

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

## ІНЛІТА

(INLYTA®)

### **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 15сР; титану діоксид (Е 171); лактоза, моногідрат; триацетин; заліза оксид червоний(Е 172)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

### *Основні фізичні та хімічні властивості:*

таблетки Інліта 1 мг: червона овальна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з гравіруванням «Pfizer» з одного боку та «1» і «XNB» з іншого;

таблетки Інліта 5 мг: червона трикутна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з гравіруванням «Pfizer» з одного боку та «5» і «XNB» з іншого.

### **Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E17.

### **Фармакологічні властивості**

#### *Фармакодинаміка*

#### *Механізм дії*

Було встановлено, що акситиніб у терапевтичних концентраціях у плазмі крові пригнічує рецептори тирозинкінази, у тому числі рецептори 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 Інліта (5 мг) на тривалість інтервалу QTc у разі застосування з 400 мг кетоконазолу та як монотерапії було проведено рандомізоване сліпе перехресне дослідження з двома періодами, у якому брали участь 35 здорових добровольців. Протягом перших 3 годин після прийому препарату не спостерігалось помітних змін середньої тривалості інтервалу QTc (тобто понад 20 мс) порівняно з групою плацебо. Водночас не можна виключити ймовірність незначного подовження середньої тривалості інтервалу QTc (тобто менше ніж на 10 мс).

### *Фармакокінетика*

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

Всмоктування та розподіл. Середній  $T_{max}$  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 Інліта 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 Інліта 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  $\alpha_1$ -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 Інліта з плазми крові коливається від 2,5 до 6,1 години. Метаболізм акситинібу відбувається переважно у печінці за рахунок СYP3A4/5. Меншою мірою участь у метаболізмі акситинібу беруть СYP1A2, СYP2C19 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* з рецепторами СЕФР-2 приблизно у  $\geq 400$  разів нижча за спорідненість акситинібу.

Вплив інших препаратів на препарат Інліта. Метаболізм акситинібу відбувається у першу чергу в печінці під дією ферменту СYP3A4/5. Крім того, розчинність акситинібу у воді залежить від рН: з підвищенням рН розчинність знижується. Вплив потужного інгібітора СYP3A4/5, потужного індуктора СYP3A4/5 та антациду на фармакокінетику акситинібу відображено в таблиці 1 (див. також розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблиця 1

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

Характеристика популяції	ФК	Діапазон змін та 90% ДІ	Рекомендації	
Потужний інгібітор СYP3A4/5: кетоконазол 400 мг 1 р/добу протягом 7 днів	$C_{max}$ AUC	✘	Знизити дозу Інліти*	
Потужний індуктор СYP3A4/5: 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 Інліти*	
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.

*Фармакокінетика у особливих груп пацієнтів*

Діти. Не проводилось досліджень препарату Інліта за участі пацієнтів віком до 18 років.

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

Порушення функції нирок. Було проведено популяційний аналіз фармакокінетики за участю 590 здорових добровольців та пацієнтів на основі 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 індивідуального 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.

## **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.

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії***

### *Інгібітори CYP3A4/5*

Одночасне застосування кетоконазолу (потужний інгібітор CYP3A4/5) підвищувало рівні експозиції акситинібу у плазмі крові здорових добровольців. Слід уникати одночасного застосування препарату Інліта з потужними інгібіторами CYP3A4/5. Вживання грейпфрута або грейпфрутового соку також може підвищувати концентрацію акситинібу в плазмі. Поеднання 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 Інліта одночасно з потужним інгібітором CYP3A4/5, дозу акситинібу необхідно знизити (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

### *Інгібітори CYP1A2 та CYP2C19*

CYP1A2 та CYP2C19 беруть незначну участь (< 10%) у метаболізмі акситинібу. Вплив сильних інгібіторів цих ізоферментів на фармакокінетику акситинібу не досліджувався. Через ризик підвищення рівня акситинібу у плазмі крові слід бути обережними при одночасному застосуванні сильних інгібіторів вищевказаних ізоферментів.

