

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**11.01.2018 № 48**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/7785/01/01**  
**№ UA/7785/01/02**  
**№ UA/7785/01/03**  
**№ UA/7785/01/04**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**04.02.2020 № 236**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**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 протейнінази.

Код АТХ L01X E04.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Сунітініб – це невелика молекула, яка інгібує множинні рецепторні тирозинкінази (РТК), деякі з яких пов'язані з ростом пухлин, патологічним ангиогенезом і метастатичним прогресуванням

раку. Сунітініб оцінювали за його інгібіторною активністю щодо різних кіназ (> 80 кіназ) і визначали як тромбоцитарний інгібітор рецепторів фактора росту (PDGFR $\alpha$  і PDGFR $\beta$ ), 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 фосфорилування багатьох РТК (PDGFR $\beta$ , 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 PDGFR $\beta$ - і VEGFR2-залежний ангиогенез пухлини *in vivo*.

#### Фармакокінетика.

Фармакокінетика сунітінібу та малату сунітінібу була оцінена у 135 здорових добровольців та у 266 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 ( $V_d/F$ ) для сунітінібу становив 2230 л. У діапазоні дозування 25–100 мг AUC і  $C_{\max}$  збільшуються пропорційно дозі.

Сунітініб метаболізується насамперед ферментом цитохрому P450 CYP3A4 з отриманням первинного активного метаболіту, який потім метаболізується CYP3A4. Основний активний метаболіт становить від 23 % до 37 % від загальної експозиції. Виведення здійснюється насамперед з фекаліями. У мас-балансовому дослідженні в людини [ $^{14}\text{C}$ ]сунітінібу 61 % дози був виведений із фекаліями, а виведення нирками становило 16 % від введеної дози. Сунітініб та його первинний активний метаболіт були основними сполуками, пов'язаними з лікарськими засобами, 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 спостерігалася 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 спостерігалася при повторному щоденному прийомі або при повторних циклах у схемах дозування.

Фармакокінетика була схожою у здорових добровольців та у популяції пацієнтів із солідними пухлинами, які брали участь у дослідженні, у тому числі пацієнтів із ГСП (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.

*Застосування дітям.* Фармакокінетика Сутенту не була оцінена у дітей.

**Ниркова недостатність.** Системна експозиція сунітінібу після одноразової дози препарату Сутент була подібною у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок ( $CL_{cr} < 30$  мл/хв) та пацієнтів з нормальною функцією нирок ( $CL_{cr} > 80$  мл/хв). Незважаючи на те, що сунітініб не виводився за допомогою гемодіалізу, системна експозиція сунітінібу на 47 % нижча у пацієнтів із термінальної стадією ниркової недостатності (ТСНН) при гемодіалізі порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

**Печінкова недостатність.** Системні експозиції після одноразової дози препарату Сутент були подібними у пацієнтів з легкою екзокринною (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.

**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»).

**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 препараті 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)	р-значення (логранговий критерій)	ВР (95 % ДІ)
Час до прогресування пухлини <sup>a</sup> [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 <sup>b</sup> [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% ДІ)]	6,8 (3,7, 11,1)	0	0,006 <sup>c</sup>	

\* Порівняння вважається статистично значущим, якщо р-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.

<sup>a</sup> Час від рандомізації до прогресування; летальні наслідки до задокументованого прогресування були цензуровані під час останньої рентгенографічної оцінки.

<sup>b</sup> Час від рандомізації до прогресування або летального наслідку через будь-яку причину.

<sup>c</sup> Критерій хі-квадрат Пірсона.

**Дослідження 2.**

Дослідження 2 було відкритим багатоцентровим дослідженням із однією групою та збільшенням дози, проведеним за участю пацієнтів із ПСП 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 ІФН- $\alpha$  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- $\alpha$ . 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- $\alpha$  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- $\alpha$  в кінцевій точці ВБП (див. таблицю 2). У попередньо визначених факторах стратифікації, таких як лактатдегідрогеназа (ЛДГ) ( $> 1,5$  ВМН порівняно з  $\leq 1,5$  ВМН), функціональний статус ECOG (0 або 1) та попередня нефректомія (так або ні), відношення ризиків показало перевагу препарату Сутент над ІФН- $\alpha$ . ОЧВ була вищою в групі препарату Сутент (див. таблицю 2).

Таблиця 2. Результати ефективності при НКК без попереднього лікування (проміжний аналіз)

Параметр ефективності	СУТЕНТ (N = 375)	ІФН- $\alpha$ (N = 375)	p-значення (лог-ранговий критерій)	ВР (95 % ДІ)
Вживаність без прогресування <sup>a</sup> [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 <sup>a</sup> [% , (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- $\alpha$  – інтерферон-альфа; НЗ – не застосовується; НКК – нирковоклітинна карцинома.

