

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**СУТЕНТ**  
**(SUTENT)**

**Склад.**

*Діюча речовина:* сунітініб; 1 капсула містить 12,5 мг, 25 мг або 50 мг сунітінібу (у вигляді малату);

*допоміжні речовини:* вміст капсули: маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат, вода очищена;

капсула: титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний, желатин; для капсул 25 мг та 50 мг додатково - заліза оксид чорний, заліза оксид жовтий (Е 172).

**Лікарська форма.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітор протеїн-тирозинкінази. Код АТС L01XE.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Стромальні пухлини травного тракту (СПТТ) після неефективного лікування іматинібом мезилатом внаслідок резистентності або непереносимості.

Попередньо нелікована розповсюджена і/або метастатична форма світлоклітинного раку нирки (нирковоклітинної карциноми).

Розповсюджена і/або метастатична форма світлоклітинного раку нирки (нирковоклітинної карциноми) після неефективної терапії цитокінами.

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

**Спосіб застосування та дози.**

Терапія повинна призначатися лікарем, який має досвід лікування метастатичної форми світлоклітинного раку нирки або стромальних пухлин трав (СПТТ).

Ефективність терапії препаратом оцінюється за допомогою показників:

- терміну до прогресування пухлини;

- підвищення показників виживання при СПТТ;

- ступеня об'єктивної відповіді для метастатичної форми світлоклітинного раку нирки.

Рекомендована доза Сутент становить 50 мг перорально, щодня, протягом чотирьох тижнів підряд, потім два тижні перерви (схема лікування «4/2»). П лікування дорівнює 6 тижнів.

Застосування препарату Сутент не залежить від прийому їжі.

Якщо був пропущений прийом препарату, пацієнт не повинен подвоювати дозу. Наступного дня має бути прийнята звичайна доза.

**Коригування дозового режиму****Безпека та толерантність.**

Коригують дозу, з огляду на індивідуальну толерантність та безпеку. За необхідністю підвищують її поступово по 12,5 мг від мінімальної щоденної до 75 мг.

Слід уникати одночасного застосування сунітінібу з потужним індуктором ферменту СYP3A4, таким як рифампіцин. Якщо це неможливо, у пацієнтів знадобиться поетапне підвищення дози Сутенту по 12,5 мг максимальної 87,5 мг. Клінічна відповідь і переносимість підлягають ретельному спостереженню. Слід уникати одночасного застосування сунітінібу з потужним інгібітором СYP3A4, таким як кетоконазол. Якщо це неможливо, пацієнтам може знадобитися зниження дози Сутенту по 12,5 мг до мінімальної - 37,5 мг на добу. Варто застосовувати альтернативний супутній препарат, який зовсім не впливає мінімальною здатністю стимулювати або інгібувати СYP3A4.

Відповідно до фармакокінетичного популяційного аналізу демографічних даних, вік, маса тіла, кліренс креатиніну, расова належність осіб, стать або п (Східна Кооперативна Онкологічна Група) не впливає на дозування препарату.

Прийом препарату пацієнтами дитячого віку: див розділ «Діти».

Прийом препарату пацієнтами літнього віку: у ході клінічних випробувань препарат Сутент приблизно 34 % осіб були у віці 65 років або старш розходжень у безпеці й ефективності препарату між цією групою хворих і більш молодими пацієнтами відзначено не було.

**Печінкова недостатність:** у пацієнтів з легким (клас А за шкалою Чайлд-П'ю) та помірним (клас В за шкалою Чайлд-П'ю) ступенями порушення функції печінки корекція дози не потрібна. Застосування сунітінібу не досліджено у хворих з тяжкими ступенями порушення функції печінки (клас С за шкалою Чайлд-П'ю).

**Ниркова недостатність:** клінічних досліджень за участю пацієнтів з нирковою недостатністю та рівнем креатиніну в сироватці у 2 рази вище проведено не було. У пацієнтів з рівнем креатиніну, що не перевищує зазначені межі, корекція дози не потрібна.

**Побічні реакції.** Найбільш клінічно значущими побічними ефектами, спричиненими Сутентом у пацієнтів із солідними пухлинами: емболія легенева (0,4 %), тромбоцитопенія (1 %), кровотеча з пухлини (0,9 %), фібрильна нейтропенія (0,4 %) і підвищення артеріального тиску (0,4 %).

**Венозні тромбоемболії.**

У 3 фазі дослідження пацієнтів з СПТТ було зареєстровано випадки венозного тромбозу у 7 (3 %) пацієнтів. П'ятеро з них мали III ступінь тромбозу вен (ТГВ), а решта – I і II ступінь. Четверо з семи пацієнтів припинили лікування після першого діагностування тромбозу глибоких вен. У семи (2 %) пацієнтів раніше нелікованою формою метастатичного світлоклітинного раку нирки, які приймали Сутент, і у чотирьох (2 %) з цитокін-рефрактерно метастатичного світлоклітинного раку нирки спостерігались явища венозних тромбоемболій. У 6 пацієнтів відзначено тромбоемболію легеневої артерії. Припинили лікування в одного пацієнта. Модифікація дози була потрібна у одному з цих випадків, у пацієнтів з раніше нелікованою формою метастатичного світлоклітинного раку нирки, які застосовували IFN- $\alpha$ , у шести (2 %) діагностовані випадки венозних тромбоемболій: 1 пацієнт (<1 %) - з ТГВ III ступеня) - ТЕЛА (один I-го ступеня, чотири - IV ступеня).

