І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

СУТЕНТ

(SUTENT)

Склад:

діюча речовина: сунітініб;

1 капсула містить 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг або 50 мг сунітінібу у вигляді малату;

допоміжні речовини: вміст капсули: маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат; капсула: желатин, для капсул по 12,5 мг – титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172); для капсул по 25 мг та по 50 мг – титану діоксид (Е 171), заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172); для капсул по 37,5 мг – титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості.

12,5 мг: з двох частин, непрозорі, кольору «шведський оранжевий» капсули, з твердого желатину, розміром 4, що містять гранули від жовтого до оранжевого кольору, з написом білим чорнилом «Pfizer» на ковпачку та «STN 12.5 mg» на основі;

25 мг: з двох частин, непрозорі, з основою кольору «шведський оранжевий» та ковпачком карамельного кольору капсули, з твердого желатину, розміром 3, що містять гранули від жовтого до оранжевого кольору, з написом білим чорнилом «Pfizer» на ковпачку та «STN 25 mg» на основі;

37,5 мг: з двох частин, непрозорі жовті капсули, з твердого желатину, розміром 3, що містять гранули від жовтого до оранжевого кольору, з написом білим чорнилом «Pfizer» на ковпачку та «STN 37.5 mg» на основі;

50 мг: з двох частин, непрозорі, карамельного кольору капсули, з твердого желатину, розміром 2, що містять гранули від жовтого до оранжевого кольору, з написом білим чорнилом «Pfizer» на ковпачку та «STN 50 mg» на основі.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази.

Код АТХ L01E X01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Сунітініб – це невелика молекула, яка інгібує множинні рецепторні тирозинкінази (РТК), деякі з яких пов'язані з ростом пухлин, патологічним ангіогенезом і метастатичним прогресуванням раку. Сунітініб оцінювали за його інгібіторною активністю щодо різних кіназ (> 80 кіназ) і визначали як тромбоцитарний інгібітор рецепторів фактора росту (PDGFRα і PDGFRβ), рецепторів фактора росту судинного ендотелію (VEGFR1, VEGFR2 і VEGFR3), рецептора фактора стовбурових клітин (KIT), Fms-подібної тирозинкінази-3 (FLT3), рецептора колонієстимулюючого фактора типу 1 (CSF-1R) та рецептора нейротрофічного фактора гліальної клітинної лінії (RET). Інгібування активності цих РТК сунітінібом було продемонстровано в біохімічних і клітинних аналізах, а інгібування функції — в аналізі проліферації клітин. Основний метаболіт демонструє аналогічну ефективність у порівнянні з сунітінібом у біохімічних і клітинних аналізах.

Сунітініб інгібував фосфорилювання багатьох РТК (PDGFRb, VEGFR2, KIT) у пухлинних ксенотрансплантатах, що експресують цілі РТК *in vivo*, та демонстрував інгібування росту пухлини або регресії пухлини та/або інгібував метастази в деяких експериментальних моделях раку. Сунітініб продемонстрував властивість інгібувати ріст клітин пухлини, що експресують нерегульовані цільові РТК (PDGFR, RET або KIT) *in vitro*, та інгібувати PDGFRb- і VEGFR2-залежний ангіогенез пухлини *in vivo*.

Співвідношення експозиція–відповідь

На основі популяційного фармакокінетичного/фармакодинамічного аналізу було виявлено зв'язок між змінами у різних фармакодинамічних кінцевих точках (тобто кінцевих точках безпеки та ефективності) з часом та експозицією сунітінібу в плазмі.

Електрофізіологія серця.

Сутент може викликати дозозалежне подовження інтервалу QT, що може призвести до підвищення ризику шлуночкових аритмій, включаючи пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» (див. розд. «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Фармакокінетика сунітінібу та малату сунітінібу була оцінена у здорових осіб та у пацієнтів із солідними пухлинами.

Максимальна концентрація сунітінібу в плазмі крові (C_{max}) в цілому спостерігається протягом 6–12 годин (час до максимальної концентрації в плазмі крові [T_{max}]) після перорального застосування. Харчування не впливає на біодоступність сунітінібу. Сутент можна приймати незалежно від прийому їжі.

Зв'язування сунітінібу та його первинного активного метаболіту з білком плазми крові людини *in vitro* становило 95 % та 90 %, відповідно, без концентраційної залежності в межах 100–4000 нг/мл. Очевидний об'єм розподілу (Vd/F) для сунітінібу становив 2230 л. У діапазоні дозування 25–100 мг AUC і C_{max} збільшуються пропорційно дозі (від 0,5 до 2 разів більші, ніж відповідні показники у разі застосування затвердженої рекомендованої добової дози 50 мг).

Сунітініб метаболізується насамперед CYP3A4 до первинного активного метаболіту, який потім метаболізується CYP3A4. Первинний активний метаболіт становить від 23 % до 37 % від загальної експозиції. Виведення здійснюється насамперед з фекаліями. У мас-балансовому дослідженні в людини [^{14}C]сунітінібу 61 % дози був виведений із фекаліями, а виведення нирками становило 16 % від введеної дози. Сунітініб та його первинний активний метаболіт були основними сполуками, виявленими в плазмі крові, сечі та фекаліях, що становили 91,5 %, 86,4 % та 73,8 % радіоактивності в об'єднаних зразках відповідно. Другорядні метаболіти були виявлені в сечі та фекаліях, але, як правило, не в плазмі крові. Загальний пероральний кліренс (C/F) коливався від 34 до 62 л/год, а міжіндивідуальні коливання становили 40 %.

Після прийому одноразової пероральної дози у здорових добровольців кінцевий період напіввиведення сунітінібу та його первинного активного метаболіту становить приблизно 40–60 годин та 80–110 годин відповідно. При повторному щоденному прийомі сунітінібу спостерігалося 3–4-кратне накопичення, тоді як основний метаболіт накопичується 7–10-кратно. Рівноважні концентрації сунітінібу та його первинного активного метаболіту досягаються протягом 10–14 днів. Станом на день 14 комбінована концентрація в плазмі сунітінібу та його активного метаболіту коливалася від 62,9 до 101 нг/мл. Жодних суттєвих змін у фармакокінетиці сунітінібу або первинного активного метаболіту не спостерігалося при повторному щоденному прийомі або при повторних циклах у схемах дозування.

Фармакокінетика була схожою у здорових добровольців та у популяцій пацієнтів із солідними пухлинами, які брали участь у дослідженні, у тому числі пацієнтів із ГІСП (гастроінтестинальна стромальна пухлина) і НКК (нирковоклітинна карцинома).

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів.

Популяційний фармакокінетичний аналіз демографічних даних вказує на відсутність клінічно значущого впливу віку, маси тіла, кліренсу креатиніну, раси, статі чи бала за шкалою Східної об'єднаної групи онкологів (ECOG) на фармакокінетику препарату Сутент або первинного активного метаболіту.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці сунітінібу або його активного метаболіту у пацієнтів з легкою (CL_{cr} 50 – 80 мл/хв), середньою (CL_{cr} 30 – 50 мл/хв) або тяжкою (CL_{cr}< 30 мл/хв) нирковою недостатністю, які не перебували на діалізі, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (CL_{cr}> 80 мл/хв) не передбачалось і неспостерігалось. Незважаючи на те, що сунітініб не виводився за допомогою гемодіалізу, системна експозиція сунітінібу на 47 % нижча у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) при гемодіалізі порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Печінкова недостатність.

Сунітініб та його первинний метаболіт переважно метаболізуються печінкою. Системні експозиції після одноразової дози препарату Сутент були подібними у пацієнтів з легкою (клас А за класифікацією Чайлда–П'ю) або помірною (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) печінковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Застосування препарату Сутент хворим із тяжким (клас С за класифікацією Чайлда–П'ю) порушенням функції печінки не досліджувалось.

Клінічні дослідження.

Гастроінтестинальна стромальна пухлина.

Дослідження 1.

Дослідження 1 (NCT # 00075218) являло собою міжнародне рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження у 2 групах препарату Сутент у пацієнтів із ГІСП, у яких спостерігалось прогресування захворювання під час попереднього лікування іматинібу мезилатом (іматинібом) або які не переносили іматиніб. Мета полягала в тому, щоб порівняти час до прогресування пухлини (ЧДП) у пацієнтів, які отримували Сутент плюс найкращу підтримуючу терапію, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо плюс найкращу підтримуючу терапію. Інші цілі включали виживаність без прогресування хвороби (ВБП), об'єктивну частоту відповіді (ОЧВ) та загальну виживаність (ЗВ). Пацієнти були рандомізовані (2 : 1) для отримання або 50 мг препарату Сутент, або плацебо перорально один раз на добу за графіком 4/2 до прогресування захворювання або вилучення з дослідження з іншої причини.

У препарату Сутент була статистично значуща перевага над плацебо при ЧДП, що відповідає первинній кінцевій точці. Результати ефективності наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Результати ефективності при ГІСП у дослідженні 1 (фаза подвійно сліпого лікування)

Параметр ефективності	**СУТЕНТ (N = 207)**	**Плацебо (N = 105)**	**p-значення (логранговий критерій)**	**ВР (95 % ДІ)**
Час до прогресування пухлини[a] [медіанне значення, тижнів (95 % ДІ)]	27,3 (16,0, 32,1)	6,4 (4,4, 10,0)	< 0,0001*	0,33 (0,23, 0,47)
Виживаність без прогресування[b] [медіанне значення, тижнів (95 % ДІ)]	24,1 (11,1, 28,3)	6,0 (4,4, 9,9)	< 0,0001	0,33 (0,24, 0,47)
Об'єктивна частота відповіді (ЧВ) [%, (95 % ІД)]	6,8 (3,7, 11,1)	0	0,006[c]	

*Порівняння вважається статистично значущим, якщо p-значення < 0,00417 (критерій дострокового припинення дослідження О'Браєна – Флемінга).

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал; ГІСП – гастроінтестинальна стромальна пухлина; ВР – відношення ризиків; N – кількість пацієнтів; ЧВ – часткова відповідь.

[a]Час від рандомізації до прогресування; летальні наслідки до задокументованого прогресування були цензуровані під час останньої рентгенографічної оцінки.

[b]Час від рандомізації до прогресування або летального наслідку через будь-яку причину.

[c]Критерій хі-квадрат Пірсона.

Дослідження 2.

Дослідження 2 було відкритим багатоцентровим дослідженням із однією групою та збільшенням дози, проведеним за участю пацієнтів із ГІСП після прогресування при прийомі або з непереносимістю іматинібу. Після ідентифікації рекомендованого режиму (50 мг один раз на добу за графіком 4/2) 55 пацієнтів у цьому дослідженні отримували препарат Сутент у дозі 50 мг за графіком лікування 4/2. Часткові відповіді (ЧВ) спостерігались у 5 з 55 пацієнтів (9,1 % частота ЧВ, 95 % ДІ: 3,0 %, 20,0 %).

Нирковоклітинна карцинома (НКК).

НКК без попереднього лікування.

Дослідження 3 (NCT # 00083889) було багатоцентровим міжнародним рандомізованим дослідженням, яке порівнювало монотерапію препаратом Сутент із інтерфероном-а (ІНФ-а) у пацієнтів із НКК без попереднього лікування. Мета полягала в тому, щоб порівняти ВБП у пацієнтів, які отримували Сутент, порівняно з пацієнтами, які отримували ІФН-а. Інші кінцеві точки включали ОЧВ, ЗВ та безпеку. 750 пацієнтів було рандомізовано (1 : 1) для отримання або 50 мг препарату Сутент один раз на добу за графіком 4/2, або ІФН-а підшкірно у дозі 9 мільйонів міжнародних одиниць (ММО) 3 рази на тиждень. Пацієнти отримували лікування до прогресування захворювання або виходу з дослідження.