### *Індуктори CYP3A4/5*

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

#### *In vitro* дослідження інгібування та індукції CYP та UGT

*In vitro* дослідження показали, що акситиніб не інгібує CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 та UGT1A1 у терапевтичних концентраціях у плазмі крові.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що акситиніб може потенційно інгібувати CYP1A2. Тому одночасне застосування акситинібу з субстратами CYP1A2 може призвести до підвищеного рівня субстратів CYP1A2 (таких як теофілін) у плазмі крові.

*In vitro* дослідження також показали, що акситиніб може потенційно інгібувати CYP2C8. Однак одночасне застосування акситинібу з паклітакселом, відомим субстратом CYP2C8, не призводило до підвищення концентрації паклітакселу у плазмі крові у пацієнтів з поширеним раком, що свідчить про відсутність клінічно значущого інгібування CYP2C8.

*In vitro* дослідження на гепатоцитах людини також продемонстрували, що акситиніб не індукуює CYP1A1, CYP1A2 та CYP3A4/5. Тому очікується, що одночасне застосування акситинібу не буде знижувати рівні субстратів CYP1A1, CYP1A2 та CYP3A4/5 у плазмі крові *in vivo*.

#### *In vitro* дослідження з Р-глікопротеїном

*In vitro* дослідження показали, що акситиніб інгібує Р-глікопротеїн. Проте очікується, що акситиніб не матиме інгібуючого впливу на Р-глікопротеїн у терапевтичних концентраціях у плазмі крові. Тому передбачається, що одночасне застосування акситинібу не буде підвищувати концентрацію дигоксину або інших субстратів Р-глікопротеїну у плазмі крові *in vivo*.

#### Особливості застосування.

##### Артеріальна гіпертензія

До початку лікування препаратом Інліта слід забезпечити належний контроль артеріального тиску. Потрібно спостерігати за станом пацієнта для виявлення ознак артеріальної гіпертензії та у разі необхідності проводити лікування стандартними гіпотензивними препаратами. Залежно від ступеня тяжкості артеріальної гіпертензії слід або тимчасово призупинити застосування препарату Інліта з подальшим зменшенням дози, або остаточно припинити цю терапію (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

##### Артеріальна тромбоемболія

Застосування препарату Інліта для лікування пацієнтів, у яких упродовж попередніх 12 місяців спостерігалася артеріальна тромбоемболія, не досліджували. У ході клінічних досліджень із застосуванням препарату Інліта в 17 із 715 пацієнтів (2 %) були зареєстровані випадки

артеріальної тромбоемболії (включаючи транзиторні ішемічні атаки, порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда та оклюзію артерії сітківки), зокрема два випадки з летальним наслідком після гострого порушення мозкового кровообігу.

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

#### *Венозна тромбоемболія*

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

Застосування препарату Інліта для лікування пацієнтів, у яких впродовж попередніх 6 місяців спостерігалася венозна тромбоемболія, не досліджували. У ході клінічних досліджень із застосуванням препарату Інліта у 22 із 715 пацієнтів (3 %) були зареєстровані випадки венозної тромбоемболії, зокрема два випадки з летальним наслідком після тромбоемболії легеневої артерії.

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

#### *Підвищення гемоглобіну або гематокриту*

Під час лікування акситинібом можливе підвищення гемоглобіну або гематокриту, що відображає збільшення маси еритроцитів. Збільшення маси еритроцитів може збільшити ризик емболічних і тромботичних явищ.

Гемоглобін або гематокрит слід контролювати до початку і періодично протягом усього лікування акситинібом. Якщо гемоглобін або гематокрит перевищують нормальний рівень, пацієнтам слід призначити лікування відповідно до стандартної медичної практики для зниження рівня гемоглобіну або гематокриту до прийняттого рівня.

#### *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 Інліта 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. Залежно від ступеня тяжкості та стійкості кровотечі слід або тимчасово призупинити застосування препарату Інліта з подальшим зменшенням дози, або остаточно припинити таку терапію.