**Емболія легеневої артерії.**

Про емболію легеневої артерії, спричинену терапією Сутентом, повідомляли приблизно в 1,1% пацієнтів із солідними пухлинами, які приймали Сутент. Ціх небажаних реакцій не потребувала повного припинення лікування препаратом Сутент; однак у декількох випадках виникла потреба у знятті препарату або тимчасовому припиненні терапії. Після поновлення лікування у цих пацієнтів емболія легеневої артерії не спостерігалася.

Пов'язані з лікуванням *носові кровотечі* спостерігалися у 8 % пацієнтів із солідними пухлинами. Носові кровотечі були найбільш розповсюдженими побічними ефектами, про котрі повідомлялось приблизно в 50 % випадків у пацієнтів із солідними пухлинами, які страждали на крововиливи. Жоден із цих випадків не був серйозним.

Епілептичні напади реєструвались у пацієнтів з рентгенологічно підтвердженими метастазами у головному мозку. У пацієнтів з підтвердженим рентгенологічним синдромом оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СОЗЛ) епілептичні напади були поодинокими (<1 %). Не зареєстровано жодного фатального випадку вище явищ.

Найбільш поширені, пов'язані з лікуванням, побічні явища (що розвиваються принаймні у 20 % пацієнтів) будь-якого ступеня тяжкості: стомлюваність, нудота, діарея, запора, стоматит, диспепсія, блювання; зміна кольору шкіри; дисгевзія й анорексія. У пацієнтів із солідними пухлинами

поширеними побічними ефектами, пов'язаними з лікуванням, були стомлюваність, підвищення артеріального тиску, нейтропенія III-го ступеня максимальної тяжкості, і зростання активності ліпази – побічним ефектом IV ступеня тяжкості, що виникає найчастіше.

#### *Шкіра і тканини.*

Розповсюдженим побічним ефектом, що виникає приблизно в 30% пацієнтів, є зміна кольору шкіри (на жовтий), можливо внаслідок активних ко Пацієнтів також варто попереджати про можливу депігментацію шкіри і волосся внаслідок лікування Сутентом. Інші можливі дерматологічні ефект потоншення і поява тріщин на шкірі, пухирі і поодинокі висипання на долонях рук і підшвах стоп.

Вищезазначені небажані події були оборотними; не були частими і не потребували припинення лікування препаратом.

#### *Шлунково-кишкові розлади.*

Найбільш частими побічними реакціями були нудота, діарея, диспепсія, стоматит і блювання. Необхідна підтримуюча терапія при побічних реак травного тракту. Вона може включати прийом протиблювотних і антидіарейних засобів.

Тяжкі, іноді фатальні ускладнення з боку травного тракту, включаючи перфорацію органів шлунково-кишкового тракту, були поодинокі у інтраабдомінальними злоякісними пухлинами, на тлі застосування Сутенту.

Біль або подразнення слизової ротової порожнини спостерігалися приблизно в 14% небажаних випадків. Дисгевзія (порушення смаку) спостерігалася у 28% пацієнтів.

#### *Крововиливи (кровотечі).*

Приблизно в 2% пацієнтів з СПТТ спостерігалися пов'язані з лікуванням пухлинні крововиливи (кровотечі). Кровотечі можуть виникати раптово і у пухлинами легень можуть проявлятися у вигляді тяжких, життєво-небезпечних кровохаркань або легневих кровотеч. У клінічному дослідженні з препаратом Сутент у групі пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) випадки фатальних легневих кровотеч були у 2 пацієнтів гістологічно виявлено плоскоклітинний рак. Сутент не слід застосовувати пацієнтами з НДКРЛ.

У фазі III клінічного дослідження пацієнтів з СПТТ випадки кровотеч виникли у 18% пацієнтів, що застосовували Сутент порівняно з плацебо - 17%. Пацієнтів, що застосовують Сутент для лікування раніше нелікованого метастатичного світлоклітинного раку нирки у 28% виникли випадки кровотеч, порівняно з плацебо - 17%. У пацієнтів, що застосовували інтерферон- $\alpha$ . У семи (1,9%) пацієнтів, що застосовували Сутент кровотечі внаслідок лікування були 3-о –класу та вище (G). У пацієнтів, що застосовували Сутент для лікування цитокін-рефрактерного метастатичного світлоклітинного раку нирки випадки кровотеч діагност. Звичайна оцінка цієї події повинна включати визначення кількості всіх формених елементів крові і соматичне обстеження.

