

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Сунитиниб-Фарм-Синтез, 12,5 мг, капсулы.

Сунитиниб-Фарм-Синтез, 25 мг, капсулы.

Сунитиниб-Фарм-Синтез, 50 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сунитиниб.

Сунитиниб-Фарм-Синтез, 12,5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 12,5 мг сунитиниба (в виде сунитиниба малата).

Сунитиниб-Фарм-Синтез, 25 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 25 мг сунитиниба (в виде сунитиниба малата).

Сунитиниб-Фарм-Синтез, 50 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 50 мг сунитиниба (в виде сунитиниба малата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Сунитиниб-Фарм-Синтез, 12,5 мг, капсулы

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 3 цилиндрической формы, корпус и крышечка темно-оранжевого цвета.

Содержимое капсул – порошкообразная масса от желтого до оранжевого цвета.

Сунитиниб-Фарм-Синтез, 25 мг, капсулы

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 3 цилиндрической формы, корпус и крышечка розового цвета.

Содержимое капсул – порошкообразная масса от желтого до оранжевого цвета.

Сунитиниб-Фарм-Синтез, 50 мг, капсулы

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 2 цилиндрической формы, корпус и крышечка светло-коричневого цвета.

Содержимое капсул – порошкообразная масса от желтого до оранжевого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Сунитиниб-Фарм-Синтез показан к применению у взрослых:

- неоперабельные и/или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости;
- распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) у пациентов, не получавших ранее специфического лечения;
- распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) при отсутствии эффекта от терапии цитокинами;
- неоперабельные или метастатические высокодифференцированные нейроэндокринные

опухоли поджелудочной железы (НЭОПЖ) у взрослых с прогрессированием заболевания;

- адъювантная терапия пациентов с высоким риском рецидива ПКР после нефрэктомии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Сунитиниб-Фарм-Синтез следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами. В начале каждого цикла терапии препаратом Сунитиниб-Фарм-Синтез следует проводить полный анализ гематологических показателей.

Режим дозирования

ГИСО при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости

Рекомендуемая доза препарата составляет 50 мг в сутки внутрь в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет, таким образом, 6 недель.

Распространенный и/или мПКР у пациентов, не получавших ранее специфического лечения или при отсутствии эффекта от терапии цитокинами

Рекомендуемая доза препарата составляет 50 мг в сутки внутрь в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет, таким образом, 6 недель.

Нерезектабельные или метастатические, высокодифференцированные НЭОПЖ у взрослых с прогрессированием заболевания

Рекомендуемая доза препарата составляет 37,5 мг ежедневно без перерыва.

Адъювантная терапия пациентов с высоким риском рецидива ПКР после нефрэктомии

Рекомендуемая доза препарата составляет 50 мг в сутки внутрь в режиме 4/2 в течение девяти 6-недельных циклов (приблизительно 1 год).

Коррекция дозы

Безопасность и переносимость

В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности суточная доза сунитиниба может быть уменьшена или увеличена на 12,5 мг и должна составлять не более 75 мг и не менее 25 мг для пациентов с гастроинтестинальными и почечно-клеточными опухолями.

Для адъювантной терапии ПКР дозу можно модифицировать с шагом снижения 12,5 мг вплоть до 37,5 мг с учетом индивидуальной безопасности и переносимости.

Максимальная доза, использовавшаяся в исследовании адъювантной терапии ПКР фазы 3, составляла 50 мг в сутки.

В зависимости от индивидуальной переносимости может потребоваться временное прекращение приема препарата. Для пациентов с распространенным ПКР, которые не переносят прием сунитиниба в режиме 4 недели с перерывом в 2 недели, может быть рассмотрен режим 2 недели приема с перерывом в 1 неделю. Для пациентов с

нерезектабельными или метастатическими НЭОПЖ доза сунитиниба должна составлять не более 50 мг в сутки.

При появлении признаков прогрессирования заболевания применение сунитиниба следует прекратить.

Ингибиторы/индукторы CYP3A4

Следует избегать совместного применения сунитиниба с сильными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин (см. разделы 4.4. и 4.5.). В случаях, когда это сделать нельзя, может потребоваться увеличение суточной дозы сунитиниба, которое должно проводиться поэтапно на 12,5 мг (до 87,5 мг в сутки при ГИСО и мПКР и до 62,5 мг в сутки при НЭОПЖ), основываясь на тщательном мониторингировании переносимости препарата.

Следует избегать совместного применения сунитиниба с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол (см. разделы 4.4. и 4.5.). В случаях, когда это сделать нельзя, может потребоваться уменьшение суточной дозы сунитиниба минимум до 37,5 мг в сутки при ГИСО и мПКР или минимум до 25 мг в сутки при НЭОПЖ, основываясь на тщательном мониторингировании переносимости препарата.

При выборе альтернативного лекарственного препарата для совместного приема с сунитинибом рекомендуется рассмотреть возможность применения препарата, обладающего минимальной способностью к индукции или ингибированию активности CYP3A4 или вообще не оказывающего подобного влияния.

Пропуск дозы

Если прием препарата был пропущен, восполнять пропущенную дозу не следует. Пациент должен принять обычную назначенную дозу препарата на следующий день.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях примерно одна треть пациентов, получавших сунитиниб, была в возрасте 65 лет и старше. Никаких существенных различий в безопасности или эффективности между пациентами пожилого и более младшего возраста не наблюдалось.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой и средней степенью тяжести печеночной недостаточности (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекции начальной дозы препарата не требуется. Применение сунитиниба у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалось, поэтому препарат не рекомендован пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени или с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) (в том числе при проведении гемодиализа) не требуется коррекции начальной дозы препарата. Дальнейший подбор дозы у данной категории пациентов следует проводить в зависимости от индивидуальной безопасности и переносимости (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность сунитиниба у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8., 5.1. и 5.2., однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Для приема внутрь. Препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к сунитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует избегать совместного применения сунитиниба с сильными индукторами CYP3A4, поскольку это может привести к снижению концентрации сунитиниба в плазме крови (см. разделы 4.2. и 4.5.).

Следует избегать совместного применения сунитиниба с сильными ингибиторами CYP3A4, поскольку это может привести к повышению концентрации сунитиниба в плазме крови (см. разделы 4.2. и 4.5.).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Пациентов следует предупредить о том, что во время лечения сунитинибом может происходить обесцвечивание волос или кожи. Другие возможные дерматологические реакции могут включать сухость, утолщение или растрескивание кожи, волдыри или появление сыпи на ладонях и подошвах ног.

Описанные выше реакции не носили кумулятивного характера, обычно были обратимыми и, как правило, не приводили к прекращению терапии. Сообщалось о случаях гангренозной пиодермии, обычно обратимой после прекращения приема сунитиниба.

Отмечались случаи тяжелых поражений кожи, таких как мультиформная эритема (МЭ), поражения кожи, похожие на синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН), некоторые из которых приводили к летальному исходу. При возникновении признаков и симптомов ССД, ТЭН или МЭ (например, прогрессирующая кожная сыпь, часто с образованием пузырей и поражением слизистых оболочек), терапию сунитинибом следует прекратить. Если диагноз ССД или ТЭН подтверждается, терапию не возобновляют. В некоторых случаях с подозрением на МЭ, пациенты после разрешения реакции переносили возобновление терапии сунитинибом в меньших дозах; некоторые из этих пациентов одновременно получали терапию кортикостероидами или антигистаминными препаратами (см. раздел 4.8.).

Кровотечения и кровотечение из опухолей

В клинических исследованиях с сунитинибом и во время пострегистрационного наблюдения, сообщалось о случаях кровотечений, иногда с летальным исходом, включая желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из дыхательных путей, мочевыводящих

путей и кровоизлияния в головной мозг (см. раздел 4.8).

Для оценки случаев кровотечения необходимо периодически оценивать показатели крови и проводить врачебный осмотр.

Носовые кровотечения были наиболее частыми геморрагическими нежелательными реакциями и отмечались примерно у половины пациентов с солидными опухолями, у которых наблюдались явления кровотечения. Некоторые из эпизодов носового кровотечения были тяжелыми, но очень редко приводили к летальному исходу.

Сообщалось о случаях кровотечения из опухоли, иногда связанных с некрозом опухоли; некоторые из этих случаев кровотечения закончились летальным исходом.

Кровотечение из опухоли может возникать неожиданно, а в случае опухолевых очагов в легких проявляться в форме тяжелого или жизнеугрожающего кровохарканья или легочного кровотечения. Как в клинических исследованиях, так и в период пострегистрационного наблюдения имеются сообщения о развитии легочного кровотечения (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, получавших сунитиниб в терапии ПКР, ГИСО или рака легкого. Препарат Сунитиниб-Фарм-Синтез не разрешен к применению при раке легкого.

При сопутствующей терапии антикоагулянтами (например, варфарином, аценокумаролом) следует периодически проводить врачебный осмотр, а также осуществлять периодический мониторинг показателей общего анализа крови (тромбоцитов) и факторов свертывания крови (протромбиновое время/международное нормализованное отношение (ПВ/МНО)).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее частыми нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта были диарея, тошнота/рвота, боль в животе, диспепсия и стоматит/боль в полости рта; также были получены сообщения о случаях эзофагита (см. раздел 4.8.).

Поддерживающая терапия при развитии нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, требующих лечения, может включать лекарственные препараты с противорвотным, противодиарейным или антацидным действием.

У пациентов с интра-абдоминальными злокачественными опухолями, получающими терапию сунитинибом, отмечали серьезные осложнения (в том числе перфорации желудочно-кишечного тракта), в некоторых случаях с летальным исходом.

Артериальная гипертензия

Сообщалось о развитии артериальной гипертензии, связанной с применением сунитиниба в том числе тяжелой формы артериальной гипертензии (систолическое давление > 200 мм рт. ст. или диастолическое давление > 110 мм рт. ст.).

Пациентов следует обследовать на предмет повышения артериального давления, используя стандартные методы контроля. У пациентов с тяжелой формой артериальной гипертензии, не поддающейся лечению, рекомендуется временное прекращение терапии. Терапию можно возобновить, как только достигается надлежащий контроль артериальной гипертензии (см. раздел 4.8.).