<sup>a</sup> Оцінюється сліпою радіологічною лабораторією; знімки 90 пацієнтів не були прочитані на момент аналізу.

<sup>b</sup> Порівняння вважається статистично значущим, якщо p-значення  $< 0,0042$  (критерій попереднього припинення дослідження О'Брайєна-Флемінга).

<sup>c</sup> Критерій  $\chi^2$ -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- $\alpha$ , інтерлейкін-2, ІФН- $\alpha$  плюс інтерлейкін-2; пацієнти, які одержували тільки ІФН- $\alpha$ , 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

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

\* Дані не достовірні для визначення верхньої межі довірчого інтервалу.

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

<sup>a</sup> Оцінюється всліпу радіологічною лабораторією.

<sup>b</sup> 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  $\geq$  T3 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 спостерігалось 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)

Показник	СУТЕНТ N = 309	Плацебо N = 306	p- значення <sup>a</sup>	ВР <sup>a</sup> (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%		

<sup>a</sup> Р-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. Вживаність без захворювання за характеристиками захворювання на вихідному рівні

	Кількість випадків/всього n/N		Медіанне значення ВБЗ [років (95 % ДІ)]		ВР <sup>a</sup> (95 % ДІ)
	СУТЕНТ	Плацебо	СУТЕНТ	Плацебо	
Т3 Середня <sup>b</sup>	35/115	46/112	НД (5,2, НД)	6,4 (4,7, НД)	0,82 (0,53; 1,28)
Т3 Висока <sup>c</sup>	63/165	79/166	6,8 (5,0, НД)	5,3 (2,9, НД)	0,77 (0,55; 1,07)
Т4/Вузлова форма <sup>d</sup>	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 – вживаність без захворювання; ВР – відношення ризиків; N – кількість пацієнтів; n – кількість випадків; НД – не досягнуто.

<sup>a</sup> ВР на основі моделі пропорційного ризику Кокса.

<sup>b</sup> 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  $\geq 1$ .

<sup>c</sup> Т3 Висока: Т3, N0 або NX, M0, оцінка ступеня злоякісності за Фурманом  $\geq 2$ , функціональний статус за ECOG  $\geq 1$ .

<sup>d</sup> 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 підтвержене 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 спостерігалось 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)
Вживаність без прогресування [медіанне значення, місяців (95 % ДІ)]	10,2 (7,4, 16,9)	5,4 (3,4, 6,0)	0,000146 <sup>a</sup>	0,427 (0,271, 0,673)
Об'єктивна частота відповіді [% , (95 % ДІ)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	0,0066 <sup>b</sup>	НЗ

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

<sup>a</sup> Двосторонній нестратифікований логранговий критерій.

<sup>b</sup> 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.

### **Противоказання.**

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

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

#### **Інгібітори СYP3A4.**

Сильні інгібітори СYP3A4, 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 СYP3A4 кетоконазолом призводило до збільшення на 49 % та 51 % комбінованих (сунітініб + первинний активний метаболіт) значень  $C_{max}$  та  $AUC_{0-\infty}$  відповідно після однократного прийому препарату Сутент у здорових добровольців. Одночасне застосування препарату Сутент разом із сильними інгібіторами СYP3A4 (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, атазанавір, індинавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, сайкінавір, телітроміцин, вориконазол) може збільшити концентрацію сунітінібу. Грейпфрут також може збільшити концентрацію сунітінібу в плазмі. Зниження дози препарату Сутент слід враховувати, коли його необхідно застосувати разом із сильними інгібіторами СYP3A4 (див. розд. «Спосіб застосування та дози»).

#### **Стимулятори СYP3A4.**

Індуктори СYP3A4, такі як рифампін, можуть знижувати концентрацію сунітінібу в плазмі. Рекомендується вибір альтернативного супутнього препарату з відсутнім або мінімальним потенціалом індуктування ферментів. Одночасне застосування препарату Сутент разом із сильним індуктором СYP3A4 рифампіном призводило до зменшення на 23 % та 46 % комбінованих (сунітініб + первинний активний метаболіт) значень  $C_{max}$  та  $AUC_{0-\infty}$  відповідно після одноразової дози препарату Сутент у здорових добровольців. Одночасне застосування препарату Сутент разом із індукторами СYP3A4 (наприклад, дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, рифампін, рифабутин, рифапентин, фенобарбітал, препарати звіробою) може знизити концентрацію сунітінібу. Препарати звіробою можуть призвести до непередбачуваного зниження концентрації сунітінібу у плазмі крові. Пацієнти, які отримують Сутент, не повинні одночасно приймати препарати звіробою. Збільшення дози препарату Сутент слід розглядати, коли його необхідно застосовувати разом із індукторами СYP3A4 (див. розд. «Спосіб застосування та дози»).