#### *Артеріальна гіпертензія.*

Про підвищення артеріального тиску, пов'язаного з лікуванням, повідомлялось приблизно в 16% випадків, у пацієнтів із солідними пухлинами. У пацієнтів доза Сутент була знизена або застосування тимчасово відмінено приблизно в 2,7% пацієнтів. Значне підвищення артеріального тиску (> 200 систолічний, 110 мм рт. ст. – діастолічний) спостерігалось в 4,7% пацієнтів цієї групи. Артеріальна гіпертензія, що пов'язана із застосуванням сунітінібу була виявлена у 24% пацієнтів з попередньо нелікованим метастатичним світлоклітинним раком нирки, порівняно з 1% у пацієнтів, що отримували терапію IFN- $\alpha$ . Тяжкі форми гіпертензії виникали у 5% пацієнтів з раніше нелікованим раком, що застосовували Сутент і у 1%, що застосовували інт Перед початком лікування необхідно провести скринінг на наявність підвищеного артеріального тиску, та установити за пацієнтами відповідний і Рекомендується тимчасова перерва в лікуванні для пацієнтів зі значним підвищенням артеріального тиску, що не коригується медикаментозно. Лікув поновлювати після відновлення контролю над гіпертензією.

#### *Гематологічні побічні реакції.*

Повідомляли про зниження абсолютної кількості нейтрофілів III і IV ступеня тяжкості в 13,1% і 0,9% пацієнтів, відповідно. Також повідомляли про вмісту тромбоцитів III і IV ступенів тяжкості у 4% і 0,5% пацієнтів, відповідно. Вищеописані небажані події не є частими, звичайно вони були об потребували припинення лікування.

На початку кожного циклу лікування Сутентом, пацієнтам варто проводити розгорнуте дослідження крові.

#### *Серцево-судинні реакції*

Зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) на 20% і нижче нижньої межі норми спостерігалось приблизно в 2% пацієнтів з СПТТ, що прийм та 4% пацієнтів з цитокін-рефрактерним метастатичним світлоклітинним раком нирки і 2% пацієнтів із групи плацебо. Це зниження ФВЛШ не прогр правило зникало при продовженні лікування.

У дослідженнях лікування пацієнтів з раніше нелікованим метастатичним світлоклітинним раком нирки, що застосовували Сутент і IFN- $\alpha$  у 21% і 12% мали ФВЛШ нижче нижньої межі норми. У одного пацієнта (<1%), що застосовував Сутент було встановлено діагноз застійної серцевої недостатності (СН). Про пов'язані з лікуванням побічні явища серцевої недостатності, застійної серцевої недостатності, недостатності функції лівого шлуночка серця вини пацієнтів із солідними пухлинами і у 1% пацієнтів – із групи плацебо. У всіх пацієнтів був поставлений діагноз СПТТ. Зв'язок, якщо такий і інгібуванням рецептора тирозинкінази (RTK) і серцевої функції залишається нез'ясованим.

Пацієнти що мали серцеві захворювання (інфаркт міокарда, включаючи нестабільну стенокардію, аорто-коронарне шунтування і шунтування пер артерій, симптоматична застійна серцева недостатність, церебро-васкулярні порушення або транзиторна ішемічна атака, емболія легеневої артерії) з до застосування Сутент були виключені з дослідження по застосуванню сунітінібу. Зостається невідомим чи збільшується у пацієнтів із даною патологією розвиток побічних ефектів, з розвитком лівошлуночкової недостатності, пов'язаною із застосуванням препарату. Лікарі повинні потенційний ризик розвитку, наведених вище ускладнень та користь від застосування препарату. За даною групою пацієнтів потрібно спостеріг виявлення ознак і симптомів розвитку застійної серцевої недостатності. Потрібно також оцінювати вихідний рівень ФВЛШ та періодично визна впродовж лікування сунітінібом. У пацієнтів без серцево-судинних факторів ризику слід визначити вихідний рівень фракції викиду (ФВ).

При клінічній маніфестації застійної серцевої недостатності рекомендовано припинити застосування Сутенту. Якщо ФВ у пацієнтів без клінічних ознак серцевої недостатності становить <50% і >20%, то слід зменшити дозу, або тимчасово припинити приймати Сутент.

#### *Подовження інтервалу QT*

При дозах, що перевищують рекомендовану дозу для людини приблизно вдвічі, зареєстровано, що сунітініб має здатність до пролонгування інтер (скорегованого за Фредеріком). Не виявлено пацієнтів, у яких ступінь пролонгації інтервалу QT/QTc за загально визнаного термінологією критерії явищ (ЗТКПЯ) була більше ніж 2. Подовження QT-інтервалу може призвести до збільшення ризику шлуночкових аритмій включаючи пароксизмальну і тахікардію типу «пірует». Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» зустрічалася у <0,1% пацієнтів, що застосовували Сутент. У пацієнтів випадки подовження QT-інтервалу у минулому, які застосовують антиаритмічні препарати, у пацієнтів без клінічних проявів серцевої патології, б електролітних порушень, Сутент слід застосовувати з обережністю. Потрібно з пересторогою ставитися до одночасного застосування Сутенту і преп потужними інгібіторами CYP3A4, що може призвести до збільшення концентрації сунітінібу у плазмі. У разі такого поєднання доза Сутенту по зменшена.

#### *Дисфункція щитоподібної залози.*

Рекомендовано проведення основних лабораторних досліджень щитоподібної залози, а у пацієнтів з гіпотиреозом та гіпертиреозом слід лікування за прийнятими схемами до початку лікування Сутентом. Всі пацієнти повинні всебічно спостерігатися для виявлення ознак та симптомів щитоподібної залози протягом лікування Сутентом. Пацієнтам з ознаками та/або симптомами дисфункції щитоподібної залози слід проводити лабораторних показників функції щитоподібної залози та проводити лікування за прийнятими схемами.