Гематологические нарушения

Сообщалось о снижении абсолютного числа нейтрофилов и тромбоцитов на фоне

применения сунитиниба (см. раздел 4.8.). Описанные выше явления не носили кумулятивного характера, обычно были обратимыми и, как правило, не приводили к прекращению терапии. Ни одно из этих явлений в исследованиях 3 фазы не заканчивалось летальным исходом, но в период пострегистрационного наблюдения сообщалось о редких случаях развития гематологических явлений с летальным исходом, включая кровотечение, ассоциированное с тромбоцитопенией и нейтропенической инфекцией.

Развитие анемии наблюдалось как на ранней, так и на поздней стадии лечения сунитинибом.

У пациентов, получающих лечение сунитинибом, перед началом каждого цикла терапии следует проводить полный анализ крови (см. раздел 4.8.).

Сердечно-сосудистая система

У пациентов, получавших лечение сунитинибом, были зарегистрированы случаи сердечно-сосудистых событий, в том числе сердечная недостаточность, кардиомиопатия, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до значений ниже, чем нижняя граница нормы, миокардит, ишемия миокарда и инфаркт миокарда, некоторые из которых закончились летальным исходом. Эти данные позволяют предположить, что сунитиниб повышает риск развития кардиомиопатии. У получавших лечение пациентов не выявлено никаких специфических дополнительных факторов риска развития кардиомиопатии, вызванной сунитинибом, помимо специфического эффекта препарата. Необходимо применять сунитиниб с осторожностью у пациентов, находящихся в группе риска или у которых такие события отмечались в анамнезе (см. раздел 4.8.).

Из всех клинических исследований сунитиниба исключались пациенты, перенесшие в течение 12 месяцев до применения сунитиниба такие сердечно-сосудистые события, как инфаркт миокарда (в том числе тяжелая/нестабильная стенокардия), коронарное шунтирование/шунтирование периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с клиническими проявлениями, нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, а также тромбоэмболия легочной артерии ТЭЛА). Неизвестно, могут ли пациенты с этими сопутствующими заболеваниями подвергаться более высокому риску развития дисфункции левого желудочка, связанной с приемом сунитиниба.

Врачам рекомендуется сопоставить этот риск с потенциальной пользой сунитиниба. Пациентов следует тщательно наблюдать на предмет клинических признаков и симптомов ХСН во время приема сунитиниба, особенно пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и/или ишемической болезни сердца в анамнезе. Оценку ФВЛЖ при приеме сунитиниба рекомендуется проводить как до начала терапии, так и периодически в ходе лечения. При отсутствии факторов риска сердечной патологии у пациентов необходимо рассмотреть возможность оценки исходной фракции выброса.

При проявлении клинических признаков ХСН лечение сунитинибом следует прекратить. При отсутствии клинических признаков ХСН, но с показателями ФВЛЖ $< 50\%$ или уменьшении этого показателя $> 20\%$ по сравнению с исходным значением, дозу сунитиниба рекомендуется уменьшить или приостановить прием препарата.

Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT и развитие многоформной желудочковой пароксизмальной тахикардии типа «пируэт» (Torsades de pointes) наблюдалось у пациентов, принимающих сунитиниб. Удлинение интервала QT может привести к повышенному риску желудочковых аритмий, включая Torsade de pointes.

Сунитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты или препараты, которые могут удлинять интервал QT, или у пациентов с соответствующими заболеваниями сердца, брадикардией или нарушениями электролитного баланса. Необходимо избегать одновременного применения сильных ингибиторов CYP3A4, которые могут повышать концентрацию сунитиниба в плазме крови (см. разделы 4.2., 4.5. и 4.8.).

Нарушения со стороны сосудов

Явления венозной тромбоэмболии

У пациентов, получавших сунитиниб, были зарегистрированы явления венозной тромбоэмболии, связанные с лечением, в том числе тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (см. раздел 4.8.). Были выявлены случаи тромбоэмболии легочной артерии с летальным исходом в период пострегистрационного наблюдения.

Явления артериальной тромбоэмболии

У пациентов, получающих лечение сунитинибом, были зарегистрированы явления артериальной тромбоэмболии (ТЭ) в некоторых случаях с летальным исходом. Наиболее частые явления включали нарушение мозгового кровообращения, транзиторную ишемическую атаку и инсульт. Факторами риска, связанными с ТЭ, помимо основного заболевания и возраста пациента ≥ 65 лет, являются: артериальная гипертензия, сахарный диабет и предшествующее тромбоэмболическое заболевание.

Аневризма и расслоения артерии

Применение ингибиторов фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) у пациентов с артериальной гипертензией или без нее может привести к формированию аневризмы и/или расслоению артерии. До начала терапии сунитинибом, необходимо тщательно оценить возможные риски у пациентов, имеющих такие факторы риска как артериальная гипертензия или наличие аневризмы в анамнезе.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Диагноз ТМА, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и гемолитический уремический синдром (ГУС), иногда приводящие к почечной недостаточности или летальному исходу, следует рассматривать при развитии гемолитической анемии, тромбоцитопении, повышенной утомляемости, нестабильных неврологических проявлений, нарушения функции почек и повышении температуры.

При развитии у пациента ТМА применение сунитиниба необходимо прекратить, после чего следует незамедлительно начать соответствующее лечение. После прекращения лечения наблюдалось исчезновение симптомов ТМА (см. раздел 4.8.).

Нарушение функции щитовидной железы

Рекомендуется выполнять лабораторную оценку функции щитовидной железы у всех

пациентов. Лечение пациентов с существующим гипотиреозом или гипертиреозом до начала терапии сунитинибом, следует проводить в соответствии со стандартной медицинской практикой. В ходе лечения сунитинибом каждые 3 месяца следует проводить регулярный мониторинг функции щитовидной железы. Кроме того, необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами для выявления признаков и симптомов нарушения функции щитовидной железы во время лечения, и пациенты, у которых развиваются какие-либо признаки и/или симптомы, указывающие на нарушение функции щитовидной железы, должны пройти лабораторную оценку функции щитовидной железы, выполняемую в соответствии с клиническими показаниями. Лечение пациентов с развившимся нарушением функции щитовидной железы следует проводить в соответствии со стандартной медицинской практикой.

Гипотиреоз возникал как на ранней, так и на поздней стадии лечения сунитинибом (см. раздел 4.8.).

Панкреатит

У пациентов с различными солидными опухолями, получающими сунитиниб, наблюдали повышение активности липазы и амилазы в плазме крови. Увеличение активности липазы у пациентов с различными солидными опухолями было преходящим и, как правило, не сопровождалось признаками или симптомами панкреатита (см. раздел 4.8.).

Были зарегистрированы случаи серьезных явлений со стороны поджелудочной железы, некоторые из них с летальным исходом.

При наличии у пациента симптомов панкреатита следует прекратить лечение сунитинибом и обеспечить соответствующую поддерживающую терапию.

Гепатотоксичность

У пациентов, получавших лечение сунитинибом, отмечалась гепатотоксичность. Случаи печеночной недостаточности, некоторые с летальным исходом, наблюдались у < 1 % пациентов с солидными опухолями, получавших сунитиниб. Следует контролировать показатели «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), концентрацию билирубина) до начала терапии сунитинибом, во время каждого цикла терапии и при наличии клинических показаний. При появлении признаков или симптомов печеночной недостаточности следует прекратить лечение сунитинибом и обеспечить соответствующую поддерживающую терапию (см. раздел 4.8.).

Функция почек

Были зарегистрированы случаи нарушения функции почек, почечной недостаточности и/или острой почечной недостаточности, некоторые с летальным исходом (см. раздел 4.8.). Факторы риска, связанные с нарушением функции почек/почечной недостаточностью у пациентов, получающих сунитиниб, помимо основного заболевания ПКР, включают пожилой возраст, сахарный диабет, сопутствующее нарушение функции почек, сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, сепсис, обезвоживание/гиповолемию и рабдомиолиз.

Безопасность продолжительного лечения сунитинибом у пациентов со средней или

тяжелой степенью тяжести протеинурии систематически не оценивалась.

Протеинурия

Были зарегистрированы случаи протеинурии и редкие случаи нефротического синдрома. Рекомендуется выполнять анализ мочи на исходном уровне, и следует наблюдать за пациентами на предмет развития или ухудшения протеинурии. Пациентам с нефротическим синдромом следует прекратить прием сунитиниба.

Образование свищей

При образовании свища терапию сунитинибом необходимо приостановить. Доступна ограниченная информация о продолжении применения сунитиниба у пациентов со свищами (см. раздел 4.8.).

Хирургические вмешательства

Во время терапии сунитинибом были зарегистрированы случаи замедленного заживления ран.

Никаких формальных клинических исследований влияния сунитиниба на заживление ран не проводилось. Из предосторожности рекомендуется временно прервать лечение сунитинибом у пациентов, которым планируется проведение обширного хирургического вмешательства. Клинический опыт в отношении времени повторного начала терапии после обширного хирургического вмешательства ограничен. Таким образом, решение о возобновлении приема сунитиниба после обширного хирургического вмешательства должно основываться на клинической оценке восстановления после операции.

Остеонекроз челюсти (ОЧ)

У пациентов, получавших терапию препаратом Сунитиниб-Фарм-Синтез, отмечались случаи развития остеонекроза челюсти. Большая часть случаев отмечалась у пациентов, которые получали предшествующее или сопутствующее лечение внутривенного введения бисфосфонатов, применение которых является фактором риска развития остеонекроза челюсти. Следует соблюдать осторожность при одновременном или последовательном применении препарата Сунитиниб-Фарм-Синтез и внутривенных форм бисфосфонатов. Инвазивные стоматологические процедуры также являются установленным фактором риска. Перед началом терапии препаратом Сунитиниб-Фарм-Синтез следует провести стоматологическое обследование и соответствующие профилактические стоматологические процедуры.

У пациентов, которые ранее получали или получают внутривенные бисфосфонаты, следует по возможности избегать инвазивных стоматологических процедур (см. раздел 4.8.).

Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек

При возникновении ангионевротического отека в связи с гиперчувствительностью лечение сунитинибом следует прервать и обеспечить проведение стандартной терапии (см. раздел 4.8.).

Судороги

В клинических исследованиях сунитиниба и при пострегистрационном наблюдении были

зарегистрированы судороги. Пациентам с судорогами и признаками/симптомами, соответствующими синдрому задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ), такими как повышение артериального давления, головная боль, снижение концентрации внимания, изменения психической функции и потеря зрения, в том числе кортикальная слепота, рекомендуется тщательное медицинское наблюдение.

Рекомендуется временная приостановка лечения сунитинибом. После исчезновения симптомов лечение может быть возобновлено по решению лечащего врача (см. раздел 4.8.).

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

В клинических исследованиях случаи СЛО, некоторые с летальным исходом, наблюдались редко и были зарегистрированы при пострегистрационном наблюдении препарата у пациентов, получавших лечение сунитинибом. Факторы риска для СЛО включают большую опухолевую массу, уже имеющуюся хроническую почечную недостаточность, олигурию, обезвоживание, гипотензию и кислую реакцию мочи. За такими пациентами необходимо вести тщательное наблюдение и осуществлять лечение по клиническим показаниям; следует рассмотреть вопрос о профилактической гидратации.

Инфекции и инвазии

Были зарегистрированы серьезные инфекции с нейтропенией или без, включая, в некоторых случаях с летальным исходом.

Были зарегистрированы нечастые случаи некротизирующего фасциита, в том числе в промежности, иногда летальные (см. раздел 4.8.). В случае развития у пациента некротизирующего фасциита терапию сунитинибом следует прекратить и немедленно начать соответствующее лечение.

Гипогликемия

Во время терапии сунитинибом у некоторых пациентов отмечали снижение концентрации глюкозы в крови. В некоторых случаях такое снижение сопровождалось клиническими симптомами, требующими госпитализации при потере сознания. При проявлении симптомов гипогликемии прием сунитиниба должен быть временно прерван. Следует регулярно контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом и, при необходимости, корректировать дозу гипогликемических препаратов для минимизации риска гипогликемии (см. раздел 4.8.).

Гипераммониемическая энцефалопатия

При применении сунитиниба наблюдалась гипераммониемическая энцефалопатия (см. раздел 4.8.). У пациентов, у которых развивается необъяснимая летаргия или изменение психического статуса, следует измерить уровень аммиака и начать соответствующее клиническое лечение.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на капсулу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препараты, которые могут повышать концентрацию сунитиниба в плазме

Влияние ингибиторов CYP3A4

У здоровых добровольцев совместное применение разовой дозы сунитиниба с сильным ингибитором CYP3A4, кетоконазолом, повышает максимальную концентрацию ($C_{\max}$) и значение площади под кривой зависимости концентрации от времени ($AUC_{0-\infty}$) комплекса [сунитиниб + первичный активный метаболит] на 49 % и 51 %, соответственно. Применение сунитиниба с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, ритонавиром, итраконазолом, эритромицином, кларитромицином или грейпфрутовым соком) может привести к повышению концентрации сунитиниба.

Следует избегать совместного применения сунитиниба с ингибиторами CYP3A4 или рассмотреть возможность подобрать альтернативное лекарственное средство для сопутствующей терапии с отсутствием или минимальной способностью к ингибированию CYP3A4.

Если это не представляется возможным, вероятно, будет необходимо уменьшить суточную дозу препарата Сунитиниб-Фарм-Синтез минимум до 37,5 мг в сутки при ГИСО и мПКР и до 25 мг в сутки при НЭОПЖ основываясь на тщательном мониторинге переносимости (см. раздел 4.2.).

Влияние ингибитора белка резистентности рака молочной железы (BCRP)

Доступные клинические данные относительно взаимодействия сунитиниба и ингибиторов BCRP ограничены, и нельзя исключить возможность взаимодействия сунитиниба и других ингибиторов BCRP (см. раздел 5.2.).

Препараты, которые могут снижать концентрацию сунитиниба в плазме

Влияние индукторов CYP3A4

У здоровых добровольцев совместное применение разовой дозы сунитиниба с индуктором CYP3A4, рифампицином, снижает $C_{\max}$ и $AUC_{0-\infty}$ комплекса [сунитиниб + первичный активный метаболит] на 23 % и 46 %, соответственно.

Применение сунитиниба совместно с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, дексаметазоном, фенитоином, карбамазепином, рифампицином, фенобарбиталом или травяными препаратами, содержащими зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)) может привести к уменьшению концентрации сунитиниба.

Следует избегать одновременного применения сунитиниба с сильными индукторами CYP3A4 или рассмотреть возможность подобрать альтернативное лекарственное средство для сопутствующей терапии с минимальной способностью к индукции CYP3A4 или отсутствием таковой. Если это не представляется возможным, то может потребоваться повышение дозы препарата Сунитиниб-Фарм-Синтез по 12,5 мг (до 87,5 мг/сут при ГИСО и мПКР и 62,5 мг/сут при НЭОПЖ) под тщательным контролем переносимости препарата пациентом (см. раздел 4.2.).

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам с детородным потенциалом следует рекомендовать использование надежных методов контрацепции, а также исключить возможность беременности во время лечения препаратом Сунитиниб-Фарм-Синтез.

Беременность

Исследования применения сунитиниба у беременных женщин не проводились. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность, включая пороки развития плода (см. раздел 5.3.). Препарат Сунитиниб-Фарм-Синтез не следует применять во время беременности или у женщин, не использующих эффективные средства контрацепции, за исключением тех случаев, когда потенциальная польза от применения препарата превышает потенциальный риск для плода. Если препарат Сунитиниб-Фарм-Синтез применяют в период беременности или если пациентка забеременеет во время приема препарата, ее следует информировать о потенциальном риске токсического воздействия на плод.

Лактация

Сунитиниб и/или его метаболиты проникают в молоко крыс. Нет данных о том, выделяется ли сунитиниб или его первичный активный метаболит в грудное молоко человека. Поскольку активные вещества часто выделяются в грудное молоко, а также в связи с тем, что существует потенциальный риск развития серьезных нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, женщинам не следует кормить грудью во время приема препарата Сунитиниб-Фарм-Синтез.

Фертильность

На основании результатов доклинических исследований можно сделать вывод, что терапия сунитинибом может отрицательно сказаться на фертильности мужчин и женщин (см. раздел 5.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Сунитиниб-Фарм-Синтез оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует информировать о том, что во время лечения сунитинибом у них может возникнуть побочная реакция, такая как головокружение. Поэтому следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями (в некоторых случаях летальными), связанными с сунитинибом, являлись: почечная недостаточность, сердечная недостаточность, легочная эмболия, перфорация органов желудочно-кишечного тракта и кровотечения (в том числе кровотечения из дыхательных путей, кровотечения в желудочно-кишечном тракте, опухолях, мочевыводящих путях, кровоизлияния в головной мозг).

Наиболее частыми нежелательными реакциями всех степеней (которые отмечались в ходе

регистрационных исследований с участием пациентов с ПКР, ГИСО и НЭОПЖ, являлись снижением аппетита, нарушения вкуса, артериальная гипертензия, усталость, желудочно-кишечные нарушения, такие как диарея, тошнота, стоматит, диспепсия и рвота, а также изменения цвета кожи и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии. Данные симптомы могут уменьшаться по мере продолжения терапии. На фоне приема сунитиниба может происходить развитие гипотиреоза. Гематологические нарушения (например, нейтропения, тромбоцитопения и анемия) являются одними из наиболее частых нежелательных лекарственных реакций.

Прочие случаи с летальным исходом, кроме перечисленных в разделе 4.4. выше или в разделе 4.8. ниже, которые считались возможно связанными с сунитинибом, включали мультисистемную органную недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, перитонеальное кровотечение, надпочечниковую недостаточность, пневмоторакс, шок и внезапную смерть.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с ГИСО, мПКР и НЭОПЖ из объединенной базы данных 7115 пациентов, перечислены ниже по системно-органным классам, частоте и степени тяжести (критерии СТСАЕ Национального института рака). Также включены нежелательные реакции, выявленные при пострегистрационном применении, идентифицированные в клинических исследованиях. В каждой группе частота возникновения нежелательных реакций представлена в порядке уменьшения степени их серьезности.

Частота развития данных нежелательных реакций определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Часто	Вирусные инфекции ^а , респираторные инфекции ^{б,*} , абсцесс ^{а,*} , грибковые инфекции ^г , инфекции мочевыводящих путей, кожные инфекции ^д , сепсис ^{е,*}
	Нечасто	Некротизирующий фасциит [*] , бактериальные инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения
	Часто	Лимфопения
	Нечасто	Панцитопения
	Редко	Тромботическая микроангиопатия ^{ж,*}
Нарушения со стороны иммунной	Нечасто	Гиперчувствительность
	Редко	Ангioneвротический отек

системы		
Эндокринные нарушения	Очень часто	Гипотиреоз
	Нечасто	Гипертиреоз
	Редко	Тиреоидит
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита ³
	Часто	Обезвоживание, гипогликемия
	Редко	Синдром лизиса опухоли [*]
Психические нарушения	Очень часто	Бессонница
	Часто	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головокружение, головная боль, нарушение вкуса ^н
	Часто	Периферическая нейропатия, парестезия, гипестезия, гиперестезия
	Нечасто	Внутричерепное кровоизлияние [*] , нарушение мозгового кровоснабжения [*] , транзиторная ишемическая атака
	Редко	Синдром задней обратимой энцефалопатии [*]
	Частота неизвестна	Гипераммониемическая энцефалопатия
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Периорбитальный отек, отек век, повышение слезоотделения
Нарушения со стороны сердца	Часто	Ишемия миокарда ^{й.*} , уменьшение фракции выброса ^к
	Нечасто	Хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда ^{л.*} , сердечная недостаточность [*] , кардиомиопатия [*] , выпот в полость перикарда, удлинение интервала QT на электрокардиограмме
	Редко	Левожелудочковая недостаточность [*] , многоформная желудочковая пароксизмальная тахикардия типа «пируэт» (Torsade de points)
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Артериальная гипертензия
	Часто	Тромбоз глубоких вен, горячие приливы, приливы
	Нечасто	Кровотечение из опухоли [*]
	Частота неизвестна	Аневризмы и расслоение артерий [*]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Диспноэ, носовое кровотечение, кашель
	Часто	Тромбоэмболия легочной артерии [*] , плевральный выпот [*] , кровохарканье [*] , одышка при физической нагрузке, орофарингеальная боль ^м , заложенность носа, сухость слизистой оболочки полости носа

