. точка 4.8).

Трябва периодично да се наблюдава за проява на признаци или симптоми на сърдечна недостатъчност по време на лечението с акситиниб. Овластяването на събитията на сърдечна недостатъчност може да изисква временно прекъсване или постоянно прекратяване и/или понижаване на дозата акситиниб.



Хипертония

Хипертония е съобщавана много често в клинични проучвания с акситиниб при лечение на пациенти с БКК (вж. точка 4.8).

В контролирано клинично проучване медианата на времето на начало на хипертонията (сistolно кръвно налягане > 150 mmHg или диastолно кръвно налягане > 100 mmHg) е в рамките на първия месец от началото на лечението с акситиниб, а повишения на кръвното налягане са наблюдавани още на четвъртия ден от започването на акситиниб.

Кръвното налягане трябва да бъде добре контролирано преди започване на акситиниб. Пациентите трябва да се проследяват за хипертония и при нужда да се лекуват със стандартна антихипертензивна терапия. В случай на персистираща хипертония, въпреки употребата на антихипертензивни лекарствени продукти, дозата на акситиниб трябва да се понижи. При пациентите, които развият тежка хипертония, акситиниб трябва да се прекъсне временно и да се започне отново при по-ниска доза веднага, когато кръвното налягане на пациента се нормализира. Ако лечението с акситиниб се прекъсне, пациентите, приемащи антихипертензивни лекарствени продукти, трябва да се проследяват за хипотония (вж. точка 4.2).

В случай на тежка или персистираща артериална хипертония и симптоми, насочващи към синдром на постериорна обратима енцефалопатия (СПОЕ) (вж. по-долу), трябва да се обмисли образна диагностика на мозъка чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).

Нарушена функция на щитовидната жлеза

При клинични проучвания с акситиниб при лечение на пациенти с БКК са съобщавани случаи на хипотиреоидизъм и, в по-малка степен, на хипертиреоидизъм (вж. точка 4.8).

Функцията на щитовидната жлеза трябва да бъде проследена преди началото на лечението с акситиниб и периодично след това. Хипотиреоидизмът или хипертиреоидизмът трябва да се лекуват съгласно стандартната медицинска практика за поддържане на еутиреоидно състояние.

Артериални емболични и тромботични събития

При клинични проучвания с акситиниб са съобщавани артериални емболични и тромботични събития (включително преходна исхемична атака, миокарден инфаркт, мозъчносъдов инцидент и оклузия на артерията на ретината) (вж. точка 4.8).

Акситиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с риск или анамнеза за такива събития. Акситиниб не е проучван при пациенти, имали прояви на артериална емболия или тромбоза в предходните 12 месеца.

Венозни емболични и тромботични събития

При клинични проучвания с акситиниб са съобщавани венозни емболични и тромботични събития (включително белодробен емболизъм, дълбока венозна тромбоза и оклузия/тромбоза на ретиналната вена) (вж. точка 4.8).

Акситиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с риск или анамнеза за такива събития. Акситиниб не е проучван при пациенти, имали прояви на венозна емболия или тромбоза в предходните 6 месеца.

Повишаване на хемоглобина или хематокрита

По време на лечението с акситиниб могат да се повишат стойностите на хемоглобина или хематокрита, отразяващи повишението на еритроцитната маса (вж. точка 4.8, полихитемия). Повишената еритроцитна маса може да повиши риска от емболични и тромботични събития.

Преди започване на лечението с акситиниб и периодично след това, трябва да се проследяват стойностите на хемоглобина или хематокрита. Ако хемоглобинът или хематокритът се



повишат над нормалните стойности, пациентите трябва да се лекуват съгласно стандартната медицинска практика за понижаване на стойностите на хемоглобина или хематокрита до приемливо ниво.

Кръвоизлив

При клинични проучвания с акситиниб са съобщавани хеморагични събития (вж. точка 4.8).

Акситиниб не е проучван при пациенти с данни за нелекувани мозъчни метастази или скорошен активен кръвоизлив в стомашно-чревния тракт и не трябва да се използва при тези пациенти. Ако кръвенето изисква медицинска намеса, приемът на акситиниб трябва временно да се прекрати.

Аневризми и артериални дисекции

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекции. Преди да се започне лечение с Акситиниб Тева, трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Перфорация на стомашно-чревния тракт и образуване на фистула

При клинични проучвания с акситиниб са съобщавани случаи на перфорация на стомашно-чревния тракт и фистули (вж. точка 4.8).

Симптомите на перфорация на стомашно-чревния тракт или фистула трябва да се проследяват периодично за времето на лечение с акситиниб.

Усложнения при процеса на заздравяване на рани

Не са провеждани официални проучвания за ефекта на акситиниб върху процеса на заздравяване на рани.

Лечението с акситиниб трябва да бъде прекратено поне 24 часа преди планирана хирургична интервенция. Решението за възобновяване на акситиниб след хирургична интервенция трябва да се базира на клиничната преценка за нормалното заздравяване на раната.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (СПОЕ)

При клинични проучвания с акситиниб са съобщавани случаи на СПОЕ (вж. точка 4.8).

СПОЕ е неврологично нарушение, което може да се прояви с главоболие, гърчове, летаргия, обърканост, слепота и други зрителни и неврологични нарушения. Може да има налична лека до тежка хипертония. За доказване на диагноза СПОЕ е необходима образна ЯМР диагностика. При пациенти с признаци или симптоми на СПОЕ, лечението с акситиниб трябва да се преустанови временно или постоянно. Безопасността от възобновяването на терапията с акситиниб при пациенти с предходен СПОЕ, не е известна.

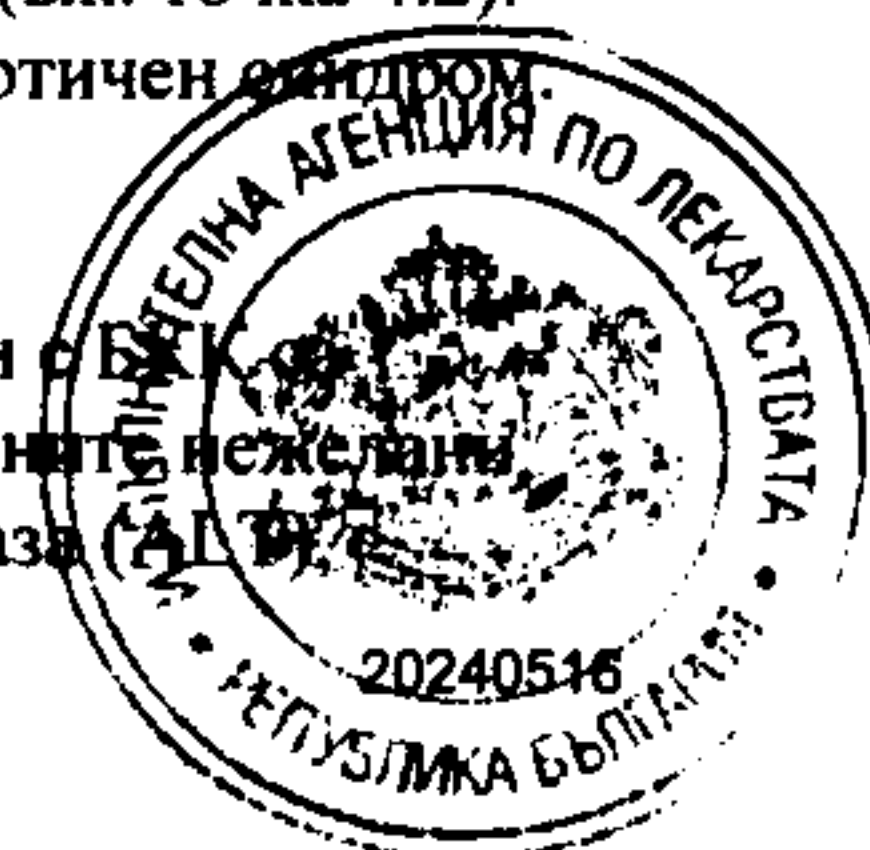
Протеинурия

При клинични проучвания с акситиниб е съобщавана протеинурия, включително от степен 3 и 4 по тежест (вж. точка 4.8).