Набутий в результаті лікування гіпотиреоз відмічався у 4% пацієнтів з СПТТ, що застосовували сунітініб, проти 1%, що застосовували дослідженні з лікування пацієнтів з попередньо нелікованим метастатичним світлоклітинним раком нирки повідомлялося, що гіпотиреоз, як поє терапії зареєстровано у 2% при застосуванні Сутенту, у одного пацієнта (<1%) при застосуванні IFN- $\alpha$  і у 4% пацієнтів у дослідженнях з цитокін-реф

метастатичним світлоклітинним раком нирки. До того ж, підвищення рівня ТТГ (тиреотропний гормон) відмічалось у 2 % пацієнтів з цитокін-ре метастатичним світлоклітинним раком нирки. В цілому, 7 % пацієнтів з цитокін-рефрактерним метастатичним світлоклітинним раком нирки мали або і лабораторні прояви набутого в результаті лікування гіпотиреозидизму.

У клінічних дослідженнях та після впровадження препарату у широку медичну практику повідомлялось про поодинокі випадки гіпертиреозидизм наступним гіпотиреозидизмом.

*Порушення функції гепато-біліарної системи та підшлункової залози.*

У пацієнтів із різними солідними пухлинами, що приймали Сутент, спостерігалось підвищення вмісту ліпази й амілази в сироватці. У цих пацієнтів солідними пухлинами підвищення вмісту ліпази було короткочасним і не супроводжувалось симптомами й ознаками панкреатиту. Панкреатит спостерігалось у 1 % пацієнтів із солідними пухлинами. Печінкова недостатність спостерігалась у <1 % пацієнтів з солідними пухлинами, що застосовували Сутент. При симптомів панкреатиту чи печінкової недостатності пацієнти повинні одержувати належну підтримуючу терапію.

*Епілептичні напади*

Епілептичні напади були зареєстровані у пацієнтів з рентгенологічно підтвердженими метастазами у головний мозок. У пацієнтів з під рентгенологічно наявністю синдрому оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СОЗЛ) епілептичні напади були поодинокими (<1 %). Не зареєстровано фатального випадку наведених симптомів. Пацієнти, що мають епілептичні напади і симптоми/ознаки, що належать до СОЗЛ (такі як гіпертензія, гострий зниження активності, порушення функції мислення, втрата зору, включаючи кортикальну сліпоту) потребують контролю та медичної терапії, в контроль за гіпертензією, також рекомендується тимчасове припинення застосування Сутенту. Після купірування нападу, за розсудом лікуючого лікаря сунітінібом може бути поновлено.

Побічні реакції, що спостерігаються в 5% пацієнтів із солідними пухлинами, наведені нижче, розділені за системами органів, частотою виникнення тяжкості. У межах кожної групи частоти, побічні ефекти наведені в порядку зменшення тяжкості.

Дуже часті (від  $\geq 1/10$ ), часті ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), нечасті ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ) поодинокі ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ), дуже поодинокі  $< 1/10000$ .

*Побічні реакції (>5 %) , що виникли при лікуванні пацієнтів із СППТ:*

*Порушення функції кровотворної і лімфатичної систем*

Дуже часті: анемія.

Часті: нейтропенія, тромбоцитопенія.

*Порушення функції ендокринної системи*

Часті: гіпотиреоз.

*Порушення метаболізму*

Дуже часті: анорексія.

*Порушення функції нервової системи*

Дуже часті: дисгевзія, головний біль.

*Порушення функції серцево-судинної системи*

Дуже часті: артеріальна гіпертензія.

*Порушення функції органів дихання*

Часті: носова кровотеча.

*Порушення функції сечовидільної системи*

Часті: хроматурія (патологічне забарвлення сечі).

*Порушення функції травного тракту*

Дуже часті: діарея, нудота, стоматит, блювання, диспепсія, болі в животі\*.

Часті: глосалгія, запор, біль у роті, метеоризм, сухість у роті, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба.

*Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини*

Дуже часті: зміна кольору шкіри, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, висипи\*\*.

Часті: зміна кольору волосся, сухість шкіри.

*Порушення функції опорно-рухової системи*

Часті: біль у кінцівках, артралгія, міалгія.

*Загальні порушення і побічні реакції в місці введення*

Дуже часті: стомлюваність/астенія, м'язове запалення.

Часті: набряк\*\*\*.

*Зміни лабораторно-функціональних показників*

Часті: зниження гемоглобіну, підвищення вмісту креатинфосфокінази в крові, зниження фракції викиду (ФВ), підвищення вмісту ліпази, зменшені тромбоцитів.

\* Зазначені терміни включають, біль у животі, біль у верхніх відділах черевної порожнини, біль у нижніх відділах черевної порожнини.

\*\* Зазначені терміни включають висипи, еритематозні висипи, макулярні висипання, лускаті висипи.

\*\*\* Зазначені терміни включають набряк і периферичний набряк.

*Побічні явища (>5 %) , що виникли при лікуванні пацієнтів із цитокін-рефрактерною формою метастатичного світлоклітинного нирки:*

*Порушення функції кровотворної і лімфатичної систем*

Дуже часті: нейтропенія.