Спостерігалася статистично значуща перевага препарату Сутент над ІФН-а в кінцевій точці ВБП (див. таблицю 2). У попередньо визначених факторах стратифікації, таких як лактатдегідрогеназа (ЛДГ) (> 1,5 ВМН порівняно з ≤ 1,5 ВМН), функціональний статус ECOG (0 або 1) та попередня нефректомія (так або ні), відношення ризиків показало перевагу препарату Сутент над ІФН-а. ОЧВ була вищою в групі препарату Сутент (див. таблицю 2).

Таблиця 2. Результати ефективності при НКК без попереднього лікування (проміжний аналіз), отримані у дослідженні 3

Параметр ефективності	**СУТЕНТ (N = 375)**	**ІФН-а (N = 375)**	**p-значення (логранговий критерій)**	**ВР (95 % ДІ)**
Виживаність без прогресування[a] [медіанне значення, тижнів (95 % ДІ)]	47,3 (42,6, 50,7)	22,0 (16,4, 24,0)	< 0,000001[b]	0,415 (0,320, 0,539)
Об’єктивна частота відповіді[a] [%, (95 % ДІ)]	27,5 (23,0; 32,3)	5,3 (3,3; 8,1)	< 0,001[c]	НЗ

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризиків; N – кількість пацієнтів; ІФН-α – інтерферон-альфа; НЗ – не застосовується; НКК – нирковоклітинна карцинома.

[a] Оцінюється сліпою радіологічною лабораторією; знімки 90 пацієнтів не були прочитані на момент аналізу.

[b] Порівняння вважається статистично значущим, якщо p-значення < 0,0042 (критерій попереднього припинення дослідження О’Брайєна–Флемінга).

[c] Критерій хі-квадрат Пірсона.

Рефрактерна до цитокіну НКК.

Використання препарату Сутент як монотерапії при рефрактерній до цитокіну НКК було досліджено в двох багатоцентрових дослідженнях з однією групою. У всіх пацієнтів, залучених до цих досліджень, попередня цитокінова терапія виявилась неуспішною. У дослідженні 4 (NCT # 00077974) неефективність попередньої цитокінової терапії ґрунтувалася на рентгенографічних ознаках прогресування захворювання, визначених критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST) або критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) протягом 9 місяців після завершення 1 терапії цитокінами (ІФН-а, інтерлейкін-2, ІФН-а плюс інтерлейкін-2; пацієнти, які одержували тільки ІФН-а, повинні були отримувати лікування щонайменше 28 днів). У дослідженні 5 (NCT # 00054886) неефективність попередньої терапії цитокінами визначалася як прогресування хвороби або неприйнятна токсичність, пов'язана з лікуванням. Кінцевою точкою для обох досліджень була ОЧВ. Тривалість відповіді (ТВ) також була оцінена.

106 пацієнтів були включені в дослідження 4 та 63 пацієнти були включені в дослідження 5. Пацієнти отримували 50 мг препарату Сутент за графіком 4/2.

Дані ОЧВ та ТВ у дослідженнях 4 та 5 наведено в таблиці 3. У дослідженні 4 виявлено 36 ЧВ, оцінених центральною радіологічною лабораторією для ОЧВ 34,0 % (95 % ДІ: 25,0 %, 43,8 %). У дослідженні 5 виявлено 23 ЧВ, оцінених дослідниками для ОЧВ 36,5 % (95 % ДІ: 24,7 %, 49,6 %). Більшість (> 90 %) об'єктивних відповідей на хворобу спостерігались протягом перших 4 циклів; остання зареєстрована відповідь спостерігалася в циклі 10. Дані ТВ у дослідженні 4 є передчасними, оскільки лише 9 із 36 пацієнтів (25 %), які відповіли на лікування, зазнали прогресування захворювання або померли під час відбору даних.

Таблиця 3. Результати ефективності при цитокін-рефракторному НКК, отримані у дослідженнях 4 та 5

Параметр ефективності	**Дослідження 4 (N = 106)**	**Дослідження 5 (N = 63)**
Об'єктивна частота відповіді [%, (95 % ДІ)]	34,0[a] (25,0, 43,8)	36,5[b] (24,7, 49,6)
Тривалість відповіді [медіанне значення, тижнів (95 % ДІ)]	НД* (42,0, *)	54[b] (34,3, 70,1)

* Дані не достовірні для визначення верхньої межі довірчого інтервалу.

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал; N – кількість пацієнтів; НД – не досягнуто; НКК– нирковоклітинна карцинома.

[a]Оцінюється всліпу радіологічною лабораторією.

[b]Оцінюється дослідниками.

–

Ад’ювантна терапія НКК

У схемі ад’ювантної терапії препарат Сутент досліджували у S-TRAC (NCT # 00375674), багатоцентровому міжнародному рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів з високим ризиком рецидиву НКК після нефректомії. Пацієнти повинні були мати світлоклітинну гістологію прозорих клітин і високий ризик рецидиву, який визначався як пухлини ≥ Т3 та/або N . 615 пацієнтів було рандомізовано у співвідношенні 1 : 1 для отримання або 50 мг препарату Сутент один раз на добу за графіком 4/2, або плацебо. Пацієнти отримували лікування протягом 9 циклів (приблизно 1 рік) або до рецидиву захворювання, неприйнятної токсичності або відкликання згоди на участь у дослідженні.

Основним критерієм оцінки ефективності була виживаність без захворювання (ВБЗ) у пацієнтів, які отримували Сутент, порівняно з плацебо, згідно з незалежною центральною оцінкою в сліпому режимі (НЦОС). Загальна виживаність була додатковою кінцевою точкою. Статистично достовірне поліпшення ВБЗ спостерігалося у пацієнтів, які приймали Сутент, порівняно з плацебо (таблиця 4). Попередньо визначені аналізи підгрупи представлено в таблиці 5. На момент аналізу ВБЗ загальні дані про виживання не були достовірними, причому показник смертності у пацієнтів становив 141 із 615 (23 %).

Таблиця 4. Результати виживаності без захворювання, оцінені у НЦОС при ад’ювантній терапії НКК (популяція пацієнтів, яким призначене лікування) у ході S-TRAC

Показник	**СУТЕНТ N = 309**	**Плацебо N = 306**	**p-значення[a]**	**ВР[a] (95 % ДІ)**
Медіанне значення ВБЗ [років (95 % ДІ)]	6,8 (5,8, НД)	5,6 (3,8, 6,6)	0,03	0,76 (0,59, 0,98)
Випадки ВБЗ	113 (36,6 %)	144 (47,1 %)		
Частота ВБЗ за 5 років	59,3 %	51,3 %		

[a]P-значення на основі логрангового критерію, стратифікованого за прогностичною групою інтегрованої системи стадій Каліфорнійського університету штату Лос-Анджелес (UISS); ВР базується на моделі пропорційного ризику Кокса, стратифікованій за прогностичною групою UISS.

Скорочення: НЦОС – незалежна центральна оцінка в сліпому режимі; ДІ – довірчий інтервал; ВБЗ – виживаність без захворювання; ВР – відношення ризиків; N – кількість пацієнтів; НКК– нирковоклітинна карцинома.

Таблиця 5. Виживаність без захворювання за характеристиками захворювання на вихідному рівні

	Кількість випадків/всього n/N		**Медіанне значення ВБЗ [років (95 % ДІ)]**		**ВР[a] (95 % ДІ)**
	СУТЕНТ	Плацебо	СУТЕНТ	Плацебо	
Т3 Середня[b]	35/115	46/112	НД (5,2, НД)	6,4 (4,7, НД)	0,82 (0,53; 1,28)
Т3 Висока[c]	63/165	79/166	6,8 (5,0, НД)	5,3 (2,9, НД)	0,77 (0,55; 1,07)

T4/Вузлова форма[d]	15/29	19/28	3,5 (1,2, НД)	1,7 (0,4; 3,0)	0,62 (0,31; 1,23)

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал; ВБЗ – виживаність без захворювання; ВР – відношення ризиків; N – кількість пацієнтів; n – кількість випадків; НД – не досягнуто.
[a] ВР на основі моделі пропорційного ризику Кокса.
[b] Т3 Середня: Т3, N0 або NX, M0, будь-яка оцінка ступеня злоякісності за Фурманом, функціональний статус за ECOG 0 або Т3, N0 або NX, M0, оцінка ступеня злоякісності за Фурманом 1, функціональний статус за ECOG $\geq$ 1.
[c] Т3 Висока: Т3, N0 або NX, M0, оцінка ступеня злоякісності за Фурманом $\geq$ 2, функціональний статус за ECOG $\geq$ 1.
[d] Т4/Вузлова форма: Т4, N0 або NX, M0, будь-яка оцінка ступеня злоякісності за Фурманом, будь-який функціональний статус за ECOG або будь-який Т, N1-2, M0, будь-яка оцінка ступеня злоякісності за Фурманом, будь-який функціональний статус за ECOG.

Нейроендокринні пухлини підшлункової залози.

Дослідження 6 (NCT # 00428597) являло собою багатоцентрове міжнародне рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження монотерапії препаратом Сутент за участю пацієнтів з неоперабельною НППЗ (нейроендокринною пухлиною підшлункової залози). Пацієнти повинні були мати документально підтверджене за критеріями RECIST прогресування захворювання за останні 12 місяців; вони були рандомізовані (1 : 1) для отримання або 37,5 мг препарату Сутент (N = 86), або плацебо (N = 85) один раз на добу без планового періоду перерви в лікуванні. Основна мета полягала у порівнянні ВБП у пацієнтів, які отримували Сутент, з ВБП пацієнтів, які отримували плацебо. Інші кінцеві точки включали ЗВ, ОЧВ та безпеку. У дослідженні було дозволено використання аналогів соматостатину.

Як рекомендовано Комітетом незалежного моніторингу даних, дослідження було припинено достроково до попередньо визначеного проміжного аналізу. Це могло призвести до переоцінки величини ефекту ВБП. Клінічно значуще поліпшення після препарату Сутент відносно плацебо при ВБП було помічено як дослідником, так і при незалежній оцінці. Відношення ризиків на користь препарату Сутент спостерігалося в усіх підгрупах характеристик на вихідному рівні. Дані ЗВ не були достовірними на момент аналізу. У групі препарату Сутент було 9 летальних наслідків і 21 летальний наслідок – у групі плацебо. Відмічено статистично значущу різницю в ОЧВ, що вказувало на перевагу препарату Сутент порівняно із плацебо. Результати ефективності наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати ефективності дослідження 6 НППЗ

Параметр ефективності	**СУТЕНТ (N = 86)**	**Плацебо (N = 85)**	**p-значення**	**ВР (95 % ДІ)**
Виживаність без прогресування [медіанне значення, місяців (95 % ДІ)]	10,2 (7,4, 16,9)	5,4 (3,4, 6,0)	0,000146[a]	0,427 (0,271, 0,673)
Об’єктивна частота відповіді [%, (95 % ДІ)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	0,0066[b]	НЗ

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризиків; N – кількість пацієнтів; НЗ – не застосовується; НППЗ– панкреатичні нейроендокринні пухлини.