Препоръчва се проследяване за протеинурия преди започване на лечението с акситиниб и периодично след това. При пациенти, които развият умерена до тежка протеинурия, дозата трябва да се понижи или лечението с акситиниб временно да се преустанови (вж. точка 4.2). Приемът на акситиниб трябва да се преустанови, ако пациентът развие нефротичен синдром.

Нежелани реакции, свързани с черния дроб

При контролирани клинични проучвания с акситиниб за лечение на пациенти с БЖК са съобщавани нежелани реакции, свързани с черния дроб. Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с черния дроб включват повишени аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатна аминотрансфераза (АСТ).



аспартатаминотрансфераза (AST) и билирубин в кръвта (вж. точка 4.8). Не са наблюдавани съпътстващи повишавания на ALT (> 3 пъти над горната граница на нормата [ULN]) и билирубин (> 2 пъти над ULN).

В клинично проучване за определяне на дозата при 1 пациент, приемащ акситиниб с начална доза 20 mg два пъти дневно (4 пъти над препоръчителната начална доза) е наблюдавано едновременно повишаване на ALT (12 пъти над ULN) и на билирубина (2,3 пъти над ULN), считани за лекарство-свързана хепатотоксичност.

Чернодробните функционални показатели трябва да се проследяват преди започването на лечението с акситиниб и периодически след това.

Чернодробно увреждане

При клинични проучвания с акситиниб системната експозиция на акситиниб е била приблизително двукратно по-висока при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Препоръчва се понижаване на дозата, когато акситиниб се прилага на пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh) (вж. точка 4.2).

Акситиниб не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) и не трябва да се използва при тази популация.

Старческа възраст (≥ 65 години) и раса

В контролирано клинично проучване с акситиниб при лечение на пациенти с БКК, 34% от пациентите, лекувани с акситиниб, са били на възраст ≥ 65 години. Голяма част от пациентите са били от бялата раса (77%) или азиатци (21%). Въпреки че по-голямата чувствителност към развитие на нежелани реакции при някои по-възрастни пациенти и азиатци не може да се изключи, като цяло не са наблюдавани големи разлики в безопасността и ефективността на акситиниб между пациентите на възраст ≥ 65 години и пациентите, които не са в старческа възраст, както и между пациентите от бялата раса и от други раси.

Не се налага адаптиране на дозата на база възраст на пациента или раса (вж. точки 4.2 и 5.2).

Помощни вещества

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

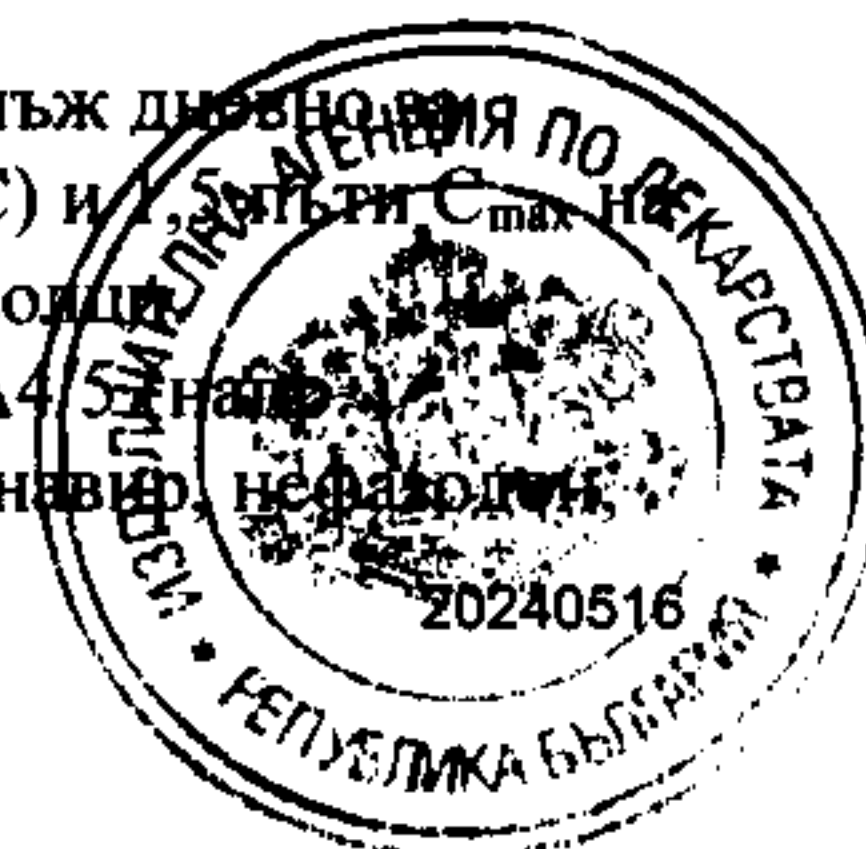
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro данните показват, че акситиниб се метаболизира главно чрез CYP3A4/5 и в по-малка степен чрез CYP1A2, CYP2C19 и уридин-дифосфат глюкуронозилтрансфераза (UGT) 1A1.

CYP3A4/5 инхибитори

Кетоконазол (мощен инхибитор на CYP3A4/5) прилаган в доза 400 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни, повишава двукратно средната стойност на площта под кривата (AUC) и C_{max} на единична перорална доза от 5 mg акситиниб, приложена при здрави доброволци. Едновременното приложение на акситиниб с мощни инхибитори на CYP3A4/5, като кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, еритромицин, атазанавир, индинавир, нефазолин,



нелфинавир, ритонавир, саквинавир и телитромицин) може да повиши плазмените концентрации на акситиниб. Грейпфрутът също може да повиши плазмените концентрации на акситиниб. Препоръчва се избор на съпътстващо лечение с лекарствени продукти без или с минимален CYP3A4/5 инхибиторен потенциал. Ако трябва да се приложи едновременно мощен CYP3A4/5 инхибитор, се препоръчва адаптиране на дозата на акситиниб (вж. точка 4.2).

CYP1A2 и CYP2C19 инхибитори

CYP1A2 и CYP2C19 играят незначителна роля (< 10%) в метаболизма на акситиниб. Ефектът на мощните инхибитори на тези изоензими върху фармакокинетиката на акситиниб не е проучван. Необходимо е повишено внимание поради риск от повишени плазмени концентрации на акситиниб при пациенти, приемащи мощни инхибитори на тези изоензими.

CYP3A4/5 индуктори

Рифампицин (мощен индуктор на CYP3A4/5) приложен в доза от 600 mg веднъж дневно за 9 дни понижава средната AUC със 79% и C_{max} със 71% на единична доза от 5 mg акситиниб при здрави доброволци.

Едновременното приложение на акситиниб с мощни индуктори на CYP3A4/5 (напр. рифампицин, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал и *Hypericum perforatum* [жълт кантарион]) може да понижи плазмените концентрации на акситиниб. Препоръчва се избор на съвместен лекарствени продукти без или с минимален CYP3A4/5 индукторен потенциал. Ако се налага едновременното приложение на мощен CYP3A4/5 индуктор, се препоръчва адаптиране на дозата на акситиниб (вж. точка 4.2).

In vitro проучвания за инхибиране и индукция на CYP и UGT

In vitro проучвания показват, че акситиниб в терапевтични плазмени концентрации не инхибира CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 или UGT1A1.

In vitro проучвания показват, че акситиниб има потенциал да инхибира CYP1A2. Ето защо, едновременното приложение на акситиниб със субстрати на CYP1A2 може да доведе до повишени плазмени концентрации на субстратите на CYP1A2 (напр. теофилин).

In vitro проучвания също показват, че акситиниб има потенциал да инхибира CYP2C8. Въпреки това едновременното приложение на акситиниб с паклитаксел (известен субстрат на CYP2C8) не води до повишаване на плазмените концентрации на паклитаксел при пациенти с напреднал карцином, което показва липса на клинично значимо инхибиране на CYP2C8.