#### **Дослідження *in vitro* інгібіції і стимуляції СYP.**

Дослідження *in vitro* показали, що сунітініб не індукє та не інгібує основні ферменти СYP. Дослідження *in vitro* в мікросомах печінки та гепатоцитах активності ізоформ СYP СYP1A2, СYP2A6, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP2E1, СYP3A4/5 та СYP4A9/11 показали, що сунітініб і його первинний активний метаболіт не мають жодних клінічно значущих лікарських взаємодій із препаратами, які можуть бути метаболізовані цими ферментами.

## **Особливості застосування.**

### Гепатотоксичність.

Сутент може викликати тяжку гепатотоксичність, що призводить до печінкової недостатності або летального наслідку. Печінкова недостатність спостерігалася з частотою < 1 % у клінічних дослідженнях. До симптомів 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) перед початком лікування, протягом кожного циклу лікування та відповідно до клінічних показань. Слід перервати застосування препарату Сутент при побічних реакціях ступеня 3 або 4 з боку печінки, пов'язаних із лікарським засобом, та припинити його застосування, якщо вони не проходять. Не слід знову починати застосування препарату Сутент, якщо у пацієнтів спостерігаються серйозні зміни в аналізах функції печінки або симптоми печінкової недостатності.

Безпека застосування пацієнтам з рівнем АЛТ або АСТ, що у > 2,5 раза перевищує верхню межу норми (ВМН), або за наявності метастаз у печінку – у > 5,0 разів перевищує ВМН, 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.

### Серцево-судинні захворювання.

Слід припинити застосування препарату Сутент за наявності клінічних проявів застійної серцевої недостатності (ЗСН). Слід перервати застосування препарату Сутент і/або зменшити дозу пацієнтам без клінічних ознак ЗСН, у яких фракція викиду на > 20 %, але на < 50 % нижча за вихідне значення або нижча за нижню межу норми, якщо вихідне значення фракції не отримано.

У пацієнтів без факторів ризику для серця слід враховувати оцінку фракції викиду на вихідному рівні. Слід ретельно стежити за наявністю клінічних симптомів ЗСН у пацієнтів при застосуванні препарату Сутент. Також слід враховувати вихідне значення та періодичну оцінку фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) при застосуванні цим пацієнтам препарату Сутент.

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

У 3 % пацієнтів з тих, хто отримував Сутент (N = 7527) при ГСП, прогресуючій НКК, як ад'ювантну терапію НКК та НППЗ, 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 у кожній групі спостерігалось зниження фракції викиду, що відповідало критеріям STCAE для ступеня 2 (ФВЛШ 40–50 % та зниження на 10–19 % порівняно з вихідним рівнем). У жодного з пацієнтів не спостерігалось зниження фракції викиду ступеня 3–4. Фракції викиду у трьох пацієнтів у групі препарату Сутент та 2 пацієнтів у групі плацебо не повернулися до  $\geq 50$  % або до вихідного рівня на момент останнього вимірювання. У жодного пацієнта, який отримував Сутент, не було діагностовано 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. Невідомо, чи можуть пацієнти з цими супутніми захворюваннями зазнавати підвищеного ризику розвитку дисфункції лівого шлуночка, пов'язаної з лікарським засобом.



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, які отримували лікування препаратом Сутент.

Слід контролювати стан 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. При застосуванні препарату Сутент слід розглянути можливість періодичного моніторингу електрокардіограм і електролітів (магній, калій) протягом лікування. Одночасне лікування сильними інгібіторами СУРЗА4 може підвищувати концентрацію сунітінібу в плазмі, тому слід розглянути можливість зниження дози препарату Сутент (див. розд. «Спосіб застосування та дози»).

#### Артеріальна гіпертензія.

Слід контролювати наявність у пацієнтів проявів артеріальної гіпертензії та за необхідності проводити стандартну антигіпертензивну терапію. У разі тяжкої гіпертензії рекомендується тимчасове припинення застосування препарату Сутент, доки гіпертензія не буде контрольованою.

У 29% пацієнтів з тих, хто отримував Сутент (N = 7527) при ГІСП, поширеній НКК, як ад'ювантну терапію НКК і НППЗ, спостерігалась артеріальна гіпертензія. У 7 % пацієнтів спостерігалась гіпертензія ступеня 3, а у 0,2 % пацієнтів — гіпертензія ступеня 4.