	Нечасто	Легочное кровотечение ^е , дыхательная недостаточность [*]
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Стоматит ^н , боль в области живота ^о , рвота, диарея, диспепсия, тошнота, запор
	Часто	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, желудочно-кишечное кровотечение [*] , эзофагит, вздутие живота, дискомфорт в животе, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, изъязвления слизистой оболочки полости рта, прокталгия, хейлит, геморрой, глоссодиния, боль в полости рта, сухость во рту, метеоризм, дискомфорт в полости рта, отрыжка
	Нечасто	Перфорация желудочно-кишечного тракта ^{п.*} , панкреатит, свищ прямой кишки, колит ^р
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Печеночная недостаточность [*] , холецистит ^{с.*} , отклонение функции печени
	Редко	Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Изменение цвета кожи ^т , ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия), сыпь ^у , изменение цвета волос, сухость кожи
	Часто	Эксфолиация кожи, кожные реакции ^ф , экзема, волдырь, эритема, алопеция, акне, зуд, гиперпигментация кожи, поражения кожи, гиперкератоз, дерматит, поражение ногтей ^х
	Редко	Многоформная эритема [*] , синдром Стивенса-Джонсона [*] , гангренозная пиодермия, токсический эпидермальный некролиз [*]
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Боль в конечностях, артралгия, боль в спине
	Часто	Скелетно-мышечная боль, мышечные спазмы, миалгия, мышечная слабость
	Нечасто	Остеонекроз челюсти, свищ [*] ,
	Редко	Рабдомиолиз [*] , миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Почечная недостаточность [*] , острая почечная недостаточность [*] хроматурия, протеинурия
	Нечасто	Кровотечение из мочевыводящих путей
	Редко	Нефротический синдром
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Воспаление слизистой оболочки, повышенная утомляемость ^н , отек ^ч , лихорадка
	Часто	Боль в области грудной клетки, боль, гриппоподобный синдром, озноб

	Нечасто	Замедленное заживление ран
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Снижение массы тела, снижение концентрации белых кровяных телец в плазме крови, повышение уровня липазы, снижение концентрации тромбоцитов, пониженный уровень гемоглобина, повышение концентрации амилазы ^{III} , повышение концентрации АСТ, повышение концентрации АЛТ, повышенный уровень креатинина в крови, повышение кровяного давления, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови
	Нечасто	Повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови, повышенный уровень тиреостимулирующего гормона в крови

* Включая летальные исходы

Объединены следующие термины:

- а Назофарингит и герпес полости рта.
- б Бронхит, инфекции нижних дыхательных путей, пневмония и инфекции дыхательных путей.
- в Абсцесс, абсцесс конечности, анальный абсцесс, десневой абсцесс, абсцесс печени, абсцесс поджелудочной железы, абсцесс промежности, периректальный абсцесс, ректальный абсцесс, подкожный абсцесс и абсцесс зуба.
- г Кандидоз пищевода и кандидоз полости рта.
- д Воспаление подкожной клетчатки и инфекция кожи.
- е Сепсис и септический шок.
- ё Абсцесс брюшной полости, абдоминальный сепсис, дивертикулит и остеомиелит.
- ж Тромботическая микроангиопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитический уремический синдром.
- з Снижение аппетита, и анорексия.
- и Дисгевзия, агевзия и нарушение вкусового восприятия.
- й Острый коронарный синдром, стенокардия, нестабильная стенокардия, закупорка коронарной артерии и ишемия миокарда.
- к Снижение/нарушение фракции выброса.
- л Острый инфаркт миокарда, инфаркт миокарда и бессимптомный инфаркт миокарда.
- м Орофарингеальная боль и глоточно-гортанная боль.
- н Стоматит и афтозный стоматит.
- о Боль в животе, боль в нижней части живота, боль в верхней части живота.
- п Гастроинтестинальная перфорация и прободение кишечника.
- р Колит и ишемический колит.

- с Холецистит и бескаменный холецистит
- т Пожелтение кожи, изменение цвета кожи и нарушение пигментации.
- у Псориазиформный дерматит, эксфолиативная сыпь, сыпь, эритематозная сыпь, фолликулярная сыпь, генерализованная сыпь, макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь и зудящая сыпь.
- ф Кожная реакция и поражение кожи.
- х Заболевание ногтей и изменение цвета ногтей.
- ц Повышенная утомляемость и астения.
- ч Отек лица, отек и периферический отек.
- ш Амилаза и повышение уровня амилазы.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции и инвазии

Сообщалось о случаях серьезных инфекций (на фоне нейтропении или без), включая случаи с летальным исходом. Отмечались редкие случаи некротизирующего фасциита, включая поражение промежности, иногда с летальным исходом (см. также раздел 4.4.).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Снижение абсолютного количества нейтрофилов 3 и 4 степени тяжести было отмечено у 10 % и 1,7 % пациентов в исследовании 3-ей фазы ГИСО, у 16 % и 1,6 % пациентов в исследовании 3-ей фазы мПКР и у 13 % и 2,4 % пациентов в исследовании 3-ей фазы НЭОПЖ, соответственно. Снижение абсолютного количества тромбоцитов 3 и 4 степени тяжести, соответственно, было отмечено у 3,7 % и 0,4 % пациентов в исследовании 3-ей фазы ГИСО у 8,2 % и 1,1 % пациентов в исследовании 3-ей фазы мПКР и у 3,7 % и 1,2 % пациентов в исследовании 3-ей фазы НЭОПЖ (см. раздел 4.4.).

Кровотечения были зарегистрированы у 18 % пациентов, получавших сунитиниб в исследовании 3-ей фазы ГИСО, по сравнению с 17 % пациентов, получавших плацебо. У 39 % пациентов с ранее не леченным мПКР, получавших сунитиниб, наблюдались случаи кровотечения, по сравнению с 11 % пациентов, получавших интерферон-α (INF-α). У семнадцати пациентов (4,5 %), принимавших сунитиниб, и у 5 пациентов (1,7 %), получавших INF-α, развились связанные с лечением геморрагические реакции 3 степени или выше. Кровотечения были зарегистрированы у 26 % пациентов, получавших сунитиниб по поводу мПКР, рефрактерного к терапии цитокинами. В клиническом исследовании НЭОПЖ 3 фазы геморрагические явления, за исключением носового кровотечения, развились у 21,7 % пациентов, получавших сунитиниб, по сравнению с 9,85 % пациентов, получавших плацебо (см. раздел 4.4.).

В клинических исследованиях получены сообщения о развитии кровотечения из опухоли у 2 % пациентов с ГИСО.

Нарушения со стороны иммунной системы

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел 4.4.).

Эндокринные нарушения

Гипотиреоз был зарегистрирован в качестве нежелательной реакции у 7 пациентов (4 %), получавших сунитиниб в двух исследованиях мПКР, рефрактерного к цитокинам, у 61 пациента (16 %) в группе сунитиниба и у трех пациентов (< 1 %) в группе INF-α в исследовании мПКР, ранее не получавших лечение.

Кроме того, сообщалось о повышении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) у 4 пациентов (2 %) с мПКР, рефрактерным к цитокинам. В целом, у 7 % популяции с мПКР отмечались клинические или лабораторные признаки гипотиреоза, связанного с лечением. Приобретенный гипотиреоз был отмечен у 6,2 % пациентов с ГИСО, получавших сунитиниб, по сравнению с 1 % пациентов, получавших плацебо. В исследовании 3 фазы НЭОПЖ гипотиреоз был зарегистрирован у 6 пациентов (7,2 %), получавших сунитиниб, и у одного пациента (1,2 %), получавшего плацебо.

Функцию щитовидной железы контролировали проспективно в двух исследованиях у пациентов с раком молочной железы; препараты сунитиниба не разрешены к применению для лечения рака молочной железы. В исследовании 1 гипотиреоз был зарегистрирован у 15 (13,6 %) пациентов, получавших сунитиниб, и у 3 (2,9 %) пациентов, получавших стандартное лечение. Увеличение уровня ТТГ в крови было отмечено у 1 (0,9 %) пациента, получавшего сунитиниб, и ни у одного из пациентов, получавших стандартное лечение. Гипертиреоз не был отмечен ни у одного из пациентов, получавших сунитиниб, и был зарегистрирован у 1 (1,0 %) пациента, получавшего стандартное лечение. В другом исследовании гипотиреоз был зарегистрирован в общей сложности у 31 (13 %) пациента, получавшего сунитиниб, и 2 (0,8 %) пациентов, получавших капецитабин. Увеличение уровня ТТГ в крови отмечалось у 12 (5,0 %) пациентов в группе сунитиниба и ни у одного пациента в группе капецитабина. Гипертиреоз отмечался у 4 (1,7 %) пациентов в группе сунитиниба и ни у одного пациента в группе капецитабина. Снижение уровня ТТГ в крови было отмечено у 3 (1,3 %) пациентов в группе сунитиниба и ни у одного пациента в группе капецитабина. Увеличение уровня Т4 было зарегистрировано у 2 (0,8 %) пациентов, получавших сунитиниб, и у 1 (0,4 %) пациента, получавшего капецитабин. Увеличение уровня Т3 отмечалось у 1 (0,8 %) пациента в группе сунитиниба и ни у одного пациента в группе капецитабина. Все отмечавшиеся явления со стороны щитовидной железы были 1–2 степени тяжести (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Более высокая частота случаев гипогликемии регистрировалась у пациентов с НЭОПЖ в сравнении с мПКР и ГИСО. Однако большинство этих нежелательных реакций, наблюдаемых в ходе клинических исследований, считаются не относящимися к изучаемому лечению (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны нервной системы

В клинических исследованиях и в период пострегистрационного наблюдения получены несколько сообщений (< 1 %) (в некоторых случаях с летальным исходом) о пациентах с судорогами и рентгенологическими признаками синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ). Судороги наблюдались у пациентов как с рентгенологически подтвержденными, так и неподтвержденными метастазами в головном мозге (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны сердца

В клинических исследованиях снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на ≥ 20 % и ниже нижней границы нормы отмечались примерно у 2 % пациентов с ГИСО, получавших сунитиниб, у 4 % пациентов с мПКР, рефрактерным к терапии цитокинами, а также у 2% пациентов с ГИСО, получавших плацебо. Снижения ФВЛЖ не прогрессировало и часто улучшалось при продолжении терапии. В исследовании с ранее не леченным мПКР у 27 % пациентов, получавших сунитиниб, и у 15 % пациентов, получавших INF- α , значение ФВЛЖ было ниже нижней границы нормы. У двух пациентов (< 1 %), получавших сунитиниб, был поставлен диагноз ХСН.