In vitro проучвания върху човешки хепатоцити също показват, че акситиниб не индуцира CYP1A1, CYP1A2 или CYP3A4/5. Ето защо не се очаква акситиниб да понижи *in vivo* плазмените концентрации на едновременно приложени субстрати на CYP1A1, CYP1A2 или CYP3A4/5.

In vitro проучвания с Р-гликопротеин

In vitro проучвания показват, че акситиниб инхибира Р-гликопротеина. Въпреки това не се очаква акситиниб в терапевтични плазмени концентрации да инхибира Р-гликопротеина. Ето защо не се очаква едновременното приложение на акситиниб да повиши *in vivo* плазмените концентрации на дигоксин или други субстрати на Р-гликопротеина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни по отношение на употребата на акситиниб при бременни жени. На база фармакологичните му свойства, акситиниб може да причини фетални увреждания при приложение при бременни жени. Проучванията върху животни показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точка 5.3). Акситиниб не трябва да се прилага



по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с този лекарствен продукт.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 1 седмица след лечението.

Кърмене

Не е известно дали акситиниб се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Акситиниб не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

На база на неклиничните находки, акситиниб притежава потенциал да уврежда репродуктивната функция и фертилитет при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Акситиниб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че могат да изпитат състояния като замаяност и/или умора по време на лечението с акситиниб.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Следните рискове, включително съответните мерки, които трябва да се предприемат, са обсъдени по-подробно в точка 4.4: събития на сърдечна недостатъчност, хипертония, нарушена функция на щитовидната жлеза, артериални тромбоемболични събития, венозни тромбоемболични събития, повишаване на хемоглобина или хематокрита, кръвоизлив, перфорация на стомашно-чревния тракт и образуване на фистула, усложнения при заздравяването на рани, СПОЕ, протеинурия и повишаване на чернодробните ензими.

Най-честите ($\geq 20\%$) нежелани реакции, наблюдавани по време на лечение с акситиниб са диария, хипертония, умора, намален апетит, гадене, понижаване на телото, дисфония, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (синдром „ръка-крак”), кръвоизлив, хипотиреоидизъм, повръщане, протеинурия, кашлица и запек.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 1 представя нежелани реакции съобщени от обобщените данни на 672 пациенти, които са приемали акситиниб в клинични проучвания при лечение на пациенти с БКК (вж. точка 5.1). Включени са също и нежеланите реакции от постмаркетинговия период, които са идентифицирани при клинични проучвания.

Нежеланите реакции са описани по системо-органен клас, честота и тежест. Класификацията по честота е както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Базата данни по отношение на безопасността на акситиниб понастоящем е твърде малка, за да се регистрират редки и много редки нежелани реакции.

Категориите са определени на база на абсолютните честоти от обобщените данни от клинични проучвания. Във всеки системо-органен клас нежеланите реакции с еднаква честота са представени в низходящ ред на тяхната сериозност.



Таблица 1. Нежелани реакции, съобщавани в проучвания на пациенти с БКК (N = 672), приемали акситиниб

Системо-органен клас	Категория честота	Нежелани реакции ^а	Всички степени ^б %	Степен 3 ^б %	Степен 4 ^б %
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия	6,3	1,2	0,4
		Тромбоцитопения	1,6	0,1	0
		Полицитемия ^в	1,5	0,1	0
	Нечести	Неутропения	0,3	0,1	0
		Левкопения	0,4	0	0
Нарушения на ендокринната система	Много чести	Хипотиреозидизъм ^в	24,6	0,3	0
	Чести	Хипертиреозидизъм ^в	1,6	0,1	0,1
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит	39,0	3,6	0,3
	Чести	Дехидратиране	6,7	3,1	0,3
		Хиперкалиемия	2,7	1,2	0,1
		Хиперкалциемия	2,2	0,1	0,3
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие	16,2	0,7	0
		Дисгеузия	11,5	0	0
	Чести	Замаяност	9,1	0,6	0
	Нечести	Синдром на постериорна обратима енцефалопатия ^д	0,3	0,1	0
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Тинитус	3,1	0	0
Сърдечни нарушения	Чести	Събития на сърдечна недостатъчност ^{в, г, е}	1,8	0,3	0,7
Съдови нарушения	Много чести	Хипертония ^ж	51,2	22,0	1,0
		Хеморагия ^{в, г, з}	25,7	3,0	1,0
	Чести	Венозни емболични и тромботични събития ^{в, г, и}	2,8	0,9	1,2
		Артериални емболични и тромботични събития ^{в, г, и}	2,8	1,2	1,3
	С неизвестна честота	Аневризми и артериални дисекции ^г	-	-	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Диспнея ^г	17,1	3,6	0,6
		Кашлица	20,4	0,6	0
		Дисфония	32,7	0	0,1
	Чести	Орофарингеална болка	7,4	0	0
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария	55,4	10,1	0,1
		Повръщане	23,7	2,7	0,1
		Гадене	33,0	2,2	0,1
		Коремна болка	14,7	2,5	0,3
		Запек	20,2	1,9	0
		Стоматит	15,5	0	0
		Диспепсия	11,2	0	0
	Чести	Болка в горната част на корема	9,4	0	0



		Флатуленция	4,5	0	0
		Хемороиди	3,3	0	0
		Глосодиния	2,8	0	0
		Стомашно-чревна перфорация и фистула ^{а, к}	1,9	0,9	0,3
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хипербилирубинемия	1,3	0,1	0,1
		Холецистит ^н	1,0	0,6	0,1
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (ръка-крак синдром)	32,1	7,6	0
		Обрив	14,3	0,1	0
		Суха кожа	10,1	0,1	0
	Чести	Сърбеж	6,0	0	0
		Еритем	3,7	0	0
		Алоpecia	5,7	0	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия	17,7	1,9	0,3
		Болка в крайниците	14,1	1,0	0,3
	Чести	Миалгия	8,2	0,6	0,1
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Протеинурия ^л	21,1	4,8	0,1
	Чести	Бъбречна недостатъчност ^м	1,6	0,9	0,1
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	45,1	10,6	0,3
		Астения ^г	13,8	2,8	0,3
		Възпаление на лигавиците	13,7	1,0	0
Изследвания	Много чести	Понижаване на теглото	32,7	4,9	0
	Чести	Повишена липаза	3,7	0,7	0,7
		Повишена аланинаминотрансфераза	6,5	1,2	0
		Повишена амилаза	3,4	0,6	0,4
		Повишена аспартатаминотрансфераза	6,1	1,0	0
		Повишена алкална фосфатаза	4,8	0,3	0
		Повишен креатинин	5,7	0,4	0
		Повишаване на тиреоид-стимулиращия хормон	7,9	0	0

^а Нежеланите реакции са представени по честота на възникване в хода на лечението, по всякаква причина.

^б Общи терминологични критерии за нежелани реакции на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) версия 3.0