Часті: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія.

*Порушення функції органа зору*

Часті: посилена сльозоточивість.

*Порушення метаболізму*

Дуже часті: анорексія.

Часті: зневоднення, зниження апетиту.

*Порушення функції нервової системи*

Дуже часті: дисгевзія, головний біль.

Часті: запаморочення, парестезія.

*Порушення функції серцево-судинної системи*

Дуже часті: артеріальна гіпертензія.

*Порушення функції органів дихання*

Часті: носова кровотеча, диспноє.

*Порушення функції травного тракту*

Дуже часті: діарея, нудота, стоматит, диспепсія, блювання, запор, глосалгія, біль у животі\*.

Часті: метеоризм, здуття живота, сухість у роті.

*Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини*

Дуже часті: зміна кольору шкіри, висипи\*\*, зміна кольору волосся, сухість шкіри, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, еритема.

Часті: облісіння, ексфолиативний дерматит, періорбітальний набряк.

*Порушення функції опорно-рухової системи*

Дуже часті: біль у кінцівках,

Часті: міалгія.

*Загальні порушення і побічні реакції в місці введення*

Дуже часті: стомлюваність/астенія, м'язове запалення.

*Травми, отруєння, ускладнення процедури*

Дуже часті: пухир.

*Зміни лабораторно-функціональних показників*

Дуже часті: підвищення вмісту ліпази.

Часті: порушення фракції викиду (ФВ), підвищення вмісту амілази крові\*\*\*, зниження маси тіла, зниження кількості лейкоцитів крові, знижені тромбоцитів.

\* Зазначені терміни включають, біль у животі, біль у верхніх відділах черевної порожнини, біль у нижніх відділах черевної порожнини.

\*\* Зазначені терміни включають висипи, еритематозні висипи, фолікулярні висипи, генералізовані висипи, папулярні висипи, сверблячі висипи.

\*\*\* Зазначені терміни включають підвищення рівня амілази крові.

*Побічні явища(>5%), що виникли при лікуванні пацієнтів з раніше нелікованою формою метастатичного світлоклітинного раку нирки:**Інфекції*

Часті: грип.

*Порушення функції кровотворної і лімфатичної систем*

Дуже часті: тромбоцитопенія, нейтропенія.

Часті: лейкопенія, анемія.

*Порушення метаболізму*

Дуже часті: анорексія.

Часті: зниження апетиту, зневоднення.

*Психічні розлади*

Часті: безсоння, депресія.

*Порушення функції нервової системи*

Дуже часті: дисгевзія, головний біль.

Часті: запаморочення, парестезія.

*Порушення функції серцево-судинної системи*

Дуже часті: артеріальна гіпертензія.

*Порушення функції органів дихання*

Дуже часті: носова кровотеча.

Часті: диспное, парафарингеальний біль.

*Порушення функції травного тракту*

Дуже часті: діарея, нудота, диспепсія, стоматит, блювання, біль у животі\*, сухість у роті.

Часті: біль у роті, глосалгія, метеоризм, запор, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба.

*Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини*

Дуже часті: висипи\*\*, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, сухість шкіри, зміна кольору шкіри, зміна кольору волосся.

Часті: облісіння, еритема, лущення шкіри, свербіж,

*Порушення функції опорно-рухової системи*

Дуже часті: біль у кінцівках.

Часті: артралгія, міалгія.

*Загальні порушення і побічні реакції в місці введення*

Дуже часті: стомлюваність, м'язове запалення, астенія.

Часті: набряк\*\*\*, гарячка, озноб, грипоподібні захворювання.

*Зміни лабораторно-функціональних показників*

Дуже часті: зниження фракції викиду (ФВ).

Часті: зниження маси тіла, зменшення кількості тромбоцитів.

\* Зазначені терміни включають, біль у животі, біль у верхніх відділах черевної порожнини.

\*\* Зазначені терміни включають висипи, еритематозні, екзофоліативні висипання, фолікулярні, папульозні, сверблячі висипи, макуло-папульозні, посп висипи.

\*\*\* Зазначені терміни включають набряк і периферичний набряк.

*Нижчеперелічені побічні ефекти були виявлені у ході клінічних досліджень з застосуванням сунітінібу.**Порушення функції серцево-судинної системи*

Нечасті: серцева недостатність, застійна серцева недостатність (ЗСН), лівошлуночкова недостатність.

Поодинокі: подовження QT-інтервалу, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует».

*Порушення функції травного тракту*

Нечасті: панкреатит.

Поодинокі: перфорації шлунково-кишкового тракту.

*Порушення функції гепатобіліарної системи*

Нечасті: печінкова недостатність.

*Зміни лабораторно-функціональних показників*

Часті: підвищення рівня ТТГ.

*Післяреєстраційний досвід*

Наступні побічні реакції були виявлені у період після впровадження препарату у широку медичну практику. З тієї причини, що повідомлення про ці і добровільні від груп пацієнтів без чітких меж, не завжди є можливість оцінити їх частоту або причинний зв'язок з дією препарату.

*Порушення системи крові та лімфатичної системи*

Повідомлялося про поодинокі випадки тромботичної мікроангіопатії. Рекомендується тимчасово припинити застосування Сутенту. Після вирішення лікування може бути відновлено обережно за розсудом лікаря.