Такие нежелательные реакции как «сердечная недостаточность», «хроническая сердечная недостаточность» или «левожелудочковая недостаточность» отмечались у 1,2 % пациентов с ГИСО, получавших сунитиниб, и у 1 % пациентов, получавших плацебо. В базовом исследовании ГИСО 3 фазы ($n = 312$) у 1 % пациентов в каждой группе исследования (т. е. в группах, получавших как сунитиниб, так и плацебо) наблюдалось развитие летальных реакций со стороны сердца, связанных с лечением. В исследовании 2 фазы с участием пациентов с мПКР, рефрактерным к цитокинам, у 0,9 % пациентов развился связанный с лечением летальный инфаркт миокарда. В исследовании 3 фазы с участием пациентов с мПКР, ранее не получавших лечение, у 0,6 % пациентов группы INF- α и 0 % пациентов группы сунитиниба развились явления со стороны сердца с летальным исходом. В исследовании НЭОПЖ 3 фазы у одного (1 %) пациента, получавшего сунитиниб, развилась сердечная недостаточность с летальным исходом, связанная с лечением.

Нарушения со стороны сосудов

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия являлась очень частой нежелательной реакцией в ходе клинических исследований. Снижение дозы сунитиниба или временная отмена приема препарата потребовались примерно у 2,7 % пациентов с артериальной гипертензией. Ни в одном из этих случаев не потребовалось полного прекращения лечения сунитинибом. Тяжелая форма артериальной гипертензии (систолическое давление > 200 мм рт. ст. или диастолическое давление > 110 мм рт. ст.) было зарегистрировано у 4,7 % пациентов с солидными опухолями. Артериальная гипертензия наблюдалась примерно у 33,9 % пациентов, получавших сунитиниб по поводу ранее не леченного мПКР, по сравнению с 3,6 % пациентов, получавших INF- α . Тяжелая форма артериальной гипертензии развилась у 12 % пациентов, принимавших сунитиниб и ранее не получавших лечение, и < 1 % пациентов, принимавших INF- α . В клиническом исследовании НЭОПЖ 3 фазы артериальная гипертензия наблюдалась примерно у 26,5 % пациентов, получавших сунитиниб, по сравнению с 4,9 % пациентов, принимавших плацебо. Тяжелая форма артериальной гипертензии развилась у 10 % пациентов с НЭОПЖ, получавших сунитиниб, и у 3 % пациентов, получавших плацебо.

Случаи венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

Связанные с лечением случаи венозной тромбоэмболии были зарегистрированы у 1 % пациентов с солидными опухолями, принимавших сунитиниб в клинических исследованиях, в том числе с ГИСО и ПКР.

В исследовании ГИСО 3 Фазы у 7 пациентов (3 %), получавших сунитиниб, и ни у одного из получавших плацебо возникла ВТЭ; 5 из 7 случаев включали тромбоз глубоких вен (ТГВ) 3 степени тяжести, а 2 случая – явления 1 или 2 степени тяжести. Четыре из этих семи пациентов с ГИСО прекратили лечение после первого возникновения ТГВ.

У тринадцати пациентов (3 %) с мПКи из группы лечения сунитинибом, ранее не получавших лечения, и 4 (2 %) пациентов в 2 исследованиях с участием пациентов с мПКи, рефрактерным к терапии цитокинами, была зарегистрирована ВТЭ. У девяти из этих пациентов наблюдалась тромбоэмболия легочной артерии: одно явление степени 2 и восемь – степени 4. У восьми пациентов отмечался ТГВ: 1 явление степени 1, 2 явления – степени 2, 4 явления – степени 3 и 1 явление – степени 4. У одного пациента с тромбоэмболией легочной артерии в исследовании мПКи, рефрактерного к терапии цитокинами, необходимо было приостановить применение препарата. Среди ранее не получавших лечения пациентов с мПКи из группы лечения ИФН-α у 6 (2 %) возникла ВТЭ; у 1 (< 1 %) пациента – ТГВ степени тяжести 3, а у 5 (1 %) пациентов – тромбоэмболия легочной артерии, все случаи степени тяжести 4. В исследовании НЭОПЖ 3 фазы случаи венозной тромбоэмболии были зарегистрированы у 1 (1,2 %) пациента в группе сунитиниба и у 5 (6,1 %) пациентов в группе плацебо. У двух из этих пациентов в группе плацебо был диагностирован ТГВ (одно явление 2 степени и одно – 3 степени). В регистрационных исследованиях ГИСО, мПКи и НЭОПЖ о случаях с летальным исходом не сообщалось. Случаи с летальным исходом наблюдались при пострегистрационном применении препарата.

Случаи тромбоэмболии легочной артерии наблюдались примерно у 3,1 % пациентов с ГИСО и примерно у 1,2 % пациентов с мПКи, получавших сунитиниб в исследованиях 3 фазы. У пациентов с НЭОПЖ, которые получали сунитиниб в исследовании 3 фазы, случаев ТЭЛА зарегистрировано не было. Редкие случаи с летальным исходом наблюдались при пострегистрационном применении препарата. Пациенты, перенесшие ТЭЛА в течение предыдущих 12 месяцев, были исключены из клинических исследований сунитиниба.

Среди пациентов, получавших сунитиниб в регистрационных исследованиях 3 фазы, проявления со стороны дыхательной системы (т.е. одышка, плеврит, тромбоэмболия легочной артерии или отек легких) были зарегистрированы примерно у 17,8 % пациентов с ГИСО, приблизительно у 26,7 % пациентов с мПКи и у 12 % пациентов с НЭОПЖ. Примерно 22,2 % пациентов с солидными опухолями, в том числе ГИСО и мПКи, получавших сунитиниб в клинических исследованиях, испытывали проявления со стороны дыхательной системы.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Панкреатит наблюдался нечасто (< 1 %) у пациентов, получавших сунитиниб для лечения ГИСО или ПКР. Не было отмечено случаев панкреатита, связанного с лечением, в исследовании 3 фазы пациентов с НЭОПЖ (см. раздел 4.4.). Были получены сообщения о случаях желудочно-кишечных кровотечений с летальным исходом у 0,98 % пациентов, получавших плацебо в клинических исследованиях ГИСО 3 фазы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о случаях нарушения функции печени, которые могут включать отклонения показателей функциональных проб печени, гепатит или печеночную недостаточность (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Сообщалось о случаях гангренозной пиодермии, обычно обратимой после прекращения приема сунитиниба (см. раздел 4.4.).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Имеются сообщения о случаях миопатии и/или рабдомиолиза, некоторые в сочетании с острой почечной недостаточностью. Лечение пациентов, у которых наблюдаются признаки или симптомы токсического поражения мышечной ткани, следует проводить в соответствии с действующими стандартами медицинской практики (см. раздел 4.4.). Имеются сообщения о случаях образования свищей, иногда связанных с некрозом и регрессией опухоли, некоторые из которых завершились летальным исходом (см. раздел 4.4.).

У пациентов, получавших сунитиниб, были зафиксированы случаи развития ОЧ, большинство из которых отмечались у пациентов с известными факторами риска развития ОЧ и, в частности, при внутривенном введении бисфосфонатов и/или наличии в анамнезе заболеваний зубов, требующих инвазивного стоматологического вмешательства (см. раздел 4.4.).

Данные лабораторных и инструментальных исследований

Данные из доклинических исследований (*in vitro* и *in vivo*) с использованием доз, превышающих дозу, рекомендуемую для человека, продемонстрировали, что сунитиниб обладает способностью ингибировать процесс реполяризации потенциала действия сердечной мышцы (например, удлинение интервала QT).

Удлинение интервала QTc более 500 мс развилось у 0,5 %, пациентов, а изменение, превышающее 60 мс по сравнению с исходным уровнем, наблюдалось у 1,1 % пациентов из 450 пациентов с солидными опухолями. Изменения этих параметров является потенциально значимыми. Сунитиниб способствовал удлинению интервала QTcF (с коррекцией по формуле Фредерика) в концентрациях, примерно в два раза превышающих терапевтическую концентрацию препарата.

Удлинение интервала QTc изучалось в исследовании с участием 24 пациентов в возрасте 20–87 лет с распространенными злокачественными новообразованиями. Результаты этого исследования продемонстрировали, что сунитиниб оказывал воздействие на интервал QTc (который определялся как среднее изменение с поправкой на плацебо > 10 мс с верхним пределом 90 % ДИ > 15 мс) в терапевтической концентрации (день 3) при использовании метода коррекции по исходному уровню в течение дня и в концентрации, превышающей терапевтическую (день 9), при использовании обоих методов коррекции по исходному уровню. Ни у одного пациента не наблюдалось удлинение интервала QTc > 500 мс. Несмотря на то, что влияние на интервал QTcF было отмечено на 3-й день через 24 часа после приема дозы препарата (т. е. при терапевтической концентрации в плазме

крови, ожидаемой после приема препарата в рекомендуемой начальной дозе 50 мг) при использовании метода коррекции по исходному уровню в течение дня, клиническое значение этих данных неясно. При комплексной оценке серий ЭКГ, выполненных в момент терапевтического воздействия либо воздействия, превышающего терапевтический уровень, ни у одного из пациентов в популяции пациентов, подходящих для оценки, или пациентов, отбираемых по принципу назначенного лечения (ITT), не наблюдалось удлинения интервала QTc «тяжелой степени» (т. е. 3 степени или выше согласно критериям STCAE (Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений, версии 3.0)).