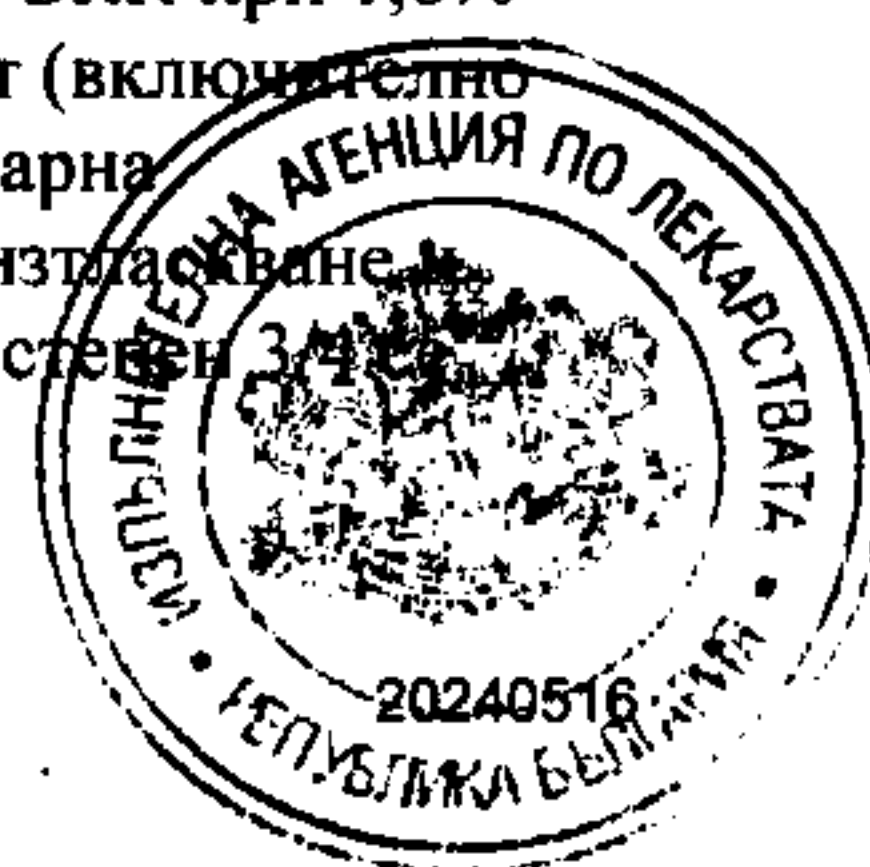
- в Вижте Описание на избрани нежелани реакции.
- г Съобщавани са фатални (степен 5) случаи.
- д Включително левкоенцефалопатия
- с Включително сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, кардиопулмонална недостатъчност, намалена фракция на изтласкване, левокамерна дисфункция и недостатъчност на дясната камера.
- ж Включително влошена хипертония, повишено кръвно налягане, хипертония и хипертонична криза.
- з Включително удължено активирано парциално тромбoplastиново време, анален кръвоизлив, артериален кръвоизлив, наличие на кръв в урината, кръвоизлив в централната нервна система, мозъчен кръвоизлив, удължено време на съсирване, конюнктивален кръвоизлив, контузия, хеморагична диария, дисфункционално маточно кървене, епистаксис, стомашен кръвоизлив, кръвоизлив от стомашно-чревния тракт, кървене от венците, хематемеза, хематохезия, понижен хематокрит, хематом, хематурия, понижен хемоглобин, хемоптиза, кръвоизлив, коронарноартериален кръвоизлив, кръвоизлив от пикочните пътища, хемороидален кръвоизлив, хемостаза, повишена склонност към кръвонасядания, повишено международно нормализирано съотношение, кръвоизлив от долните отдели на стомашно-чревния тракт, мелена, петехии, фарингеален кръвоизлив, удължено протромбиново време, белодробен кръвоизлив, пурпура, ректален кръвоизлив, понижен брой на еритроцитите, бъбречен кръвоизлив, кръвоизлив на склерата, скротално хематоцеле, хематом в далака, кръвоизливи под ноктите, субарахноидален кръвоизлив, кръвоизлив от езика, кръвоизлив от горната част на стомашно-чревния тракт и вагинален кръвоизлив.
- и Включително синдром на Budd-Chiari, дълбока венозна тромбоза, тромбоза на югуларната вена, венозна тромбоза в таза, белодробна емболия, оклузия на ретинална вена, тромбоза на ретинална вена, тромбоза на подключичната вена, венозна тромбоза и венозна тромбоза на крайниците.
- й Включително остър миокарден инфаркт, емболия, миокарден инфаркт, оклузия на ретинална артерия и преходна исхемична атака.
- к „Стомашно-чревна перфорация и фистула“ включва следните предпочитани термини: абдоминален абсцес, анален абсцес, анална фистула, фистула, пропускане на стомашно-чревна анастомоза, стомашно-чревна перфорация, перфорация на дебелото черво, езофагобронхиална фистула и перитонит.
- л „Протеинурия“ включва следните предпочитани термини: протеин в урината, наличие на протеин в урината и протеинурия.
- м Включително остра бъбречна недостатъчност.
- н Холецистит включва остър холецистит, холецистит, инфекциозен холецистит

Описание на избрани нежелани реакции

Събития на сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4)

В контролирано клинично проучване с акситиниб (N = 359) за лечение на пациенти с БКК при 1,7% от приемащите акситиниб се съобщават събития на сърдечна недостатъчност, включващи: сърдечна недостатъчност (0,6%), кардиопулмонарна недостатъчност (0,6%), нарушена функция на лявата камера (0,3%) и недостатъчност на дясната камера (0,3%). Нежелани реакции на сърдечна недостатъчност от степен 4 се съобщават при 0,6 % от пациентите, приемащи акситиниб. Фатална сърдечна недостатъчност се съобщава при 0,6% от приемащите акситиниб.

В проучвания с монотерапия с акситиниб (N = 672) за лечение на пациенти с БКК при 1,8% от приемащите акситиниб се съобщават събития на сърдечна недостатъчност (включително сърдечна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, кардиопулмонарна недостатъчност, нарушена функция на лявата камера, намалена фракция на изтласкване, недостатъчност на дясната камера). Събития на сърдечна недостатъчност от степен 3/4



съобщават при 1,0% от пациентите, а на фатална сърдечна недостатъчност – при 0,3% от приемащите акситиниб.

Тиреоидна дисфункция (вж. точка 4.4)

В контролирано клинично проучване с акситиниб при лечение на пациенти с БКК се съобщава за хипотиреоидизъм при 20,9% от пациентите и хипертиреоидизъм при 1,1% от пациентите. Като нежелана реакция е съобщавано повишаване на тиреоид-стимулиращия хормон (TSH) при 5,3% от пациентите, приемащи акситиниб. По време на рутинни лабораторни изследвания при пациенти, които имат TSH < 5 μ U/ml преди лечението, при 32,2% от пациентите, приемащи акситиниб, са възникнали повишени стойности на TSH до ≥ 10 μ U/ml.

В сборни клинични проучвания с акситиниб (N = 672) при лечение на пациенти с БКК, хипотиреоидизъм се съобщава при 24,6% от пациентите, приемащи акситиниб. Хипертиреоидизъм се съобщава при 1,6% от пациентите, приемащи акситиниб.

Венозни емболични и тромботични събития (вж. точка 4.4)

В контролирано клинично проучване с акситиниб за лечение на пациенти с БКК са съобщавани венозни емболични и тромботични нежелани реакции при 3,9% от пациентите, приемащи акситиниб, включително белодробна емболия (2,2%), венозна оклузия/тромбоза в ретината (0,6%) и дълбока венозна тромбоза (0,6%). За нежеланите реакции венозна емболия и тромбоза степен 3/4 се съобщава при 3,1% от пациентите, приемащи акситиниб. При един пациент (0,3%), приемащ акситиниб, е съобщена фатална белодробна емболия.

В сборни клинични проучвания с акситиниб (N = 672) при лечение на пациенти с БКК, венозни емболични и тромботични събития се съобщават при 2,8% от пациентите, приемащи акситиниб. Венозни емболични и тромботични събития степен 3 се съобщават при 0,9% от пациентите. Венозни емболични и тромботични събития степен 4 се съобщават при 1,2% от пациентите. Венозни емболични и тромботични събития с летален изход се съобщават при 0,1% от пациентите, приемащи акситиниб.

