

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### СУНІТІНІБ (SUNITINIBUM)

#### **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 (E 421), натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат; капсула: желатин, для капсул по 12,5 мг – титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172); для капсул по 25 мг та по 50 мг – титану діоксид (E 171), заліза оксид чорний (E 172), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172); для капсул по 37,5 мг – титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172).

**Лікарська форма.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01XE04.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Сунітініб пригнічує велику кількість рецепторів тирозинкінази, які беруть участь у процесах росту пухлин, неоангіогенезі та метастатичному прогресуванні пухлини. Сунітініб було визначено як інгібітор рецепторів тромбоцитарних факторів росту (PDGFRa та PDGFRb), рецепторів фактора росту ендотелію судин (VEGFR1, VEGFR2 та VEGFR3), рецепторів фактора стовбурових клітин (KIT), Fms-подібної тирозинкінази-3 (FLT3), рецепторів фактора колонієутворення (CSF-1R), а також рецепторів гліального нейротрофічного фактора (RET). Первинний метаболіт у біохімічних та клітинних аналізах проявляє активність, аналогічну активності сунітінібу.

Дослідження клінічної ефективності та безпеки сунітінібу проводили під час лікування пацієнтів зі стромальними пухлинами травного тракту, стійкими до дії іматинібу (тобто пацієнтів, у яких відбулось прогресування захворювання під час або після лікування іматинібом), або з непереносимістю іматинібу (тобто пацієнтів, у яких під час лікування іматинібом розвинулась виражена токсичність, що перешкоджала подальшому лікуванню), під час лікування пацієнтів з метастатичними нирковоклітинними карциномами та під час лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, що не підлягають резекції.

Ефективність для пацієнтів зі стромальними пухлинами травного тракту оцінюється за часом до прогресування пухлини та за збільшенням виживаності для пацієнтів з метастатичними нирковоклітинними карциномами – за показниками виживаності без прогресування (для пацієнтів, які раніше не отримували лікування) та частоти об'єктивної відповіді (для пацієнтів з пухлинами, стійкими до дії цитокінів), а для пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози – за показником виживаності без прогресування.

*Стромальні пухлини травного тракту (СПТТ).*

Загалом у ході клінічного дослідження було продемонстровано статистично та клінічно значуще покращення щодо ТТР, первинної кінцевої точки при застосуванні сунітінібу та підтримуючої терапії порівняно із застосуванням плацебо та підтримуючої терапії.

Рак нирки.

*Форма метастатичного раку нирки, яку попередньо не лікували.*

На час проведення остаточного аналізу спостерігалась статистично значуща перевага застосування сунітінібу порівняно з альфа-інтерфероном щодо кінцевої точки PFS (показника виживання без прогресування хвороби).

#### *Цитокінрефрактерна форма метастатичного раку нирки.*

Клінічне випробування фази 2 препарату Сунітініб проводили за участю пацієнтів, нечутливих до попередньо проведеної терапії цитокінами з інтерлейкіном-2 та інтерфероном- $\alpha$ . Пацієнти приймали перорально початкову дозу сунітінібу 50 мг протягом чотирьох тижнів підряд, потім два тижні перерви для досягнення повного циклу 6 тижнів (режим за схемою лікування «4/2»). У ході цього клінічного випробування ступінь об'єктивної відповіді дорівнював 36,5 %, а час до прогресування захворювання (ТТР) становив 37,7 тижня.

Під час іншого дослідження з оцінки ефективності і безпеки препарату Сунітініб у пацієнтів з метастатичним раком нирки, які були нечутливі до основної терапії цитокінами, та у пацієнтів, які приймали принаймні 50 мг сунітінібу відповідно за схемою лікування «4/2», протягом дослідження ORR становило 35,8 %. Середні показники DR (тривалість) і OS досягнуті не були.

#### *Нейроендокринні пухлини підшлункової залози (НППЗ).*

Ключове дослідження при НППЗ було достроково припинено за рекомендацією Комітету незалежного контролю за лікарськими засобами, первинна кінцева точка базується на оцінці дослідників, обидва показники могли мати вплив на оцінку ефективності лікування.

#### Застосування дітям.

Досвід застосування сунітінібу дітям обмежений (див. «Спосіб застосування та дози»).

Був проведений аналіз популяційної фармакокінетики (ФК) та фармакокінетично-фармакодинамічний (ФК/ФД) аналіз, щоб екстраполювати ФК та ключові кінцеві точки безпеки та ефективності сунітінібу у дітей зі стромальною пухлиною травного тракту (вікова група 6–17 років). Ці аналізи проводилися на підставі даних щодо дорослих зі стромальною пухлиною травного тракту або солідними пухлинами та дітей із солідними пухлинами. На підставі аналізу моделі було встановлено, що вік та розмір тіла не впливають негативно на безпеку та ефективність препарату. Співвідношення користь/ризик при застосуванні сунітінібу не залежало від віку або розміру тіла, а переважно залежало від концентрації препарату в плазмі крові.