*Порушення ендокринної системи.*

У клінічних дослідженнях та після впровадження препарату у широку медичну практику повідомлялося про поодинокі випадки гіпертиреозидизму; наступним гіпотиреозидизмом.

*Інфекції та інвазії:*

Були зафіксовані випадки серйозних інфекцій (з або без нейтропенії), іноді з фатальними наслідками.

*Порушення м'язової, кісткової та сполучної тканини.*

Повідомлялося про поодинокі випадки міопатії та рабдоміолізу, іноді з явищами гострої ниркової недостатності. Більшість пацієнтів вже мали фактори і застосовували супутню терапію, яка відомо асоційована з цими побічними реакціями. Пацієнтам з ознаками або симптомами м'язової токсичності слід лікування за стандартними прийнятими схемами.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)



#### *Порушення нирок та сечовидільної системи.*

Повідомлялося про випадки протеїнурії та поодинокі випадки нефротичного синдрому. Рекомендовано проведення базового аналізу сечі. Пацієнтів слід спостерігати щодо розвитку або погіршення протеїнурії. Безпека продовження застосування Сутенту у пацієнтів з середньою та тяжкою протеїнурією не вивчалася. Слід припинити застосування Сутенту в пацієнтів із нефротичним синдромом.

**Передозування.** Немає даних щодо гострого передозування препарату Сутент. Також не існує специфічного антидоту, що застосовується при передозуванні препарату Сутент. Лікування передозування повинно ґрунтуватися на загальних підтримуючих заходах. Неабсорбований препарат можна видалити шляхом блювання і промивання шлунка.

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

Застосування препарату у вагітних жінок не вивчалось.

Досліди на тваринах показали токсичний вплив препарату на репродуктивну функцію, включаючи аномалії розвитку плода. Сутент не слід приймати вагітним жінкам, які не застосовують контрацепцію, доки очікувана користь лікування не перевищить потенційний ризик токсичної дії препарату на плод. Жінкам дітородного віку варто рекомендувати запобігати вагітності протягом часу приймання препарату Сутент.

Чоловіки та жінки дітородного віку можуть приймати препарат Сутент, коли користь від застосування перевищує потенційний ризик.

Сунітініб і/або його метаболіти екскретуються в материнське молоко сурів. Не відомо, чи екскретується сунітініб або його основний активний метаболіт у жіноче молоко. Оскільки лікарські засоби часто виділяються в грудне молоко, існує потенційний ризик серйозних побічних реакцій у немовлят, тому слід годувати дітей груддю протягом часу прийому препарату Сутент.

**Діти.** Безпеку й ефективність застосування Сутенту у пацієнтів дитячого віку не досліджували.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Досліджень щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами й іншими механізмами не проводилось. Пацієнтів варто попередити про можливе виникнення запаморочення під час лікування Сутентом.

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

##### *Лікарські препарати, що можуть підвищувати концентрацію сунітінібу в плазмі*

Однотиме застосування сунітінібу з потужним інгібітором СYP3A4, кетоконазолом у 49 % і 51 % випадків відповідно призвело до підвищення значення AUC<sub>0-∞</sub> комплексу [сунітініб - основні активні метаболіти], після прийому разової дози сунітінібу у здорових добровольців. Застосування Сутенту разом з інгібіторами СYP3A4 (наприклад, ритонавіром, ітраконазолом, еритромицином, кларитромицином, грейпфрутовим соком) може підвищувати концентрацію сунітінібу. Потрібно уникати одночасного застосування інгібіторів СYP3A4 або підібрати альтернативні препарати для супутньої терапії без або з мінімальною здатністю інгібувати СYP3A4. Якщо це не можливо, потрібно знизити дозу сунітінібу.

##### *Лікарські препарати, що можуть знижувати концентрацію сунітінібу в плазмі*

Супутнє застосування Сутенту зі стимулятором СYP3A4, рифампіном у 23 % і 46 % випадків відповідно спричинило зниження значень C<sub>max</sub> (максимальна концентрація) і AUC<sub>0-∞</sub> (площа під кривою „концентрація - час“) комплексу (сунітініб + основні активні метаболіти), після прийому разової дози сунітінібу у здорових добровольців. Застосування Сутенту разом з іншими стимуляторами СYP3A4 (наприклад, дексаметазоном, фенітоїном, карбамазепіном, рифампіном, або *Hipericum perforatum* (відомий також як звіробій)) може знижувати концентрації сунітінібу. Потрібно уникати одночасного застосування з індукторами СYP3A4 або підібрати альтернативні препарати для супутньої терапії без/або з мінімальною здатністю стимулювати СYP3A4. Якщо це не можливо, потрібно знизити дозу сунітінібу.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Сунітініб одночасно інгібує багато рецепторів тирозинкінази (RTKs), що беруть участь у рості пухлини, патологічному ангиогенезі, а також метастазування пухлини. Сунітініб був розроблений як активний інгібітор рецептора тромбоцитарного фактора росту (PDGF $\alpha$  і PDGF $\beta$ ), рецептора судинного ендотеліального фактора (VEGFR1, VEGFR2 і VEGFR3), рецептора фактора росту стовбурових клітин (KIT), рецептора Fms-подібної тирозинкінази-3 (FLT3), колоніестимулюючого фактора (CSF-1R), а також рецептора нейротропного фактора гліальних клітин (RET). Інгібування активності цих RTKs сунітінібом виявлено за допомогою біохімічного і клітинного аналізу, а інгібування функції – аналізу клітинної проліферації. Основний метаболіт виявляє подібну порівнянну із сунітінібом, що було підтверджено у результаті біохімічного і клітинного аналізу.