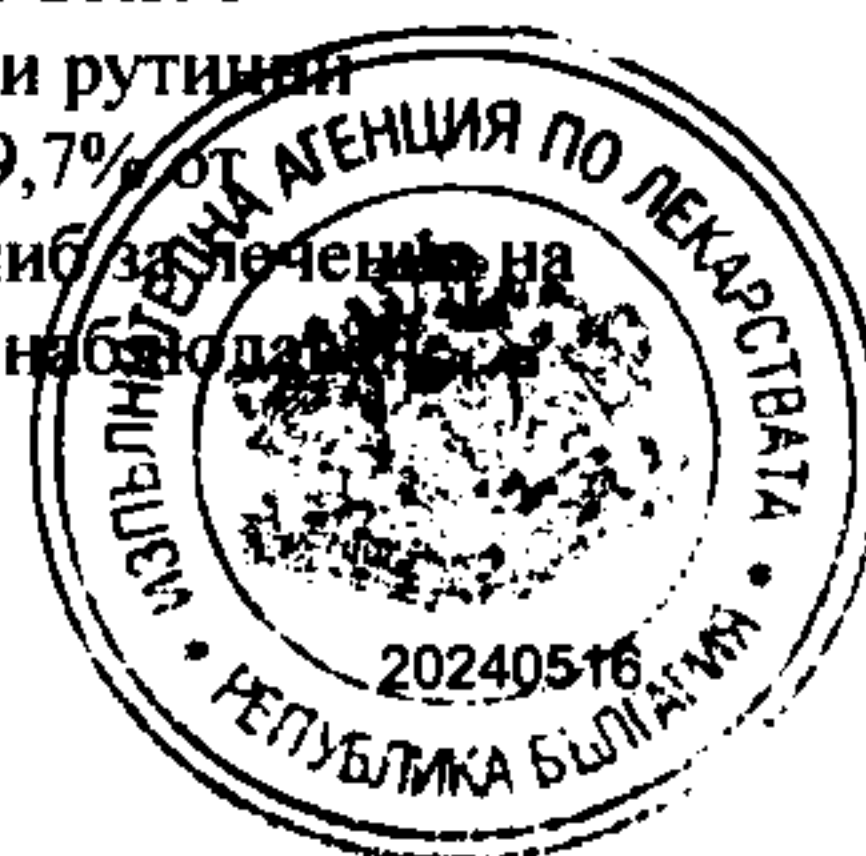
Артериални емболични и тромботични събития (вж. точка 4.4)

В контролирано клинично проучване с акситиниб при лечение на пациенти с БКК при 4,7% от пациентите, приемащи акситиниб, се съобщават артериални емболични и тромботични нежелани реакции, включително миокарден инфаркт (1,4%), преходна исхемична атака (0,8%) и мозъчносъдов инцидент (0,6%). При 3,3% от пациентите, приемащи акситиниб, се съобщава за нежелани реакции артериална емболия и тромбоза степен 3/4. При по един пациент (0,3%) се съобщава съответно за фатален остър миокарден инфаркт и мозъчносъдов инцидент. При проучвания с монотерапия с акситиниб (N = 850) за нежеланите реакции артериална емболия и тромбоза (включително преходна исхемична атака, миокарден инфаркт и мозъчносъдов инцидент) се съобщава при 5,3% от пациентите, приемащи акситиниб.

В сборни клинични проучвания с акситиниб (N = 672) при лечение на пациенти с БКК, артериални емболични и тромботични събития се съобщават при 2,8% от пациентите, приемащи акситиниб. Артериални емболични и тромботични събития степен 3 се съобщават при 1,2% от пациентите. Артериални емболични и тромботични събития степен 4 се съобщават при 1,3% от пациентите. Артериални емболични и тромботични събития с летален изход се съобщават при 0,3% от пациентите, приемащи акситиниб.

Полицитемия (вж. Повишаване на хемоглобина или хематокрита в точка 4.4)

В контролирано клинично проучване с акситиниб при лечение на пациенти с БКК е съобщавана полицитемия при 1,4% от пациентите, приемащи акситиниб. При рутинни лабораторни изследвания се регистрира повишен хемоглобин над ULN при 9,7% от пациентите, приемащи акситиниб. В четири клинични проучвания с акситиниб за лечение на пациенти с БКК (N = 537) при 13,6% от пациентите, приемащи акситиниб, е наблюдаван повишен хемоглобин над ULN.



В сборни клинични проучвания с акситиниб (N = 672) при лечение на пациенти с БКК, полицитемия се съобщава при 1,5% от пациентите, приемащи акситиниб.

Кръвоизлив (вж. точка 4.4)

В контролирано клинично проучване с акситиниб при лечение на пациенти с БКК, изключващо пациенти с нелекувани мозъчни метастази, се съобщават хеморагични нежелани реакции при 21,4% от пациентите, приемащи акситиниб. Хеморагичните нежелани реакции при пациенти, лекувани с акситиниб, включват епистаксис (7,8%), хематурия (3,6%), хемоптиза (2,5%), ректален кръвоизлив (2,2%), кървене от венците (1,1%), стомашен кръвоизлив (0,6%), мозъчен кръвоизлив (0,3%) и кръвоизлив в долната част на стомашно-чревния тракт (0,3%). За хеморагични нежелани реакции от степен ≥ 3 се съобщава при 3,1% от пациентите, приемащи акситиниб (включително мозъчен кръвоизлив, стомашен кръвоизлив, кръвоизлив в долната част на стомашно-чревния тракт и хемоптиза). За фатален кръвоизлив (стомашен кръвоизлив) се съобщава при един пациент (0,3%), приемащ акситиниб. При проучвания с монотерапия акситиниб (N = 850) е съобщавана хемоптиза при 3,9% от пациентите. При 0,5% от пациентите е съобщена хемоптиза от степен ≥ 3 .

В сборни клинични проучвания с акситиниб (N = 672) при лечение на пациенти с БКК, хеморагични събития се съобщават при 25,7% от пациентите, приемащи акситиниб. Хеморагични събития степен 3 се съобщават при 3% от пациентите. Хеморагични събития степен 4 се съобщават при 1% от пациентите, а кръвоизлив с летален изход се съобщава при 0,4% от пациентите, приемащи акситиниб.

Стомашно-чревна перфорация и образуване на фистула (вж. точка 4.4)

В контролирано клинично проучване с акситиниб при лечение на пациенти с БКК при 1,7% от приемащите акситиниб се съобщава за събития от типа стомашно-чревна перфорация, включително анална фистула (0,6%), фистула (0,3%) и стомашно-чревна перфорация (0,3%). При проучвания с монотерапия акситиниб (N = 850) при 1,9% от пациентите се съобщава за събития от типа стомашно-чревна перфорация и при един пациент (0,1%) се съобщава за фатална стомашно-чревна перфорация.

В сборни клинични проучвания с акситиниб (N = 672) при лечение на пациенти с БКК, стомашно-чревна перфорация и фистула се съобщават при 1,9% от пациентите, приемащи акситиниб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение на предозирането с акситиниб.

В контролирано клинично проучване с акситиниб при лечение на пациенти с БКК един пациент е приемал по невнимание в продължение на 4 дни доза от 20 mg два пъти дневно и е получил замаяност (степен 1).

В проучване за определяне на доза на акситиниб участниците, които са приемали начални дози от 10 mg два пъти дневно или 20 mg два пъти дневно са получили нежелани реакции, включващи хипертония, свързани с хипертонията гърчове и фатална хемоптиза.

При подозирано предозиране приемът на акситиниб трябва да се прекрати и да се започне поддържащо лечение.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EK01

Механизъм на действие

Акситиниб е мощен и селективен тирозинкиназен инхибитор на рецепторите за съдовия ендотелен растежен фактор (VEGFR)-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. Тези рецептори участват в патологичната ангиогенеза, туморния растеж и метастазирането на тумора. Установено е, че акситиниб инхибира силно VEGF-медираната ендотелна клетъчна пролиферация и преживяемост. Акситиниб инхибира фосфорилирането на VEGFR-2 в съдовете на ксенографтен тумор, които експресират прицелните рецептори *in vivo*, и води до забавяне на туморния растеж, регресия и инхибиране на метастазите в много експериментални модели на рак.

Ефект върху QTc интервала

В рандомизирано двойнокръстосано проучване 35 здрави доброволци са приели единична перорална доза акситиниб (5 mg) при отсъствие и при съпътстващ прием на 400 mg кетоназол за 7 дни. Резултатите от това проучване показват, че плазмените експозиции на акситиниб до терапевтични нива двукратно по-високи от очакваните след прием на доза от 5 mg, не са довели до клинично значимо удължаване на QT интервала.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на акситиниб са оценени в рандомизирано, открито, многоцентрово, фаза 3 проучване. Пациенти (N=723) с напреднал БКК, чието заболяване е прогресирало по време на или след лечение с предходна системна терапия, включваща сунитиниб-, бевацизумаб-, темсиrolимус- или цитокин-съдържащи схеми, са рандомизирани (1:1) да приемат акситиниб (N = 361) или сорафениб (N = 362). Първичната крайна точка, преживяемост без прогресия (ПБП) (progression-free survival, PFS), е оценена чрез заслепен независим централен преглед. Вторичните крайни точки са включвали честота на обективен отговор (ЧОО) (objective response rate, ORR) и обща преживяемост (ОП) (overall survival, OS).