[a]Двосторонній нестратифікований логранговий критерій.

[b]Точний критерій Фішера.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гастроінтестинальна стромальна пухлина (ГІСП).

Сутент показаний для лікування гастроінтестинальної стромальної пухлини після прогресування захворювання або при непереносимості іматинібу мезилату.

Прогресуюча нирковоклітинна карцинома (НКК).

Сутент показаний для лікування прогресуючої нирковоклітинної карциноми.

Ад'ювантна терапія нирковоклітинної карциноми (НКК).

Сутент показаний для ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів із високим ризиком рецидивуючої НКК після нефректомії.

Прогресуючі нейроендокринні пухлини підшлункової залози (НППЗ).

Сутент показаний для лікування прогресуючих, добре диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у пацієнтів з неоперабельним, місцево розповсюдженим або метастатичним захворюванням.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до сунітінібу малату або будь-якого з компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Сильні інгібітори CYP3A4.

Сильні інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол, можуть підвищувати концентрацію сунітінібу в плазмі. Рекомендується вибір альтернативного супутнього препарату з відсутнім або мінімальним потенціалом інгібування ферментів. Одночасне застосування препарату Сутент із сильним інгібітором CYP3A4 кетоконазолом призводило до збільшення на 49 % та 51 % комбінованих (сунітініб первинний активний метаболіт) значень C_{max} та $AUC_{0-¥}$ відповідно після однократного прийому препарату Сутент у здорових добровольців. Одночасне застосування препарату Сутент разом із сильними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин, кларитроміцин, ритонавір) може збільшити концентрацію сунітінібу. Сік грейпфрута також може збільшити концентрацію сунітінібу в плазмі. Зниження дози препарату Сутент слід враховувати, коли його необхідно застосувати разом із сильними інгібіторами CYP3A4 (див. розд. «Спосіб застосування та дози»).

Сильні індуктори CYP3A4.

Індуктори CYP3A4, такі як рифампін, можуть знижувати концентрацію сунітінібу в плазмі. Рекомендується вибір альтернативного супутнього препарату з відсутнім або мінімальним потенціалом індукування ферментів. Одночасне застосування препарату Сутент разом із сильним індуктором CYP3A4 рифампіном призводило до зменшення на 23 % та 46 % комбінованих (сунітініб первинний активний метаболіт) значень C_{max} та $AUC_{0-¥}$ відповідно після одноразової дози препарату Сутент у здорових добровольців. Одночасне застосування препарату Сутент разом із індукторами CYP3A4 (наприклад, дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал, препарати звіробою) може знизити концентрацію сунітінібу. Збільшення дози препарату Сутент слід розглядати, коли його необхідно застосовувати разом із індукторами CYP3A4 (див. розд. «Спосіб застосування та дози»).

Дослідження *in vitro* інгібіції і стимуляції CYP.

Дослідження *in vitro* показали, що сунітініб не індукує та не інгібує основні ферменти CYP. Дослідження *in vitro* в мікросомах печінки та гепатоцитах активності ізоформ CYP CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 та CYP4A9/11 показали, що сунітініб і його первинний активний метаболіт не мають жодних клінічно значущих лікарських взаємодій із препаратами, які можуть бути метаболізовані цими ферментами.

Препарати, які подовжують інтервал QT.

Сутент може подовжувати інтервал QT. У пацієнтів, які потребують лікування препаратами, що подовжують інтервал QT, слід частіше контролювати інтервал QT за допомогою ЕКГ.

Особливості застосування.

Гепатотоксичність.

Сутент може викликати тяжку гепатотоксичність, що призводить до печінкової недостатності або летального наслідку. Із загальної когорти вивчення безпеки у< 1 % пацієнтів спостерігалась печінкова недостатність у клінічних дослідженнях. До печінкової недостатності належать жовтяниця, підвищення рівня трансаміназ і/або гіпербілірубінемія у поєднанні з енцефалопатією, коагулопатією та/або нирковою недостатністю.

Слід контролювати показники функції печінки (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ) та білірубін) на початку лікування, протягом кожного циклу лікування та відповідно до клінічних показань. Слід перервати застосування препарату Сутент при гепатотоксичності ступеня 3 до нормалізації стану до ступеня ≤ 1 або до вихідного рівня та відновити застосування препарату Сутент у зниженій дозі.

Потрібно припинити застосування препарату Сутент пацієнтам з гепатотоксичністю ступеня 4, у яких не відбулось нормалізації стану при гепатотоксичності ступеня 3, пацієнтам, у яких спостерігаються серйозні зміни в аналізах функції печінки, та пацієнтам, які мають інші ознаки і симптоми печінкової недостатності. Безпеку застосування препарату пацієнтам з рівнем АЛТ або АСТ, що у > 2,5 раза перевищує верхню межу норми (ВМН), або з рівнем, що перевищує ВМН > 5 разів за наявності метастаз у печінку, не встановлено.

Панкреатит.

У пацієнтів із різними солідними пухлинами, що приймали сунітініб, спостерігали підвищення активності ліпази та амілази в сироватці крові. Підвищення активності ліпази було тимчасовим та зазвичай не супроводжувалося симптомами панкреатиту у осіб з різними солідними пухлинами (див. розділ «Побічні реакції»).

Повідомляли про серйозні явища з боку підшлункової залози, деякі з них призводили до летального наслідку. За наявності симптомів панкреатиту пацієнтам слід відмінити сунітініб та розпочати відповідне підтримуюче лікування.

Шлунково-кишкові розлади

Діарея, нудота/ блювання, біль у животі, диспепсія та стоматит/ біль у роті були побічними реакціями з боку шлунково-кишкового тракту, про які найчастіше повідомлялося; також повідомлялося про випадки езофагіту (див. розділ «Побічні реакції»).

Підтримуюча терапія при шлунково-кишкових побічних реакціях, що потребують лікування, може включати лікарські засоби з протиблювотними, протидіарейними або антацидними властивостями.

У пацієнтів із злоякісними новоутвореннями в черевній порожнині, які отримували сунітініб, повідомлялося про серйозні, іноді летальні шлунково-кишкові ускладнення, включаючи перфорацію шлунково-кишкового тракту.

Серцево-судинні захворювання.

Повідомлялося про випадки серцево-судинних захворювань, включаючи серцеву недостатність, кардіоміопатію, ішемію міокарда та інфаркт міокарда, деякі з яких були летальними.

Із загальної когорти вивчення безпеки у 3 % пацієнтів спостерігалася серцева недостатність; у 71 % пацієнтів із серцевою недостатністю повідомлялося про видужання. Летальна серцева недостатність спостерігалась у < 1 % пацієнтів.

У дослідженні ад'ювантної терапії НКК у 11 пацієнтів спостерігалося зниження фракції викиду ступеня 2 (фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) становить 40–50 %, зниження на 10–19 % порівняно з початковим рівнем). У жодного з пацієнтів не спостерігалося зниження фракції викиду ступеня 3–4. Фракції викиду у трьох з цих одинадцяти пацієнтів не повернулися до ≥ 50 % або до початкового рівня на момент останнього вимірювання. У жодного пацієнта, який отримував Сутент, не було діагностовано застійної серцевої недостатності (ЗСН).

Пацієнти, в яких протягом 12 місяців до застосування препарату Сутент спостерігалися серцеві захворювання, такі як інфаркт міокарда (включаючи серйозну/нестабільну стенокардію), шунтування коронарних/периферичних артерій, симптоматична ЗСН, гостре порушення мозкового кровообігу або транзиторний ішемічний напад або тромбоемболія легеневої артерії, були виключені з клінічних досліджень препарату Сутент. Пацієнти, яким застосовували антрациклін або променеву терапію серця в анамнезі, також були виключені з деяких досліджень. Невідомо, чи можуть пацієнти з цими супутніми захворюваннями зазнавати підвищеного ризику розвитку дисфункції лівого шлуночка.

Необхідно розглянути можливість моніторингу ФВЛШ на початку лікування та періодично надалі за клінічними показаннями. Ретельно стежити за наявністю у пацієнтів клінічних ознак та симптомів ЗСН. Слід припинити застосування препарату Сутент пацієнтам, у яких спостерігаються клінічні прояви ЗСН. Необхідно перервати застосування препарату і/або

зменшити дозу пацієнтам без клінічних ознак ЗСН, у яких фракція викиду більше ніж на 20 %, але менше ніж на 50 % нижча від початкового рівня або нижча нижньої межі норми, якщо вихідне значення фракції викиду не отримано.

Подовження інтервалу QT та пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует».

Сутент може викликати дозозалежне подовження інтервалу QT, що може призвести до підвищення ризику шлуночкових аритмій, включаючи пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует». Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» спостерігалась у < 0,1 % пацієнтів.

Слід контролювати стан пацієнтів, у яких підвищений ризик подовження інтервалу QT, включаючи пацієнтів із наявністю в анамнезі подовження інтервалу QT, пацієнтів, які приймають антиаритмічні препарати, або пацієнтів із відповідною попередньою серцевою недостатністю, брадикардією або порушеннями електролітного балансу. Слід розглянути можливість періодичного контролю електрокардіограм і електролітів (наприклад, магній, калій) протягом лікування препаратом Сутент. Частіше контролювати інтервал QT при одночасному застосуванні препарату Сутент із сильними інгібіторами CYP3A4 або препаратами, які мають відомий ефект подовження інтервалу QT. Розглянути можливість зменшення дози препарату Сутент (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Артеріальна гіпертензія.

Із загальної когорти вивчення безпеки у 29 % пацієнтів спостерігалась артеріальна гіпертензія. У 7 % пацієнтів спостерігалася гіпертензія ступеня 3, а у 0,2 % — гіпертензія ступеня 4.

Слід контролювати артеріальний тиск на початку лікування та надалі за клінічними показаннями. У разі необхідності розпочати та/або скоригувати антигіпертензивну терапію. У разі гіпертензії ступеня 3 рекомендується призупинити застосування препарату Сутент до її полегшення до ступеня ≤ 1 або до вихідного рівня та відновити застосування препарату Сутент у зниженій дозі. Припинити застосування препарату Сутент пацієнтам, у яких виникла артеріальна гіпертензія ступеня 4.

Гематологічні розлади

Повідомлялося про зниження абсолютної кількості нейтрофілів і тромбоцитів у зв’язку із застосуванням сунітінібу (див. розділ «Побічні реакції»). Вищевказані явища не були кумулятивними, зазвичай були оборотними та, як правило, не призводили до припинення лікування. Жодна з цих подій у дослідженнях фази 3 не була летальною, але про рідкісні летальні гематологічні події, включаючи кровотечу, пов’язану з тромбоцитопенією та нейтропенічними інфекціями, повідомлялося під час постмаркетингового спостереження.

Спостерігалося, що анемія виникала як на ранніх, так і на пізніх етапах лікування сунітінібом.

На початку кожного циклу лікування пацієнтам, які отримують сунітиніб, слід проводити розгорнутий аналіз крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Випадки венозної тромбоемболії

Повідомлялося про випадки венозної тромбоемболії, пов’язані з лікуванням, у пацієнтів, які отримували сунітиніб, включаючи тромбоз глибоких вен і емболію легеневої артерії (див. розділ «Побічні реакції»). Під час постмаркетингового спостереження спостерігалися випадки

легеневої емболії з летальним наслідком.