#### *Серцева недостатність*

В рамках контрольованого клінічного дослідження застосування препарату Інліта для лікування пацієнтів з нирковоклітинним раком серцева недостатність спостерігалася у 6/359 пацієнтів (2 %), які отримували препарат Інліта, і у 3/355 пацієнтів (1 %), які отримували сорафеніб. Серцева недостатність ступеня 3/4 спостерігалася у 2/359 пацієнтів (1 %), які

отримували препарат Інліта, і у 1/355 пацієнтів (< 1 %), які отримували сорафеніб. Серцева недостатність із летальним наслідком спостерігалася у 2/359 пацієнтів (1 %), які отримували препарат Інліта, і у 1/355 пацієнтів (< 1 %), які отримували сорафеніб. Протягом усього лікування препаратом Інліта слід проводити моніторинг щодо появи симптомів серцевої недостатності. Лікування серцевої недостатності може вимагати зменшення дози, переривання або остаточного припинення застосування препарату Інліта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *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 Інліта 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 Інліта 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.

#### *Порушення загоювання ран*

Порушення загоєння ран може спостерігатися у пацієнтів, яким застосовують препарати, що інгібують сигнальний шлях судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР). Тому Інліта може негативно впливати на загоювання ран.

Лікування препаратом Інліта 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. Залежно від ступеня тяжкості та стійкості порушення загоювання ран слід або відновити застосування препарату Інліта в зменшеній дозі, або остаточно припинити таку терапію. Безпека відновлення застосування препарату Інліта після подолання ускладнень загоювання ран не встановлена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *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 спостерігатися артеріальна гіпертензія будь-якого ступеня (від легкого до тяжкого). Для підтвердження діагнозу СЗЗЛ необхідне проведення МРТ. Пацієнтам, у яких виникає СЗЗЛ, необхідно остаточно відмінити лікування препаратом Інліта. Безпека відновлення лікування препаратом Інліта для пацієнтів, які раніше переносили СЗЗЛ, невідома (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Протеїнурія*

До початку та періодично протягом курсу лікування препаратом Інліта необхідно контролювати стан пацієнтів для виявлення протеїнурії. Пацієнтам, у яких виникає протеїнурія середнього або тяжкого ступеня, необхідно тимчасово призупинити застосування препарату

Інліта, а потім зменшити дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### *Підвищення активності ферментів печінки*

До початку та періодично протягом курсу лікування препаратом Інліта необхідно контролювати рівні АЛТ, АСТ та білірубіну.

### *Порушення функцій печінки*

У ході спеціалізованого дослідження пацієнтів з порушенням функції печінки рівні системної експозиції після прийому разових доз препарату Інліта 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 Інліта призначено пацієнтам з помірним порушенням функцій печінки (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю), рекомендовано знижувати початкову дозу препарату. Застосування препарату Інліта пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) не досліджували (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

### *Пацієнти літнього віку та представники різних рас*

У контрольованому клінічному дослідженні застосування препарату Інліта для лікування нирковоклітинної карциноми 34% пацієнтів у групі лікування препаратом Інліта були віком від 65 років. Більшість пацієнтів були представниками європеїдної раси (77 %) або мали азійське походження (21 %). Хоча ймовірність підвищеної чутливості до препарату у пацієнтів більш старшого віку та азіатів цілком виключити не можна, загалом відмінностей у показниках безпеки та ефективності препарату Інліта між пацієнтами віком  $\geq 65$  років та молодшими пацієнтами, а також між європеїдами та представниками інших рас відмічено не було.

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

### *Лактоза*

Цей лікарський засіб містить лактозу. Його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями толерантності до галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом порушення всмоктування глюкози-галактози.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю*

Немає достатніх даних застосування у людей для встановлення ризику застосування препарату. Через особливості механізму дії та на основі результатів досліджень на тваринах препарат Інліта може спричинити 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 повідомити про потенційний ризик для плода та про

необхідність використання ефективних засобів контрацепції під час лікування препаратом Інліта та протягом одного тижня після застосування останньої дози. Чоловікам з партнерками репродуктивного віку слід використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування препаратом Інліта та протягом одного тижня після застосування останньої дози. Дослідження на тваринах продемонстрували, що Інліта може порушувати фертильність жінок та чоловіків з репродуктивним потенціалом.