#### 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, про які повідомляли після реєстрації, деякі з яких були летальними, включали кровотечі ШКТ, дихальних органів, пухлин, сечовивідних шляхів та мозкові крововиливи. У 30% пацієнтів з тих, хто отримував Сутент (N = 7527) при ГІСП, поширеній НКК, як ад'ювантну терапію НКК і НППЗ, спостерігалися геморагічні прояви, а у 4,2 % пацієнтів спостерігалися прояви ступеня 3 або 4. Найчастішою геморагічною побічною реакцією була носова кровотеча, а шлунково-кишкові кровотечі були найпоширенішим проявом ступеня  $\geq 3$ .

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 випадки легеневої кровотечі, деякі з них були летальними; вони були зареєстровані у післяреєстраційний період у пацієнтів, які отримували Сутент при метастатичній НКК, ГІСП і метастатичному ракові легенів. Сутент не затверджений для застосування пацієнтам із раком легенів. Клінічна оцінка геморагічних проявів повинна включати серію клінічних аналізів крові та фізикальних оглядів.

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

#### Синдром лізису пухлини (СЛП).

Випадки СЛП, іноді летальні, спостерігалися у клінічних випробуваннях та під час післяреєстраційного застосування, переважно в пацієнтів із НКК або ГІСП, які отримували Сутент. Загалом ризик СЛП існує для пацієнтів, які мають високе пухлинне навантаження до

початку лікування. Слід ретельно контролювати стан таких пацієнтів і проводити лікування відповідно до клінічних показань.

#### Тромботична мікроангіопатія.

Тромботична мікроангіопатія (ТМА), включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремичний 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. Слід припинити застосування препарату Сутент пацієнтам, у яких розвинулася ТМА. Спостерігалось зникнення ефектів ТМА після припинення лікування.

#### 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 зменшувати дозу до досягнення рівня білка в добовій сечі  $\geq 3$  грамів. Слід припинити застосування препарату Сутент пацієнтам із нефротичним синдромом або повторними епізодами рівня білка в сечі  $\geq 3$  грамів, незважаючи на зниження дози. Безпека продовження терапії препаратом Сутент для пацієнтів із помірною та тяжкою протеїнурією систематично не оцінювалася.

#### Шкірна токсичність.

Були повідомлення про серйозні шкірні реакції, включаючи випадки мультиформної еритеми (МЕ), синдрому Стівенса–Джонсона (ССД) та токсичного епідермального некролізу (ТЕН), деякі з яких були летальними. Якщо виникають симптоми МЕ, ССД або ТЕН (наприклад прогресуючий висип на шкірі, часто з пухирями або ураженням слизової оболонки), слід припинити лікування препаратом Сутент. Якщо існує підозра на діагноз ССД або ТЕН, лікування препаратом Сутент не слід відновлювати.

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

#### Дисфункція щитовидної залози.

Рекомендовано лабораторні вимірювання функції щитовидної залози на вихідному рівні; пацієнти з гіпотиреозом або гіпертиреозом мають отримувати лікування відповідно до стандартної медичної практики до початку лікування препаратом Сутент. За станом усіх пацієнтів необхідно уважно спостерігати на наявність симптомів дисфункції щитовидної залози, включаючи гіпотиреоз, гіпертиреоз і тиреоїдит, протягом лікування препаратом Сутент. Пацієнти із ознаками, які свідчать про дисфункцію щитовидної залози, мають проходити лабораторний моніторинг функції щитовидної залози та отримувати лікування відповідно до стандартної медичної практики.

Випадки гіпертиреозу, деякі з яких супроводжуються гіпотиреозом, були зареєстровані у клінічних випробуваннях та в післяреєстраційний період.

#### Гіпоглікемія.

Сутент може викликати симптоматичну гіпоглікемію, яка може призвести до втрати свідомості або вимагати госпіталізації. Гіпоглікемія виникала у клінічних дослідженнях у 2 % пацієнтів, які отримували Сутент для лікування поширених НКК і ГІСП, і приблизно 10 % пацієнтів, які отримували Сутент для лікування НППЗ. У дослідженні ад'ювантної терапії НКК у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Сутент, гіпоглікемія не спостерігалася. У разі отримання препарату Сутент при НППЗ у всіх пацієнтів із гіпоглікемією аномалій у гомеостазі глюкози не спостерігалось. Зниження рівня глюкози в крові у пацієнтів із цукровим діабетом може бути сильнішим. Слід регулярно перевіряти рівень глюкози в крові під час і після припинення лікування препаратом Сутент. Слід оцінити, чи потрібно коригувати дозу антидіабетичних препаратів для мінімізації ризику гіпоглікемії.