Артеріальні тромбоемболічні події

Повідомлялося про випадки артеріальних тромбоемболічних явищ (АТЕ), іноді з летальним наслідком, у пацієнтів, які отримували сунітиніб. Найбільш частими явищами були порушення мозкового кровообігу, транзиторна ішемічна атака та інфаркт мозку. Фактори ризику, пов'язані з АТЕ, окрім основного злоякісного захворювання та віку ³ 65 років, включали артеріальну гіпертензію, цукровий діабет та попереднє тромбоемболічне захворювання.

Гіперчутливість / ангіоневротичний набряк.

Якщо у результаті підвищеної чутливості виникає ангіоневротичний набряк, лікування сунітінібом потрібно перервати і надати пацієнту стандартну медичну допомогу (див. розділ «Побічні реакції»).

Судомні напади.

У клінічних дослідженнях сунітінібу та в період післяреєстраційного застосування були отримані повідомлення про судомні напади. Пацієнти, які мають судомні напади і симптоми синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії, такі як артеріальна гіпертензія, головний біль, зниження активності, порушення функції мислення, втрата зору, включаючи коркову сліпоту, потребують контролю та медичної терапії, включаючи і контроль за гіпертензією. Рекомендується тимчасове припинення застосування сунітінібу; після купірування нападу, за рішенням лікаря, лікування сунітінібом можна поновити (див. розділ «Побічні реакції»).

Геморагічні прояви та перфорація внутрішніх органів.

Геморагічні прояви, деякі з яких були летальними, включали кровотечі ШКТ, дихальних шляхів, пухлин, сечовивідних шляхів та мозкові крововиливи. Із загальної когорти вивчення безпеки у 30 % пацієнтів спостерігалися геморагічні прояви, включаючи прояви ступеня 3 або 4 у 4,2 % пацієнтів. Найчастішою геморагічною побічною реакцією була носова кровотеча, а шлунково-кишкові кровотечі були найпоширенішим проявом ступенів 3–5.

У пацієнтів, які отримували Сутент, спостерігалися кровотечі, пов'язані з пухлиною. Ці події можуть виникати раптово, а у разі наявності легеневих пухлин можуть проявлятися як тяжке і небезпечне для життя кровохаркання або легеневий крововилив. У клінічних випробуваннях спостерігались легеневі кровотечі, деякі з них були летальними; вони спостерігались у пацієнтів, які отримували Сутент при метастатичній НКК, ГІСП і метастатичному ракові легенів. Сутент не затверджений для застосування пацієнтам із раком легенів.

У пацієнтів із інтраабдомінальними злоякісними утвореннями, які отримували Сутент, було зареєстровано серйозні, іноді летальні шлунково-кишкові ускладнення, включаючи шлунково-кишкову перфорацію.

Слід включити серію клінічних аналізів крові та фізикальних оглядів в клінічну оцінку випадків кровотечі. Перервати застосування препарату Сутент в разі випадків кровотечі ступеня 3 або 4 до їх полегшення до ступеня ≤ 1 або до вихідного рівня, потім відновити застосування препарату Сутент у зниженій дозі.

Припинити лікування препаратом Сутент пацієнтів у разі відсутності полегшення випадків кровотечі ступеня 3 або 4.

Синдром лізису пухлини (СЛП).

Випадки СЛП, іноді летальні, спостерігалися у клінічних випробуваннях та під час післяреєстраційного застосування, переважно в пацієнтів із НКК або ГІСП. Загалом ризик СЛП існує для пацієнтів, які мають високе пухлинне навантаження до початку лікування. Слід контролювати стан таких пацієнтів щодо СЛП і проводити відповідне лікування.

Аневризми та артеріальна диссекція.

Застосування інгібіторів шляху судинного ендотеліального фактора росту пацієнтам з гіпертонією або без неї може сприяти формуванню аневризм та/або артериальних дисекцій. Перед початком прийому сунітінібу слід ретельно розглянути цей ризик у пацієнтів з такими факторами ризику, як гіпертонія або аневризма в анамнезі.

Тромботична мікроангіопатія.

Тромботична мікроангіопатія (ТМА), включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремічний синдром, що іноді призводила до ниркової недостатності або летального наслідку, спостерігалася в клінічних дослідженнях та в постреєстраційний період застосування препарату Сутент як монотерапії та у комбінації з бевацизумабом. Сутент не схвалений для застосування в комбінації з бевацизумабом. Слід припинити застосування препарату Сутент пацієнтам, у яких розвинулася ТМА. Спостерігалося зникнення ефектів ТМА після припинення застосування препарату Сутент.

Протеїнурія.

Спостерігалася протеїнурія та нефротичний синдром. Деякі із цих випадків призводили до ниркової недостатності та летальних наслідків. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо розвитку або погіршення протеїнурії. Слід проводити вихідний і періодичний аналіз сечі під час лікування з подальшим вимірюванням рівня білка в добовій сечі відповідно до клінічних показань. Слід перервати застосування препарату Сутент і зменшити дозу при досягненні рівня білка в добовій сечі 3 г або більше. Слід припинити застосування препарату Сутент пацієнтам із нефротичним синдромом або повторними епізодами рівня білка в добовій сечі 3 г або більше, незважаючи на зниження дози. Безпека продовження терапії препаратом Сутент для пацієнтів із помірною та тяжкою протеїнурією не оцінювалася.

Шкірна токсичність.

Були повідомлення про серйозні шкірні побічні реакції, включаючи мультиформну еритему (МЕ), синдром Стівенса–Джонсона (ССД) та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), деякі з яких були летальними. Слід остаточно припинити застосування препарату Сутент при цих серйозних шкірних побічних реакціях.

Некротичний фасциїт, у тому числі летальні випадки, був зареєстрований у пацієнтів, які отримували Сутент, включаючи ділянку промежини та формування фістул. Слід припинити застосування препарату Сутент пацієнтам, у яких розвивається некротичний фасциїт.

Синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії.

Повідомлялось про випадки синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії (СЗЗЛ) у < 1 % пацієнтів, деякі з яких були летальними. У пацієнтів може спостерігатись гіпертонія, головний біль, зниження активності, порушення мислення та втрата зору, включаючи коркову сліпоту. Для підтвердження діагнозу необхідне проведення магнітно-резонансної томографії. Слід

припинити застосування препарату Сутент пацієнтам, у яких виник СЗЗЛ.

Дисфункція щитовидної залози.

Випадки гіпертиреозу, інколи з подальшим гіпотиреозом, були зареєстровані в клінічних випробуваннях і після реєстрації препарату Сутент.

Слід контролювати функцію щитовидної залози на початку лікування, періодично під час лікування та за клінічними показаннями. Необхідно ретельно стежити за станом усіх пацієнтів на наявність симптомів дисфункції щитовидної залози, включаючи гіпотиреоз, гіпертиреоз і тиреоїдит, протягом лікування препаратом Сутент. У разі необхідності розпочинати та/або коригувати терапію при дисфункції щитовидної залози.

Гіпоглікемія.

Сутент може викликати симптоматичну гіпоглікемію, яка може призвести до втрати свідомості або вимагати госпіталізації. У об'єднаній популяції для оцінки безпеки гіпоглікемія виникала у 2 % пацієнтів, які отримували Сутент. Гіпоглікемія виникала у клінічних дослідженнях у 2 % пацієнтів, які отримували Сутент для лікування поширених НКК (дослідження 3) і ГІСП (дослідження 1) (N=577), і приблизно у 10 % пацієнтів, які отримували Сутент для лікування НППЗ (дослідження 6) (N=83). Передіснуючі порушення гомеостазу глюкози мали не всі пацієнти, які отримували Сутент при НППЗ та перенесли гіпоглікемію. Зниження рівня глюкози в крові може бути гіршим у пацієнтів із цукровим діабетом.

Слід перевіряти рівень глюкози в крові на початку лікування, регулярно під час лікування, за клінічними показаннями і після припинення застосування препарату Сутент. Пацієнтам із цукровим діабетом слід оцінити необхідність коригування антидіабетичної терапії для мінімізації ризику гіпоглікемії.

Остеонекроз щелепи

Остеонекроз щелепи (ОНЩ) спостерігався у пацієнтів, які отримували Сутент. Одночасний вплив інших факторів ризику, таких як застосування бісфосфонатів або стоматологічні захворювання/ інвазивні стоматологічні процедури, може збільшити ризик ОНЩ. Слід проводити огляд ротової порожнини перед початком лікування препаратом Сутент та періодично під час терапії. Пацієнтам необхідно надати рекомендації стосовно належної гігієни ротової порожнини. Призупинити, якщо це можливо, лікування препаратом Сутент принаймні за 3 тижні до запланованої стоматологічної операції або інвазивних стоматологічних процедур. Припинити лікування препаратом Сутент у разі розвитку ОНЩ до його повного загоєння. Безпека відновлення застосування препарату Сутент після загоєння остеонекрозу щелепи не встановлена.

Погіршення загоєння ран.

У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Сутент, спостерігалось погіршення загоєння ран (див. розділ «Побічні реакції»). Перед плановим хірургічним втручанням слід принаймні за 3 тижні призупинити терапію препаратом Сутент. Не слід застосовувати препарат принаймні протягом 2 тижнів після великого хірургічного втручання та до адекватного загоєння рани. Безпека відновлення лікування препаратом Сутент після усунення ускладнень загоєння рани встановлена не була.

Ембріофетальна токсичність.

З огляду на результати досліджень на тваринах і механізму дії, Сутент може спричинити шкоду плоду при застосуванні вагітним жінкам. Введення сунітінібу вагітним самицям щурів і кролів протягом періоду органогенезу призвело до тератогенності, приблизно в 5,5 та 0,3 раза відповідно більшої порівнняно з такою при комбінованій системній експозиції [комбінована площа під кривою (AUC) сунітінібу та його активного метаболіту] у пацієнтів, які застосовували рекомендовану добову дозу (РДД) 50 мг.

Слід попередити вагітних жінок про потенційний ризик для плода. Слід рекомендувати жінкам репродуктивного віку застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування препаратом Сутенті протягом 4 тижнів після останньої дози (див. розділ «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

Гіперамоніємічна енцефалопатія.

При застосуванні сунітінібу спостерігалася гіперамоніємічна енцефалопатія (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів, у яких розвивається млявість невизначеного походження або змінюється психічний стан, слід виміряти рівень аміаку та розпочати відповідне підтримуюче лікування.

Застосування дітям.

Безпека та ефективність застосування препарату Сутент у дітей не встановлені.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Із 7527 пацієнтів із ГІСП, НКК (прогресуючою та при ад'ювантній терапії) або НППЗ, які отримували Сутент, 32 % були віком від 65 років і 7 % – віком від 75 років. У пацієнтів віком від 65 років частота побічних реакцій ступеня 3 або 4 була вищою (67 %), ніж у молодших пацієнтів (60 %).

У дослідженні ГІСП 73 пацієнти (30 %), які отримували препарат Сутент, були віком від 65 років. У дослідженні НКК 152 пацієнти (41 %), які отримували препарат Сутент, були віком від 65 років. Загалом не спостерігалося відмінностей у безпеці чи ефективності між цими пацієнтами та пацієнтами молодшого віку.

У дослідженні НППЗ 22 пацієнти (27 %), які отримували Сутент, були віком від 65 років. Клінічні дослідження препарату Сутент не включали достатньої кількості пацієнтів з НППЗ, щоб визначити, чи пацієнти віком від 65 років мають іншу відповідь на лікування, ніж молодші пацієнти.

Печінкова недостатність.