Виходячи з результатів моделювання дослідження ФК, безпеки та ефективності, можна очікувати, що початкова доза близько 25 мг/м<sup>2</sup>/добу за схемою 4/2 у дітей зі стромальною пухлиною травного тракту (віком 6–11 і 12–17 років) буде забезпечувати концентрацію лікарського препарату 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.

#### *Фармакокінетика.*

##### *Абсорбція*

Максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) після застосування препарату звичайно досягається через 6–12 годин ( $T_{max}$ ) після перорального застосування. Їжа на біодоступність сунітінібу не впливає.

##### *Розподіл*

Сунітініб та його основний активний метаболіт *in vitro* зв'язуються з білками плазми крові людини на 95 % та 90 % відповідно. Вираженої залежності між відсотком зв'язування та концентрацією не виявлено. Очікуваний об'єм розподілу ( $V_d$ ) для сунітінібу був значним (2230 л), що свідчить про розподіл препарату у тканинах.

##### *Метаболізм*

Сунітініб метаболізується головним чином СYP3A4, ферментом цитохрому P450, який утворює його основний активний метаболіт, що потім метаболізується СYP3A4. На основний активний метаболіт припадає 23 % – 37 % усієї активності препарату. Розраховані в умовах *in vitro* значення  $K_i$  для всіх тестованих ізоформ СYP – цитохрому P-450 (СYP1A2, СYP2A6, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP2E1, СYP3A4/5, СYP4A9/11) демонструють, що сунітініб і його первинний активний метаболіт не виявляють будь-яких клінічно значущих міжлікарських взаємодій із препаратами, що можуть метаболізуватися цими ензимами.

### *Елімінація*

Екскреція відбувається в основному з калом (61 %). Нирками виводиться 16 % препарату і метаболітів від введеної дози. Під час дослідів із застосуванням радіоактивних маркерів сунітініб та його основний активний метаболіт виявляються в плазмі, сечі і калі у 91,5 %, 86,4 % і 73 % відповідно при введенні препарату. Другорядні метаболіти були виявлені в сечі і фекаліях, але не були виявлені в плазмі. Загальний кліренс при пероральному прийомі (CL/F) становив 34–62 л/год. У здорових добровольців після одноразового перорального прийому препарату період напіввиведення сунітінібу та його основного активного метаболіту становив приблизно 40–60 годин та 80–110 годин відповідно.

### *Фармакокінетика у плазмі.*

Після перорального застосування однієї дози препарату період напіввиведення сунітінібу та його основного активного метаболіту становить приблизно 40–60 год. і 80–110 годин відповідно. У проміжку доз від 25 до 100 мг площа під фармакокінетичною кривою «концентрація – час» і  $C_{\max}$  збільшуються пропорційно дозі препарату. При багаторазовому щоденному застосуванні відбувається накопичення сунітінібу зі зростанням концентрацій сунітінібу в 3–4 рази, а його активного метаболіту – в 7–10 разів. Рівноважні концентрації сунітінібу та його основного активного метаболіту досягаються протягом 10–14 днів. При повторному щоденному введенні або повторних циклах у досліджуваних дозах не спостерігалось істотних змін у фармакокінетиці сунітінібу та його основного активного метаболіту. У всіх досліджуваних пацієнтів із солідними пухлинами та у здорових добровольців спостерігалася подібна фармакокінетика.

*Маса тіла, загальний стан.* Відповідно до результатів фармакокінетичного популяційного аналізу демографічних даних, немає необхідності в корекції дози препарату залежно від маси тіла або оцінки за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG).

*Стать.* Існуючі дані свідчать про те, що очікуваний загальний кліренс (CL/F) сунітінібу у жінок приблизно на 30 % нижчий, ніж у чоловіків, але потреби у корекції дози немає.

*Діти.* Досвід застосування сунітінібу дітям обмежений (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Діти»). На підставі заключних результатів моделювання дослідження ФК, враховуючи ефекти всіх незалежних змінних, можна очікувати, що доза сунітінібу 25 мг/м<sup>2</sup>/добу в дітей (віком 6–11 і 12–17 років) зі стромальною пухлиною травного тракту буде забезпечувати концентрацію лікарського препарату 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.

### Дослідження у спеціальних групах

#### *Печінкова недостатність*

Сунітініб та його основний активний метаболіт здебільшого метаболізуються в печінці. Системна експозиція після введення однієї дози препарату Сунітініб однакова у пацієнтів з легким (клас А за Чайлдом–П'ю) та помірним (клас В за Чайлдом–П'ю) ступенем недостатності функції печінки порівняно зі здоровими добровольцями. Застосування препарату Сунітініб не вивчено у пацієнтів з тяжким ступенем (клас С за Чайлдом–П'ю) недостатності функції печінки.

#### *Ниркова недостатність*

Застосування препарату Сунітініб не вивчено у пацієнтів з нирковою недостатністю, у яких рівень креатиніну плазми вдвічі перевищував показники норми. Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що фармакокінетика препарату Сунітініб не змінюється при кліренсі креатиніну у межах 42–347 мл/хв.

#### *Електрофізіологічні показники серцевої діяльності*

Пролонгація QT-інтервалу була вивчена у пацієнтів віком 20–87 років із задовоною формою раку. При терапевтичних концентраціях препарату у плазмі максимальна зміна QTcF від вихідного рівня становила 9,6 мс. При концентраціях плазми, що вдвічі перевищують терапевтичні, максимальна зміна QTcF від вихідного рівня становила 15,4 мс. Моксифлоксацин, який застосовувався для контролю у дозі 400 мг, показав зміну QTcF від

вихідного рівня 5,6 мс. У жодному випадку зміни QT-інтервалу не перевищували ступінь 2. Не виявлено випадків серцевої аритмії.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

*Стромальні пухлини травного тракту (СПТТ).*

Сунітініб показаний для лікування неоперабельних і/або метастатичних злоякісних стромальних пухлин травного тракту в дорослих після неефективного лікування іматинібом внаслідок резистентності або непереносимості.

*Метастатичний нирковоклітинний рак (МНКР).*

Сунітініб показаний для лікування розповсюдженої/метастатичної форми нирковоклітинної карциноми у дорослих.

*Нейроендокринні пухлини підшлункової залози (НППЗ).*

Сунітініб показаний для лікування неоперабельних або метастатичних, добре диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози з прогресуванням захворювання в дорослих.

Досвід застосування Сунітінібу як препарату лікування першої лінії обмежений (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

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

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

*Лікарські препарати, що можуть підвищувати концентрацію сунітінібу в плазмі крові.*

У здорових добровольців одночасне введення разової дози сунітінібу та потужного інгібітору СYP3A4 кетоконазолу призводило до підвищення комбінованих (для сунітінібу та основного метаболіту)  $C_{max}$  та  $AUC_{0-\infty}$  на 49 % та 51 % відповідно.

Одночасне застосування сунітінібу та потужних інгібіторів СYP3A4 (наприклад, ритонавіру, ітраконазолу, еритроміцину, кларитроміцину, грейпфрутового соку) може підвищити концентрацію сунітінібу.

Таким чином, слід уникати комбінування препарату з інгібіторами СYP3A4 або розглянути можливість призначення альтернативних супутніх препаратів, які не здійснюють або майже не здійснюють пригнічувального впливу на СYP3A4. Якщо це неможливо, дозу препарату Сунітініб можна знизити (до мінімального рівня 37,5 мг на добу при лікуванні стромальних пухлин травного тракту та метастатичних нирковоклітинних карцином або до 25 мг на добу при лікуванні нейроендокринних пухлин підшлункової залози) за умови ретельного моніторингу переносимості препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Лікарські препарати, що можуть знижувати концентрацію сунітінібу в плазмі крові.*

У здорових добровольців одночасне введення разової дози сунітінібу та потужного індуктора СYP3A4 рифампіцину призводило до зниження комбінованих (для сунітінібу та основного метаболіту)  $C_{max}$  та  $AUC_{0-\infty}$  на 23 % та 46 % відповідно.

Застосування сунітінібу одночасно з потужними індукторами СYP3A4 (наприклад, дексаметазоном, фенітоїном, карбамазепіном, рифампіцином, фенобарбіталом або фітопрепаратами, до складу яких входить звіробій звичайний, *Nuregicum perforatum*) може знизити концентрацію сунітінібу. Таким чином, слід уникати комбінування препарату з індукторами СYP3A4 або розглянути можливість призначення альтернативних супутніх препаратів, які не здійснюють або майже не здійснюють стимулюючого впливу на СYP3A4. Якщо це неможливо, то може бути необхідним поступове підвищення дози препарату Сунітініб з кроком по 12,5 мг (до максимальної дози 87,5 мг на добу при лікуванні стромальних пухлин травного тракту та метастатичних нирковоклітинних карцином або 62,5 мг на добу при лікуванні нейроендокринних пухлин підшлункової залози) за умови ретельного моніторингу переносимості препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### **Особливості застосування.**

*Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини.*

Пацієнтів необхідно попередити, що може спостерігатися депігментація волосся або шкіри. Інші дерматологічні ефекти можуть включати сухість, потовщення шкіри або утворення на ній тріщин, пухирі або в поодиноких випадках висипання на долонях і підшвах.

*Крововиливи (кровотечі).*

Пацієнти, які паралельно отримують лікування антикоагулянтами (наприклад варфарином, аценокумаролом), повинні періодично проходити контрольне обстеження, що включає проведення загального аналізу крові (оцінку рівня тромбоцитів), визначення рівнів факторів згортання крові (протромбіновий час/МНВ) та об'єктивне обстеження.

*Шлунково-кишкові розлади.*

Необхідна підтримуюча терапія при побічних реакціях з боку травного тракту. Вона може включати застосування лікарських засобів із протиблювотною, антидіарейною або антацидною дією.

*Артеріальна гіпертензія.*

Слід проводити скринінгове обстеження пацієнтів для виявлення артеріальної гіпертензії та за необхідності контролювати їх стан. Пацієнтам з тяжкою гіпертензією, що не піддається медикаментозному лікуванню, рекомендовано тимчасово призупинити прийом препарату. Після досягнення адекватного контролю за артеріальною гіпертензією лікування можна продовжити.

*Гематологічні побічні реакції.*

На початку кожного циклу лікування препаратом Сунітініб пацієнтам варто проводити розгорнуте дослідження крові.

*Серцево-судинні реакції.*

Пацієнти з наявними кардіологічними факторами ризику та/або з ішемічною хворобою серця в анамнезі потребують ретельного нагляду для виявлення клінічних ознак та симптомів застійної серцевої недостатності.

Лікарям рекомендовано співвідносити ці ризики та потенційну користь від застосування сунітінібу. Також слід розглянути можливість проведення вихідної оцінки та періодичних поточних оцінок фракції викиду лівого шлуночка протягом лікування сунітінібом. У пацієнтів без кардіологічних факторів ризику слід розглянути можливість оцінки фракції викиду на вихідному рівні.

За наявності клінічних проявів застійної серцевої недостатності рекомендовано припинити лікування сунітінібом. При зниженні фракції викиду на 20-50 % від вихідного рівня за відсутності клінічних ознак застійної серцевої недостатності слід призупинити лікування сунітінібом та/або знизити його дозу.

*Тромботична мікроангіопатія (ТМА).*

Під час клінічних досліджень і постреєстраційного застосування сунітінібу як монотерапії та в комбінації з бевацизумабом повідомлялося про тромботичну мікроангіопатію, у тому числі про тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру (ТТП) і гемолітично-уремічний синдром (ГУС), що іноді призводять до ниркової недостатності або летального наслідку. Можливість виникнення тромботичної мікроангіопатії слід розглядати у випадку гемолітичної анемії, тромбоцитопенії, втоми, мінливих неврологічних проявів, порушення функції нирок і лихоманки. Для пацієнтів із тромботичною мікроангіопатією слід припинити терапію сунітінібом і призначити необхідне лікування. Після припинення лікування спостерігалось купірування симптомів тромботичної мікроангіопатії (див. розділ «Побічні реакції»).

*Подовження інтервалу QT.*

Подовження інтервалу QTc може призводити до підвищеного ризику шлуночкових аритмій, у тому числі шлуночкової тахікардії типу пірует. Сунітініб слід з обережністю призначати пацієнтам, в анамнезі яких є випадки подовження інтервалу QT, пацієнтам, які приймають антиаритмічні препарати, або лікарські засоби, що можуть подовжувати інтервал QT, а також

пацієнтам, у яких вже наявні захворювання серця, брадикардія або порушення електролітного балансу. Слід обмежувати одночасне застосування сунітінібу та потужних інгібіторів СYP3A4 через можливе підвищення концентрації сунітінібу у плазмі крові.

#### *Розлади з боку щитовидної залози.*

Кожному пацієнтові рекомендується проводити початкову оцінку показників функції щитовидної залози. Пацієнти з супутньою гіпо- або гіперфункцією щитовидної залози повинні перед курсом терапії отримувати лікування згідно з відповідними стандартами. Під час лікування сунітінібом кожні три місяці необхідно паралельно контролювати функцію щитовидної залози. Крім цього, цих пацієнтів потрібно ретельно оглядати стосовно виникнення ознак або симптомів порушення щитовидної залози. У пацієнтів з ознаками і/або симптомами супутнього порушення щитовидної залози необхідно проводити лабораторні обстеження для оцінки функції цієї залози згідно з клінічними показаннями. Пацієнтів з прогресуванням порушення функції щитовидної залози потрібно лікувати згідно з відповідними стандартами надання медичної допомоги.

#### *Панкреатит.*

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.

#### *Гепатотоксичність.*

Слід контролювати результати функціональних тестів печінки (рівні аланінтрансамінази (АЛТ), аспартаттрансамінази (АСТ) та білірубіну) до початку лікування, під час кожного циклу лікування та за клінічними показниками. За наявності ознак або симптомів печінкової недостатності слід відмінити сунітініб та розпочати відповідне підтримуюче лікування.

#### *Ниркова функція.*

Фактори ризику, пов'язані з нирковою недостатністю у пацієнтів, які отримують сунітініб, включають літній вік, цукровий діабет, серцеву недостатність, артеріальну гіпертензію, сепсис, зневоднення та рабдоміоліз. Безпека довготривалого лікування сунітінібом пацієнтів з помірною та тяжкою протеїнурією систематично не досліджувалась. Рекомендується робити базовий аналіз сечі та перевіряти пацієнтів щодо виникнення чи погіршення протеїнурії. Слід відмінити сунітініб пацієнтам з нефротичним синдромом.

#### *Нориці (фістули).*

При формуванні фістул лікування сунітінібом слід припинити. Доступна обмежена інформація щодо продовження застосування сунітінібу пацієнтам з фістулами.

#### *Порушення загоєння ран.*

Випадки порушення загоєння ран були зареєстровані під час терапії сунітінібом. Рекомендується тимчасова відміна сунітінібу пацієнтам, у яких плануються значні хірургічні втручання. Рішення щодо поновлення терапії сунітінібом після серйозних хірургічних втручань повинно базуватись на клінічній оцінці відновлення після операції.

#### *Остеонекроз щелепи (ОНЩ).*

Випадки ОНЩ зареєстровано у пацієнтів, які отримували Сунітініб. Більшість випадків захворювання були у пацієнтів, які отримували попереднє або супутнє лікування внутрішньовенними бісфосфонатами, для яких ОНЩ є визначеним ризиком. Інвазивні стоматологічні процедури також є фактором ризику. До початку лікування препаратом Сунітініб необхідно провести стоматологічні обстеження і відповідну превентивну терапію. Пацієнтам, які раніше отримували або отримують внутрішньовенні бісфосфонати, слід уникати проведення інвазивних стоматологічних процедур, якщо це можливо.

#### *Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.*

Якщо у результаті підвищеної чутливості виникає ангіоневротичний набряк, лікування сунітінібом потрібно перервати і надати пацієнту стандартну медичну допомогу.

#### *Порушення нервової системи.*

#### *Судомні напади.*

Пацієнти, які мають епілептичні напади і симптоми/ознаки, 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, також рекомендується тимчасове припинення застосування препарату Сунітініб. Після купірування нападу, за рішенням лікаря, лікування сунітінібом можна поновити.

#### *Синдром розпаду пухлини (СРП).*

У пацієнтів, які отримували сунітініб під час клінічних досліджень, спостерігалися рідкісні випадки СРП, деякі зі смертельним наслідком; також про подібні випадки повідомляли під час постмаркетингового застосування препарату. До факторів ризику СРП належать велика пухлинна маса, раніше існуюча ниркова недостатність, олігурія, дегідратація, гіпотонія та кисла реакція сечі. Такі пацієнти потребують ретельного нагляду та лікування за клінічними показниками. Слід також розглянути можливість проведення профілактичної регідратації.

#### *Інфекції.*

Повідомляли про випадки серйозних інфекцій на тлі нейтропенії або без неї. Деякі випадки інфекцій були летальними. Інфекції, що найчастіше виникали під час лікування сунітінібом, – це інфекції, що зазвичай спостерігаються у пацієнтів зі злоякісними пухлинами, тобто, інфекції дихальної системи, сечовивідних шляхів, інфекції шкіри та сепсис.

Повідомлялося про рідкісні випадки некротичного фасциїту, у тому числі очеревини, які в окремих випадках призводили до летального наслідку. Пацієнтам, у яких виник некротичний фасциїт, необхідно припинити терапію сунітінібом і негайно почати відповідне лікування.

#### *Гіпоглікемія.*

Під час лікування сунітінібом повідомлялося про зниження рівня глюкози в сироватці крові, що в деяких випадках супроводжувалося клінічними симптомами та потребувало госпіталізації внаслідок втрати свідомості. У випадку симптоматичної гіпоглікемії лікування сунітінібом слід тимчасово припинити. У пацієнтів із цукровим діабетом слід регулярно перевіряти рівні глюкози в сироватці крові, щоб оцінити, чи є потреба в корекції дози протидіабетичного лікарського засобу з метою мінімізації ризику гіпоглікемії.

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

##### *Контрацепція у жінок і чоловіків.*

Жінкам репродуктивного віку варто рекомендувати застосовувати ефективні засоби контрацепції для запобігання вагітності протягом періоду прийому препарату Сунітініб.

*Вагітність.* Дослідження застосування сунітінібу за участю вагітних жінок відсутні. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність, у тому числі аномалії розвитку плода. Сунітініб не слід застосовувати вагітним жінкам або жінкам, які не користуються ефективними засобами контрацепції, за винятком випадків, коли потенційна користь більша за потенційний ризик для плода. Якщо Сунітініб застосовують під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніє під час прийому препарату Сунітініб, пацієнтку слід проінформувати про потенційний ризик дії препарату на плід.

*Період годування груддю.* Невідомо, чи екскретується сунітініб або його основний активний метаболіт у грудне молоко людини. Оскільки діючі речовини зазвичай виділяються в грудне молоко людини, існує потенційний ризик виникнення серйозних побічних реакцій у немовлят, тому жінкам не слід годувати груддю протягом періоду прийому препарату Сунітініб.

*Вплив на репродуктивну функцію.* Згідно з результатами доклінічних досліджень, лікування сунітінібом може спричинити порушення репродуктивної функції чоловіків та жінок.

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

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

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Лікування препаратом Сунітініб повинен розпочинати лікар, який має досвід застосування протипухлинних препаратів.

#### Дозування

Рекомендована доза Сунітінібу для лікування стромальних пухлин травного тракту та метастатичних нирковоклітинних карцином становить 50 мг перорально один раз на день протягом 4 тижнів з подальшим періодом відпочинку тривалістю 2 тижні (схема 4/2), що загалом складає один цикл лікування тривалістю 6 тижнів.

Для лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози рекомендована доза Сунітінібу становить 37,5 мг перорально один раз на день. До курсу лікування не входять заплановані періоди відпочинку.

#### Корекція дози

##### *Безпека та переносимість*

Під час лікування стромальних пухлин травного тракту та метастатичних нирковоклітинних карцином можлива корекція дози з кроком по 12,5 мг препарату, виходячи з індивідуальних показників безпеки та переносимості. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг або бути меншою за 25 мг.

Під час лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози можлива корекція дози з кроком по 12,5 мг препарату, виходячи з індивідуальних показників безпеки та переносимості. Максимальна доза, яку використовували у ході дослідження лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози, становила 50 мг на день.

Виходячи з індивідуальних показників безпеки та переносимості, може виникати необхідність перерви у лікуванні.

##### *Інгібітори/індуктори CYP3A4*

Слід уникати одночасного призначення сунітінібу з потужними індукторами CYP3A4, такими як рифампіцин. Якщо це неможливо, то може бути потрібне поступове підвищення дози сунітінібу з кроком по 12,5 мг (до максимальної дози 87,5 мг на добу при лікуванні стромальних пухлин травного тракту та метастатичних нирковоклітинних карцином або 62,5 мг на добу при лікуванні нейроендокринних пухлин підшлункової залози) за умови ретельного моніторингу переносимості препарату.

Слід уникати одночасного призначення сунітінібу з потужними інгібіторами CYP3A4, такими як кетоконазол. Якщо це неможливо, дозу сунітінібу можна знизити (до мінімального рівня 37,5 мг на добу при лікуванні стромальних пухлин травного тракту та метастатичних нирковоклітинних карцином або до 25 мг на добу при лікуванні нейроендокринних пухлин підшлункової залози) за умови ретельного моніторингу переносимості препарату.

Слід розглянути можливість призначення іншого супутнього препарату, що не впливає на CYP3A4 або має мінімальну здатність пригнічувати або стимулювати активність цього ферменту.

#### Особливі групи пацієнтів

##### *Діти*

Вивчення безпеки та ефективності застосування препарату Сунітініб пацієнтам віком до 18 років не проводилось. На сьогодні існують обмежені дані, викладені в розділах «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика», проте жодних рекомендацій щодо застосування дати не можна.

##### *Застосування пацієнтами літнього віку*

Вік приблизно однієї третини пацієнтів, які отримували сунітініб у ході клінічних досліджень, був 65 років або більше. Не було виявлено істотних розбіжностей у безпеці або ефективності між молодшими та старшими пацієнтами.

##### *Пацієнти з порушенням функцій печінки*

Немає потреби у корекції початкової дози препарату для застосування пацієнтам з недостатністю функції печінки від легкого до помірного ступеню тяжкості (клас А та В за класифікацією Чайлда–П'ю). Застосування сунітінібу не було вивчене у пацієнтів з тяжкою



печінковою недостатністю (клас С за Чайлдом–П'ю), тому застосування препарату пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю не може бути рекомендовано.

#### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

У випадку призначення препарату Сунітініб для лікування пацієнтів з порушеннями функцій нирок (від легкого до тяжкого ступеня) або пацієнтів з термінальним захворюванням нирок, які перебувають на гемодіалізі, немає потреби у корекції початкової дози препарату. Коригування подальших доз слід проводити, виходячи з індивідуальних показників безпеки та переносимості.

#### Спосіб застосування

Сунітініб призначений для перорального застосування. Препарат можна приймати як з їжею, так і без їжі.

Якщо дозу препарату було пропущено, пацієнтові не слід приймати додаткову дозу. Пацієнт повинен прийняти звичайну призначену йому дозу наступного дня.

#### *Діти.*

Вивчення безпеки та ефективності застосування сунітінібу пацієнтами віком до 18 років не проводилось. На сьогодні існують обмежені дані, які викладені в розділах «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика», проте жодних рекомендацій щодо застосування дати не можна.

#### ***Передозування.***

Немає специфічного антидоту, що застосовується при передозуванні препаратом Сунітініб. Лікування передозування симптоматичне, повинно ґрунтуватися на загальних підтримуючих заходах. Неабсорбований препарат можна видалити шляхом блювання і промивання шлунка. Повідомлялося про випадки передозування; деякі випадки характеризувалися побічними реакціями, що відповідали профілю безпеки сунітінібу.

#### ***Побічні реакції.***

Найбільш важливі серйозні побічні реакції (у тому числі з летальними наслідками), 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 нирково-клітинним 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 з 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. Ці побічні реакції належали до поєднаної серії даних, яка складалася із 7115 пацієнтів. Перелік побудовано за класами та системами органів, частотою та ступенем тяжкості (згідно з критеріями NCI-CTCAE). Перелік також включає побічні реакції, які спостерігалися в рамках клінічних досліджень у післяреєстраційному періоді. 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, виходячи з наявної інформації).

Побічні реакції, зареєстровані у ході клінічних досліджень.

*Інфекції та інвазії:* часто: вірусні інфекції (назофарингіт та герпес ротової порожнини), респіраторні інфекційні захворювання\* (bronхіт, інфекція нижніх дихальних шляхів, пневмонія та інфекція дихальних шляхів), абсцеси\* (абсцес кінцівки, анальний абсцес, абсцес ясен, абсцес печінки, абсцес підшлункової залози, абсцес промежини, периректальний абсцес, ректальний абсцес, підшкірний абсцес та абсцес зуба), грибкові інфекції (кандидоз стравоходу та кандидоз ротової порожнини), інфекції сечовидільних шляхів, інфекції шкіри (флегмона та інфекції шкіри), сепсис\* (сепсис та септичний шок); нечасто: некротичний фасциїт\*, бактеріальні інфекції (абсцес черевної порожнини, абдомінальний сепсис, дивертикуліт та остеомієліт).

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* дуже часто: нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія; часто: лімфопенія; нечасто: панцитопенія; рідко: тромботична мікроангіопатія\* (тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітико-уремічний синдром).

*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, анорексія; 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 (дисгевзія, агезія та порушення сприйняття смаку), головний біль; часто: периферична невропатія, парестезія, гіпестезія, гіперестезія; нечасто: внутрішньочерепний крововилив\*, інсульт\*, транзиторна ішемічна атака; рідко: синдром оборотної задньої енцефалопатії\*.

*З боку органів зору:* часто: періорбітальний набряк, набряк повік, посилена сльозотеча.

*З боку серця:* часто: ішемія міокарда\* (гострий коронарний синдром, стенокардія, нестабільна стенокардія, оклюзія коронарної артерії), зменшення/відхилення від норми фракції викиду; нечасто: застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда\* (гострий інфаркт міокарда, безсимптомний інфаркт міокарда), 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 дихальної 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 (а також у горлі та гортані), закладеність носа, сухість слизової носа; нечасто: легенева кровотеча\*, дихальна недостатність\*.

*З боку травного тракту:* дуже часто: стоматит (та афтозний стоматит), біль у животі (у верхніх та нижніх відділах), блювання, діарея; диспепсія, нудота, запор; часто: гастроєзофагеальна 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\*, панкреатит, анальна нориця.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* нечасто: печінкова недостатність\*, холецистит (та акалькульозний холецистит)\*, порушення функції печінки; рідко: гепатит.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* дуже часто: зміна кольору шкіри та порушення пігментації, жовтушність шкіри, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, висипання (псоріазоподібний дерматит, ексфолюативний висип, висип, еритематозний висип, фолікулярний висип, генералізований висип, макулярний висип, макулопапульозний висип, папульозний висип та висип зі свербіжем), зміна кольору волосся, сухість шкіри; часто: лущення шкіри, шкірні реакції (та розлади з боку шкіри), екзема, пухирі, еритема, алопеція, акне, свербіж, гіперпігментація шкіри, ураження шкіри, гіперкератоз, дерматит, ураження нігтів (та зміна

кольору); рідко: мультиформна еритема\*, синдром Стівенса–Джонсона\*, гангренозна піодермія, токсичний епідермальний некроліз\*.

*З боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин:* дуже часто: біль у кінцівках, артралгія, біль у спині; часто: кістково-м'язовий біль, м'язові спазми, міалгія, слабкість у м'язах; нечасто: остеонекроз щелепи, нориця\*; рідко: рабдоміоліз\*, міопатія.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* часто: ниркова недостатність\*, гостра ниркова недостатність\*, хроматурія, протеїнурія; нечасто: кровотеча із сечовивідних шляхів; рідко: нефротичний синдром.

*Загальні розлади та розлади у місці введення препарату:* дуже часто: запалення слизової оболонки, підвищена втомлюваність (та загальна слабкість), набряк (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, зниження (та підвищення) рівня амілази, 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.

### Опис окремих побічних реакцій

*Інфекції та інвазії.* Були отримані повідомлення про випадки серйозних інфекцій (на тлі нейтропенії та без неї), у тому числі з летальними наслідками. Повідомляли про випадки некротичного фасційту, у тому числі очеревини, які в окремих випадках призводили до летального наслідку.

*Розлади системи крові та лімфатичної системи.* Повідомлялося про випадки тромботичної мікроангіопатії, у деяких випадках із летальними наслідками (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомляли про зниження абсолютної кількості нейтрофілів III і IV ступеня тяжкості. Також повідомляли про зниження вмісту тромбоцитів III і IV ступенів тяжкості. Вищеописані небажані події не є частими, звичайно вони були оборотні і не потребували припинення лікування. Жодна із цих подій не була летальною, про рідкі летальні гематологічні події, включаючи кровотечі, пов'язані з тромбоцитопенією та нейтропенією, повідомлялось під час постмаркетингового досвіду. Під час лікування сунітінібом спостерігали виникнення анемії як на ранньому, так і на пізньому етапі лікування. Повідомляли про випадки анемії III та IV ступенів тяжкості. Пацієнтам, які отримують сунітініб, слід проводити загальний аналіз крові на початку кожного циклу лікування.

*Розлади імунної системи.* Повідомляли про реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк.

*Розлади нервової системи.* Була отримана невелика кількість повідомлень про виникнення в пацієнтів судомних нападів із наявними рентгенологічними ознаками синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії (СЗЗЛ), у тому числі з летальними наслідками. Під час клінічних досліджень сунітінібу повідомлялося про дисгевзію (порушення смаку) (див. розділ «Особливості застосування»).

*Розлади метаболізму та травлення.* У пацієнтів із нейроендокринними пухлинами підшлункової залози спостерігалася 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 з боку печінки та жовчовивідних шляхів.* Повідомляли про випадки порушення функції печінки, які можуть включати відхилення показників функціональних проб печінки, гепатит або печінкову недостатність.

*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 з ознаками або 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 Сунітініб, були описані випадки розвитку остеонекрозу щелепи, більшість з яких спостерігалися у пацієнтів із встановленими факторами ризику розвитку остеонекрозу щелепи (зокрема вплив внутрішньовенних бісфосфонатів та/або наявність в анамнезі захворювань зубів, що потребували інвазивного стоматологічного втручання) (див. розділ «Особливості застосування»).

#### 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 застосували антрацикліни або отримували опромінення ділянки серця, найбільш поширеними побічними реакціями були токсичність з боку шлунково-кишкового тракту, нейтропенія, підвищена втомлюваність та підвищення рівня АЛТ.

Виходячи з аналізу популяційної фармакокінетики (ФК) та фармакокінетично-фармакодинамічного (ФК/ФД) аналізу, 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 препарату 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 дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення «ризик/користь» для лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у сфері охорони здоров'я просять звітувати про будь-які підозрювані небажані реакції згідно з місцевими національними вимогами.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище + 25 °С.

**Категорія відпуску.** За рецептом.