От пациентите, включени в това проучване, 389 пациенти (53,8%) са били на една предходна терапия със сунитиниб, 251 пациенти (34,7%) са били на предходна терапия с цитокини (интерлевкин-2 или интерферон-алфа), 59 пациенти (8,2%) са били на терапия с бевацизумаб и 24 пациенти (3,3%) са били на предходна терапия с темсиrolимус. Изходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването са сходни при групите с акситиниб и сорафениб по отношение на възраст, пол, раса, функционален статус по „Източна кооперативна онкологична група“ (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), географски регион и предходно лечение.

В общата популация пациенти и в двете главни подгрупи (с предходно лечение със сунитиниб и с предходно лечение с цитокини) има статистически значимо преимущество за акситиниб пред сорафениб по отношение на първичната крайна точка ПБП (вж. таблица 2 и фигури 1, 2 и 3). Стойността на медианата на ефекта ПБП е различна в подгрупите с предходна терапия. Две от подгрупите са били твърде малки, за да предоставят надеждни резултати (предходно лечение с темсиrolимус или предходно лечение с бевацизумаб). Няма статистически значими разлики между двете рамена на проучването по отношение на ОП в общата популация или в подгрупите с предходна терапия.



Таблица 2. Резултати за ефикасност

Крайна точка/изследвана популация	акситиниб	сорафениб	Коефициент на риск (95% ДИ)	р-стойност
Общ брой включени (ITT)	N = 361	N = 362		
Медиана на ПБП ^{а,б} в месеци (95% ДИ)	6,8 (6,4, 8,3)	4,7 (4,6, 6,3)	0,67 (0,56, 0,81)	< 0,0001 ^а
Медиана на ОП ^г в месеци (95% ДИ)	20,1 (16,7, 23,4)	19,2 (17,5, 22,3)	0,97 (0,80, 1,17)	НСЗ
ЧОО ^{б,д} % (95% ДИ)	19,4 (15,4, 23,9)	9,4 (6,6, 12,9)	2,06 ^е (1,41, 3,00)	0,0001*
Предходно лечение със сунитиниб	N = 194	N = 195		
Медиана на ПБП ^{а,б} в месеци (95% ДИ)	4,8 (4,5, 6,5)	3,4 (2,8, 4,7)	0,74 (0,58, 0,94)	0,0063 ^з
Медиана на ОП ^г в месеци (95% ДИ)	15,2 (12,8, 18,3)	16,5 (13,7, 19,2)	1,00 (0,78, 1,27)	НСЗ
ЧОО ^{б,д} % (95% ДИ)	11,3 (7,2, 16,7)	7,7 (4,4, 12,4)	1,48 ^е (0,79, 2,75)	НСЗ
Предходно лечение с цитокини	N = 126	N = 125		
Медиана на ПБП ^{а,б} в месеци (95% ДИ)	12,0 (10,1, 13,9)	6,6 (6,4, 8,3)	0,52 (0,38, 0,72)	< 0,0001 ^з
Медиана на ОП ^г в месеци (95% ДИ)	29,4 (24,5, NE)	27,8 (23,1, 34,5)	0,81 (0,56, 1,19)	НСЗ
ЧОО ^{б,д} % (95% ДИ)	32,5 (24,5, 41,5)	13,6 (8,1, 20,9)	2,39 ^е (1,43-3,99)	0,0002 ^и

ДИ = доверителен интервал, HR = коефициент на риск (акситиниб/сорафениб); ITT: общ брой пациенти, включени в проучването (Intent-to-treat); НО: не може да се оцени; НСЗ: няма статистическа значимост; ЧОО: честота на обективен отговор; ОП: обща преживяемост; ПБП: преживяемост без прогресия

^а Време от рандомизиране до прогресия или смърт по всякаква причина, което от двете настъпи първо. Дата на заключване на базата-данни: 03 юни 2011.

^б Оценено чрез независим преглед на рентгенологичните резултати съгласно Критериите за оценка на повлияването при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) (RECIST).

^в едностранна р-стойност от log-rank тест на лечението, стратифицирана по функционален статус по ECOG и предходната терапия.

^г Дата на заключване на базата-данни: 01 ноември 2011.

^д Дата на заключване на базата-данни: 31 август 2010.

^е Отношение на рисковете се използва за честота на обективен отговор. Отношение на рисковете > 1 показва висока вероятност от отговор на рамото с акситиниб; отношение на рисковете < 1 показва висока вероятност от отговор на рамото със сорафениб.

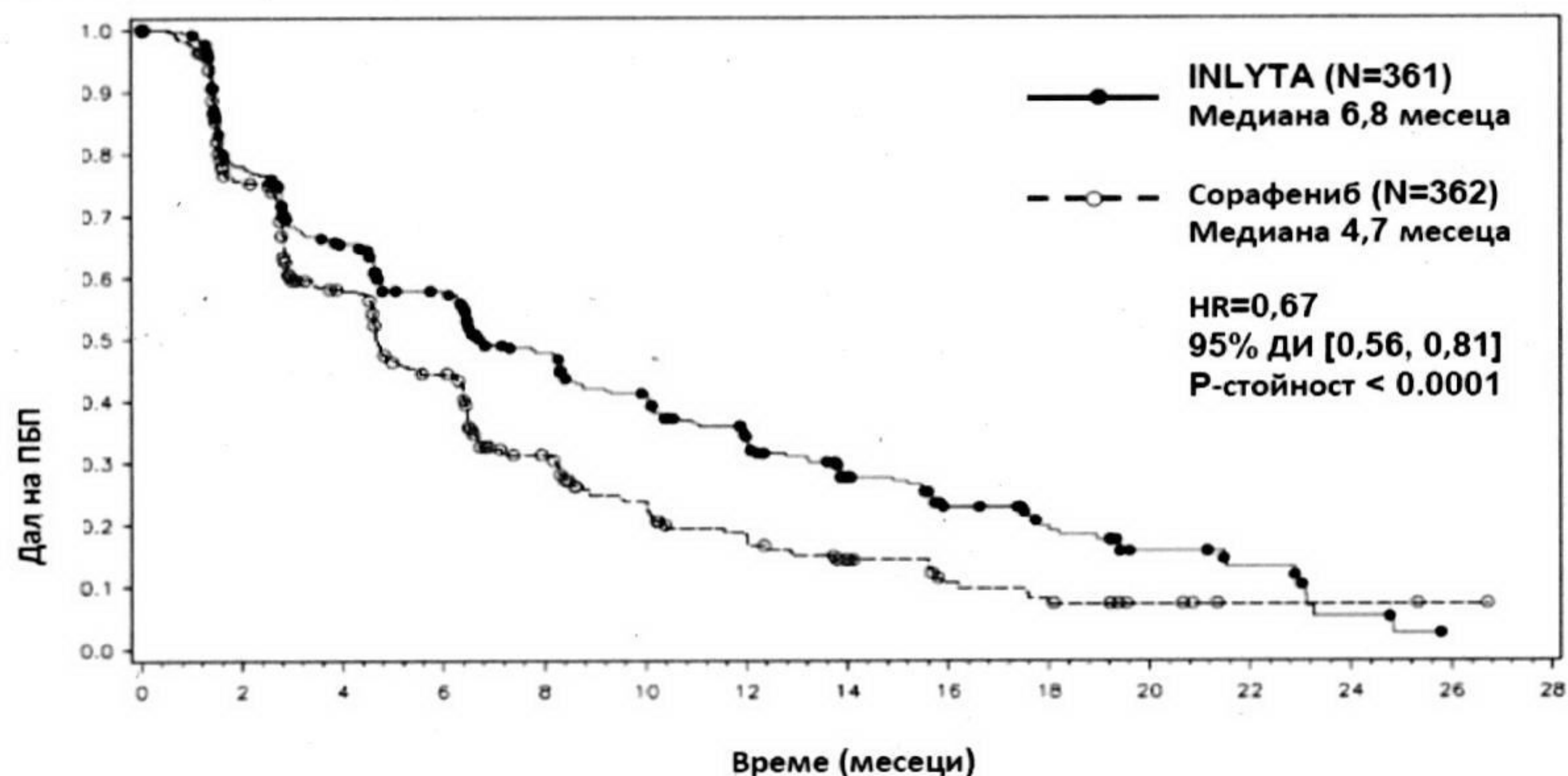
* едностранна р-стойност от Cochran-Mantel-Haenszel тест на лечението, стратифицирана по функционален статус по ECOG и предходна терапия.