При застосуванні препарату Сутент пацієнтам із порушеннями функції печінки легкого або помірного ступеня (класу А або В за класифікацією Чайлда – П'ю) коригування дози не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»). Застосування препарату Сутент хворим із тяжким (клас С за класифікацією Чайлда–П'ю) порушенням функції печінки не досліджувалось.

Ниркова недостатність.

При застосуванні препарату Сутент пацієнтам без діалізу із легким (CL_{cr} 50 – 80 мл/хв), помірним (CL_{cr} 30 – < 50 мл/хв) або тяжким (CL_{cr}< 30 мл/хв) порушенням функції нирок не потрібне коригування дози (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнтам із ТСНН, які перебувають на гемодіалізі, корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Повідомлялося про випадки порушення функції нирок, ниркової недостатності та/або гострої ниркової недостатності, у деяких випадках з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»).

Фактори ризику, пов’язані з порушенням функції нирок/недостатністю у пацієнтів, які отримували сунітініб, включали, окрім основного захворювання нирково-клітинного раку, літній вік, цукровий діабет, основне порушення функції нирок, серцеву недостатність, гіпертензію, сепсис, дегідратацію/гіповолемію та рабдоміоліз.

Безпека продовження лікування сунітинібом у пацієнтів із помірною та тяжкою протеїнурією систематично не оцінювалася.

Повідомлялося про випадки протеїнурії та рідкісні випадки нефротичного синдрому. Рекомендується базовий аналіз сечі, слід здійснювати моніторинг пацієнтів на предмет розвитку або посилення протеїнурії. Слід припинити застосування сунітінібу пацієнтам із нефротичним синдромом.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію в 1 капсулі, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Огляд інформації стосовно ризиків.

З огляду на результати досліджень репродуктивної функції на тваринах і механізму дії Сутент може спричинити шкоду плоду при застосуванні вагітним жінкам (див. розділ «Фармакодинаміка»). Не існує жодних даних щодо вагітних жінок для інформування про ризик, пов’язаний із лікарським засобом. У дослідженні розвитку та репродуктивної токсичності на тваринах пероральне застосування сунітінібу у вагітних самиць щурів та кролів протягом органогенезу призвело до тератогенних ефектів (ембріональних, черепно-лицьових і скелетних вад розвитку), які були відповідно у 5,5 і 0,3 раза більшими в порівнянні з такими при комбінованій AUC (комбінована системна експозиція сунітінібу плюс його активного метаболіту) у пацієнтів, які отримували рекомендовану добову дозу 50 мг. Слід попередити жінок репродуктивного віку про потенційний ризик для плода.

Очікуваний фоновий ризик виникнення основних вроджених вад і викидня для зазначених груп невідомий. Усі вагітності мають фоновий ризик появи вроджених вад розвитку, викидня або інших несприятливих наслідків. У загальній популяції США прогнозований фоновий ризик основних вроджених вад і викиднів при клінічно визнаній вагітності становить 2–4 % та 15–20 % відповідно.

Лактація.

Немає інформації про наявність сунітінібу та його метаболітів у грудному молоці людини. Сунітініб та його метаболіти виділялися в молоко щурів у концентраціях, до 12 разів вищих, ніж у плазмі крові. Через потенційну можливість серйозних побічних реакцій у грудних дітей жінці, яка годує груддю, рекомендовано не годувати груддю під час лікування препаратом Сутент і щонайменше протягом 4 тижнів після прийому останньої дози.

Чоловіки і жінки репродуктивного віку.

Сутент може спричинити шкоду плоду при застосуванні вагітним жінкам (див. розділ «Вагітність»).

Тестування під час вагітності

Перед початком лікування препаратом Сутент необхідно перевірити жінок репродуктивного віку на наявність вагітності.

Контрацепція

Жінки. Слід порадити жінкам репродуктивного віку використовувати ефективну контрацепцію під час лікування препаратом Сутент і принаймні протягом 4 тижнів після прийому останньої дози.

Чоловіки. З огляду на результати досліджень репродуктивної функції на тваринах слід порадити пацієнтам чоловічої статі та їх партнеркам репродуктивного віку застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування препаратом Сутент і протягом 7 тижнів після останньої дози.

Безпліддя

З огляду на результати досліджень репродуктивної функції на тваринах Сутент може погіршувати фертильність чоловіків і жінок.

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

Препарат Сутент має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Пацієнтів слід попередити про можливе виникнення реакції запаморочення під час лікування сунітінібом.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза при ГІСП та прогресуючій НКК.

Рекомендована доза препарату Сутент при ГІСП та прогресуючій НКК становить 50 мг перорально один раз на добу за графіком 4 тижні лікування з подальшою перервою в 2 тижні (графік 4/2) до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. Сутент можна приймати незалежно від прийому їжі.

Рекомендована доза при ад'ювантній терапії НКК.

Рекомендована доза препарату Сутент при ад'ювантній терапії НКК становить 50 мг перорально один раз на добу за графіком 4 тижні лікування з подальшою перервою в 2 тижні (графік 4/2) протягом дев'яти циклів по 6 тижнів. Сутент можна приймати незалежно від прийому їжі.

Рекомендована доза при НППЗ.

Рекомендована доза препарату Сутент при НППЗ становить 37,5 мг перорально один раз на добу до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. Сутент можна приймати незалежно від прийому їжі.

Модифікація дози в разі виникнення побічних реакцій

Рекомендоване зниження дози препарату Сутент у разі виникнення побічних реакцій наведено в таблиці 7. У таблиці 8 наведено рекомендовані модифікації дозування препарату Сутент в разі виникнення побічних реакцій.

Таблиця 7. Рекомендоване зниження дози препарату Сутент в разі виникнення побічних реакцій

Показання	ГІСП	НКК		НППЗ
		Прогресуюча НКК	Ад'ювантна терапія НКК	
Перше зниження дози	37,5 мг один раз на добу	37,5 мг один раз на добу	37,5 мг один раз на добу	25 мг один раз на добу
Друге зниження дози	25 мг один раз на добу	25 мг один раз на добу	НЗ	НЗ

Таблиця 8. Рекомендовані модифікації дозування препарату Сутент в разі виникнення побічних реакцій

Побічна реакція	Тяжкість	Модифікації дозування препарату Сутент
Гепатотоксичність (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступінь 3	· Перервати до полегшення до ступеня 0–1 або вихідного рівня. · Відновити застосування у зниженій дозі. · Остаточно припинити застосування при рецидиві ступеня 3.
	Ступінь 4	· Остаточно припинити застосування.
Серцево-судинні захворювання (див. розділ «Особливості застосування»)	Безсимптомна кардіоміопатія (фракція викиду лівого шлуночка більше ніж на 20 %, але менше ніж на 50 % нижча від вихідного рівня або нижча від нижньої межі норми, якщо дані про вихідний рівень відсутні)	· Перервати до полегшеннядо ступеня 0–1 або вихідного рівня. · Відновити застосування у зниженій дозі.
	Застійна серцева недостатність (ЗСН) з клінічними проявами	· Остаточно припинити застосування.
Артеріальна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступінь 3	· Перервати до полегшення до ступеня 0–1 або вихідного рівня. · Відновити застосування у зниженій дозі.
	Ступінь 4	· Остаточно припинити застосування.

Випадки кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступеня 3 або 4	· Перервати до полегшення до ступеня 0–1 або вихідного рівня. · Відновити застосування у зниженій дозі або припинити застосування, залежно від тяжкості та стійкості побічної реакції.
Тромботична мікроангіопатія (див. розділ «Особливості застосування»)	Будь-якого ступеня	· Остаточно припинити застосування.
Протеїнурія або нефротичний синдром (див. розділ «Особливості застосування»)	Від 3 грамів білка в сечі протягом 24 годин за відсутності нефротичного синдрому	· Перервати до полегшення до ступеня 0–1 або вихідного рівня. · Відновити застосування у зниженій дозі.
	Нефротичний синдром або рецидиви протеїнурії – від 3 грамів білка в сечі протягом 24 годин, незважаючи на зниження дози	· Остаточно припинити застосування.
Дерматологічна токсичність. Мультиформна еритема (ЕМ), синдром Стівенса –Джонсона (SJS), токсичний епідермальний некроліз (TEN), некротичний фасциїт (див.розділ «Особливості застосування»)	Будь-якого ступеня	· Остаточно припинити застосування.
Синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії (див. розділ «Особливості застосування»)	Будь-якого ступеня	· Остаточно припинити застосування.
Остеонекроз щелепи (див. розділ «Особливості застосування»)	Будь-якого ступеня	· Безпека відновлення застосування препарату Сутент після загоєння остеонекрозу не встановлена. · Відновити застосування у зниженій дозі або припинити застосування, залежно від тяжкості та стійкості побічної реакції.
Погіршення загоєння ран (див. розділ «Особливості застосування»)	Будь-якого ступеня	· Безпека відновлення застосування препарату Сутент після відновлення загоєння ран не встановлена. · Відновити застосування у зниженій дозі або припинити застосування, залежно від тяжкості та стійкості побічної реакції.

Модифікація дози при взаємодії з лікарськими засобами

Сильні інгібітори CYP3A4

Виберіть альтернативний супутній препарат з відсутнім або мінімальним потенціалом інгібування ферментів. У разі, якщо уникнути одночасного застосування лікарського засобу

Сутент із сильним інгібітором CYP3A4 не вдається, слід розглянути можливість зниження дози препарату Сутент до мінімальної (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»): 37,5 мг перорально один раз на добу за графіком 4 тижні лікування з подальшою перервою в 2 тижні (графік 4/2) при ГІСП і НКК або 25 мг перорально один раз на добу при НППЗ.

Сильні індуктори CYP3A4

Виберіть альтернативний супутній препарат з відсутнім або мінімальним потенціалом індукування ферментів. У разі якщо уникнути одночасного застосування лікарського засобу Сутент із сильним індуктором CYP3A4 не вдається, слід розглянути можливість підвищення дози препарату Сутент до максимальної: 87,5 мг перорально один раз на добу за графіком 4 тижні лікування з подальшою перервою в 2 тижні (графік 4/2) при ГІСП і НКК або 62,5 мг один раз на добу при НППЗ. Якщо доза збільшена, слід уважно стежити щодо появи ознак побічних реакцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Модифікація дози для пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок, які перебувають на гемодіалізі

Пацієнтам із ТСНН, які перебувають на гемодіалізі, корекція початкової дози не потрібна. Однак, зважаючи на зменшену експозицію препарату у пацієнтів із ТСНН, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, наступні дози можуть бути поступово збільшені не більше ніж у 2 рази на основі даних з безпеки та переносимості (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Сутент дітям не встановлені.

Передозування.

Лікування передозування препаратом Сутент повинно складатися із загальних підтримуючих заходів. Специфічний антидот для передозування препаратом Сутент відсутній. Якщо існують показання, виведення препарату, який не абсорбувався, повинно бути досягнуто шляхом блювання або промивання шлунку. Були повідомлення про випадкове передозування; ці випадки були пов’язані з побічними реакціями відповідно до відомого профілю безпеки препарату Сутент або ж без побічних реакцій. У доклінічних дослідженнях смертність спостерігалася вже при введенні 5 добових доз 500 мг/кг (3000 мг/м^2) у щурів. При цій дозі ознаки токсичності включали порушення координації м’язів, тремтіння голови, гіпоактивність, виділення з очей, пілоерекцію та шлунково-кишкові розлади. Смертність і аналогічні ознаки токсичності спостерігалися при менших дозах при введенні протягом більш тривалого терміну.