#### Остеонекроз щелепи (ОНЩ).

ОНЩ спостерігався у клінічних випробуваннях та в післяреєстраційний період у пацієнтів, які отримували Сутент. Одночасний вплив інших факторів ризику, таких як застосування бісфосфонатів або захворювання зубів, може збільшити ризик остеонекрозу щелепи. Слід

розглянути можливість профілактичного стоматологічного лікування перед лікуванням препаратом Сутент. За можливості слід уникати інвазивних стоматологічних процедур під час лікування препаратом Сутент, особливо пацієнтам, які отримують внутрішньовенну терапію бісфосфонатами.

#### Загоєння ран.

При лікуванні препаратом Сутент спостерігалися випадки погіршення загоєння ран. Тимчасове переривання терапії препаратом Сутент рекомендовано з міркувань обережності пацієнтам, які проходять великі хірургічні процедури. Існує обмежений клінічний досвід щодо термінів повторного початку терапії після великого хірургічного втручання. Таким чином, рішення відновити терапію препаратом Сутент після великого хірургічного втручання повинно ґрунтуватися на клінічному висновку про відновлення після хірургічного втручання.

#### Ембріонально-фетальна 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 більшої за клінічну системну експозицію (AUC), при рекомендованих добових дозах (РДД) 50 мг/добу відповідно.

Слід попередити вагітних жінок про потенційний ризик для плода. Слід рекомендувати жінкам репродуктивного віку застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування препаратом Сутент і протягом 4 тижнів після останньої дози (див. розд. «Фармакодинаміка» та «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

#### Застосування дітям.

Безпека та ефективність застосування препарату Сутент у дітей не встановлені.

#### Застосування пацієнтам літнього віку.

Із 825 пацієнтів із ГІСП або метастатичною НКК, які отримували Сутент у клінічних дослідженнях, вік 277 (34 %) становив від 65 років. У дослідженні НППЗ 22 пацієнтам (27 %), які отримували Сутент, було 65 років і більше. Жодних загальних відмінностей у безпечності та ефективності між молодшими та старшими пацієнтами не спостерігалось. Серед 158 пацієнтів віком від 65 років, які отримували Сутент/плацебо як ад'ювантну терапію НКК, співвідношення ризиків для виживаності без ознак захворювання становило 0,59 (95 % ДІ: 0,36, 0,95). Серед хворих віком від 65 років, які отримували Сутент/плацебо як ад'ювантну терапію НКК, у 50 пацієнтів (16 %) групи препарату Сутент спостерігалася побічна реакція 3–4 ступеня у порівнянні з 15 пацієнтами (5 %) у групі плацебо.

#### Печінкова недостатність.

При застосуванні препарату Сутент пацієнтам із порушеннями функції печінки класу А або В за класифікацією Чайлда–Пью не потрібне коригування початкової дози. Сунітініб та його первинний метаболіт переважно метаболізуються печінкою. Системні експозиції після одноразової дози препарату Сутент були подібними у пацієнтів із легким або середнім ступенем порушення функції печінки (клас А і В за класифікацією Чайлда–Пью) у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Не досліджувалось застосування препарату Сутент хворим із тяжким (клас С за класифікацією Чайлда–Пью) порушенням функції печінки. Із досліджень за участю хворих на рак були виключені пацієнти з АЛТ або АСТ  $> 2,5 \times$  ВМН або при зумовленості метастазами в печінку –  $> 5,0 \times$  ВМН.

#### Ниркова недостатність.

При застосуванні препарату Сутент пацієнтам без діалізу із легким (CL<sub>Cr</sub> 50–80 мл/хв), помірним (CL<sub>Cr</sub> 30–< 50 мл/хв) або тяжким (CL<sub>Cr</sub> < 30 мл/хв) порушенням функції нирок не потрібне коригування початкової дози. У пацієнтів із ТСНН при гемодіалізі не потрібно коригувати початкову дозу. Проте порівняно із пацієнтами з нормальною функцією нирок експозиція сунітінібу на 47 % нижча у пацієнтів із ТСНН при гемодіалізі. Тому наступні дози можуть бути поступово збільшені до 2 разів із урахуванням безпеки та переносимості.

*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. розд. «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-лицевих і скелетних вад розвитку), які були відповідно у 5,5 і 0,3 раза частішими, ніж у пацієнтів, які отримували рекомендовані добові дози. Слід попередити вагітних жінок або жінок репродуктивного віку про потенційну небезпеку для плода.

Фоновий ризик виникнення основних вроджених вад і викидня для зазначених груп невідомий. Проте, за оцінками, фоновий ризик основних вроджених вад у загальній популяції у Сполучених Штатах Америки (США) становить 2–4 %, а викидня – 15–20 % від клінічно визнаних вагітностей.

#### 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 внаслідок застосування препарату Сутент 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.

З огляду на результати досліджень репродуктивної функції на тваринах і механізму дії Сутент може спричинити шкоду плоду при застосуванні вагітним жінкам (див. розд. «Вагітність» та «Клінічні дослідження»).