В терапевтических концентрациях в плазме крови максимальное среднее изменение интервала QTcF (с коррекцией по формуле Фредерика) по сравнению с исходным уровнем составило 9 мс (90 % ДИ = 15,1 мс). В концентрациях, примерно в два раза превышающих терапевтические, максимальное среднее изменение интервала QTcF по сравнению с исходным уровнем составило 15,4 мс (90 % ДИ = 22,4 мс). Максимальное среднее изменение интервала QTcF от исходного уровня при приеме моксифлоксацина (в дозе 400 мг), использовавшегося в качестве положительного контроля, составляло 5,6 мс. Ни у одного из пациентов не наблюдалось удлинение интервала QTc, превышающее 2 степень (STCAE, версия 3.0) (см. раздел 4.4.).

Долгосрочная безопасность в исследованиях мПКР

Долгосрочная безопасность сунитиниба у пациентов с мПКР была проанализирована в 9 завершенных клинических исследованиях применения препарата в качестве терапии первой линии у пациентов, рефрактерных к терапии бевацизумабом и цитокинами. Анализ включал данные от 5739 пациентов, из которых 807 (14 %) получали лечение в течение периода от ≥ 2 лет и до 6 лет. У 807 (14 %) пациентов, принимавших долгосрочное лечение сунитинибом, большинство нежелательных реакций, связанных с лечением (НРСЛ), возникло в течении первых 6 месяцев – 1 года, и далее частота их возникновения оставалась стабильной или со временем наблюдалось снижение, за исключением гипотиреоза, частота которого постепенно повышалась с течением времени, и возникновением новых случаев за 6 летний период. Не было выявлено новых видов нежелательных явлений, связанных с лечением, при длительной терапии сунитинибом.

Дети

Профиль безопасности сунитиниба был получен на основании исследования 1 фазы с увеличением дозы, открытого исследования 2 фазы, не сравнительного исследования 1/2 фазы и научных публикаций, как описано ниже.

Было проведено исследование фазы 1 с увеличением дозы пероральной формы сунитиниба, в котором приняли участие 35 пациентов, включая 30 пациентов детского возраста (от 3 лет до 17 лет) и 5 пациентов юношеского возраста (от 18 лет до 21 года) с рефрактерными солидными опухолями, большинство из которых имели первичный диагноз опухоли головного мозга. У всех участников исследования наблюдались нежелательные реакции на применение лекарственного препарата; большинство реакций были тяжелыми (уровень токсичности ≥ 3) и включали кардиотоксичность. Наиболее частыми нежелательными реакциями были проявления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нейтропения, повышенная утомляемость и повышение уровня аланинаминотрансферазы

(АЛТ). У пациентов детского возраста с предшествующим облучением в области сердца или воздействием антрациклина риск нежелательных реакций со стороны сердца на применение лекарственного препарата оказался выше, чем у пациентов этого же возраста без предшествующего воздействия. У пациентов детского возраста без предшествующего воздействия антрациклинов или воздействия облучения на сердце была определена максимально переносимая доза (МПД) (см. раздел 5.1.).

Открытое исследование 2 фазы было проведено с участием 29 пациентов, включая 27 пациентов детского возраста (от 3 до 16 лет) и 2 совершеннолетних пациентов (в возрасте от 18 до 19 лет) с рецидивирующей / прогрессирующей / рефрактерной глиомой высокой степени злокачественности (ГВСЗ) или эпендимомой. Не было никаких нежелательных реакций 5 степени тяжести ни в одной группе. Наиболее частыми ($\geq 10\%$) нежелательными реакциями, связанными с лечением, были снижение количества нейтрофилов (6 [20,7 %] пациентов) и внутричерепное кровоизлияние (3 [10,3 %] пациентов).

Несравнимое исследование 1/2 фазы было проведено у 6 пациентов детского возраста (от 13 до 16 лет) с прогрессирующими и неоперабельными ГИСО. Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, снижение количества лейкоцитов, нейтропения и головная боль у 3 (50,0 %) пациентов, у всех, как правило 1 или 2 степени тяжести. Четыре из 6 пациентов (66,7 %) испытывали побочные эффекты 3–4 степени тяжести, связанные с лечением (гипофосфатемия 3 степени тяжести, нейтропения и тромбоцитопения у 1 пациента при каждом случае, и нейтропения 4 степени тяжести у 1 пациента). В этом исследовании не сообщалось о серьезных побочных эффектах (СНЭ) или побочных реакциях на лекарственные препараты 5 степени тяжести. Как в клиническом исследовании, так и в публикациях профиль безопасности соответствовал известному профилю безопасности у взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеются сообщения о случаях передозировки. В некоторых из этих случаев отмечали

побочные реакции, соответствующие профилю безопасности препарата.

Лечение

Специфического антидота не существует. При передозировке лечение симптоматическое. При необходимости рекомендуется вызвать рвоту или провести промывание желудка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01EX01

Механизм действия

Сунитиниб способен одновременно ингибировать рецепторы различных тирозинкиназ (РТК), участвующих в процессах роста опухолей, патологического ангиогенеза и образования метастазов. Было установлено, что сунитиниб является ингибитором рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α и PDGFR β), рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия (VEGRF1, VEGRF2 и VEGRF3), рецептора фактора стволовых клеток (KIT), рецептора Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT3), рецептора колониестимулирующего фактора (CSF-1R) и рецептора нейротрофического глиального фактора (RET). Первичный метаболит проявляет активность, сравнимую с активностью сунитиниба в биохимических и клеточных методах исследования.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование клинической безопасности и эффективности сунитиниба проводили при лечении пациентов с ГИСО, устойчивыми к действию иматиниба (то есть пациентов, у которых заболевание прогрессировало во время или после лечения иматинибом), или с непереносимостью иматиниба (то есть пациентов, у которых во время лечения иматинибом развилась выраженная токсичность, препятствующая дальнейшему лечению), при лечении пациентов с мПКР и при лечении пациентов с неоперабельными НЭОПЖ.

Эффективность основана на времени до прогрессирования (ВДП) опухоли и повышении выживаемости при ГИСО, выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоте объективного ответа (ЧОО) на лечение при ранее не леченном и рефрактерным к цитокинам мПКР соответственно, а также на ВБП при НЭОПЖ.

ГИСО

Первоначальное открытое исследование с увеличением дозы проводилось у пациентов с ГИСО после неудачного лечения иматинибом (медиана максимальной суточной дозы составила 800 мг) в связи с резистентностью или непереносимостью. Девяносто семь пациентов были включены в группы с различными дозами и схемами; 55 пациентов получали препарат в дозе 50 мг согласно рекомендованной схеме лечения – 4 недели получения препарата /2 недели перерыв («Схема 4/2»).

Медиана ВДП в этом исследовании составила 34,0 недели (95 % ДИ: 22,0; 46,0).

Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование сунитиниба

фазы 3 было проведено с участием пациентов с ГИСО, которые не переносили или у которых отмечалось прогрессирование заболевания во время или после лечения иматинибом (медиана максимальной суточной дозы составила 800 мг). В этом исследовании 312 пациентов были рандомизированы (2:1) на получение сунитиниба в дозе 50 мг или плацебо внутрь один раз в сутки по схеме 4/2 до прогрессирования заболевания или выхода из исследования по другой причине (207 пациентов получали сунитиниб и 105 пациентов получали плацебо). Основной конечной точкой эффективности в данном исследовании было ВДП, которое определялось как время с момента рандомизации до момента регистрации объективного прогрессирования опухоли. На момент промежуточного анализа медиана ВДП для сунитиниба составила 28,9 недель (95 % ДИ: 21,3; 34,1) по оценке исследователя и 27,3 недели (95 % ДИ: 16,0; 32,1) по данным независимой экспертизы и была статистически значимо больше, чем ВДП при приеме плацебо, которое составило 5,1 неделю (95 % ДИ: 4,4; 10,1) по оценке исследователя и 6,4 недели (95 % ДИ: 4,4; 10,0) по данным независимой экспертизы. Различие в общей выживаемости (ОВ) было статистически значимо в пользу сунитиниба [отношение рисков (ОР): 0,491 95 % (ДИ: 0,290; 0,831)]; риск смерти у пациентов в группе, принимавшей плацебо, был в два раза выше, чем в группе, принимавшей сунитиниб.

После получения результатов промежуточного анализа эффективности и безопасности по рекомендации независимого Комитета по мониторингу данных и безопасности (Data Safety Monitoring Board – DSMB) был закончен слепой период исследования, и пациентам в группе плацебо было предложено открытое лечение сунитинибом.

В общей сложности 255 пациентов получали сунитиниб в фазе открытого лечения, включая 99 пациентов, первоначально получавших плацебо.

Данные анализа первичных и вторичных конечных точек в фазе открытого получения лечения подтвердили результаты, полученные в момент проведения промежуточного анализа, что отражено в таблице 2.

Таблица 2. Итоговые данные по конечным точкам эффективности при лечении ГИСО (популяция пациентов ITT)

	Двойное слепое лечение ^a				
	Медиана (95 % ДИ)		Отношение рисков		Группа перекрестного приема плацебо Лечение ^b
Конечная точка	Сунитиниб	Плацебо	(95 % ДИ)	р-значение	
Первичная					
ВДП (недели)					
Промежуточный анализ	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	< 0,001	-
Заключительный анализ	26,6 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,339 (0,244; 0,472)	< 0,001	10,4 (4,3; 22,0)
Вторичная					
ВБП (недели) ^c					
Промежуточный	24,1	6,0	0,333	< 0,001	-

анализ	(11,1; 28,3)	(4,4; 9,9)	(0,238; 0,467)		
Заключительный анализ	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	< 0,001	-
ЧОО (%) ^d					
Промежуточный анализ	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	НП	0,006	-
Заключительный анализ	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	НП	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
Первичная					
ОВ (нелели) ^e					
Промежуточный анализ	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Заключительный анализ	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Сокращения:

ДИ=доверительный интервал; ИТТ= выборка «пациенты, которым назначено лечение»; НП=не применимо; ОВ=общая выживаемость; ЧОО=частота объективного ответа; ВБП=выживаемость без прогрессирования; ВДП=время до прогрессирования опухоли

^a Результаты двойного слепого лечения получены из популяции ИТТ, с использованием, при необходимости, централизованной рентгенологической оценки.