Побічні реакції.

Найбільш важливі серйозні побічні реакції (у тому числі з летальним наслідком), пов’язані із застосуванням сунітінібу, – це ниркова недостатність, серцева недостатність, емболія легеневої артерії, перфорація кишкового тракту та крововиливи (наприклад, шлунково-кишкова

кровотеча, крововиливи в дихальних шляхах, з пухлини, в сечовивідних шляхах або в мозок). До найбільш поширених побічних реакцій будь-якого ступеня (що відзначалися у ході досліджень за участю пацієнтів з нирковоклітинною карциномою, гастроінтестинальними стромальними пухлинами та прогресуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози) належать зниження апетиту, зміни сприйняття смаку, артеріальна гіпертензія, стомлюваність, розлади з боку травного тракту (тобто діарея, нудота, стоматит, диспепсія та блювання), знебарвлення шкіри та синдром долонно-підошовної еритродизестезії. Протягом подальшого лікування інтенсивність цих симптомів може знижуватись. Під час лікування може розвинутись гіпотиреоз. До поширених побічних реакцій на лікарський засіб належать розлади з боку системи крові (наприклад, нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія).

До явищ з летальним наслідком, які були розцінені як можливо пов’язані із сунітінібом, належать поліорганна недостатність, дисеміноване внутрішньосудинне згортання, перитонеальна кровотеча, недостатність надниркових залоз, пневмоторакс, шок та раптова смерть.

Нижче наведено перелік побічних реакцій, про розвиток яких повідомляли у пацієнтів із гастроінтестинальними стромальними пухлинами, метастатичними нирковоклітинними карциномами та прогресуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози. Інформацію про ці побічні реакції було взято з об’єднаних даних щодо 7115 пацієнтів. Побічні реакції подано за класами систем органів, частотою та ступенем тяжкості (згідно з критеріями NCI-CTCAE). Перелік також включає побічні реакції, які спостерігалися в рамках клінічних досліджень у післяреєстраційний період. У межах кожної групи частоти побічні реакції наведено у порядку зниження серйозності. Частота визначається як дуже часто (≥1/10), часто (від ³ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ³ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ³ 1/10 000 до < 1/1 000), дуже рідко (< 1/10 000), невідомо (неможливо встановити за наявною інформацією).

Побічні реакції, зареєстровані в ході клінічних досліджень

Інфекції та інвазії

Часто: вірусні інфекції[a], респіраторні інфекційні захворювання[b,]*, абсцес[c,]*, грибкові інфекції[d], інфекції сечовивідних шляхів, інфекції шкіри[e] (та флегмона), сепсис[f,]*

Нечасто: некротичний фасциїт*, бактеріальні інфекції[g]

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже часто: нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія

Часто: лімфопенія

Нечасто: панцитопенія

Рідко: тромботична мікроангіопатія[h,]*

З боку імунної системи

Нечасто: гіперчутливість

Рідко: ангіоневротичний набряк

З боку ендокринної системи

Дуже часто: гіпотиреоз

Нечасто: гіпертиреоз

Рідко: тиреоїдит

З боку метаболізму та травлення

Дуже часто: зниження апетиту[i]

Часто: дегідратація, гіпоглікемія

Рідко: синдром лізису пухлини*

З боку психіки

Дуже часто: безсоння

Часто: депресія

З боку нервової системи

Дуже часто: запаморочення, головний біль, порушення сприйняття смаку[j]

Часто: периферична невропатія, парестезія, гіпестезія, гіперестезія

Нечасто: внутрішньочерепний крововилив*, інсульт*, транзиторна ішемічна атака

Рідко: синдром зворотної задньої енцефалопатії*

Невідомо: гіперамоніємічна енцефалопатія

З боку органів зору

Часто: періорбітальний набряк, набряк повік, посилена сльозотеча

З боку серця

Часто: ішемія міокарда[k,]*, зниження фракції викиду[l]

Нечасто: застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда[m,]*, серцева недостатність*, кардіоміопатія*, перикардіальний випіт, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі

Рідко: недостатність лівого шлуночка*, шлуночкова тахікардія типу «пірует»

З боку судинної системи

Дуже часто: артеріальна гіпертензія

Часто: тромбоз глибоких вен, припливи, гіперемія

Нечасто: кровотеча з пухлини*

Невідомо: аневризми та артеріальна дисекція*

З боку системи органів грудної клітки та середостіння

Дуже часто: задишка, носова кровотеча, кашель

Часто: емболія легеневої артерії*, плевральний випіт*, гемоптизис, задишка при фізичному навантаженні, біль у роті та горлі[n] (а також у горлі та гортані), закладеність носа, сухість слизової носа

Нечасто: легенева кровотеча*, дихальна недостатність*

З боку травного тракту

Дуже часто: стоматит[o], біль у животі[p], блювання, діарея, диспепсія, нудота, запор

Часто: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, дисфагія, шлунково-кишкова кровотеча*, езофагіт*, здуття живота, дискомфорт у животі, ректальна геморагія, кровотеча з ясен, виразки у роті, прокталгія, хейліт, геморой, глосодинія, біль у роті, сухість у роті, метеоризм, дискомфорт у роті, відрижка

Нечасто: шлунково-кишкова (та кишкова) перфорація[q,*], панкреатит, анальна нориця, коліт[r]

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Нечасто: печінкова недостатність*, холецистит[s,*], порушення функції печінки

Рідко: гепатит

З боку шкіри та підшкірних тканин

Дуже часто: зміна кольору шкіри[t], синдром долонно-підошовної еритродизестезії, висипання[u], зміна кольору волосся, сухість шкіри

Часто: лущення шкіри, шкірні реакції[v], екзема, пухирі, еритема, алопеція, акне, свербіж, гіперпігментація шкіри, ураження шкіри, гіперкератоз, дерматит, ураження нігтів[w]

Рідко: мультиформна еритема*, синдром Стівенса – Джонсона*, гангренозна піодермія, токсичний епідермальний некроліз*

З боку кістково-м’язової системи та сполучних тканин

Дуже часто: біль у кінцівках, артралгія, біль у спині

Часто: кістково-м’язовий біль, м’язові спазми, міалгія, слабкість у м’язах

Нечасто: остеонекроз щелепи, нориця*

Рідко: рабдоміоліз*, міопатія

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Часто: ниркова недостатність*, гостра ниркова недостатність*, хроматурія, протеїнурія

Нечасто: кровотеча із сечовивідних шляхів

Рідко: нефротичний синдром

Загальні розлади та розлади у місці введення препарату

Дуже часто: запалення слизової оболонки, підвищена втомлюваність[x] (та загальна слабкість), набряк[y] (набряк обличчя, набряк та периферичний набряк), гарячка

Часто: біль у грудній клітці, біль, грипоподібне захворювання, озноб

Нечасто: порушення загоєння

Лабораторні дослідження

Часто: зниження маси тіла, зниження кількості лейкоцитів, підвищення рівня ліпази, зниження кількості тромбоцитів, зниження рівня гемоглобіну, підвищення рівня амілази[z], підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення артеріального тиску, підвищення рівня сечової кислоти крові

Нечасто: підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, підвищення рівня тиреотропного гормону в крові

---

*Включаючи летальні випадки.

Поєднано такі терміни:

[a] Назофарингіт та герпес ротової порожнини.

[b] Бронхіт, інфекції нижніх відділів дихальних шляхів, пневмонія та інфекції дихальних шляхів.

[c] Абсцес, абсцес кінцівок, анальний абсцес, абсцес ясен, абсцес печінки, абсцес підшлункової залози, абсцес промежини, перириктальний абсцес, ректальний абсцес, підшкірний абсцес та абсцес зуба.

[d] Кандидоз стравоходу і кандидоз ротової порожнини.

[e] Целюліт та інфекції шкіри.

[f] Сепсис і септичний шок.

[g] Абсцес черевної порожнини, абдомінальний сепсис, дивертикуліт і остеомієліт.

[h] Тромботична мікроангіопатія, тромботична тромбоцитопенічна пурпура та гемолітико-уремічний синдром.

[i] Зниження апетиту та анорексія.

[j] Зміни відчуття смаку, втрата відчуття смаку та порушення відчуття смаку.

[k] Гострий коронарний синдром, стенокардія, нестабільна стенокардія, оклюзія коронарної артерії та ішемія міокарда.

[l] Зменшення/відхилення від норми фракції викиду.

[m] Гострий інфаркт міокарда, інфаркт міокарда та безсимптомний інфаркт міокарда.

[n] Біль у роті та горлі, біль у горлі та гортані.

[o] Стоматит і афтозний стоматит.

[p] Біль у животі, біль у нижніх та верхніх відділах живота.

[q] Шлунково-кишкова перфорація та кишкова перфорація.

[r] Коліт та ішемічний коліт

[s] Холецистит та акалькульозний холецистит.

[t] Жовтушність шкіри, зміна кольору шкіри та порушення пігментації.

[u] Псоріазоподібний дерматит, ексфоліативний висип, висип, еритематозний висип, фолікулярний висип, генералізований висип, макулярний висип, макулопапульозний висип, папульозний висип і висипання зі свербінням.

[v] Шкірні реакції та захворювання шкіри.

[w] Ураження нігтів і зміна кольору нігтів.

[x] Втома і астенія.

[y] Набряк обличчя, набряк та периферичний набряк.

[z] Підвищення рівнів амілази.

-

Опис окремих побічних реакцій

Інфекції та інвазії. Були отримані повідомлення про випадки серйозних інфекцій (на тлі нейтропенії та без неї), у тому числі з летальним наслідком. Повідомляли про випадки некротичного фасциїту, у тому числі очеревини, які в окремих випадках призводили до летального наслідку (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади системи крові та лімфатичної системи. Про зниження абсолютного числа нейтрофілів ступенів тяжкості 3 і 4 повідомляли відповідно у 10 % та 1,7 % пацієнтів у дослідженні фази 3 ГІСП, у 16 % та 1,6 % пацієнтів у дослідженні фази 3 НКК та у 13 % та 2,4 % пацієнтів у дослідженні фази 3 НППЗ. Зниження числа тромбоцитів ступенів тяжкості 3 і 4 спостерігали відповідно у 3,7 % та 0,4 % пацієнтів у дослідженні фази 3 ГІСП, у 8,2 % та 1,1 % пацієнтів у фазі 3 мНКК та у 3,7 % та 1,2 % пацієнтів у дослідженні фази 3 НППЗ (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомляли про кровотечі у 18 % пацієнтів, які отримували сунітініб у дослідженні фази 3 ГІСП, у порівнянні з 17 % пацієнтів, які отримували плацебо. У 39 % пацієнтів, які отримували сунітініб для лікування раніше не лікованої НКК, спостерігали кровотечі у порівнянні з 11 % пацієнтів, які отримували інтерферон-α (ІФН-α). У 17 (4,5 %) пацієнтів, які отримували сунітініб, у порівнянні з 5 (1,7 %) пацієнтами, які отримували ІФН-α, спостерігали кровотечі 3 ступеня

або вище. У 26 % пацієнтів з тих, хто отримував сунітініб для лікування рефрактерної до цитокіну НКК, спостерігали кровотечі. Про кровотечі, за винятком епістаксису, повідомляли у 21,7 % пацієнтів, які отримували сунітініб, у дослідженні фази 3 НППЗ у порівнянні з 9,85 % пацієнтів, які отримували плацебо (див. розділ «Особливості застосування»).

