

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування:

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

Нирковоклітинна карцинома (НKK) становить приблизно 3,8% усіх нових випадків раку, середній вік хворих на момент встановлення діагнозу – 64 роки. Близько 90% новоутворень нирки припадає на НKK. Одними з факторів ризику розвитку НKK є куріння та ожиріння. Існують також кілька спадкових форм НKK.

Найбільш важливими прогностичними 5-річної виживаності є стадія захворювання, ступінь злоякісності, розмір пухлини, наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах та виявлення метастазів на момент первинного огляду. НKK метастазує переважно в легені, лімфатичні вузли, кістки, печінку, надниркові залози та головний мозок.

Хірургічне видалення шляхом видалення нирки і органозберігаючої операції залишається ефективним методом терапії локалізованої НKK. Хіміотерапію призначають з метою продовження виживання у деяких пацієнтів після операції з метастазами в легенях. Лікарські засоби сунітиніб, сорафеніб, пазопаніб, акситиніб, темсиролімус, еверолімус і бевацизумаб покращують прогноз на пізніх стадіях нирково-клітинного раку.¹

VI.2.2. Резюме результатів лікування

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні AXIS порівнювали лікування акситинібом та сорафенібом після першої системної терапії (переважно цитокінами або сунітинібом) в 723 пацієнтів. Перша група пацієнтів приймала акситиніб, друга – сорафеніб. Виживаність без прогресування в середньому була 6,7 і 4,7 міс для акситинібу й сорафенібу відповідно, а частота об'єктивної відповіді – 19 і 9% відповідно. Загальна виживаність в середньому становила 20,1 міс у групі акситинібу та 19,2 міс у групі сорафенібу. Хоча показники загальної виживаності істотно не відрізнялися між цими двома групами, виживаність без прогресування, за оцінкою дослідника, була більшою на тлі терапії акситинібом. А виживаність без прогресування становила 8,3 проти 5,7 міс (4,7-6,5) у групі сорафенібу. Результати, про які повідомляли пацієнти, були співставні для акситинібу та сорафенібу в другій лінії терапії².

¹ Практичні настанови Національної онкологічної мережі США (NCCN), 2017, <https://health-ua.com/article/35773-rak-nirki>

² Rini B., Escudier B., Tomczak P., Kaprin A., Szczyluk C., Hutson T. E., Michaelson M. D., Gorbunova V. A., Gore M. E., Rusakov I. G., Negrier S., Ou Y. C., Castellano D., Lim H. O., Uemura H., Tarazi J., Cella D., Chen C., Rosbrook B., Kim S., Motzer R. J. (2011b). Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2011 Dec 3;378(9807):1931-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. Epub 2011 Nov 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056247/>

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Застосування акситинібу для лікування пацієнтів, у яких впродовж попередніх 12 місяців спостерігалася артеріальна тромбоемболія або венозна тромбоемболія, не досліджували.

	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ	АКСИТИНІБ-МІЛІ-1 АКСИТИНІБ-МІЛІ-5
---	---------------------------------	--

Можливості зміни дозування акситинібу для пацієнтів, які одночасно приймають потужні інгібітори СYP3A4/5, не досліджували.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Артеріальна тромбоемболія	У ході клінічних досліджень із застосуванням акситинібу були зареєстровані випадки артеріальної тромбоемболії (включаючи транзиторні ішемічні атаки, порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда та оклюзію артерії сітківки), у т. ч. з летальним наслідком.	Акситиніб слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів, які мали в анамнезі транзиторні ішемічні атаки, порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда та оклюзію артерії сітківки або входять до групи ризику виникнення цих явищ.
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.	Пацієнтам необхідно негайно повідомляти медичних працівників при розвитку скарг з боку травного тракту, зокрема, болю в животі.
Кровотечі	Повідомлялося про виникнення кровотеч, таких як крововиливи у мозок, гематурія, кровохаркання, кровотечі з нижніх відділів травного тракту та мелéна, кровотеча з летальним наслідком.	У випадку виникнення носової кровотечі, кровотечі з прямої кишки або кровохаркання негайно повідомити медичного працівника.
Синдром задньої зворотної лейкоенцефалопатії (СЗЗЛ)	Були повідомлення про розвиток СЗЗЛ, яке є неврологічним розладом, що може проявлятися у вигляді головного болю, судомних нападів,	Пацієнтам необхідно негайно повідомляти лікаря про головний біль, судомні напади, сонливість, сплутаність свідомості, сліпоту,