На сьогодні немає даних щодо присутності акситинібу у грудному молоці людини або його впливу на немовля чи на вироблення молока. У зв'язку з можливим виникненням серйозних небажаних реакцій у немовлят на грудному вигодовуванні під впливом препарату Інліта, матерям рекомендовано припинити годування груддю під час лікування та протягом 2 тижнів після прийому останньої дози.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*

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

### **Спосіб застосування та дози.**

Рекомендована початкова пероральна доза препарату Інліта становить 5 мг двічі на добу. Інтервали між прийомами доз препарату Інліта 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 залежно від індивідуальних показників безпеки та переносимості препарату.

Рекомендації щодо підвищення або зниження дози препарату Інліта наведено в таблиці 2.

Можна підвищувати дозу Інліти 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.

Рекомендації щодо підвищення або зниження дози препарату Інліта

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

<sup>a</sup> Для лікування побічних реакцій на препарат.

<sup>b</sup> З 5 мг двічі на добу.

Рекомендації щодо зміни дозування в разі побічних реакцій на препарат Інліта наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Рекомендації щодо зміни дозування препарату Інліта в разі побічних реакцій

Побічна реакція	Ступінь тяжкості	Зміна дози препарату Інліта
Артеріальна гіпертензія [див. «Особливості застосування»]	Систолічний артеріальний тиск > 150 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск > 100 мм рт. ст., незважаючи на застосування гіпотензивних препаратів	Зменшити дозу на один рівень.
	Систолічний артеріальний тиск > 160 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск > 105 мм рт. ст.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Призупинити застосування, поки артеріальний тиск не досягне значення &lt; 150/100 мм рт. ст.</li> <li>Відновити застосування в зменшеній дозі.</li> </ul>
Кровотеча [див. «Особливості застосування»]	Ступінь 4 або гіпертонічний криз	<ul style="list-style-type: none"> <li>Остаточо припинити застосування.</li> </ul>
	Ступінь 3 або 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Призупинити застосування до нормалізації стану до ступеня 0 чи 1 або вихідного рівня.</li> <li>Або відновити застосування в зменшеній дозі, або остаточно припинити застосування препарату залежно від ступеня тяжкості та стійкості побічної реакції.</li> </ul>

Серцева недостатність [див. «Особливості застосування»]	Безсимптомна кардіоміопатія (фракція викиду лівого шлуночка більш ніж на 20 %, але менш ніж на 50 % нижча вихідного рівня або нижча нижньої межі норми, якщо вихідний рівень не вимірювали) Застійна серцева недостатність із клінічними проявами	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Призупинити застосування до нормалізації стану до ступеня 0 чи 1 або до вихідного рівня.</li> <li>• Відновити застосування в зменшеній дозі.</li> </ul>
Порушення загоєння ран [див. «Особливості застосування»]	Будь-який ступінь	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Остаточо припинити застосування.</li> <li>• Безпека відновлення застосування препарату Інліта після подолання порушень загоювання ран не встановлена.</li> <li>• Або відновити застосування в зменшеній дозі, або остаточо припинити застосування препарату залежно від ступеня тяжкості та стійкості побічної реакції.</li> </ul>
Синдром задньої зворотної лейкоенцефалопатії [див. «Особливості застосування»]	Будь-який ступінь	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Остаточо припинити застосування.</li> </ul>
Протеїнурія [див. «Особливості застосування»]	2 г білка в сечі або більше за 24 години	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Призупинити застосування до досягнення значення менш ніж 2 г за 24 години.</li> <li>• Відновити застосування в зменшеній дозі.</li> </ul>
Інші побічні реакції	Ступінь 3 Ступінь 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зменшити дозу на один рівень.</li> <li>• Призупинити застосування до нормалізації стану до ступеня 2.</li> <li>• Відновити застосування в зменшеній дозі.</li> </ul>