У клінічних дослідженнях приблизно у 2 % пацієнтів з ГІСП спостерігали крововиливи з пухлини.

Розлади імунної системи. Повідомляли про реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку ендокринної системи. Повідомляли про побічну реакцію у вигляді гіпотиреозу у 7 пацієнтів (4 %), які отримували сунітініб, у 2 дослідженнях рефрактерної до цитокіну НКК; у 61 пацієнта (16 %), які отримували сунітініб, та 3 пацієнтів (<1 %) в групі ІФН-α у дослідженні раніше не лікованої НКК.

Крім того, підвищення показників тиреотропного гормону (ТТГ) були зареєстровані у 4 пацієнтів з рефрактерною до цитокіну НКК (2 %). У цілому, 7 % пацієнтів з НКК мали або клінічні, або лабораторні дані про гіпотиреоз, що розвинувся під час лікування. Набутий гіпотиреоз спостерігався у 6,2 % пацієнтів з ГІСП, що отримували сунітініб, у порівнянні з 1 % в групі плацебо. У дослідженні фази 3 НППЗ гіпотиреоз був зареєстрований у 6 пацієнтів (7,2 %), які отримували сунітініб, і у 1 пацієнта (1,2 %), який отримував плацебо.

У двох дослідженнях серед пацієнток з раком молочної залози проводили проспективний моніторинг функції щитовидної залози; Сутент не схвалений для лікування раку молочної залози. У 1 дослідженні гіпотиреоз було зареєстровано у 15 пацієнток (13,6 %), які отримували сунітініб, та у 3 (2,9 %) пацієнток, які отримували стандартне лікування. Збільшення рівнів ТТГ в крові було зареєстровано у 1 (0,9 %) пацієнтки, що отримувала сунітініб, та не спостерігалося у пацієнток, що отримували стандартне лікування. Не повідомлялося про гіпертиреоз у пацієнток, що отримували сунітініб, і у 1 (1,0 %) пацієнтки, що отримувала стандартне лікування. В іншому дослідженні гіпотиреоз спостерігався у 31 (13 %) пацієнтки, які отримували сунітініб, та у 2 (0,8 %) пацієнток, що отримували капецитабін. Збільшення ТТГ в крові було зареєстровано у 12 (5 %) пацієнток, які отримували сунітініб, та не спостерігалося у пацієнток, що отримували капецитабін.

Гіпертиреоз спостерігався у 4 (1,7 %) пацієнток, що отримували сунітініб, і не спостерігався у пацієнток, що отримували капецитабін. Зниження рівня ТТГ в крові спостерігалося у 3 (1,3 %) пацієнток, що отримували сунітініб, і не спостерігалося у пацієнток групи капецитабіну. Підвищений рівень Т4 спостерігався у 2 (0,8%) пацієнток, що отримували сунітініб, та у 1 (0,4 %) пацієнтки групи капецитабіну. Підвищений рівень Т3 спостерігався у 1 (0,8 %) пацієнтки, що отримувала сунітініб, і не спостерігався у пацієнток групи капецитабіну. Усі реакції з боку щитовидної залози були 1 – 2 ступеня тяжкості (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади метаболізму та травлення. У пацієнтів із НППЗ спостерігалася вища частота виникнення гіпоглікемії порівняно з пацієнтами з метастатичною НКК та ГІСП. Проте більшість із цих побічних реакцій, які спостерігалися під час клінічних досліджень, вважалися не пов’язаними з досліджуваним лікуванням.

Розлади нервової системи. У клінічних дослідженнях сунітінібу та в період післяреєстраційного застосування було отримано небагато повідомлень (<1 %), деякі з летальним наслідком, про суб'єктів з судомними нападами та радіологічними даними про

синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії. Судомні напади спостерігалися у пацієнтів за наявності або відсутності радіологічних даних про метастази головного мозку (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції серця. У клінічних дослідженнях повідомлялося про зменшення фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) на ≥20 % і нижче нижньої межі норми приблизно у 2 % пацієнтів з ГІСП, що отримували сунітініб, у 4 % пацієнтів з рефрактерною до цитокіну НКК та у 2 % пацієнтів з ГІСП, що отримували плацебо. Ці відхилення ФВЛШ не є прогресуючими і часто поліпшуються під час продовження лікування. В дослідженні раніше не лікованої НКК у 27 % пацієнтів, що отримували сунітініб, та у 15 % пацієнтів, що отримували ІФН-α, спостерігали зменшення рівня ФВЛШ нижче нижньої межі норми. У двох пацієнтів (<1 %), які отримували сунітініб, було діагностовано ЗСН.

У пацієнтів з ГІСП повідомлялося про серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність або недостатність лівого шлуночка: у 1,2 % - з групи застосування сунітінібу, у 1 % - з групи плацебо. В основному дослідженні фази 3 ГІСП (N = 312) порушення функції серця з летальним наслідком, пов’язані з препаратом, спостерігали у 1 % пацієнтів в кожній групі дослідження (а саме, в групах сунітінібу та плацебо). У дослідженні фази 2 серед пацієнтів з рефрактерним до цитокіну НКК у 0,9 % хворих спостерігали летальний інфаркт міокарда, пов’язаний з препаратом, а у дослідженні фази 3 у хворих з раніше не лікованою НКК 0,6 % з групи ІФН-α та 0 % з групи сунітінібу мали порушення функції серця з летальним наслідком. У дослідженні фази 3 НППЗ 1 (1 %) пацієнт, який одержував сунітініб, мав летальну серцеву недостатність, пов’язану з препаратом.

Судинні порушення

Гіпертензія

У клінічних дослідженнях дуже часто повідомлялося про гіпертензію. Дозу сунітінібу знижували або його застосування тимчасово припиняли приблизно у 2,7 % пацієнтів, у яких спостерігали гіпертензію. У жодного з цих пацієнтів застосування сунітінібу не було припинено остаточно. Серйозна гіпертензія (>200 мм рт. ст. систолічний або 110 мм рт. ст. діастолічний тиск) спостерігалася у 4,7 % пацієнтів із солідними пухлинами. Гіпертензія спостерігалася приблизно у 33,9 % пацієнтів, які отримували сунітініб для лікування раніше не лікованої НКК, в порівнянні з 3,6 % пацієнтів, які отримували ІФН-α. Серйозну гіпертензію спостерігали у 12 % пацієнтів, які раніше не отримували лікування, і у <1 % пацієнтів, які отримували ІФН-α. Гіпертензію було зареєстровано у 26,5 % пацієнтів, які отримували сунітініб, у дослідженні фази 3 НППЗ, у порівнянні з 4,9 % пацієнтів, які отримували плацебо. Про серйозну гіпертензію повідомлялося у 10 % пацієнтів з НППЗ, які отримували сунітініб, та у 3 % пацієнтів з групи плацебо.

Венозна тромбоемболія

У клінічних дослідженнях ГІСП та НКК повідомлялося про реакції у вигляді венозної тромбоемболії, пов’язані з препаратом, приблизно у 1,0 % пацієнтів із солідними пухлинами, які отримували сунітініб.

У дослідженні фази 3 ГІСП випадки венозної тромбоемболії спостерігалися у 7 пацієнтів (3 %), які отримували сунітініб, та у жодного пацієнта з групи плацебо; 5 із 7 мали тромбоз глибоких вен (ТГВ) 3 ступеня та 2 – 1 або 2 ступеня. Чотири з цих 7 пацієнтів з ГІСП припинили лікування після першого випадку ТГВ.

Тринадцять пацієнтів (3 %), які отримували сунітініб у дослідженні фази 3 раніше не лікованого НКК, та 4 пацієнти (2 %) з 2 досліджень рефрактерної до цитокіну НКК, повідомляли про венозну тромбоемболію. Дев'ять з цих пацієнтів мали емболію легеневої артерії; 1 – 2 ступеня і 8 – 4 ступеня. Вісім з цих пацієнтів мали ТГВ; 1 – 1 ступеня, 2 – 2 ступеня, 4 – 3 ступеня та 1 – 4 ступеня. Один пацієнт з емболією легеневої артерії в дослідженні рефрактерної до цитокіну НКК переривав терапію.

У пацієнтів з раніше не лікованим НКК, які отримували ІФН-α, було зареєстровано 6 (2 %) випадків венозної тромбоемболії; у 1 пацієнта (<1 %) спостерігався ТГВ 3 ступеня, а у 5 пацієнтів (1 %) – емболія легеневої артерії, 4 ступеня.

Повідомлялося про венозну тромбоемболію у 1 (1,2 %) пацієнта групи сунітінібу та у 5 (6,1 %) пацієнтів групи плацебо у дослідженні фази 3 НППЗ. Два з пацієнтів групи плацебо мали ТГВ: 1– 2 ступеня і 1 – 3 ступеня.

У реєстраційних дослідженнях ГІСП, НКК, НППЗ не повідомлялося про випадки з летальним наслідком. Випадки з летальним наслідком спостерігалися в період післяреєстраційного застосування.

Випадки тромбоемболії легеневої артерії спостерігали приблизно у 3,1 % пацієнтів з ГІСП та приблизно у 1,2 % пацієнтів з НКК, які отримували сунітініб у дослідженнях фази 3. У пацієнтів з НППЗ, які отримували сунітініб у дослідженні фази 3, не повідомлялося про емболію легеневої артерії. Рідкі випадки з летальним наслідком спостерігали в період післяреєстраційного застосування.

Пацієнти з емболією легеневої артерії протягом попередніх 12 місяців були виключені з клінічних досліджень сунітінібу.

У хворих, які отримували сунітініб у реєстраційних дослідженнях фази 3, порушення з боку легень (а саме: задишка, плевральний випіт, емболія легеневої артерії або набряк легень) були зареєстровані приблизно у 17,8 % пацієнтів з ГІСП, приблизно у 26,7 % пацієнтів з НКК і у 12 % пацієнтів з НППЗ.

Приблизно у 22,2% пацієнтів із солідними пухлинами, включаючи ГІСП і НКК, які отримували сунітініб у клінічних дослідженнях, спостерігали порушення з боку легень.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Панкреатит спостерігався нечасто (<1 %) у пацієнтів, які отримували сунітініб для лікування ГІСП або НКК. У дослідженні фази 3 НППЗ не повідомлялося про панкреатит, пов'язаний з препаратом (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про шлунково-кишкові кровотечі з летальним наслідком у 0,98 % пацієнтів, які отримували плацебо, у дослідженні фази 3 ГІСП.

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів. Повідомляли про випадки порушення функції печінки, які можуть включати відхилення показників функціональних проб печінки, гепатит або печінкову недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини. Повідомлялося про випадки гангренозної піодермії, яка зазвичай була оборотною після припинення лікування сунітінібом (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади кістково-м’язової системи та сполучних тканин. Повідомляли про випадки міопатії

та/або рабдоміолізу, деякі з них супроводжувались гострою нирковою недостатністю. Пацієнтам із симптомами м’язової токсичності слід надавати допомогу згідно з діючими стандартами медичної практики.

Повідомляли про випадки утворення нориць (фістул), іноді пов’язаних з некрозом та регресією пухлини, що у окремих випадках призводили до смерті.

У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Сутент, були описані випадки розвитку остеонекрозу щелепи, переважно у разі наявності факторів ризику розвитку остеонекрозу щелепи (зокрема вплив внутрішньовенних бісфосфонатів та/або наявність в анамнезі захворювань зубів, що потребували інвазивного стоматологічного втручання) (див. розділ «Особливості застосування»).