#### Тестування під час вагітності

Жінки репродуктивного віку повинні пройти тест на вагітність перед початком лікування препаратом Сутент.

#### 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 фертильність чоловіків і жінок може бути порушена внаслідок лікування препаратом Сутент.

*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). 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 постійно без планового періоду перерви. Сутент можна приймати незалежно від прийому їжі.

#### Модифікація дози.

Переривання та/або модифікація дози зі збільшенням або зменшенням на 12,5 мг залежно від індивідуальної безпеки та переносимості. Максимальна доза, що застосовувалась у дослідженні НППЗ, становила 50 мг на добу. У дослідженні ад'ювантної терапії НКК мінімальна застосовувана доза становила 37,5 мг.

Сильні інгібітори СYP3A4, такі як кетоконазол, можуть підвищувати концентрацію сунітінібу в плазмі. Рекомендується вибір альтернативного супутнього препарату з відсутнім або мінімальним потенціалом інгібування ферментів. Слід розглянути можливість зниження дози препарату Сутент до мінімум 37,5 мг (ГІСП і НКК) або 25 мг (НППЗ) на добу, якщо Сутент має застосовуватися разом із сильним інгібітором СYP3A4 (див. розд. «Взаємодії з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій та «Фармакокінетика»).

Індуктори СYP3A4, такі як рифампін, можуть знижувати концентрацію сунітінібу в плазмі. Рекомендується вибір альтернативного супутнього препарату з відсутнім або мінімальним потенціалом індукції ферментів. Слід розглянути можливість підвищення дози препарату Сутент до максимум 87,5 мг (ГІСП і НКК) або 62,5 мг (НППЗ) на добу, якщо Сутент має застосовуватися разом із сильним індуктором СYP3A4. Якщо доза збільшена, слід уважно стежити за ознаками токсичності в пацієнта (див. розд. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»).

#### *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. Було повідомлення про навмисне передозування внаслідок прийому 1500 мг препарату Сутент при спробі самогубства без побічної реакції. У доклінічних дослідженнях смертність спостерігалася вже при введенні 5 добових доз 500 мг/кг (3000 мг/м<sup>2</sup>) 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 метастатичним нирковоклітинним раком, стромальними пухлинами травного тракту та 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-підшовної еритродізестезії. Протягом подальшого лікування інтенсивність цих симптомів може знижуватись. Під час лікування може розвинути 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 зі стромальними пухлинами травного тракту, метастатичними нирковоклітинними карциномами та 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 ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  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<sup>a</sup>, респіраторні інфекційні захворювання<sup>b,\*</sup>, абсцес<sup>c,\*</sup>, грибові інфекції<sup>d</sup>, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції шкіри<sup>e</sup> (та флегмона), сепсис<sup>f,\*</sup>

*Нечасто:* некротичний фасциїт\*, бактеріальні інфекції<sup>g</sup>

З боку системи крові та лімфатичної системи

*Дуже часто:* нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія

*Часто:* лімфопенія

*Нечасто:* панцитопенія

*Рідко:* тромботична мікроангіопатія<sup>h,\*</sup>

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<sup>i</sup>

*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<sup>j</sup>

*Часто:* периферична невропатія, парестезія, гіпестезія, гіперестезія

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

*Рідко:* синдром зворотної задньої енцефалопатії\*

З боку органів зору

*Часто:* періорбітальний набряк, набряк повік, посилена сльозотеча

З боку серця

*Часто:* ішемія міокарда<sup>k,\*</sup>, зниження фракції викиду<sup>l</sup>

*Нечасто:* застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда<sup>m,\*</sup>, 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\*

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<sup>n</sup> (а також у горлі та гортані), закладеність носа, сухість слизової носа

*Нечасто:* легенева кровотеча\*, дихальна недостатність\*

#### З боку травного тракту

*Дуже часто:* стоматит<sup>o</sup>, біль у животі<sup>p</sup>, 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<sup>q</sup>\*, панкреатит, анальна норія

#### З боку печінки та жовчовивідних шляхів

*Нечасто:* печінкова недостатність\*, холецистит<sup>r</sup>\* порушення функції печінки

*Рідко:* гепатит

#### З боку шкіри та підшкірних тканин

*Дуже часто:* зміна кольору шкіри<sup>s</sup>, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, висипання<sup>t</sup>, зміна кольору волосся, сухість шкіри

*Часто:* лущення шкіри, шкірні реакції<sup>u</sup>, екзема, пухирі, еритема, алопеція, акне, свербіж, гіперпігментація шкіри, ураження шкіри, гіперкератоз, дерматит, ураження нігтів<sup>v</sup>

*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, норія\*

*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<sup>w</sup> (та загальна слабкість), набряк<sup>x</sup> (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<sup>y</sup>, 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:

<sup>a</sup> Назофарингіт та герпес ротової порожнини.