^з едностранна р-стойност от log-rank тест на лечението, стратифицирана по функционален статус по ECOG.

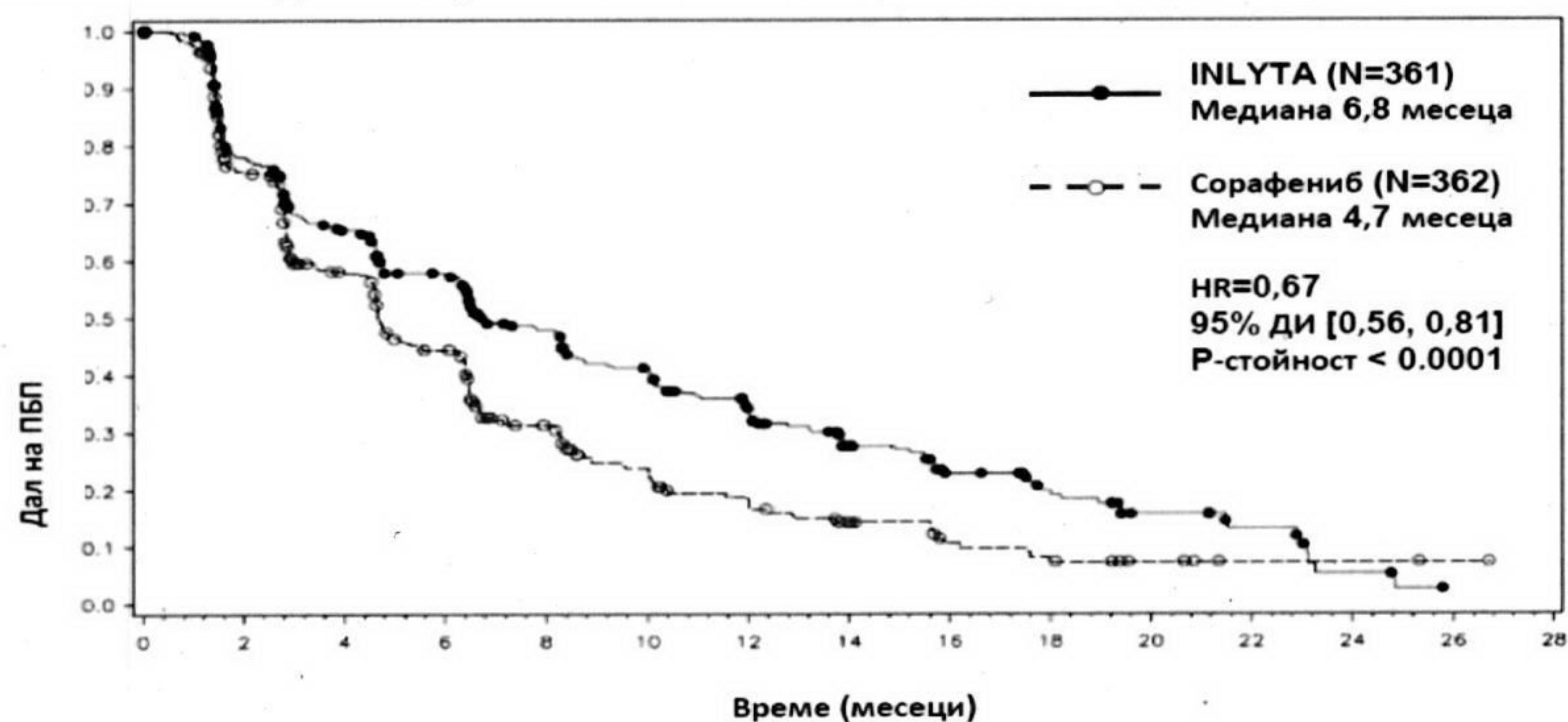
^и едностранна р-стойност от Cochran-Mantel-Haenszel тест на лечението, стратифицирана по функционален статус по ECOG.



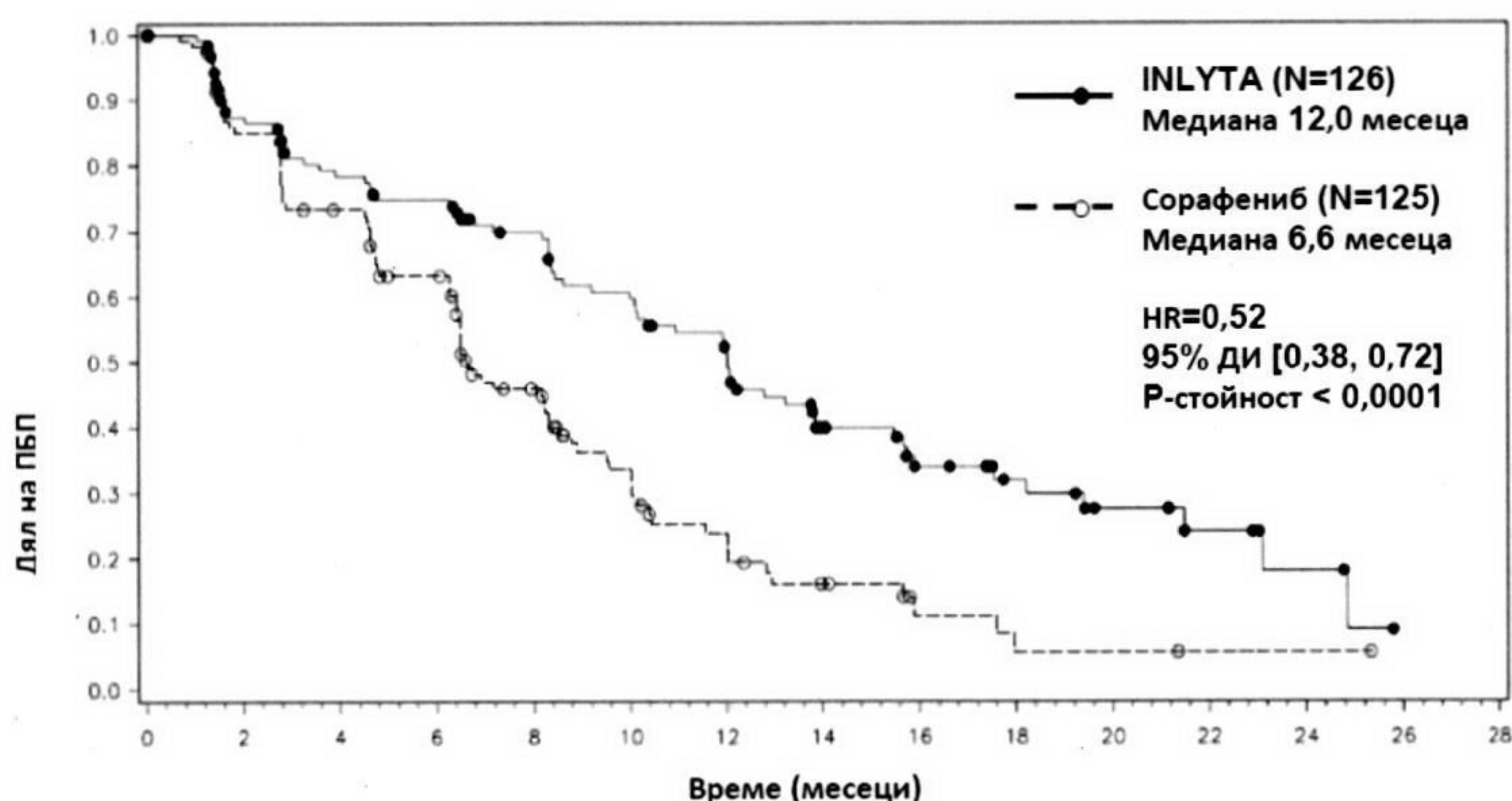
Фигура 1. Крива на преживяемост без прогресия по Kaplan-Meier по независима оценка на общата популация