Сутент інгібує фосфорилування багатьох RTKs рецепторів тирозинкінази (PDGF $\alpha$ , VEGFR2, KIT) у ксенотрансплантатах, що експресують RTK мішені. Виявлено також здатність інгібування росту пухлини чи спричиняти регресію пухлини і/або регресію метастазів пухлин у низці моделей регресії пухлин. Сутент продемонстрував здатність інгібування росту пухлинних клітин, що експресують неправильно регульовані мішені RTK (PDGFR, RET або KIT). PDGFR $\alpha$  - і VEGFR2-залежний пухлинний ангиогенез (розвиток пухлини судин) *in vivo*.

Клінічну безпеку й ефективність Сутенту вивчали при лікуванні пацієнтів зі стромальними пухлинами травного тракту (СПТТ), що були несприятливі до лікування імаїнібом (наприклад, ті, у кого спостерігалось прогресування захворювання під час або після лікування імаїнібом) або мали непереносимість імаїнібу (наприклад, ті, хто переніс значну інтоксикацію під час лікування, що перешкоджало подальшому продовженню терапії); а також при лікуванні метастатичною формою світлоклітинного раку нирки.

##### Стромальні пухлини травного тракту

У ході дослідження у пацієнтів із СПТТ після неефективного лікування імаїнібом внаслідок резистентності або непереносимості, які перорально приймали дозу 50 мг один раз на добу за схемою лікування «4/2», зафіксовано збільшення середнього часу до прогресування захворювання (ТТР), загальної імовірності смерті (OS), зменшення вдвічі ризику смерті. Вживаність без прогресування захворювання (PFS) становила 27,9 тижня.

##### Світлоклітинний рак нирки.

###### *Попередньо нелікована форма метастатичного світлоклітинного раку нирки.*

За участю пацієнтів, які застосовували Сутент або IFN- $\alpha$  у первинній кінцевій точці дослідження перший продемонстрував статистично достовірну виживаність без прогресування захворювання у хворих, які застосовували Сутент, збільшувалась вдвічі. У вторинній кінцевій точці дослідження об'єктивної відповіді у групі, що застосовувала Сутент, була у 4 рази вище ніж у групі, що застосовувала IFN- $\alpha$ .

Результати лікування були проаналізовані за допомогою шкал якості життя (Специфічна шкала симптомів захворювання для функціональної оцінки і FKSI-DRS), загальна функціональна оцінка терапії раку (FACT-G), шкала фізичного благополуччя (PWB), соціального/сімейного благополуччя (EWB), функціонального благополуччя (FWB)). У пацієнтів, які застосовували Сутент, індекси наведених вище шкал статистично кращі показники.

###### *Цитокін-рефрактерна форма метастатичного світлоклітинного раку нирки.*

Клінічне випробування фази 2 препарату Сутент проводили на пацієнтах, нечутливих до попередньої проведеної терапії цитокінами з інтерфероном- $\alpha$ . Пацієнти перорально приймали початкову дозу препарату Сутент 50 мг протягом чотирьох тижнів підряд, потім два тижні і досягнення повного циклу 6 тижнів (режим за схемою лікування «4/2»). У цьому клінічному випробуванні ступінь об'єктивної відповіді дорівнював 36 до прогресування захворювання (ТТР) становив 37,7 тижня.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

В іншому дослідженні випробування оцінки ефективності і безпеки препарату Сутент у пацієнтів з метастатичним світлоклітинним раком нирок нечувливі до основної терапії цитокінами, та у пацієнтів, які приймали, принаймні, 50 мг препарату Сутент відповідно за схемою лікування «4/2» дослідження ORR склав 34,0 %. Середні показники ТТР, PFS, DR (тривалість) і OS досягнуті не були.

#### *Фармакокінетика.*

##### Абсорбція

Максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) після застосування препарату звичайно досягається через 6 - 12 год ( $T_{max}$ ) перорального застосування. Їжа на біофармацевтичний ефект не впливає.

##### Розподіл

Зв'язування сунітінібу та його активного метаболіту з білками плазми людини складає 95 % і 90 % відповідно. Причому концентрація речовини у межах 100-1000 нг/мл не впливає на цей процес. Уявний обсяг розподілу (V/F) для сунітінібу був великим – 2230 л, що вказує на його розподіл у тканинах. У дозовому режимі 25 до 100 мг площа під кривою „концентрація в плазмі - час” та  $C_{max}$  збільшувались пропорційно дозі.