<sup>b</sup> Бронхіт, інфекції нижніх відділів дихальних шляхів, пневмонія та інфекції дихальних шляхів.

<sup>c</sup> Абсцес, абсцес кінцівок, анальний абсцес, абсцес ясен, абсцес печінки, абсцес підшлункової залози, абсцес промежини, периректальний абсцес, ректальний абсцес, підшкірний абсцес та абсцес зуба.

<sup>d</sup> Кандидоз стравоходу і кандидоз ротової порожнини.

<sup>e</sup> Целюліт та інфекції шкіри.

<sup>f</sup> Сепсис і септичний шок.

<sup>g</sup> Абсцес черевної порожнини, абдомінальний сепсис, дивертикуліт і остеомієліт.

- <sup>h</sup> Тромботична мікроангіопатія, тромботична тромбоцитопенічна пурпура та гемолітико-уремічний синдром.
- <sup>i</sup> Зниження апетиту та анорексія.
- <sup>j</sup> Зміни відчуття смаку, втрата відчуття смаку та порушення відчуття смаку.
- <sup>k</sup> Гострий коронарний синдром, стенокардія, нестабільна стенокардія, оклюзія коронарної артерії та ішемія міокарда.
- <sup>l</sup> Зменшення/відхилення від норми фракції викиду.
- <sup>m</sup> Гострий інфаркт міокарда, інфаркт міокарда та безсимптомний інфаркт міокарда.
- <sup>n</sup> Біль у роті та горлі, біль у горлі та гортані.
- <sup>o</sup> Стоматит і афтозний стоматит.
- <sup>p</sup> Біль у животі, біль у нижніх та верхніх відділах живота.
- <sup>q</sup> Шлунково-кишкова перфорація та кишкова перфорація.
- <sup>r</sup> Холецистит та акалькульозний холецистит.
- <sup>s</sup> Жовтушність шкіри, зміна кольору шкіри та порушення пігментації.
- <sup>t</sup> Псоріазоподібний дерматит, ексфолювативний висип, висип, еритематозний висип, фолікулярний висип, генералізований висип, макулярний висип, макулопапульозний висип, папульозний висип і висипання зі свербінням.
- <sup>u</sup> Шкірні реакції та захворювання шкіри.
- <sup>v</sup> Ураження нігтів і зміна кольору нігтів.
- <sup>w</sup> Втома і астенія.
- <sup>x</sup> набряк обличчя, набряк та периферичний набряк.
- <sup>y</sup> 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 ГСП, 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 ГСП, у 8,2% та 1,1% пацієнтів у фази 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 ГСП, 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- $\alpha$  (ІФН- $\alpha$ ). У 17 (4,5%) пацієнтів, які отримували сунітініб, у порівнянні з 5 (1,7%) пацієнтами, які отримували ІФН- $\alpha$ , 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 ГСП 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- $\alpha$  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 пацієток 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 пацієток (13,6%), які отримували сунітініб, та у 3 (2,9%) пацієток, які отримували стандартне лікування. Збільшення рівнів ТТГ в крові було зареєстровано у 1 (0,9%) пацієтки, що отримувала сунітініб, та не спостерігалось у пацієток, що отримували стандартне лікування. Не повідомлялося про гіпертиреоз у пацієток, що отримували сунітініб, і у 1 (1,0%) пацієтки, що отримувала стандартне лікування. В іншому дослідженні гіпотиреоз спостерігався у 31 (13%) пацієтки, які отримували сунітініб, та у 2 (0,8%) пацієток, що отримували капецитабін. Збільшення ТТГ в крові було зареєстровано у 12 (5%) пацієток, які отримували сунітініб, та не спостерігалось у пацієток, що отримували капецитабін.