Лабораторні дослідження. Дані, отримані з доклінічних досліджень (*in vitro* та *in vivo*) препарату у дозах, що перевищують рекомендовану дозу для людини, показали, що сунітініб може пригнічувати процес реполяризації потенціалу серцевої діяльності (наприклад, подовження інтервалу QT).

Збільшення інтервалу QTc до більш ніж 500 мсек спостерігали у 0,5 %, а зміни відносно початкових значень більше ніж на 60 мсек спостерігали у 1,1 % з 450 пацієнтів з солідними пухлинами; обидва ці параметри визнано потенційно значними змінами. Сунітініб в концентраціях, приблизно вдвічі вищих за терапевтичні, подовжував інтервал QTcF (інтервал QT, коригований за формулою Фредеріка).

Подовження інтервалу QTc вивчали у дослідженні за участю 24 пацієнтів у віці від 20 до 87 років зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях. Результати цього дослідження продемонстрували, що сунітініб впливав на інтервал QTc (визначається як середня зміна, скоригована за плацебо, >10 мсек з 90 % довірчим інтервалом [ДІ] верхня межа >15 мсек) при терапевтичній концентрації (день 3) з використанням методу поправки на нульовий рівень протягом доби і при концентрації, що перевищує терапевтичну (день 9), з використанням обох методів поправки на нульовий рівень. Жоден пацієнт не мав інтервалу QTc >500 мсек. Хоча вплив на інтервал QTcF спостерігався у день 3 через 24 години після отримання дози (тобто при терапевтичній концентрації в плазмі, очікуваній після рекомендованої початкової дози 50 мг) з використанням методу поправки на нульовий рівень протягом доби, клінічне значення цього висновку незрозуміле.

За результатами комплексної оцінки серійних ЕКГ у періоди, що відповідають терапевтичним або вищим за терапевтичні концентрації препарату, у жодного з пацієнтів у популяції, що підлягає оцінці, або рандомізованих пацієнтів (ITT), не спостерігалося подовження інтервалу QTc, яке б вважалося «тяжким» (тобто ≥ 3 ступеня за Загальними термінологічними критеріями для побічних явищ [CTCAE], версія 3.0).

При терапевтичних концентраціях у плазмі максимальна середня різниця відносно початкового значення інтервалу QTcF (коригованого за формулою Фредеріка) становила 9 мсек (90 % ДІ: 15,1 мсек). При концентраціях, приблизно вдвічі вищих за терапевтичну, максимальна середня різниця відносно початкового значення інтервалу QTcF становила 15,4 мсек (90 % ДІ: 22,4 мсек). Моксифлоксацин (400 мг), який використовували як позитивний контроль, показав максимальну середню різницю відносно початкового значення інтервалу QTcF у 5,6 мсек. Жоден суб'єкт не зазнав впливу на інтервал QTc більше ніж 2 ступеня (CTCAE, версія 3.0) (див. розділ «Особливості застосування»).

Довгострокова безпека під час лікування НКК

Довгострокову безпеку сунітінібу у пацієнтів з НКК аналізували в 9 завершених клінічних дослідженнях, проведених у режимах терапії першої лінії, рефрактерного до бевацизумабу та рефрактерного до цитокіну лікування у 5739 пацієнтів, з яких 807 (14 %) отримували лікування від 2 років до 6 років. У 807 пацієнтів, які отримували тривале лікування сунітінібом, більшість побічних явищ, пов’язаних з препаратом (ПЯПП), спочатку розвивалися в перші 6 місяців – 1 рік, а потім залишалися стабільними або їх частота зменшувалася з часом, за винятком гіпотиреозу, який поступово прогресував з часом, а нові випадки виникали протягом 6-річного періоду. Тривале лікування сунітінібом не було пов'язане з новими типами ПЯПП.

Діти

Було проведено фазу I дослідження щодо перорального застосування сунітінібу з підвищенням дози за участю 35 пацієнтів, 30 з яких – пацієнти дитячого віку (віком від 3 до 17 років) та 5– молоді дорослі пацієнти (віком від 18 до 21 року), з рефрактерними солідними пухлинами, більшість з яких мали первинний діагноз пухлини головного мозку. Усі учасники дослідження відзначали небажані реакції, більшість реакцій були тяжкими (ступінь токсичності ≥ 3) та включали кардіотоксичність. Найбільш частими побічними реакціями були токсичні прояви з боку шлунково-кишкового тракту, нейтропенія, підвищена втомлюваність, підвищення рівня АЛТ. Ризик небажаних реакцій на лікарський засіб з боку серця виявився вищим у дітей, які попередньо отримували опромінення ділянки серця та застосували антрацикліни, порівняно з тими дітьми, які не отримували такого лікування. Для групи пацієнтів, яким попередньо не застосовували антрацикліни або які не отримували опромінення ділянки серця, було встановлено максимальну переносиму дозу.

Ад’ювантна терапія НКК

Безпека препарату Сутент оцінювалась у S-TRAC, рандомізованому, подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, в якому пацієнти, які перенесли нефректомію при НКК, отримували Сутент по 50 мг на добу за графіком 4/2 (n = 306) або плацебо (n = 304). Середня тривалість лікування становила 12,4 місяця (діапазон: 0,13−14,9) для препарату Сутент і 12,4 місяця (діапазон: 0,03−13,7) для плацебо. Відміна препарату через побічну реакцію відбулась у 28 % пацієнтів, що отримували Сутент. Побічні реакції, що призводять до відміни препарату у > 2 % пацієнтів, включають долонно-підошовний синдром і втому/астенію. Перерва у застосуванні лікарського засобу спостерігалась у 54 %, а зменшення дози – у 46 % пацієнтів, які отримували Сутент. У таблиці 9 узагальнено побічні реакції у ході S-TRAC.

Таблиця 9. Побічні реакції, про які повідомляли у ≥ 10 % пацієнтів із НКК, які отримували Сутент, і частіше, ніж у пацієнтів, які приймали плацебоу S-TRAC*

	Ад’ювантна терапія НКК			
	СУТЕНТ (N = 306)		**Плацебо (N = 304)**	
Побічна реакція	**Всі ступені %**	**Ступінь 3–4 %**	**Всі ступені %**	**Ступінь 3–4 %**
Будь-яка побічна реакція	99	60	88	15

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	61	6	15	0
Мукозит/стоматит[a]	57	4	22	<1
Діарея	34	2	15	0
Нудота	27	1	7	0
Диспепсія	25	2	9	<1
Біль в животі[b]	19	2	7	0
Блювання	12	0	11	0
Закреп				
Системні				
Втома/астенія	57	8	34	2
Локалізований набряк[c]	18	< 1	< 1	0
Лихоманка	12	< 1	6	0
Дерматологічні				
Долонно-підошовний	50	16	10	< 1
синдром	24	2	12	0
Висип[d]	22	0	2	0
Зміни кольору волосся				
Знебарвлення	18	0	1	0
шкіри/пожовтіння шкіри	14	0	6	0
Сухість шкіри				
Серцеві				
Артеріальна гіпертензія[e]	39	8	14	1
Набряк/периферійний набряк	10	< 1	7	0
Неврологічні				
Зміна смакових відчуттів[f]	38	< 1	6	0
Головний біль	19	< 1	12	0
Ендокринна система				
Гіпотиреоз/підвищений ТТГ	24	< 1	4	0
Крововилив/Кровотеча	24	< 1	5	< 1
Випадки кровотечі, всі частини[g]				
Метаболізм/харчування	19	< 1	5	0
Анорексія/зниження апетиту				
Розлади з боку кістково-м’язової системи	15	< 1	7	0
Біль у кінцівках	11	< 1	10	0
Артралгія				

* Загальні критерії термінології для побічних реакцій (CTCAE), версія 3.0.
Скорочення: ПР – побічні реакції; N – кількість пацієнтів; НКК – нирковоклітинна карцинома.
[a] Включає запалення слизової оболонки, афтозний стоматит, виразки слизової оболонки ротової порожнини, виразку язика, біль у ротоглотці та біль у ротовій порожнині.
[b] Включає біль у животі, біль внизу живота та біль у верхній частині живота.
[c] Включає локалізований набряк, набряк обличчя, набряк повік, набряк зони навколо очей, припухлість обличчя та очей.
[d] Включає дерматит, псоріазоподібний дерматит, висипання із лущеннями, висипання на статевих органах, висипання, еритематозне висипання, фолікулярне висипання, генералізоване висипання, макулярне висипання, макулопапулярне висипання, патологічне висипання і висипання із свербежем.
[e] Включає гіпертензію, підвищення артеріального тиску, систолічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску та гіпертонічний криз.
[f] Включає агевзію, гіпогевзію та дисгевзію.
[g] Включає епістаксис, кровотечу з ясен, ректальну кровотечу, відхаркування кров'ю, анальну кровотечу, кровотечу з верхньої частини шлунково-кишкового тракту, гематурію.

Побічні реакції ступеня 4 у пацієнтів, що отримували Сутент, включали долонно-підошовний синдром (1%), втому (< 1 %), біль у животі (< 1 %), стоматит (< 1 %) та пірексію (< 1 %). Зміни у лабораторних показниках ступеня 3–4, що виникли у ≥ 2 % пацієнтів, які отримували Сутент, включали нейтропенію (13 %), тромбоцитопенію (5 %), лейкопенію (3 %), лімфопенію (3 %), підвищену аланінамінотрансферазу (2 %), підвищену аспаратамінотрансферазу (2 %), гіперглікемію (2 %) та гіперкаліємію (2 %).

Досвід післяреєстраційного застосування

Нижчезазначені побічні реакції були виявлені під час післяреєстраційного застосування препарату Сутент. Оскільки повідомлення про ці реакції надсилаються добровільно з популяції невизначеного розміру, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок з експозицією препарату.

Розлади системи крові та лімфатичної системи: кровотеча, пов'язана з тромбоцитопенією*.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: езофагіт.

Порушення функції гепатобіліарної системи: холецистит, зокрема некалькульозний холецистит.

Порушення з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк.

Інфекції та інвазії: серйозна інфекція (з нейтропенією або без неї)*. Інфекції, що найчастіше спостерігаються під час застосування препарату Сутент, включають інфекції дихальних шляхів, сечовивідних шляхів, шкіри та сепсис/септичний шок.

Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: утворення фістул, іноді пов'язане з некрозом та/або регресією пухлини*; міопатія та/або рабдоміоліз з гострою нирковою недостатністю або без неї*.

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів: порушення функції нирок та/або ниркова недостатність*.

Порушення з боку дихальної системи: тромбоемболія легеневої артерії*, плевральний випіт*.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: гангренозна піодермія, у тому числі з позитивною реакцією на відміну препарату.

Судинні порушення: артеріальні (у тому числі аортальні) аневризми, розшарування* та розриви*; артеріальні тромбоемболічні явища*. Найчастіші явища включали гостре порушення мозкового кровообігу, транзиторну ішемічну атаку та ішемічний інсульт.

Загальні розлади та розлади у місці введення препарату: порушення загоєння ран.

*включаючи деякі летальні випадки

Звітування про підозрювані 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 в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 7 капсул у блістері; по 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Пфайзер Італія С.р.л. / Pfizer Italia S.r.l.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Локаліта Маріно дель Тронто – 63100 Асколі Пісено (АП), Італія / Localita Marino del Tronto – 63100 Ascoli Piceno (AP), Italy.