### Зміни дозування з урахуванням взаємодії з іншими лікарськими засобами

#### Потужні інгібітори СYP3A4/5.

Слід уникати одночасного застосування препарату з потужними інгібіторами СYP3A4/5 (такими як кетоназол, ітраконазол, кларитроміцин, атазанавір, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телітроміцин та вориконазол). Для одночасного застосування з препаратом Інліта рекомендовано підбирати альтернативний препарат з відсутнім або мінімальним потенціалом пригнічення активності СYP3A4/5. Можливості зміни дозування препарату Інліта для пацієнтів, які одночасно приймають потужні інгібітори СYP3A4/5, не досліджували. Але за потреби одночасного призначення препарату Інліта та потужного інгібітора СYP3A4/5 рекомендовано знижувати дозу препарату Інліта приблизно вдвічі, оскільки вважається, що таке зниження дає можливість повернути значення АUC до діапазону значень, які спостерігаються під час застосування препарату без інгібіторів. У подальшому можливе підвищення або зниження дози препарату Інліта з огляду на індивідуальні показники безпеки та переносимості препарату. Після закінчення одночасного прийому потужного інгібітора (через 3-5 періодів напіввиведення інгібітора) дозу препарату Інліта слід знову підвищити до рівня, який був призначений до початку застосування потужного інгібітора СYP3A4/5 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Зміна дозування в разі порушення функцій печінки. У разі призначення препарату Інліта пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня (клас А за класифікацією Чайлда – П'ю) зниження початкової дози препарату не потрібне. Зважаючи на дані фармакокінетики, пацієнтам з порушенням функцій печінки помірного ступеня (клас В за класифікацією Чайлда – П'ю) станом на початок лікування слід знижувати початкову дозу препарату Інліта приблизно вдвічі. У подальшому можливе підвищення або зниження дози препарату Інліта, з огляду на індивідуальні показники безпеки та переносимості препарату. Застосування препарату Інліта 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  $\leq 15$  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

Хворі літнього віку не потребують корекції дози препарату (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

#### *Діти*

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Інліта дітям в реальних клінічних умовах не були встановлені.

Безпека та ефективність були оцінені в реальних клінічних умовах, але не встановлені у двох відкритих дослідженнях: у дослідженні з визначення дози лікарського засобу Інліта для застосування як монотерапії у 17 дітей віком від 5 до  $< 17$  років з рецидивними або рефрактерними солідними пухлинами (ADV1315, NCT02164838) та у рандомізованому дослідженні застосування лікарського засобу Інліта як монотерапії або в комбінації у 7 дітей віком від 7 до  $< 17$  років (AREN1721, NCT03595124).

У цих дослідженнях у дітей не спостерігалось жодних нових небезпечних явищ.

Експозиція у дітей, які отримували лікарський засіб Інліта в максимальній переносній дозі, була нижчою, ніж та, що раніше спостерігалася у дорослих, які отримували затверджену рекомендовану початкову дозу.

#### **Передозування**

У разі передозування препаратом Інліта специфічного антидоту немає.

У ході контрольованого клінічного дослідження застосування препарату Інліта 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 Інліта, 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 Інліта, прийом препарату слід призупинити та розпочати симптоматичне лікування.

### *Побічні реакції*

Наступні клінічно значущі побічні реакції більш детально описані у розділі «Особливості застосування»:

- артеріальна гіпертензія;
- артеріальна тромбоемболія;
- венозна тромбоемболія
- кровотеча
- серцева недостатність
- перфорація травного тракту та утворення фістул
- дисфункція щитовидної залози
- синдром задньої зворотної лейкоенцефалопатії (СЗЗЛ)
- протеїнурія
- підвищення рівня печінкових ферментів
- порушення функції печінки

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 Інліта 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 Інліта 359 пацієнтам з поширеною нирковоклітинною карциномою, які брали участь у рандомізованому клінічному дослідженні, де препарат Інліта порівнювали з сорафенібом.

*Досвід застосування під час клінічних досліджень.*

Середня тривалість лікування становила 6,4 місяця (діапазон від 0,03 до 22 місяців) для пацієнтів, які отримували Інліту, 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 199 пацієнтам з 359 (55 %), які отримували препарат Інліта, та 220 пацієнтам з 355 (62 %), які отримували сорафеніб. Через розвиток небажаних реакцій лікування було остаточно припинене 34 пацієнтам з 359 (9 %), які отримували препарат Інліта, та 46 пацієнтам з 355 (13 %), які отримували сорафеніб.