##### Метаболізм

Сунітініб метаболізується, головним чином, СYP3A4, ферментом цитохрому P<sub>450</sub>, який утворює його основний активний метаболіт, який потім метаболізується до СYP3A4. На основний активний метаболіт припадає 23 %-37 % усієї активності препарату. Розраховані в умовах *in vitro* значення  $K_i$  для всіх тестованих СYP – цитохрому P-450 (СYP1A2, СYP2A6, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP2E1, СYP3A4/5, СYP4A9/11), демонструють, що його первинний активний метаболіт не виявляє будь-яких клінічно значущих міжлікарських взаємодій із препаратами, що можуть метаболізуватися ферментами.

##### Елімінація

Екскреція відбувається, в основному, з калом (61 %). Нирками виводиться 16 % препарату і метаболітів від введеної дози. У дослідженні із використанням радіоактивних маркерів сунітінібу та його основний активний метаболіт виявляються в плазмі, сечі і калі у 91,5 %, 86,4 %, і 73 % відповідно до препарату. Другорядні метаболіти були виявлені в сечі і фекаліях, але не були виявлені в плазмі. Кліренс після перорального застосування разової дози (CL/F) становив 34 - 62 л/год з коливаннями значень між пацієнтами – 40 %.

##### Фармакокінетика в плазмі

Після перорального застосування однієї дози препарату період напіввиведення сунітінібу та його основного активного метаболіту становить приблизно 80 - 110 год, відповідно. У проміжку доз від 25 до 100 мг площа під фармакокінетичною кривою "концентрація - час" і  $C_{max}$  збільшуються пропорційно дозі. При повторному щоденному прийомі сунітінібу за рахунок кумуляції концентрація препарату підвищується у 3 - 4 рази, а його основного метаболіту у 7 - 10 разів. Рівноважні концентрації сунітінібу та його основного активного метаболіту досягаються протягом 10 - 14 днів. До 14 дня концентрації сунітінібу та його основного активного метаболіту в плазмі досягають 62,9 - 101 нг/мл, що є цільовою концентрацією, обчисленою відповідно до клінічних досліджень щодо інгібування рецептора фосфорилування в умовах *in vitro* і результатів досліджень з редукції стаз/ріст пухлин *in vivo* повторному щоденному введенні або повторних циклах у досліджуваних дозах не спостерігалось істотних змін у фармакокінетиці сунітінібу та його основного метаболіту. У всіх досліджуваних пацієнтів із солідними пухлинами й у здорових добровольців спостерігалась подібна фармакокінетика. Відповідно до фармакокінетичного популяційного аналізу демографічних даних, немає необхідності змінювати дози залежно від віку, маси тіла, креатиніну, раси, статі або шкали ECOG.

#### Дослідження у спеціальних групах

##### *Печінкова недостатність*

Сунітініб та його основний активний метаболіт здебільшого метаболізується в печінці. Системна експозиція після введення однієї дози Сутенту пацієнтів з легким (Чайлд-П'ю А) та помірним (Чайлд-П'ю В) ступенем недостатності функції печінки у порівнянні зі здоровими пацієнтами. Застосування Сутенту не вивчено у пацієнтів з тяжким ступенем (Чайлд-П'ю С) недостатності функції печінки.

##### *Ниркова недостатність*

Застосування Сутенту не вивчено у пацієнтів з нирковою недостатністю, у яких рівень креатиніну плазми вдвічі перевищував показники норми. Після фармакокінетичного аналізу показав, що фармакокінетика Сутенту не змінюється при кліренсі креатиніну у межах 42 - 347 мл/хв.

##### *Електрофізіологічні показники серцевої діяльності*

Продовження QT- інтервалу була вивчена у пацієнтів віком 20 – 87 років з заданою формою раку. При терапевтичних концентраціях плазми максимум QTcF від вихідного рівня становила 9,6 мсек. При концентраціях плазми, що вдвічі перевищують терапевтичні максимальна зміна QTcF від вихідного становила 15,4 мсек. Моксифлоксацин, який застосовувався для контролю у дозі 400 мг, показав зміну QTcF від вихідного рівня 5,6 мсек. В жодній змінній QT-інтервалу не перевищували другий ступінь (Grade 2). Не виявлено випадків серцевої аритмії.

#### **Фармацевтичні характеристики:**

##### ***основні фізико-хімічні властивості:***

*Для капсул по 12,5 мг:* капсули, що складаються з двох частин, основа з надписом та ковпачок яскраво - оранжевого («шведський оранжевий») кольору містять гранули від жовтого до оранжевого кольору.

*Для капсул по 25 мг:* капсули, що складаються з двох частин, матова основа кольору «шведський оранжевий» (яскраво - оранжевий) з надписом, матового карамельного кольору. Капсули містять гранули від жовтого до оранжевого кольору.

*Для капсул по 50 мг:* капсули, що складаються з двох частин, основа з надписом та ковпачок матового карамельного кольору. Капсули містять гранули від жовтого до оранжевого кольору.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.** Флакони з поліетилену високої щільності з кришкою із поліпропілену в картонні коробки. Упаковка містить 30 капсул.

Аклар/ПВХ прозорий блістер, вкритий алюмінієвою фольгою з тепловою лакованою герметуючою прокладкою, що містить 28 (4 x 7) твердих капсул.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Пфайзер Італія С.р.л., Італія.

**Місцезнаходження.** Via del Commercio, Zone Industriale, 63046 Marino del Tronto (Ascoli Piceno), Italy/Італія.