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

*Розлади метаболізму та травлення.* У пацієнтів із нейроендокринними пухлинами підшлункової залози спостерігалась вища частота виникнення гіпоглікемії порівняно з метастатичною нирковоклітинною карциномою та стромальною пухлиною шлунково-кишкового тракту. 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 сунітініб у 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  $\geq 20\%$  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- $\alpha$ , 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- $\alpha$  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- $\alpha$ . Серйозну гіпертензію спостерігали у 12% пацієнтів, які раніше не отримували лікування, і у <1% пацієнтів, які отримували ІФН- $\alpha$ . 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 НКР 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- $\alpha$ , 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 значимими 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 (ІТТ), не спостерігалось подовження інтервалу QTc, яке б вважалось «тяжким» (тобто  $\geq 3$  ступеня за Загальними термінологічними критеріями для побічних явищ [СТСАЕ], 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 (СТСАЕ, 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 дітей та молодих дорослих пацієнтів (віком від 2 до 21 року) з рефрактерними солідними пухлинами, більшість з яких мали первинний діагноз пухлини головного мозку. Усі учасники дослідження відзначали небажані реакції, а у пацієнтів, які попередньо застосовували антрацикліни або отримували опромінення ділянки серця, більшість реакцій були тяжкими (ступінь токсичності  $\geq 3$ ) та включали кардіотоксичність. 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 цієї групи пацієнтів не було встановлено максимальну переносиму дозу сунітінібу у зв'язку з токсичністю, яка обмежує дозу (див. розділ «Фармакодинаміка»). У дітей, які попередньо не застосовували антрацикліни або не отримували опромінення ділянки серця, найбільш поширеними побічними реакціями були токсичність з боку шлунково-кишкового тракту, нейтропенія, підвищена втомлюваність та підвищення рівня АЛТ.

З огляду на аналіз популяційної фармакокінетики (ФК) та фармакокінетично-фармакодинамічний (ФК/ФД) аналіз, сунітініб у дозі 25 мг/м<sup>2</sup>/добу за схемою 4/2 у дітей (віком 6–11 і 12–17 років) зі стромальною пухлиною травного тракту має забезпечувати концентрацію лікарського засобу в плазмі крові, а отже, і профіль безпеки та ефективності, аналогічні таким у дорослих пацієнтів зі стромальною пухлиною травного тракту, які отримують препарат у дозі 50 мг/добу за схемою 4/2.

#### *Звітування про підозрювані побічні реакції*

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у сфері охорони здоров'я просять звітувати про будь-які підозрювані небажані реакції згідно з місцевими національними вимогами.

#### 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 (n = 306) за графіком 4/2 або плацебо (n = 304). Медіанна 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 відбулося у 28 % пацієнтів, що отримували Сутент, та 6 % пацієнтів, що отримували плацебо. Побічні реакції, які призводять до відміни препарату у > 2 % пацієнтів, включають долонно-підшовний синдром і втому/астенію. Переривання або затримка дозування спостерігались у 166 (54 %) та 84 (28 %) пацієнтів, що отримували Сутент і плацебо відповідно. Сто сорок пацієнтів (45,8%) із 306 у групі, що отримувала Сутент, і 15 (5%) пацієнтів із 304 у групі плацебо зазнали зменшення дози.

У таблиці 7 порівнюється частота поширених ( $\geq 10$  %) побічних реакцій, що виникають при лікуванні пацієнтів, які отримують Сутент, порівняно із плацебо.

Таблиця 7. Побічні реакції, про які повідомляли у S-TRAC у  $\geq 10$  % пацієнтів із НКК, які отримували Сутент, і частіше, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо\*

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

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

\* Загальні критерії термінології для побічних реакцій (СТСАЕ), версія 3.0.

Скорочення: ПР – побічні реакції; N – кількість пацієнтів; НКК – нирково-клітинна карцинома.

<sup>a</sup> Включає локалізований набряк, набряк обличчя, набряк повік, набряк зони навколо очей, припухлість обличчя та очей.

<sup>b</sup> Включає запалення слизової оболонки, афтозну виразку стоматиту, виразку ротової порожнини, виразку язика, біль у ротоглотці та біль у ротовій порожнині.

<sup>c</sup> Включає біль у животі, біль внизу живота та біль у верхній частині живота.

<sup>d</sup> Включає гіпертензію, підвищення артеріального тиску, систолічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску та гіпертонічний криз.

<sup>e</sup> Включає дерматит, псоріазоподібний дерматит, висипання з лущеннями, висипання на статевих органах, висипання, еритематозне висипання, фокулярне висипання, генералізоване висипання, макулярне висипання, макулопапульозні висипання, папульозні висипання та висипання зі свербіжем.

<sup>f</sup> Включає агевзію, гіпогевзію та дисгевзію.

<sup>g</sup> 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-підшовний синдром (1%), втоми (< 1%), біль у животі (< 1%), стоматит (< 1%) та пірексію (< 1%). Побічні реакції ступеня 4 у пацієнтів, що отримували плацебо, включали астенію (< 1%) та артеріальну гіпертензію (< 1%).

Зміни у лабораторних показниках ступеня 3–4, що виникли у  $\geq 2$  % пацієнтів, які отримували Сутент, включали нейтропенію (13 %), тромбоцитопенію (5 %), лейкопенію (3 %), лімфопенію (3 %), підвищену аланінамінотрансферазу (2 %), підвищену аспаратамінотрансферазу (2 %), гіперглікемію (2 %) та гіперкаліємію (2 %).

**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.

**Дата останнього перегляду.** 04.02.2020