	сонливості, сплутаності свідомості, сліпоті, розладів зору та інших неврологічних розладів. Також може спостерігатись артеріальна гіпертензія будь-якого ступеня (від легкого до тяжкого).	розлади зору та інші неврологічні розлади, а також артеріальну гіпертензію, які розвинулись під час лікування. Пацієнтам, у яких виникає СЗЗЛ, необхідно відмінити лікування акситинібом та для підтвердження діагнозу СЗЗЛ необхідне проведення МРТ.
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.	Акситиніб слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів, які мали в анамнезі тромбоз глибоких вен, оклюзію та тромбоз вен сітківки або входять до групи ризику виникнення цих явищ.
Вплив на екзокринну функцію	Під час доклінічних досліджень через 28 днів прийому акситинібу спостерігалися зміни в підшлунковій залозі. Під час клінічних досліджень були випадки підвищення рівня ліпала та амілази.	Лікарям необхідно контролювати функцію підшлункової залози
Ниркова недостатність	Спеціалізованих досліджень щодо застосування акситинібу пацієнтам з порушеннями функцій нирок не проводили.	Застосовувати препарат для лікування пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну <15 мл/хв) слід з обережністю.
Застійна серцева недостатність/кардіоміопатія	В рамках контрольованого клінічного дослідження застосування акситинібу для лікування пацієнтів з нирковоклітинним раком спостерігалася серцева недостатність.	Протягом усього лікування акситинібом слід проводити моніторинг щодо появи симптомів серцевої недостатності. Лікування серцевої недостатності може вимагати остаточного припинення застосування акситинібу.

	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ	АКСИТИНІБ-МІЛІ-1 АКСИТИНІБ-МІЛІ-5
---	---------------------------------	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» при подовженні інтервалу QT	Повідомлялося про подовження інтервалу QT при застосуванні інших інгібіторів фактора росту ендотелію судин. Однак зв'язок між прийомом акситинібу та подовженням інтервалу QT, що призводить до пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», ще не встановлено.
Репродуктивна та ембріональна токсичність	Дослідження на тваринах продемонстрували, що акситиніб може порушувати фертильність жінок та чоловіків з репродуктивним потенціалом. Проте взаємозв'язок між застосуванням акситинібу та репродуктивною токсичністю та токсичністю для розвитку у людей ще не встановлено.
Канцерогенність	Доклінічні дослідження канцерогенності та спонтанні повідомлення повідомляють про інші первинні злоякісні новоутворення. Однак зв'язок між введенням акситинібу та канцерогенністю у людей ще не встановлено
Остеонекроз щелепи	Повідомлялося про остеонекроз щелепи при застосуванні інших інгібіторів фактора росту ендотелію судин. Однак зв'язок між застосуванням акситинібу та остеонекрозом щелепи ще не встановлений

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності або годування груддю	Немає достатніх даних застосування у людей для встановлення ризику застосування препарату. На сьогодні немає даних щодо присутності акситинібу у грудному молоці людини або його впливу на немовля чи на вироблення молока.
Застосування в дітей	Не проводилось досліджень акситинібу за участі пацієнтів віком до 18 років. Безпека та ефективність застосування акситинібу дітям не досліджені.
Застосування в пацієнтів з порушенням функції нирок помірного та тяжкого ступеня (креатинін у сироватці крові >1,5 рази перевищує ВМН або розрахований кліренс креатиніну <60 мл/хв)	Спеціалізованих досліджень щодо застосування акситинібу пацієнтам з порушеннями функцій нирок не проводили. Дані про застосування препарату при термінальних ураженнях нирок доступні лише для одного пацієнта.

	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ	АКСИТИНІБ-МІЛІ-1 АКСИТИНІБ-МІЛІ-5
---	---------------------------------	--

Застосування в пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю)	Застосування акситинібу пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) не досліджували.
Застосування в пацієнтів з метастазами в головний мозок, компресією спинного мозку або карциноматозним менінгітом	Застосування акситинібу 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
Застосування в пацієнтів з активною виразковою хворобою	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 акситинібом слід періодично контролювати стан пацієнтів з метою виявлення ознак перфорації травного тракту або утворення фістули.
Застосування в пацієнтів, які нещодавно перенесли велику операцію (протягом 4 тижнів) або променеву терапію (протягом 2 тижнів)	Ускладнене загоєння ран може спостерігатися у пацієнтів, яким застосовують препарати, що інгібують сигнальний шлях судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР). Тому акситиніб може негативно впливати на загоювання ран. Лікування акситинібом слід припинити щонайменше за 2 дні до початку планової операції. Не застосовувати препарат протягом щонайменше 2 тижнів після серйозної операції та до достатнього загоювання рани. Безпека відновлення застосування акситинібу після подолання ускладнень загоювання ран не встановлена.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарських засобів АКСИТИНІБ-МІЛІ-1, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 1 мг та АКСИТИНІБ-МІЛІ-5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 5 мг є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Ці препарати не мають додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

В даний час не заплановано КД для післяреєстраційного розвитку ЛЗ.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано, оскільки були відсутні умови проведення досліджень при отриманні реєстраційного посвідчення.

	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ	АКСИТИНІБ-МІЛІ-1 АКСИТИНІБ-МІЛІ-5
---	--------------------------	--------------------------------------

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками
Не застосовано (перший ПУР).