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

У таблиці 4 відображено побічні реакції, зареєстровані у  $\geq 10$  % пацієнтів, які отримували препарат Інліта або сорафеніб.

Таблиця 4

Побічні реакції <sup>a</sup>	Інліта (N=359)		Сорафеніб (N=355)	
	Всі ступені <sup>b</sup> %	Ступінь 3 або 4 %	Всі ступені <sup>b</sup> %	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 еритродизестезії	27	5	51	16
Зниження маси тіла	25	2	21	1
Блювання	24	3	17	1
Астенія	21	5	14	3
Запор	20	1	20	1
Гіпотиреоз	19	<1	8	0
Кашель	15	1	17	1
Запалення слизової оболонки	15	1	12	1
Артралгія	15	2	11	1
Стоматит	15	1	12	<1
Задишка	15	3	12	3
Біль у животі	14	2	11	1
Головний біль	14	1	11	0
Біль у кінцівках	13	1	14	1
Висипання	13	<1	32	4
Протеїнурія	11	3	7	2
Дисгевзія	11	0	8	0
Сухість шкіри	10	0	11	0
Диспепсія	10	0	2	0
Свербіж	7	0	12	0
Алопеція	4	0	32	0
Еритема	2	0	10	<1

<sup>a</sup> Відображення у відсотках усіх категорій реакцій, що виникали у ході лікування.

<sup>b</sup> 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 Інліта, 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 %), геморой (4 %), гематурія (3 %), дзвін у вухах (3 %), підвищення рівнів ліпази (3 %), глосодинія (3 %), емболія легеневої артерії (2 %), кровотеча з прямої кишки (2 %), кровохаркання (2 %), тромбоз глибоких вен (1 %), оклюзія/тромбоз вен сітківки (1 %), поліцитемія (1 %) та транзиторна ішемічна атака (1 %).

У таблиці 5 наведено найбільш поширені відхилення показників лабораторних аналізів, що зареєстровані у  $\geq 10$  % пацієнтів, які отримували препарат Інліта або сорафеніб.

Таблиця 5

Відхилення лабораторного показника	N	Інліта		N	Сорафеніб	
		Всі ступені <sup>a</sup> %	Ступінь 3 або 4 %		Всі ступені <sup>a</sup> %	Ступінь 3 або 4 %
<b>Клінічні показники крові</b>						
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
<b>Біохімічні показники крові</b>						
Підвищення рівня креатиніну	336	55	0	318	41	<1
Зниження рівня бікарбонату	314	44	<1	291	43	0
Гіпокальціємія	336	39	1	319	59	2
Підвищення рівня ЛФ	336	30	1	319	34	1
Гіперглікемія	336	28	2	319	23	2
Підвищення рівня ліпази	338	27	5	319	46	15
Підвищення активності амілази	338	25	2	319	33	2
Підвищення рівня АЛТ	331	22	<1	313	22	2
Підвищення рівня АСТ	331	20	<1	311	25	1
Гіпернатріємія	338	17	1	319	13	1
Гіпоальбумінемія	337	15	<1	319	18	1
Гіперкаліємія	333	15	3	314	10	3
Гіпоглікемія	336	11	<1	319	8	<1
Гіпонатріємія	338	13	4	319	11	2
Гіпофосфатемія	336	13	2	318	49	16

<sup>a</sup> Критерії узагальненої термінології для побічних реакцій Національного інституту раку, версії 3.0:

ЛФ - лужна фосфатаза; АЛТ - аланінамінотрансфераза; АСТ - аспартатамінотрансфераза.

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

### Постреєстраційний досвід

Зазначені нижче побічні реакції були зареєстровані у післяреєстраційному досвіді застосування препарату Інліта. Оскільки ці повідомлення надходили добровільно від популяції невизначеного розміру, неможливо точно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок з експозицією препарату.

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

### Звітування про можливі побічні реакції

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

*Термін придатності.* 3 роки.

-

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

**Упаковка.** По 14 таблеток у блістері. По 2 або по 4 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ/Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Мусвальдаль 1, 79108 Фрайбург Ім Брайсгау, Німеччина/

Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany.