

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВІСУТІН
(VISUTIN)

Склад:

діюча речовина: sunitinib;

1 капсула містить сунітінібу малату, еквівалентно сунітінібу 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію кроскармелоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 12,5 мг: тверда желатинова капсула розміром № 4 з корпусом та кришечкою помаранчевого кольору, з нанесеним білим кольором написом «SNB» та написом «12,5» на корпусі, капсула містить порошок помаранчевого кольору;

капсули по 25 мг: тверда желатинова капсула розміром № 3 з корпусом помаранчевого кольору та кришечкою карамельного (світло-коричневого) кольору, з нанесеним білим кольором написом «SNB» та написом «25» на корпусі, капсула містить порошок помаранчевого кольору;

капсули по 37,5 мг: тверда желатинова капсула розміром № 2 з корпусом та кришечкою жовтого кольору, з нанесеним чорним кольором написом «SNB» та написом «37,5» на корпусі, капсула містить порошок помаранчевого кольору;

капсули по 50 мг: тверда желатинова капсула розміром № 1 (подовжена) з корпусом та кришечкою карамельного (світло-коричневого) кольору, з нанесеним чорним кольором написом «SNB» та написом «50» на корпусі, капсула містить порошок помаранчевого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази. Код ATX L01X E04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Сунітініб – це невелика молекула, яка інгібує множинні рецепторні тирозинкінази (РТК), з яких деякі 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 α і PDGFR β), 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 порівняно зі сунітінібом у біохімічних і клітинних аналізах. Сунітініб інгібував фосфорилування багатьох РТК (PDGFR β , 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 β - і VEGFR2-залежний ангиогенез пухлини *in vivo*.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика сунітінібу та малату сунітінібу була оцінена у 135 здорових добровольців та у 266 пацієнтів зі солідними пухлинами.

Максимальна концентрація сунітінібу в плазмі крові ($C_{\max}$) у цілому спостерігається протягом 6–12 годин (час до досягнення $C_{\max}$ [$T_{\max}$]) після перорального застосування. Харчування не впливає на біодоступність сунітінібу. Сунітініб можна приймати незалежно від вживання 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 площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) і $C_{\max}$ збільшуються пропорційно дозі (від 0,5 до 2 разів більші, ніж відповідні показники у разі застосування затвердженої рекомендованої добової дози 50 мг).

Сунітініб метаболізується насамперед ферментом цитохрому P₄₅₀ CYP3A4 з отриманням первинного активного метаболіту, який потім метаболізується CYP3A4. Первинний активний метаболіт становить від 23 % до 37 % від загальної експозиції. Виведення здійснюється насамперед з фекаліями. У мас-балансовому дослідженні в людини [¹⁴C]сунітінібу 61 % введеної дози виведено із фекаліями, а 16 % – нирками. Сунітініб та його первинний активний метаболіт були основними сполуками, пов'язаними з лікарськими засобами, виявленими у 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 зазвичай не в плазмі крові. Загальний пероральний кліренс (C/F) коливався від 34 до 62 л/годину, а міжіндивідуальні коливання становили 40 %. Після прийому одноразової пероральної дози у здорових добровольців кінцевий період напіввиведення сунітінібу та його первинного активного метаболіту становив приблизно 40-60 годин та 80-110 годин відповідно. При повторному щоденному прийомі сунітінібу спостерігалось 3-4 -кратне накопичення, тоді як накопичення основного метаболіту – 7–10-кратне. Рівноважні концентрації сунітінібу та його первинного активного метаболіту досягаються протягом 10-14 днів. Станом на 14-й день комбінована концентрація в плазмі крові сунітінібу та його активного метаболіту коливалася від 62,9 до 101 нг/мл. Жодних суттєвих змін у фармакокінетиці сунітінібу або первинного активного метаболіту не спостерігалось при повторному щоденному прийомі або при повторних циклах у схемах дозування. Фармакокінетика була схожою у здорових добровольців та у популяцій пацієнтів із солідними пухлинами, які брали участь у дослідженні, у тому числі пацієнтів із гастроінтестинальною стромальною пухлиною (ГСП) і нирковоклітинною карциномою (НKK).

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 сунітінібу або первинного активного метаболіту.

Застосування дітям. Фармакокінетика сунітінібу не була оцінена у дітей.

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

Печінкова недостатність. Сунітініб та його первинний метаболіт переважно метаболізуються печінкою. Системні експозиції після застосування одноразової дози сунітінібу 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. Застосування сунітінібу хворим із тяжким (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) порушенням функції печінки не досліджувалось.

Електрофізіологія серця.

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

Клінічні дослідження.

Гастроінтестинальна стромальна пухлина (ГІСП).

Дослідження 1.

Дослідження 1 (NCT#00075218) являло собою міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження у 2 групах препарату сунітініб 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 сунітініб 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 сунітінібу, або плацебо перорально 1 раз на добу за графіком 4/2 до прогресування захворювання або вилучення з дослідження з іншої причини.

У сунітінібу 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 подвійного сліпого лікування)

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

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

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал; ГІСП – гастроінтестинальна стромальна пухлина; ВР – відношення ризиків; N – кількість пацієнтів; ОЧВ – об'єктивна частота відповіді.

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

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

^c Критерій хі-квадрат Пірсона.

Дослідження 2.

Дослідження 2 було відкритим багатоцентровим дослідженням однієї групи (група збільшення дози), проведеним за участю пацієнтів із ГІСП після прогресування при

прийомі або з непереносимістю іматинібу. Після ідентифікації рекомендованого режиму (50 мг 1 раз на добу за графіком 4/2) 55 пацієнтів у цьому дослідженні отримували сунітініб у дозі 50 мг за графіком лікування 4/2. ОЧВ спостерігалась у 5 з 55 пацієнтів (9,1 % ЧВ, 95 % ДІ: 3,0 %, 20,0 %).

Нирковоклітинна карцинома (НKK).

НKK без попереднього лікування.

Дослідження 3 (NCT#00083889) було багатоцентровим міжнародним рандомізованим дослідженням, у процесі якого порівнювали монотерапію сунітінібом із інтерфероном- α ІФН- α у пацієнтів із НKK без попереднього лікування. Мета полягала в тому, щоб порівняти ВБП у пацієнтів, які отримували сунітініб, і в пацієнтів, які отримували ІФН- α . Інші кінцеві точки включали ОЧВ, ЗВ та безпеку. 750 пацієнтів було рандомізовано (1:1) для отримання або 50 мг сунітінібу 1 раз на добу за графіком 4/2, або ІФН- α 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 сунітінібу над ІФН- α в кінцевій точці ВБП (див. таблицю 2). У попередньо визначених факторах стратифікації, таких як лактатдегідрогеназа (ЛДГ) ($>1,5$ ВМН (верхня межа норми) порівняно з $\leq 1,5$ ВМН), функціональний статус ECOG (0 або 1) та попередня нефректомія (так або ні), відношення ризиків показало перевагу сунітінібу над ІФН- α . ОЧВ була вищою у групі сунітініб (див. таблицю 2).

Таблиця 2

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

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

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

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

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

^c Критерій хі-квадрат Пірсона.

Рефрактерна до цитокіну НKK.

Застосування сунітінібу як монотерапії при рефрактерній до цитокіну НKK було досліджено у 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- α , інтерлейкін-2, ІФН- α плюс інтерлейкін-2; пацієнти, які одержували тільки ІФН- α , 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, а 63 пацієнти – в дослідження 5. Пацієнти отримували 50 мг сунітінібу за графіком 4/2.

Дані ОЧВ та ТВ у дослідженнях 4 та 5 наведено у 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 цитокінрефракторній НКК, отримані у дослідженнях 4 та 5.

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

* Дані не достовірні для визначення верхньої межі ДІ.

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

^a Оцінюється всліпу радіологічною лабораторією.

^b Оцінюється дослідниками.

Ад'ювантна терапія НКК

У схемі ад'ювантної терапії сунітініб досліджували у S-TRAC (NCT#00375674), багатоцентровому міжнародному рандомізованому подвійному 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 лікарського засобу сунітініб 1 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 ВБЗ у пацієнтів, які отримували сунітініб, порівняно з плацебо, згідно з незалежною центральною оцінкою в сліпому режимі (НЦОС). Загальна виживаність була додатковою кінцевою точкою.

Статистично достовірне поліпшення ВБЗ спостерігалася у пацієнтів, які приймали сунітініб, порівняно з плацебо (див. таблицю 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 ВБЗ, оцінені у НЦОС при ад'ювантній терапії НКК (популяція пацієнтів, яким призначене лікування) у ході S-TRAC.

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

^a 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

ВБЗ за характеристиками захворювання на вихідному рівні

	Кількість випадків/всього n/N		Медіанне значення ВБЗ [років (95 % ДІ)]		ВР ^a (95 % ДІ)
	Сунітініб	Плацебо	Сунітініб	Плацебо	
Т3 Середня ^b	35/115	46/112	НД (5,2, НД)	6,4 (4,7, НД)	0,82 (0,53; 1,28)
Т3 Висока ^c	63/165	79/166	6,8 (5,0, НД)	5,3 (2,9, НД)	0,77 (0,55; 1,07)
Т4/Вузлова форма ^d	15/29	19/28	3,5 (1,2, НД)	1,7 (0,4; 3,0)	0,62 (0,31; 1,23)

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал; ВБЗ – виживаність без захворювання; ВР – відношення ризиків; N – кількість пацієнтів; n – кількість випадків; НД – не досягнуто.

^a ВР на основі моделі пропорційного ризику Кокса.

^b Т3 Середня: Т3, N0 або NX, M0, будь-яка оцінка ступеня злоякісності за Фурманом, функціональний статус за ECOG 0 або Т3, N0 або NX, M0, оцінка ступеня злоякісності за Фурманом 1, функціональний статус за ECOG ≥ 1 .

^c Т3 Висока: Т3, N0 або NX, M0, оцінка ступеня злоякісності за Фурманом ≥ 2 , функціональний статус за ECOG ≥ 1 .

^d Т4/Вузлова форма: Т4, N0 або NX, M0, будь-яка оцінка ступеня злоякісності за Фурманом, будь-який функціональний статус за ECOG або будь-який Т, N1-2, M0, будь-яка оцінка ступеня злоякісності за Фурманом, будь-який функціональний статус за ECOG.

Нейроендокринні пухлини підшлункової залози

Дослідження 6 (NCT#00428597) являло собою багатоцентрове міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження монотерапії сунітінібом за участю пацієнтів з неоперабельною (нейроендокринною пухлиною підшлункової залози (НППЗ)). Пацієнти повинні були мати документально підтверджене за критеріями RECIST прогресування захворювання за останні 12 місяців; вони були рандомізовані (1:1) для отримання або 37,5 мг сунітінібу (N=86), або плацебо (N=85) 1 раз на добу без планового періоду перерви у лікуванні. Основна мета полягала у порівнянні ВБП пацієнтів, які отримували сунітініб, з ВБП пацієнтів, які отримували плацебо. Інші кінцеві точки включали ЗВ, ОЧВ та безпеку. У дослідженні було дозволено застосування 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 застосування сунітінібу порівняно з плацебо при ВБП було помічено як дослідником, так і при незалежній оцінці. Відношення ризиків та користі сунітінібу спостерігалось в усіх підгрупах характеристик на вихідному рівні. Дані ЗВ не були достовірними на момент аналізу. У групі сунітінібу було 9 летальних наслідків, у групі плацебо – 21 летальний наслідок. Зафіксовано статистично значущу різницю в ОЧВ, що вказувало на перевагу сунітінібу порівняно з плацебо. Результати ефективності наведено у таблиці 6.

Таблиця 6

Результати ефективності дослідження 6 НППЗ

Параметр ефективності	Сунітініб (N=86)	Плацебо (N=85)	р-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 ^a	0,427 (0,271; 0,673)
Об'єктивна частота відповіді [%, (95 % ДІ)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	0,0066 ^b	НЗ

Скорочення: ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризиків; N – кількість пацієнтів; НЗ – не застосовується; НППЗ – нейроендокринна пухлина підшлункової залози.

^a Двобічний нестратифікований логранговий критерій.

^b Точний критерій Фішера.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гастроінтестинальна стромальна пухлина (ГІСП)

Лікування гастроінтестинальної стромальної пухлини після прогресування захворювання або при непереносимості іматинібу мезилату.

Прогресуюча нирковоклітинна карцинома (НKK)

Лікування прогресуючої нирковоклітинної карциноми.

Ад'ювантна терапія нирковоклітинної карциноми (НKK)

Ад'ювантна терапія дорослих пацієнтів із високим ризиком рецидивуючої НKK після нефректомії.

Прогресуючі нейроендокринні пухлини підшлункової залози (НППЗ)

Лікування прогресуючих, добре диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у пацієнтів з неоперабельним, місцево розповсюдженим або метастатичним захворюванням.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до сунітінібу або до будь-якого з компонентів лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Сильні інгібітори CYP3A4.

Сильні інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол, можуть підвищувати концентрацію сунітінібу в плазмі крові. Рекомендується вибір альтернативного супутнього лікарського засобу з відсутнім або мінімальним потенціалом інгібування ферментів. Одночасне застосування сунітінібу із сильним інгібітором CYP3A4 кетоконазолом призводило до збільшення на 49 % та 51 % комбінованих (сунітініб+первинний активний метаболіт) значень C_{max} та $AUC_{0-\infty}$ відповідно після одноразового прийому сунітінібу у здорових добровольців. Одночасне застосування сунітінібу разом із сильними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, із кетоконазолом, ітраконазолом, еритроміцином, кларитроміцином, атазанавіром, індинавіром, нефазодоном, нелфінавіром, ритонавіром, сайкінавіром, телітроміцином, вориконазолом) може збільшити концентрацію сунітінібу. Сік грейпфрута також може збільшити концентрацію сунітінібу в плазмі крові. Необхідність зниження дози лікарського засобу Вісутін слід враховувати при застосуванні його разом із сильними інгібіторами CYP3A4 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Сильні індуктори CYP3A4.

Індуктори CYP3A4, такі як рифампін, можуть знижувати концентрацію сунітінібу в плазмі крові. Рекомендується вибір альтернативного супутнього лікарського засобу з відсутнім або мінімальним потенціалом індукування ферментів. Одночасне застосування лікарського засобу Вісутін разом із сильним індуктором CYP3A4 рифампіном призводило до зменшення на 23 % та 46 % комбінованих (сунітініб+первинний активний метаболіт) значень C_{max} та $AUC_{0-\infty}$ відповідно після застосування одноразової дози лікарського засобу Вісутін у здорових добровольців. Одночасне застосування лікарського засобу Вісутін разом

з індукторами CYP3A4 (наприклад, із дексаметазоном, фенітоїном, карбамазепіном, рифампіном, рифабутином, рифапентином, фенобарбіталом, препаратами звіробоя) може знизити концентрацію сунітінібу. Препарати звіробоя можуть призвести до непередбачуваного зниження концентрації сунітінібу у плазмі крові. Пацієнти, які отримують Вісутін, не повинні одночасно приймати препарати звіробоя. Збільшення дози лікарського засобу Вісутін слід розглядати, коли його необхідно застосовувати разом з індукторами CYP3A4 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Дослідження *in vitro* інгібіції і стимуляції CYP.

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

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.

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

Особливості застосування.

Гепатотоксичність.

Сунітініб може викликати тяжку гепатотоксичність, що призводить до печінкової недостатності або летального наслідку. Із загальної когорти вивчення безпеки у < 1 % пацієнтів спостерігалась печінкова недостатність у клінічних дослідженнях. До симптомів печінкової недостатності належать жовтяниця, підвищення рівня трансаміназ і/або гіпербілірубінемія у поєднанні з енцефалопатією, коагулопатією та/або нирковою недостатністю. Необхідно контролювати показники функції печінки (аланінамінотрансферазу [АЛТ], аспартатамінотрансферазу [АСТ] та білірубін) перед початком лікування, протягом кожного циклу лікування та відповідно до клінічних показань. Потрібно перервати застосування лікарського засобу Вісутін при побічних реакціях 3 або 4 ступеня з боку печінки, пов'язаних із лікарським засобом, та припинити його застосування, якщо вони не проходять. Не слід знову починати застосування лікарського засобу Вісутін, якщо у пацієнтів спостерігаються серйозні зміни в аналізах функції печінки або симптоми печінкової недостатності.

Безпеку застосування лікарського засобу пацієнтам із рівнем АЛТ або АСТ, що у >2,5 раза перевищує ВМН, або за наявності метастаз у печінку – у >5,0 разів перевищує ВМН, не встановлено.

Панкреатит.

У пацієнтів із різними солідними пухлинами при застосуванні сунітінібу спостерігали підвищення активності ліпази та амілази в сироватці крові. Підвищення активності ліпази було тимчасовим та зазвичай не супроводжувалося симптомами панкреатиту в осіб із 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 лікарського засобу Вісутін за наявності клінічних проявів застійної серцевої недостатності (ЗСН). Потрібно перервати застосування лікарського засобу Вісутін 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 лікарського засобу Вісутін. Також необхідно враховувати вихідне значення та періодичну оцінку фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) при застосуванні цим пацієнтам лікарського засобу Вісутін.

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

У 3 % пацієнтів з тих, хто отримував сунітініб (N=7527) при ГІСП, 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 лівого шлуночка, що відповідало критеріям СТСАЕ 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 сунітінібу та 2 пацієнтів у групі плацебо не повернулися до ≥ 50 % або до вихідного рівня на момент останнього вимірювання. У жодного пацієнта, який отримував сунітініб, не було діагностовано застійної серцевої недостатності (ЗСН).

Пацієнти, у яких протягом 12 місяців до застосування сунітінібу 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 чи тромбоемболія легеневої артерії, були виключені з клінічних досліджень сунітінібу. Пацієнти, яким застосовували антрациклін або променеву терапію серця в анамнезі, також були виключені з деяких досліджень. Невідомо, чи можуть пацієнти з цими супутніми захворюваннями зазнавати підвищеного ризику розвитку дисфункції лівого шлуночка, пов'язаної зі застосуванням лікарського засобу.

Необхідно розглянути можливість моніторингу ФВЛШ на початку лікування та періодично надалі за клінічними показаннями. Ретельно стежити за наявністю у пацієнтів клінічних ознак та симптомів ЗСН. Слід припинити застосування лікарського засобу пацієнтам, у яких спостерігаються клінічні прояви ЗСН. Необхідно перервати застосування лікарського засобу і/або зменшити дозу пацієнтам без клінічних ознак ЗСН, у яких фракція викиду більше ніж на 20 %, але менше ніж на 50 % нижча від початкового рівня або нижча нижньої межі норми, якщо вихідне значення фракції викиду не отримано.

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

Сунітініб 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 застосовували сунітініб. Слід контролювати стан пацієнтів, у яких підвищений ризик подовження інтервалу QT, включаючи пацієнтів із наявністю в анамнезі подовження інтервалу QT, пацієнтів, які приймають антиаритмічні лікарські засоби, або пацієнтів із відповідною попередньою серцевою недостатністю, брадикардією або порушеннями електролітного балансу. При застосуванні сунітінібу слід розглянути можливість періодичного моніторингу електрокардіограми та електролітів (наприклад, магній, калій) протягом лікування. Частіше контролювати інтервал QT при одночасному застосуванні сунітінібу із сильними інгібіторами CYP3A4 або препаратами, які мають відомий ефект подовження інтервалу QT. Розглянути можливість зниження дози лікарського засобу Вісутін (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Артеріальна гіпертензія.

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

У 29 % пацієнтів з тих, хто отримував сунітініб (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.

Підвищена чутливість/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 них були летальними), включали кровотечі ШКТ, дихальних шляхів, пухлин, сечовивідних шляхів та мозкові крововиливи. У 30 % пацієнтів з тих, хто отримував сунітініб (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 ≥ 3 .

У пацієнтів, які отримували сунітініб, спостерігалися кровотечі, пов'язані з пухлиною. Кровотечі 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 сунітініб при метастатичній НКК, ГІСП і метастатичному ракові легенів. Сунітініб не затверджений для застосування пацієнтам із раком легенів. Клінічна оцінка геморагічних проявів повинна включати серію клінічних аналізів крові та фізикальних оглядів.

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

Слід включити серію клінічних аналізів крові та фізикальних оглядів в клінічну оцінку випадків кровотечі.

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 сунітініб. 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.

Аневризми та артеріальна диссекція.

Застосування інгібіторів шляху судинного ендотеліального фактора росту пацієнтам з гіпертонією або без неї може сприяти формуванню аневризм та/або артеріальних дирекцій.

Перед початком прийому сунітінібу слід ретельно розглянути цей ризик у пацієнтів з такими факторами ризику, як гіпертонія або аневризма аорти в анамнезі.

Тромботична мікроангіопатія (ТМА).

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 сунітінібу як монотерапії та у комбінації з бевацизумабом. Сунітініб не схвалений для застосування в комбінації з бевацизумабом. Слід припинити застосування лікарського засобу Вісутін пацієнтам, у яких розвинулася ТМА. Спостерігалось зникнення ефектів ТМА після припинення лікування сунітінібом.

Протеїнурія.

Спостерігалася протеїнурія та нефротичний синдром. Деякі із цих випадків призводили до ниркової недостатності та летального наслідку. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо розвитку або погіршення протеїнурії. Необхідно проводити вихідний і періодичний аналіз сечі під час лікування з подальшим вимірюванням рівня білка в добовій сечі відповідно до клінічних показань. Слід перервати застосування лікарського засобу Вісутін і зменшувати дозу до досягнення рівня білка в добовій сечі ≥ 3 грамів. Потрібно припинити застосування лікарського засобу Вісутін пацієнтам із нефротичним синдромом або повторними епізодами рівня білка в сечі ≥ 3 грамів, незважаючи на зниження дози. Безпека продовження терапії лікарським засобом Вісутін 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 них були летальними. Якщо виникають симптоми МЕ, ССД або ТЕН (наприклад, прогресуючий висип на шкірі, часто з пухирями або ураженням слизової оболонки), слід припинити лікування сунітінібом. Якщо існує підозра на діагноз ССД або ТЕН, лікування сунітінібом не відновлювати.

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

Синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії.

Повідомлялось про випадки синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії (СЗЗЛ) у < 1 % пацієнтів, деякі з яких були летальними. У пацієнтів може спостерігатись гіпертонія, головни біль, зниження активності, порушення мислення та втрата зору, включаючи коркову сліпоту. Для підтвердження діагнозу необхідне проведення магнітно-резонансної томографії. Необхідно призупинити застосування лікарського засобу до купірування стану. Безпека повторного застосування лікарського засобу пацієнтам з СЗЗЛ невідома.

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 застосування лікарського засобу Вісутін. За станом усіх пацієнтів необхідно уважно спостерігати на наявність симптомів дисфункції щитовидної залози, включаючи гіпотиреоз, гіпертиреоз і тиреоїдит, на початку та протягом лікування сунітінібом. Пацієнти з ознаками, які свідчать про дисфункцію щитовидної залози, мають проходити лабораторний моніторинг функції щитовидної залози та отримувати лікування відповідно до стандартної медичної практики. У разі необхідності розпочинати та/або коригувати терапію при дисфункції щитовидної залози.

Випадки гіпертиреозу (деякі з них супроводжуються гіпотиреозом) були зареєстровані у клінічних випробуваннях та в післяреєстраційний період.

Гіпоглікемія.

Сунітініб може викликати симптоматичну гіпоглікемію, яка може призвести до втрати свідомості або вимагати госпіталізації. Гіпоглікемія виникала у клінічних дослідженнях у 2 % пацієнтів, які отримували сунітініб для лікування поширених НКК (дослідження 3) і ГСП (дослідження 1), і приблизно у 10 % пацієнтів, які отримували сунітініб для лікування НППЗ (дослідження 6). У дослідженні ад'ювантної терапії НКК у пацієнтів, які отримували лікування сунітінібом, гіпоглікемія не спостерігалася. У разі застосування сунітінібу при НППЗ у всіх пацієнтів із гіпоглікемією аномалій у гомеостазі глюкози не спостерігалось. Зниження рівня глюкози в крові може бути більшим у пацієнтів із цукровим діабетом може бути сильнішим. Слід регулярно перевіряти рівень глюкози в крові на початку лікування, регулярно під час і після припинення лікування сунітінібом. Також потрібно вирішити питання щодо необхідності коригування дози антидіабетичних препаратів для мінімізації ризику гіпоглікемії.

Остеонекроз щелепи (ОНЩ).

Остеонекроз щелепи ОНЩ спостерігався у клінічних випробуваннях та в післяресстраційний період у пацієнтів, які отримували сунітініб. Одночасний вплив інших факторів ризику, таких як застосування бісфосфонатів або захворювання зубів/інвазивні стоматологічні процедури, може збільшити ризик ОНЩ. Слід розглянути можливість профілактичного стоматологічного огляду та лікування перед застосуванням лікарського засобу Вісутін. Пацієнтам необхідно надати рекомендації стосовно належної гігієни ротової порожнини. Призупинити, якщо це можливо, застосування сунітінібу принаймні за 3 тижні до запланованої стоматологічної операції або інвазивних стоматологічних процедур. За можливості уникати інвазивних стоматологічних процедур під час лікування сунітінібом, особливо пацієнтам, які отримують внутрішньовенну терапію бісфосфонатами. Припинити лікування сунітінібом у разі розвитку ОНЩ до його повного загоєння.

Погіршення загоєння ран.

При лікуванні сунітінібом спостерігалися випадки погіршення загоєння ран (див. розділ «Побічні реакції»). Перед плановим хірургічним втручанням слід принаймні за 3 тижні призупинити застосування Вісутну. Не слід застосовувати лікарський засіб принаймні протягом 2 тижнів після великого хірургічного втручання та адекватного загоєння рани. Безпека відновлення застосування лікарського засобу Вісутін після усунення ускладнень загоєння рани встановлена не була.

Ембріонально-фетальна токсичність.

З огляду на результати досліджень на тваринах і механізму дії сунітінібу даний лікарський засіб може спричинити шкоду плоду при застосуванні вагітним жінкам. Введення сунітінібу вагітним самицям щурів і кролів протягом періоду органогенезу призвело до тератогенності, приблизно у 5,5 та 0,3 раза більшої за AUC, при рекомендованих добових дозах (РДД) 50 мг/добу відповідно. Слід попередити вагітних жінок про потенційний ризик для плода. Жінкам репродуктивного віку рекомендовано застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування сунітінібом і протягом 4 тижнів після прийому останньої дози (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Застосування дітям.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Вісутін у дітей не встановлені.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Із 825 пацієнтів із ГСП або метастатичною НКК, які отримували сунітініб у клінічних дослідженнях, 277 пацієнтів (34 %) були віком від 65 років. У дослідженні НППЗ 22 пацієнти (27 %), які отримували сунітініб, були віком від 65 років. Жодних загальних відмінностей щодо безпеки та ефективності застосування лікарського засобу між молодшими та старшими пацієнтами не спостерігалось. Серед 158 пацієнтів віком від 65 років, які отримували сунітініб /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 сунітініб/плацебо як ад'ювантну терапію НКК, у 50 пацієнтів (16 %) групи лікарського засобу сунітініб спостерігалася побічна реакція 3–4 ступеня порівняно з 15 пацієнтами (5 %) групи плацебо.

Печінкова недостатність.

При застосуванні лікарського засобу Вісутін пацієнтам із порушеннями функції печінки класу А або В за класифікацією Чайлда-П'ю не потрібне коригування початкової дози. Сунітініб та його первинний метаболіт метаболізуються переважно печінкою. Системні експозиції після одноразової дози сунітінібу були подібними у пацієнтів із легким або середнім ступенем порушення функції печінки (клас А і В за класифікацією Чайлда-П'ю) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Не досліджувалось застосування лікарського засобу Вісутін хворим із тяжкими (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) порушеннями функції печінки. Із досліджень за участю хворих на рак були виключені пацієнти з АЛТ або АСТ $>2,5 \times \text{ВМН}$ або при зумовленості метастазами в печінку $- >5,0 \times \text{ВМН}$.

Ниркова недостатність.

При застосуванні лікарського засобу Вісутін пацієнтам без діалізу із легкими ($\text{CLcr } 50\text{--}80$ мл/хв), помірними ($\text{CLcr } 30\text{--}<50$ мл/хв) або тяжкими ($\text{CLcr } <30$ мл/хв) порушеннями функції нирок не потрібне коригування початкової дози (див. розділ «Фармакокінетика»). 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 з урахуванням безпеки та переносимості.

Гіперамоніємічна енцефалопатія

При застосуванні сунітінібу спостерігалася гіперамоніємічна енцефалопатія (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам, у яких розвивається незрозумілого характеру летаргія або зміни психічного стану, рекомендовано вимірювання концентрації рівня аміаку в крові та відповідне клінічне лікування.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Інформація щодо ризиків.

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

Очікуваний фоновий ризик виникнення основних вроджених вад і викидня для зазначених груп невідомий. Усі вагітні мають фоновий ризик появи вроджених вад розвитку, викидня або інших несприятливих наслідків. 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.

Період годування груддю.

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 сунітінібу жінці, яка годує груддю, не рекомендовано годувати груддю під час застосування лікарського засобу Вісутін і щонайменше протягом 4 тижнів після прийому останньої дози.

Тестування під час вагітності.

Жінки репродуктивного віку повинні пройти тест на вагітність перед початком застосування лікарського засобу Вісутін.

Контрацепція.

Жінки. Слід порадити жінкам репродуктивного віку використовувати ефективну контрацепцію під час лікування сунітінібом 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 сунітінібом і протягом 7 тижнів після прийому останньої дози.

Безпліддя.

З огляду на результати досліджень репродуктивної функції на тваринах фертильність чоловіків і жінок може бути порушена внаслідок лікування сунітінібом.

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

Лікарський засіб 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 лікарського засобу Вісутін при ГІСП та прогресуючій НКК становить 50 мг перорально 1 раз на добу за графіком 4 тижні лікування з подальшою перервою у 2 тижні (графік 4/2) до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. Вісутін можна приймати незалежно від вживання їжі.

Рекомендована доза при ад'ювантній терапії НКК.

Рекомендована доза лікарського засобу Вісутін при ад'ювантній терапії НКК становить 50 мг перорально 1 раз на добу за графіком 4 тижні лікування з подальшою перервою у 2 тижні (графік 4/2) протягом дев'яти циклів по 6 тижнів. Вісутін можна приймати незалежно від вживання їжі.

Рекомендована доза при НППЗ.

Рекомендована доза лікарського засобу Вісутін при НППЗ становить 37,5 мг перорально 1 раз на добу до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. Вісутін можна приймати незалежно від вживання 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 на добу.

Сильні інгібітори CYP3A4.

Виберіть альтернативний супутній препарат з відсутнім або мінімальним потенціалом інгібування ферментів. У разі якщо никнути одночасного застосування лікарського засобу Вісутін із сильним інгібітором CYP3A4 не вдається слід розглянути можливість зниження дози лікарського засобу Вісутін до мінімальної (див. розділ «Взаємодія з іншими

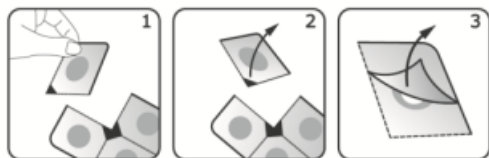
лікарськими засобами та інші види взаємодій») 37,5 мг перорально один раз на добу за графіком 4 тижні лікування з подальшою перервою в 2 тижні (графік 4/2) при ГІСП і НКК або 25 мг перорально один раз на добу при НППЗ.

Сильні індуктори CYP3A4.

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

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

Щоб відкрити блістери, відірвіть від блістера разову дозу лікарського засобу по лінії відриву. Потім відірвіть фольгу на блістері та вийміть капсулу. Не тисніть на капсулу через фольгу, оскільки це може пошкодити капсулу.



Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Вісутін дітям не встановлені.

Передозування.

Симптоми. Були повідомлення про випадкове передозування. Ці випадки були пов'язані з побічними реакціями відповідно до відомого профілю безпеки сунітінібу або ж без побічних реакцій. Зафіксовано навмисне передозування внаслідок прийому 1500 мг сунітінібу при спробі самогубства без побічної реакції. У доклінічних дослідженнях смертність спостерігалася вже при введенні 5 добових доз 500 мг/кг (3000 мг/м²) 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 введенні менших доз протягом більш тривалого періоду.

Лікування. Лікування передозування сунітінібом повинно складатися із загальних підтримуючих заходів. Специфічний антидот при передозуванні лікарським засобом Вісутін відсутній. Якщо існують показання, виведення лікарського засобу, який не абсорбувався, повинно бути досягнуто шляхом блювання або промивання шлунка.

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 у мозок). До найпоширеніших побічних реакцій будь-якого ступеня (що відзначалися у

процесі досліджень за участю пацієнтів із метастатичним нирковоклітинним раком, стромальними пухлинами травного тракту та прогресуючими НППЗ) належать зниження апетиту, зміни сприйняття смаку, артеріальна гіпертензія, стомлюваність, розлади з боку ШКТ (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 НКК та прогресуючими НППЗ. 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 $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо встановити за наявною інформацією).

Побічні реакції, зареєстровані в процесі досліджень:

Інфекції та інвазії.

Часто: вірусні інфекції^a, респіраторні інфекційні захворювання^{b,*}, абсцес^{c,*}, грибкові інфекції^d, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції шкіри^e (у тому числі флегмона), сепсис^{f,*}.

Нечасто: некротичний фасциїт*, бактеріальні інфекції^g.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Дуже часто: нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія.

Часто: лімфопенія.

Нечасто: панцитопенія.

Рідко: тромботична мікроангіопатія^{h,*}.

З боку імунної системи.

Нечасто: підвищена чутливість.

Рідко: ангіоневротичний набряк.

З боку ендокринної системи.

Дуже часто: гіпотиреоз.

Нечасто: гіпертиреоз.

Рідко: тиреоїдит.

З боку метаболізму та травлення.

Дуже часто: зниження апетитуⁱ.

Часто: дегідратація, гіпоглікемія.

Рідко: синдром лізису пухлини*.

З боку психіки.

Дуже часто: безсоння.

Часто: депресія.

З боку нервової системи.

Дуже часто: запаморочення, головний біль, порушення сприйняття смаку^j.

Часто: периферична нейропатія, парестезія, гіпестезія, гіперестезія.

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

Рідко: синдром зворотної задньої енцефалопатії*.

Невідомо: гіперамоніємічна енцефалопатія.

З боку органів зору.

Часто: періорбітальний набряк, набряк повік, посилена сльозотеча.

З боку серця.

Часто: ішемія міокарда^{k,*}, зниження фракції викиду^l.

Нечасто: застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда^{m,*}, серцева недостатність*, кардіоміопатія*, перикардіальний випіт, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі.

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

З боку судинної системи.

Дуже часто: артеріальна гіпертензія.

Часто: тромбоз глибоких вен, припливи, гіперемія.

Нечасто: кровотеча з пухлини*.

Невідомо: аневризми та артеріальна дирекція*.

З боку 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 горліⁿ (а також у горлі та гортані), закладеність носа, сухість слизової носа.

Нечасто: легенева кровотеча*, дихальна недостатність*.

З боку травного тракту.

Дуже часто: °стоматит, біль у животі^p, 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, геморої, глосодинія, біль у роті, сухість у роті, метеоризм, дискомфорт у роті, відрижка.

Нечасто: шлунково-кишкова (та кишкова) перфорація^{q,*}, панкреатит, анальна нориця, коліт**.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Нечасто: печінкова недостатність*, холецистит^{r,*} порушення функції печінки.

Рідко: гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Дуже часто: зміна кольору шкіри^s, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, висипання^t, зміна кольору волосся, сухість шкіри.

Часто: лущення шкіри, шкірні реакції^u, екзема, пухирі, еритема, алопеція, акне, свербіж, гіперпігментація шкіри, ураження шкіри, гіперкератоз, дерматит, ураження нігтів^v.

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.

Дуже часто: запалення слизової оболонки, підвищена втомлюваність^w (та загальна слабкість), набряк^x (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^y, підвищення рівня АСТ, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення артеріального тиску, підвищення рівня сечової кислоти у крові.
Нечасто: підвищення рівня креатинфосфокінази у крові, підвищення рівня тиреотропного гормону в крові.

* Включаючи летальні випадки.

Поєднано такі терміни:

^a Назофарингіт та герпес ротової порожнини.

^b Бронхіт, інфекції нижніх відділів дихальних шляхів, пневмонія та інфекції дихальних шляхів.

^c Абсцес, абсцес кінцівок, анальний абсцес, абсцес ясен, абсцес печінки, абсцес підшлункової залози, абсцес промежини, периректальний абсцес, ректальний абсцес, підшкірний абсцес та абсцес зуба. ^d Кандидоз ротової порожнини і стравоходу.

^e Целюліт та інфекції шкіри.

^f Сепсис і септичний шок.

^g Абсцес черевної порожнини, абдомінальний сепсис, дивертикуліт і остеомієліт.

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

ⁱ Зниження апетиту та анорексія.

^j Зміни відчуття смаку, втрата відчуття смаку та порушення відчуття смаку.

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

^l Зменшення/відхилення від норми фракції викиду.

^m Гострий інфаркт міокарда, інфаркт міокарда та безсимптомний інфаркт міокарда.

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

^o Стоматит і афтозний стоматит.

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

^q Шлунково-кишкова та кишкова перфорація.

****Коліт та ішемічний коліт.**

^r Холецистит та акалькульозний холецистит.

^s Жовтушність шкіри, зміна кольору шкіри та порушення пігментації.

^t Псоріазоподібний дерматит, ексfolіативні висипання, висипання, еритематозні висипання, фолікулярні висипання, генералізовані висипання, макулярні висипання, макулопапульозні висипання, папульозні висипання і висипання зі свербіжем.

^u Шкірні реакції та захворювання шкіри.

^v Ураження нігтів і зміна кольору нігтів.

^w Втома та астенія.

^x набряк обличчя, набряк та периферичний набряк.

^y Підвищення рівня 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»).

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

Повідомляли про кровотечі у 18 % пацієнтів, які отримували сунітініб у дослідженні фази 3 ГІСП, порівняно із 17 % пацієнтів, які отримували плацебо. У 39 % пацієнтів, які

отримували сунітініб для лікування раніше не лікованої НКК, спостерігали кровотечі порівняно з 11 % пацієнтів, які отримували інтерферон- α (ІФН- α). У 17 (4,5 %) пацієнтів, які отримували сунітініб, порівняно з 5 (1,7 %) пацієнтами, які отримували ІФН- α , спостерігали кровотечі 3 ступеня або вище. У 26 % пацієнтів із 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, порівняно з 9,85 % пацієнтів, які отримували плацебо (див. розділ «Особливості застосування»).

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

З боку імунної системи. Зафіксовано реакції підвищеної чутливості, 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 %), який отримував сунітініб, та у 3 пацієнтів (<1 %) у групі ІФН- α у дослідженні раніше не лікованої НКК.

Крім того, підвищення показників тиреотропного гормону (ТТГ) зафіксовано у 4 пацієнтів із 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 із ГІСП, які отримували сунітініб, порівняно з 1 % у групі плацебо. У дослідженні фази 3 НППЗ гіпотиреоз був зареєстрований у 6 пацієнтів (7,2 %), які отримували сунітініб, та в 1 пацієнта (1,2 %), який отримував плацебо. У двох дослідженнях серед пацієнок із раком молочної залози проводили проспективний моніторинг функції щитовидної залози. Сунітініб не схвалений для лікування раку молочної залози. У 1 дослідженні гіпотиреоз було зареєстровано у 15 пацієнок (13,6 %), які отримували сунітініб, та у 3 (2,9 %) пацієнок, які отримували стандартне лікування. Збільшення рівня ТТГ в крові було зареєстровано у 1 (0,9 %) пацієнтки, яка отримувала сунітініб, та не спостерігалася у пацієнок, які отримували стандартне лікування. Не повідомлялося про гіпертиреоз у пацієнок, які отримували сунітініб, і в 1 (1,0 %) пацієнтки, яка отримувала стандартне лікування. В іншому дослідженні гіпотиреоз спостерігався у 31 (13 %) пацієнтки, яка отримувала сунітініб, та у 2 (0,8 %) пацієнок, які отримували капецитабін. Збільшення ТТГ в крові було зареєстровано у 12 (5 %) пацієнок, які отримували сунітініб, та не спостерігалася у пацієнок, які отримували капецитабін. Гіпертиреоз спостерігався у 4 (1,7 %) пацієнок, які отримували сунітініб, і не спостерігався у пацієнок, які отримували капецитабін. Зниження рівня ТТГ в крові спостерігалася у 3 (1,3 %) пацієнок, які отримували сунітініб, і не спостерігалася у пацієнок групи капецитабіну. Підвищений рівень Т4 спостерігався у 2 (0,8 %) пацієнок, які отримували сунітініб, та в 1 (0,4 %) пацієнтки групи капецитабіну. Підвищений рівень Т3 спостерігався у 1 (0,8 %) пацієнтки, яка отримувала сунітініб, і не спостерігався у пацієнок групи капецитабіну. Усі реакції з боку щитовидної залози були 1-2 ступеня тяжкості (див. розділ «Особливості застосування»). *Розлади метаболізму та травлення.* У пацієнтів із НППЗ спостерігалася вища частота виникнення гіпоглікемії порівняно з метастатичною НКК та стромальною пухлиною ШКТ. Проте більшість із цих побічних реакцій, які спостерігалися під час клінічних досліджень, вважалися не пов'язаними з досліджуваним лікуванням.

З боку нервової системи. У клінічних дослідженнях сунітінібу та в період післяреєстраційного застосування було отримано небагато повідомлень (<1 %), деякі – з летальним наслідком, про пацієнтів зі 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»).

З боку серця. У клінічних дослідженнях повідомлялося про зменшення ФВЛШ на ≥ 20 % і нижче нижньої межі норми приблизно у 2 % пацієнтів із ГІСП, які отримували сунітініб, у

4 % пацієнтів із рефрактерною до цитокіну НКК та у 2 % пацієнтів із ГІСП, які отримували плацебо. Ці відхилення ФВЛШ не є прогресуючими і часто поліпшуються під час продовження лікування. У дослідженні раніше не лікованої НКК у 27 % пацієнтів, які отримували сунітініб, та у 15 % пацієнтів, які отримували ІФН- α , спостерігали зменшення рівня ФВЛШ нижче нижньої межі норми. У двох пацієнтів (<1 %), які отримували сунітініб, було діагностовано ЗСН.

У пацієнтів з ГІСП зафіксовано серцеву недостатність, ЗСН або недостатність лівого шлуночка: у 1,2 % – із групи застосування сунітінібу, у 1 % – із групи плацебо. В основному дослідженні фази 3 ГІСП (N=312) порушення функції серця з летальним наслідком, пов'язані з лікарським засобом, спостерігали у 1 % пацієнтів у кожній групі дослідження (у групах сунітінібу та плацебо). У дослідженні фази 2 серед пацієнтів із рефрактерним до цитокіну НКК у 0,9 % хворих спостерігали летальний інфаркт міокарда, пов'язаний із лікарським засобом, а у дослідженні фази 3 у хворих з раніше не лікованою НКК 0,6 % з групи ІФН- α та 0 % із 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 лікарським засобом.

Судинні порушення.

Гіпертензія.

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

Венозна тромбоемболія.

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

У дослідженні фази 3 ГІСП випадки венозної тромбоемболії спостерігалися у 7 пацієнтів (3 %), які отримували сунітініб, та не спостерігалися у жодного пацієнта з групи плацебо; 5 пацієнтів із 7 мали тромбоз глибоких вен (ТГВ) 3 ступеня та 2-1-го ступеня або 2 ступеня. 4 з цих 7 пацієнтів із ГІСП припинили лікування після першого випадку ТГВ. 13 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. 9 із цих пацієнтів мали емболію легеневої артерії: 1 пацієнт – 2 ступеня і 8 пацієнтів – 4 ступеня. 8 із цих пацієнтів мали ТГВ: 1 пацієнт – 1 ступеня, 2 пацієнти – 2 ступеня, 4 пацієнти – 3 ступеня та 1 пацієнт – 4 ступеня. 1 пацієнт з емболією легеневої артерії в дослідженні рефрактерної до цитокіну НКК переривав терапію.

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

Повідомлялося про венозну тромбоемболію у 1 (1,2 %) пацієнта групи сунітінібу та у 5 (6,1 %) пацієнтів групи плацебо у дослідженні фази 3 НППЗ. 2 з пацієнтів групи плацебо мали ТГВ: 1 пацієнт – 2 ступеня і 1 пацієнт – 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 із 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 (задишка, плевральний випіт, емболія легеневої артерії або набряк легень) були зареєстровані приблизно у 17,8 % пацієнтів з ГІСП, приблизно у 26,7 % пацієнтів із НКК і у 12 % пацієнтів із НППЗ.

Приблизно у 22,2 % пацієнтів із солідними пухлинами, включаючи ГІСП і НКК, які отримували сунітініб у клінічних дослідженнях, спостерігали порушення з боку легень. *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 із лікарським засобом (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося про шлунково-кишкові кровотечі з летальним наслідком у 0,98 % пацієнтів, які отримували плацебо, у дослідженні фази 3 ГІСП.

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»).

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

З боку 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 летального наслідку. У пацієнтів, які отримували лікування сунітінібом, були описані випадки розвитку ОНЩ, переважно у разі наявності факторів ризику розвитку ОНЩ (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*) лікарського засобу 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 % із 450 пацієнтів зі солідними пухлинами; обидва ці параметри визнано потенційно значними змінами. Сунітініб у 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 віком 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 % 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 у плазмі крові, 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 лікарського засобу, у жодного пацієнта у популяції, що підлягає оцінці, або у рандомізованих пацієнтів (ITT) не спостерігалось подовження інтервалу QTc, яке б вважалось тяжким (тобто ≥ 3 ступеня за Загальними термінологічними критеріями для побічних явищ [СТСАЕ], версія 3.0). При терапевтичних концентраціях у плазмі крові 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 пацієнт 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 у 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 до 6 років. У 807 пацієнтів, які отримували тривале лікування сунітінібом, більшість побічних явищ, пов'язаних із лікарським засобом, спочатку розвивалися у 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 побічних явищ, пов'язаних із лікарським засобом.

Діти.

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

Ад'ювантна терапія НКК.

Безпека застосування сунітінібу оцінювалась у S-TRAC, рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, в якому пацієнти, які перенесли нефректомію при НКК, отримували сунітініб 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 сунітінібу і 12,4 місяця (діапазон: 0,03–13,7) для плацебо. Відміна лікарського засобу

через побічну реакцію відбулася у 28 % пацієнтів, які отримували сунітініб, та у 6 % пацієнтів, які отримували плацебо. Побічні реакції, які призводять до відміни лікарського засобу у > 2 % пацієнтів, включають долонно-підшовний синдром і втоми/астенію. Переривання у застосуванні лікарського засобу спостерігались у 54 %, а зменшення дози – у 46 % пацієнтів, які отримували сунітініб.

У таблиці 7 узагальнено побічні реакції у ході у S-TRAC.

Таблиця 7

Побічні реакції, про які повідомляли у S-TRAC у ≥ 10 % пацієнтів із НКК, які отримували сунітініб, і частіше, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо* у S-TRAC.

Побічна реакція	Ад'ювантна терапія НКК			
	Сунітініб (N=306)		Плацебо (N=304)	
	Всі ступені, %	Ступінь 3-4, %	Всі ступені, %	Ступінь 3-4, %
Будь-яка побічна реакція	99	60	88	15
<i>З боку ШКТ.</i>				
Мукозит/стоматит ^b	61	6	15	0
Діарея	57	4	22	< 1
Нудота	34	2	15	0
Диспепсія	27	1	7	0
Біль у животі ^c	25	2	9	< 1
Блювання	19	2	7	0
Запор	12	0	11	0
<i>Системні.</i>				
Втома/астенія	57	8	34	2
Локалізований набряк ^a	18	< 1	< 1	0
Гарячка	12	< 1	6	0
<i>З боку шкіри.</i>				
Долонно-підшовний синдром	50	16	10	<1
Зміни кольору волосся	22	0	2	0
Висипання ^e	24	2	12	0
Знебарвлення шкіри/пожовтіння шкіри	18	0	1	0
Сухість шкіри	14	0	6	0
<i>З боку серця.</i>				
Артеріальна гіпертензія ^d	39	8	14	1
Набряк/периферійний набряк	10	< 1	7	0
<i>З боку нервової системи.</i>				
Зміна смакових відчуттів ^f	38	<1	6	0
Головний біль	19	<1	12	0
<i>З боку ендокринної системи.</i>				
Гіпотиреоз/підвищений ТТГ	24	<1	4	0
Кровотеча				
Випадки кровотечі, всі місця ^g	24	<1	5	<1
Метаболізм/харчування				
Анорексія/зниження апетиту	19	<1	5	0

<i>З боку кістково-м'язової системи.</i>				
Біль у кінцівках	15	<1	7	0
Артралгія	11	<1	10	0

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

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

^a Включає локалізований набряк, набряк обличчя, повік, ділянки навколо очей, припухлість обличчя та очей.

^b Включає запалення слизової оболонки, афтозну виразку стоматиту, виразку ротової порожнини, язика, біль у ротоглотці та у ротовій порожнині.

^c Включає біль у животі, біль внизу живота та біль у верхній частині живота.

^d Включає гіпертензію, підвищення артеріального тиску, систолічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску та гіпертонічний криз.

^e Включає дерматит, псоріазоподібний дерматит, висипання з лущеннями, висипання на статевих органах, висипання, еритематозне висипання, фолікулярне висипання, генералізоване висипання, макулярне висипання, макулопапульозні висипання, папульозні висипання та висипання зі свербіжем.

^f Включає агевзію, гіпогевзію та дисгевзію.

^g Включає епістаксис, кровотечу з ясен, ректальну кровотечу, відхаркування кров'ю, анальну кровотечу, кровотечу з верхньої частини ШКТ, гематурію.

Побічні реакції 4 ступеня у пацієнтів, які отримували сунітініб, включали долонно-підшовний синдром (1 %), втому (<1 %), біль у животі (<1 %), стоматит (<1 %) та пірексію (<1 %). Побічні реакції 4 ступеня у пацієнтів, які отримували плацебо, включали астенію (<1 %) та артеріальну гіпертензію (<1 %).

Зміни у лабораторних показниках ступеня 3–4, що виникли у ≥ 2 % пацієнтів, які отримували сунітініб, включали нейтропенію (13 %), тромбоцитопенію (5 %), лейкопенію (3 %), лімфопенію (3 %), підвищену АЛТ (2 %), підвищену АСТ (2 %), гіперглікемію (2 %) та гіперкаліємію (2 %).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 капсул у блістері; по 4 блістери в картонній коробці або по 10 капсул у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Сінтон Хіспанія, С. Л.

та

Сінтон БВ.

Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.

Вул. К/Кастелло, n°1, Сант Бої де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія

та
Мікровер 22, Ніймеген, 6545 СМ, Нідерланди.