Фигура 2. Крива на преживяемост без прогресия по Kaplan-Meier по независима оценка на подгрупата с предходно лечение със сунитиниб



Фигура 3. Крива на преживяемост без прогресия по Kaplan-Meier по независима оценка на подгрупата с предходно лечение с цитокини



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с акситиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на карцином на бъбрека и бъбречното легенче (с изключение на нефробластом, нефробластоматоза, светлоклетъчен сарком, мезобластен нефром, бъбречен медуларен карцином и рабдоиден тумор на бъбрека) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение на таблетки акситиниб средната абсолютна бионаличност е 58% в сравнение с интравенозно приложение. Плазменият полуживот на акситиниб варира от 2,5 до 6,1 часа. Приложението на 5 mg акситиниб два пъти дневно води до по-малко от двукратно кумулиране в сравнение с еднократна доза. Поради краткия полуживот на акситиниб се очаква стационарното състояние да се достигне в рамките на 2 до 3 дни след първоначалната доза.

Абсорбция и разпределение

Максимални концентрации на акситиниб в плазмата най-общо се достигат в рамките на 4 часа след перорален прием на акситиниб с медиана на T_{max} в диапазона от 2,5 до 4,1 часа. Приемът на акситиниб с храна с умерено съдържание на мазнини води до 10% по-ниска експозиция в сравнение с прием на гладно. Храна с високо съдържание на мазнини и калории води до 19% по-висока експозиция в сравнение с прием на гладно сутрин. Акситиниб може да се приема със или без храна (вж. точка 4.2).

Средните стойности на C_{max} и AUC се повишават пропорционално при приложение на акситиниб в дозов диапазон от 5 до 10 mg. Свързването на акситиниб *in vitro* с човешките плазмени протеини е > 99% с най-голям афинитет към албумина и умерено свързване към α_1 -киселия гликопротеин. При доза 5 mg два пъти дневно след прием на храна средногеометричната най-висока плазмена концентрация и 24-часовата AUC са съответно 27,8 ng/ml и 265 ng.h/ml при пациенти с напреднал БКК. Средногеометричният перорален клирънс и привидният обем на разпределение са съответно 38 l/h и 160 l.

Биотрансформация и елиминиране

Акситиниб се метаболизира в черния дроб предимно от CYP3A4/5 и в по-малка степен от CYP1A2, CYP2C19 и UGT1A1.

NL/H/5644/001-004/DC



След перорално приложение на 5 mg доза радиоактивен акситиниб 30-60% от радиоактивността се открива във фецеса и 23% в урината. Главният компонент, открит във фецеса и представляващ 12% от дозата, е непроменен акситиниб. В урината не е открит непроменен акситиниб; метаболити като карбоксилна киселина и сулфоксид допринасят за голяма част от радиоактивността в урината. Главният радиоактивен компонент в плазмата (50% от циркулиращата радиоактивност) представлява метаболитът N-глюкуронид, а всеки от непроменения акситиниб и метаболитът сулфоксид допринася за приблизително 20% от циркулиращата радиоактивност.

Метаболитите сулфоксид и N-глюкуронид показват приблизително 400 пъти и съответно 8 000 пъти по-слаб *in vitro* ефект срещу VEGFR-2 в сравнение с акситиниб.

Специални популации

Старческа възраст, пол и раса

Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с напреднал тумор (включително напреднал БКК) и здрави доброволци са показали, че няма клинично значими ефекти на възрастта, пола, телесното тегло, расата, бъбречната функция, UGT1A1 генотипа или CYP2C19 генотипа.

Педиатрична популация

Акситиниб не е проучван при пациенти на възраст < 18 години.

Чернодробно увреждане

In vitro и *in vivo* данните показват, че акситиниб се метаболизира главно през черния дроб.

В сравнение с индивидите с нормална чернодробна функция системната експозиция след единична доза акситиниб е сходна с тази при индивиди с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) и по-висока (приблизително двукратно) при индивиди с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh). Акситиниб не е проучван при индивиди с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) и не трябва да се използва при тази популация (за препоръки относно адаптиране на дозата вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Непроменен акситиниб не се открива в урината.

Акситиниб не е проучван при индивиди с бъбречно увреждане. В клиничните проучвания с акситиниб при лечение на пациенти с БКК, пациентите със серумен креатинин > 1,5 пъти ULN или изчислен креатининов клирънс < 60 ml/min са били изключени. Популационните фармакокинетични анализи показват, че клирънсът на акситиниб не се променя при индивиди с бъбречно увреждане и не е необходимо адаптиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно приложение

Главните находки по отношение на токсичност при мишки и кучета след многократно приложение за период до 9 месеца са свързани със стомашно-чревния тракт, хемопоезата, репродуктивната система, скелета и зъбите с нива без наблюдаван нежелан ефект (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL) приблизително еквивалентни на или под очакваната експозиция при хора при препоръчителна клинична начална доза (на база стойностите за експозиция).

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания с акситиниб за канцерогенен потенциал.



Генотоксичност

При конвенционални *in vitro* изследвания за генотоксичност акситиниб не е показал мутагенност или кластогенност. Наблюдавано е значимо повишение на полиплоидията *in vitro* при концентрации $> 0,22 \mu\text{g/ml}$ и повишаване броя на микронуклеарните полихроматични еритроцити *in vivo* с ниво без наблюдаван ефект (No Observed Effect Level - NOEL) 69 пъти очакваната експозиция при хора. Находките по отношение на генотоксичност не се считат за клинично значими при нивата на експозиция, наблюдавани при хора.

Репродуктивна токсичност

Свързаните с акситиниб находки, засягащи тестисите и епидидима, включват намалено тегло на органите, атрофия или дегенерация, намален брой герминативни клетки, хипоспермия или необичайни форми на сперма, намалени плътност на спермата и брой на сперматозоидите. Тези находки са наблюдавани при мишки при нива на експозиция приблизително 12 пъти очакваната експозиция при хора и при кучета при нива на експозиция под очакваната при хора. Не е установен ефект върху репродукцията или фертилитета при мъжки мишки при нива на експозиция приблизително 57 пъти очакваната експозиция при хора. Находките при женските включват признаци на забавена полова зрялост, редуцирано или липсващо жълто тяло, намалено тегло на матката и маточна атрофия при експозиция приблизително еквивалентна на очакваната при хора. Наблюдавани са намалени фертилитет и жизнеспособност на ембрионите при женски мишки при всички тествани дози с нива на експозиция при най-ниската доза приблизително 10 пъти очакваната експозиция при хора.

Бременни мишки с експозиция на акситиниб са показали повишена честота на малформации, характеризиращи се с разцепване на небцето и промени в скелета, включително забавена осификация при нива на експозиция под очакваната при хора. Не са провеждани проучвания за токсичността върху перинаталното и постнаталното развитие.

Токсикологични находки при полово незрели животни

Обратима дисплазия на епифизите е наблюдавана при мишки и кучета, на които е прилаган акситиниб за най-малко 1 месец при нива на експозиция приблизително шест пъти по-високи от очакваните при хора. Частично обратими зъбни кариеси са наблюдавани при мишки, третирани за повече от 1 месец при нива на експозиция подобни на очакваните при хора. Други токсични ефекти с възможна значимост за педиатричните пациенти не са оценявани при млади животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблета

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие на таблетка

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Триацетин (E1518)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

NL/H/5644/001-004/DC



6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/PVC/Al (Al/Al) блистери и перфорирани блистери с единична доза, опаковани в картонени кутии.

Опаковки от 56, 60, 56 x 1 или 120 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