^b Результаты по эффективности для 99 пациентов, переведенных с плацебо на сунитиниб после раскрытия рандомизационного кода. Исходный уровень был заново установлен при переходе и анализ эффективности основывался на оценке исследователем.

^c На основании повторных расчетов исходных данных было произведено обновление промежуточных результатов по ВБП.

^d Результаты для ЧОО приводятся в виде доли пациентов с подтвержденным ответом в % с 95 % ДИ.

^e Медиана не достигнута в связи с тем, что не были готовы данные.

Медиана ОВ в популяции ИТТ составила 72,7 недели и 64,9 недели (ОР: 0,876; 95 % ДИ: 0,679; 1,129, $p = 0.306$) в группах, получавших сунитиниб и плацебо, соответственно. В этом анализе в группу плацебо входили пациенты, изначально рандомизированные в группу плацебо, но впоследствии переведенные на открытое получение сунитиниба.

Ранее не леченный мПКР

Было проведено рандомизированное, многоцентровое международное исследование фазы 3 по оценке эффективности и безопасности сунитиниба в сравнении с IFN- α с участием пациентов с мПКР, ранее не получавших лечение. Семьсот пятьдесят пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы лечения сунитинибом повторяющимися 6-недельными циклами, состоящими из 4-х недель ежедневного перорального приема препарата в дозе 50 мг с последующим 2-недельным перерывом (Схема 4/2) или IFN- α , вводимого в виде подкожной инъекции в дозе 3 млн. единиц (МЕ) на первой неделе, 6 МЕ на второй неделе и 9 МЕ на третьей неделе, а затем в течение 3 непоследовательных дней

каждую неделю.

Медиана продолжительности лечения составила 11,1 месяца (диапазон: 0,4–46,1) в группе, получавшей сунитиниб, и 4,1 месяца (диапазон: 0,1–45,6) в группе, получавшей IFN- α . Серьезные нежелательные явления, связанные с лечением (СНЯСЛ), были зарегистрированы у 23,7 % пациентов, получавших сунитиниб, и у 6,9 % пациентов, получавших IFN- α . Тем не менее, частота случаев прекращения участия в исследовании в связи с развитием нежелательных явлений составляла 20 % у пациентов, получавших сунитиниб, и 23 % у пациентов, получавших IFN- α . Временное прекращение приема препарата потребовалось у 202 пациентов (54 %) в группе, получавшей сунитиниб, и 141 пациента, получавшего IFN- α (39 %). Снижение дозы препарата потребовалось у 194 пациентов (52 %) в группе сунитиниба и 98 пациентов (27 %) в группе IFN- α . Пациенты получали лечение до прогрессирования заболевания или выхода из исследования. Первичной конечной точкой оценки эффективности служила ВБП. Результаты запланированного промежуточного анализа продемонстрировали статистически значимое преимущество сунитиниба над IFN- α в данном исследовании. Медиана ВБП в группе сунитиниба составила 47,3 недели по сравнению с 22,0 неделями в группе IFN- α ; ОР составило 0,415 (95 % ДИ: 0,320; 0,539, p -значение < 0,001). Другие конечные точки включали ЧОО, ОВ и безопасность. Проведение основной рентгенологической оценки прекращалось после достижения первичной конечной точки. В заключительном анализе ЧОО по оценке исследователем составила 46 % (95 % ДИ: 41 %, 51 %) в группе сунитиниба и 12,0 % (95 % ДИ: 9 %, 16 %) в группе IFN- α (p < 0,001).

Лечение сунитинибом сопровождалось более длительной выживаемостью по сравнению с IFN- α . Медиана ОВ составила 114,6 недели в группе сунитиниба (95 % ДИ: 100,1; 142,9) и 94,9 недели в группе IFN- α (95 % ДИ: 77,7; 117,0) с отношением рисков 0,821 (95 % ДИ: 0,673; 1,001, $p=0,0510$ с использованием нестратифицированного лог-рангового критерия).

Данные по общей ВБП и ОВ, наблюдавшиеся в популяции ИТТ (установленные при централизованной рентгенологической оценке), суммированы в таблице 3.

Таблица 3. Краткая информация по конечным точкам оценки эффективности при лечении не леченного ранее мПКР (популяция ИТТ)

Краткая информация по выживаемости без прогрессирования	Сунитиниб (N=375)	IFN- α (N=375)
Пациенты, у которых не было зарегистрировано прогрессирование заболевания или летальный исход [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Пациенты, у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания или летальный исход [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)

ВБП (недели)		(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)
Квартиль (95% ДИ)		
25 %	22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
50 %	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
75 %	84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
Нестратифицированный анализ		
Отношение рисков (сунитиниб versus IFN-α)	0,5268	
95 % ДИ для отношения рисков	(0,4316; 0,6430)	
p-значение ^a	< 0,0001	
Краткая информация по общей выживаемости	Сунитиниб (N=375)	IFN-α (N=375)
Пациенты, у которых данные по летальному исходу были неизвестны [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Умершие пациенты [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
ОВ (недели)		
Квартиль (95% ДИ)		
25 %	56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
50 %	114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
75 %	НП (НД; НД)	НП (НД; НД)
Нестратифицированный анализ		
Отношение рисков (сунитиниб versus IFN-α)	0,8209	
95 % ДИ для отношения рисков	(0,6730; 1,0013)	
p-значение ^a	0,0510	
Сокращения: ДИ=доверительный интервал; IFN-α=интерферон альфа; ИТТ=выборка «пациенты, которым назначено лечение»; N=количество пациентов; НП=не применимо; ОВ=общая выживаемость; ВБП=выживаемость без прогрессирования.		
^a с использованием 2-стороннего лог-рангового критерия.		

Рефрактерный к цитокинам мПКР

Исследование сунитиниба фазы 2 проводилось у пациентов, рефрактерных к предшествующей терапии цитокинами – интерлейкином-2 или IFN- α . Шестьдесят три пациента получали начальную дозу сунитиниба 50 мг внутрь один раз в сутки в течение 4 недель подряд с последующим 2-недельным перерывом. Полный цикл терапии составил, таким образом, 6 недель (Схема 4/2). Первичной конечной точкой оценки эффективности была ЧОО в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей на терапию (RECIST).

В данном исследовании частота объективного ответа составила 36,5 % (95 % ДИ: 24,7 %;

49,6 %) и медиана времени до прогрессирования заболевания (ВДП) – 37,7 недели (95 % ДИ: 24,0; 46,4).

Для оценки эффективности и безопасности сунитиниба у пациентов с ПКР, рефрактерным к предшествующей терапии цитокинами, было проведено подтверждающее, открытое, многоцентровое исследование с одной группой, в котором сто шесть пациентов получили хотя бы одну дозу сунитиниба 50 мг по Схеме 4/2.

Первичной конечной точкой оценки эффективности в данном исследовании была ЧОО. Вторичные конечные точки включали ВДП, продолжительность ответа (ПО) и ОВ.

ЧОО в данном исследовании составила 35,8 % (95 % ДИ: 26,8; 47,5 %). Медиана ДО и ОВ еще достигнуты не были.

НЭОПЖ

Оценка эффективности и безопасности монотерапии сунитиниба в дозе 50 мг (по Схеме 4/2) у пациентов с неоперабельной НЭОПЖ проводилась в открытом, многоцентровом исследовании фазы 2. В когорте из 66 пациентов с опухолью из клеток островков Лангерганса первичная конечная точка частоты ответов составила 17 %.

Было проведено опорное, многоцентровое, международное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 по оценке монотерапии сунитинибом у пациентов с неоперабельной НЭОПЖ.

Пациенты должны были иметь документально подтвержденное прогрессирование заболевания (на основе критериев RECIST) в течение предшествующих 12 месяцев.

Пациенты были рандомизированы (1:1) на получение сунитиниба в дозе 37,5 мг один раз в сутки без перерыва в лечении (N = 86) или плацебо (N = 85).

Основная цель исследования заключалась в сравнении ВБП у пациентов, получавших сунитиниб, и пациентов, получавших плацебо. Другие конечные точки включали ОВ, ЧОО, исходы, сообщенные пациентами (ИСП), и безопасность.

Демографические показатели были сопоставимы в группе сунитиниба и группе плацебо. Кроме того, у 49 % пациентов, получавших сунитиниб, обнаруживалась нефункционирующая опухоль против 52 % пациентов из группы плацебо, и у 92 % пациентов в обеих группах выявлялись метастазы в печени.

В исследовании было разрешено использование аналогов соматостатина.

Предшествующую системную терапию получали в общей сложности 66 % пациентов в группе сунитиниба и 72 % пациентов в группе плацебо. Кроме того, 24 % пациентов в группе сунитиниба принимали аналоги соматостатина, в группе плацебо данное значение составляло 22 %.

В исследовании было продемонстрировано клинически значимое преимущество сунитиниба по сравнению с плацебо в отношении выживаемости без прогрессирования по оценке исследователя. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составляла 11,4 и 5,5 месяцев в группах, получавших сунитиниб и плацебо, соответственно (отношение рисков: 0,418 (95 % ДИ: 0,263; 0,662), p-значение = 0,0001). Аналогичные результаты были получены, когда для определения прогрессирования заболевания при оценке опухоли исследователем были использованы оценки ответа опухоли, основанные на критериях RECIST, что отражено в таблице 4. Отношение рисков в пользу сунитиниба

наблюдалось во всех подгруппах проанализированных исходных характеристик, включая анализ по количеству предшествующих курсов системной терапии. В общей сложности 29 пациентов в группе сунитиниба и 24 в группе плацебо не получали предшествующей системной терапии; среди этих пациентов соотношение рисков для ВБП составило 0,365 (95 % ДИ: 0,156; 0,857), $p = 0,0156$. Аналогичным образом, среди 57 пациентов в группе сунитиниба (в том числе 28 с 1 курсом предшествующей системной терапии и 29 с 2 или более курсами предшествующей системной терапии) и 61 пациента в группе плацебо (в том числе 25 с 1 курсом предшествующей системной терапии и 36 с 2 или более курсами предшествующей системной терапии), отношение рисков для ВБП составило 0,456 (95 % ДИ: 0,264; 0,787), $p = 0,0036$.

Анализ чувствительности ВБП проводился в случаях, когда прогрессирование опухоли было определено на основании оценки исследователем, а также, когда данные всех пациентов, подвергнутых цензуре по причинам, отличным от окончания исследования, анализировали как явления ВБП. В этом анализе была проведена консервативная оценка эффекта лечения сунитинибом и подтверждены данные первичного анализа с отношением рисков 0,507 (95 % ДИ: 0,350; 0,733), $p = 0,000193$. По рекомендации независимого комитета по мониторингу данных опорное исследование НЭО поджелудочной железы было досрочно прекращено, и первичная конечная точка была основана на оценке исследователем, что, возможно, повлияло на оценку эффекта лечения.

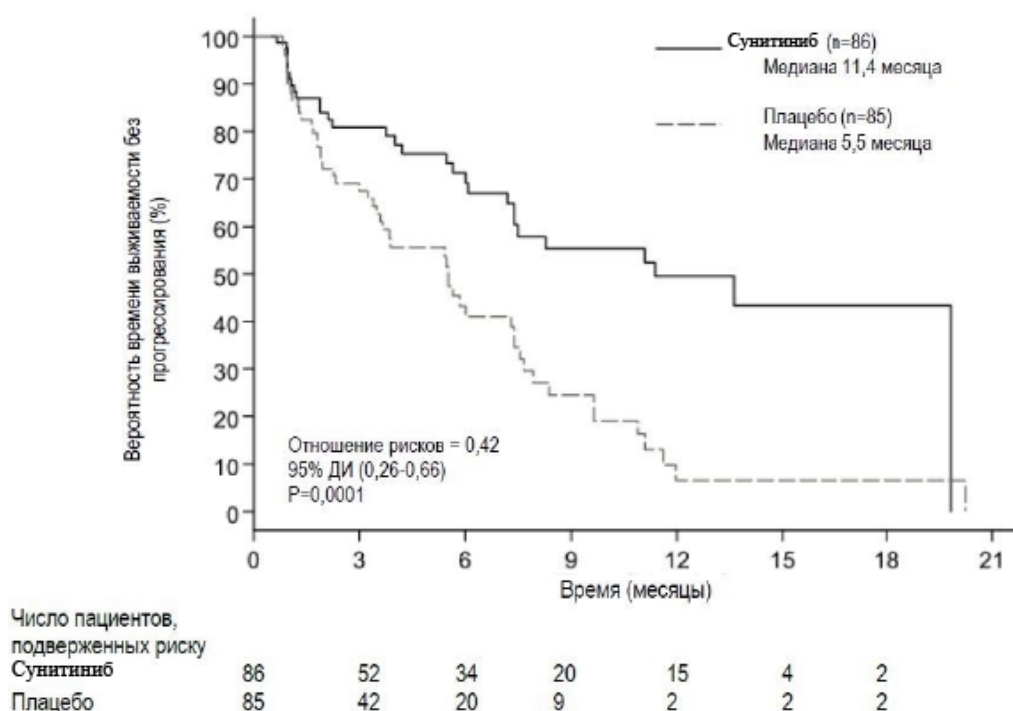
Для того, чтобы исключить систематическую ошибку при оценке ВБП исследователем, был проведен независимый централизованный слепой анализ (НЦСА) снимков, результаты которого подтвердили оценку исследователя. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты эффективности сунитиниба при лечении НЭОПЖ в исследовании фазы 3

	Сунитиниб (N=86)	Плацебо (N=85)	Отношение рисков (95 % ДИ)	Значение p
Выживаемость без прогрессирования заболевания (медиана, месяцы, 95 % ДИ) по оценкам исследователя	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Выживаемость без прогрессирования заболевания (медиана, месяцы, 95 % ДИ) полученная на основе оценки ответа опухоли после применения критериев RECIST к оценкам	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,6; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^a

опухоли исследователем				
Выживаемость без прогрессирования заболевания (медиана, месяцы, 95 % ДИ) полученная с помощью независимого централизованного слепого анализа оценок опухоли	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 ^a
Общая выживаемость [последующее наблюдение в течение 5 лет] [медиана, месяцы (95 % ДИ)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 ^a
Частота объективного ответа [%; (95 % ДИ)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	НП	0,0066 ^b
Сокращения: ДИ = доверительный интервал, N=количество пациентов, НП = не применимо, НЭОПЖ=нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, RECIST=критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию, ^a 2-сторонний нестратифицированный лог-ранговый критерий ^b Точный критерий Фишера				

Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера для ВБП в исследовании НЭОПЖ 3 фазы



Сокращения: ДИ=доверительный интервал; N=количество пациентов; ВВП=выживаемость без прогрессирования; НЭОПЖ=нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы.

На момент завершения исследования данные по ОВ еще не были готовы [20,6 месяцев (95 % ДИ 20,6, не достигнуто) для группы сунитиниба в сравнении с недостигнутыми значениями (95 % ДИ 15,5, не достигнуто) для группы плацебо, отношение рисков: 0,409 (95 % ДИ: 0,187, 0,894), значение $p = 0,0204$]. В группе сунитиниба было зарегистрировано 9 случаев летального исхода и в группе плацебо – 21 случай.

При прогрессировании заболевания рандомизационный код пациентов раскрывался, и пациентам, получавшим плацебо, предлагали открытое лечение сунитинибом в отдельной фазе продолжения исследования. В связи с досрочным прекращением исследования был раскрыт рандомизационный код оставшихся пациентов, которым также было предложено открытое лечение сунитинибом в отдельной фазе продолжения исследования. В общей сложности 59 пациентов из 85 (69,4 %) из группы плацебо перешли к открытому лечению сунитинибом после прогрессирования заболевания или при раскрытии рандомизационного кода по завершению исследования. Общая выживаемость (ОВ), полученная после 5 лет наблюдений в продленном исследовании, показала отношение рисков 0,730 (95 % ДИ 0,504, 1,057).

Данные опросника по оценке качества жизни онкологических пациентов Европейской организации по исследованиям и лечению онкологических заболеваний (EORTC QLQC-30) показали, что общее глобальное, связанное со здоровьем качество жизни и 5 функциональных доменов (физическое, ролевое, когнитивное, эмоциональное и социальное функционирование) сохранялись у пациентов, получавших сунитиниб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, и сопровождалось ограниченным влиянием нежелательных эффектов.

Было проведено международное мультицентровое несравнительное открытое исследование фазы 4, в котором оценивали эффективность и безопасность сунитиниба у пациентов с прогрессирующими распространенными/метастатическими высокодифференцированными неоперабельными НЭОПЖ.

Сто шесть пациентов (61 пациент в когорте пациентов, ранее не получавших лечение, и 45 пациентов в когорте последующих линий терапии) принимали сунитиниб внутрь в дозе 37,5 мг один раз в сутки в составе продолжительной ежедневной терапии.

По оценке исследователя ВВП составляла 13,2 месяца как в общей популяции (95 % доверительный интервал: 10,9, 16,7), так и в когорте пациентов, ранее не получавших лечение (95 % доверительный интервал: 7,4, 16,8).

Дети

Опыт применения сунитиниба пациентами детского возраста ограничен (см. раздел 4.2.).

Было проведено исследование фазы I с увеличением дозы пероральной формы сунитиниба, в котором приняли участие 35 пациентов, включая 30 пациентов детского возраста (от 3 до 17 лет) и 5 пациентов юношеского возраста (от 18 лет до 21 года) с рефрактерными солидными опухолями, большинство из которых были включены в исследование с первичным диагнозом опухоли головного мозга. В первой части данного исследования

наблюдалась кардиотоксичность, лимитирующая дозу, в результате чего была принята поправка к протоколу исследования для исключения из исследования пациентов с предшествующим воздействием терапии, имеющей потенциальную кардиотоксичность (включая антрациклины), или воздействием облучения на сердце. Во второй части исследования с участием пациентов с предшествующей противоопухолевой терапией, но без факторов риска кардиотоксичности, сунитиниб в дозе 15 мг/м² в сутки по Схеме 4/2 в целом был переносим и клинически управляем. Полный или частичный ответ не был достигнут ни у одного из участников исследования. У 6 пациентов (17 %) наблюдалась стабилизация заболевания. Один пациент с ГИСО, участвующий в исследовании, получал дозу 15 мг/м², но каких-либо доказательств пользы получено не было. Нежелательные реакции были, в целом, аналогичны тем, которые наблюдались у взрослых (см. раздел 4.8.).

Открытое исследование 2-й фазы было проведено у 29 пациентов, включая 27 пациентов детского возраста (от 3 до 16 лет) и 2 совершеннолетних пациентов (в возрасте от 18 до 19 лет) с глиомой высокой степени злокачественности (ГВСЗ) или эпендимомой. Исследование было закрыто во время запланированного промежуточного анализа из-за недостаточности контроля за заболеванием. Медиана ВБТ составила 2,3 месяца в группе ГВСЗ и 2,7 месяца в группе с эпендимомой. Медиана общей ОВ составляла 5,1 месяца в группе ГВСЗ и 12,3 месяца в группе с эпендимомой. Наиболее распространенными (≥ 10 %) зарегистрированными побочными эффектами, связанными с лечением, у пациентов в обеих группах были снижение числа нейтрофилов (6 пациентов [20,7 %]) и внутричерепное кровоизлияние (3 пациента [10,3 %]) (см. раздел 4.8.).

Данные исследования 1/2 фазы перорального приема сунитиниба, проведенного с участием 6 пациентов детского возраста с ГИСО в возрасте от 13 до 16 лет, которые получали сунитиниб по схеме 4/2 в дозах от 15 мг/м² в сутки до 30 мг/м² в сутки, и имеющиеся опубликованные данные (20 пациентов детского возраста или совершеннолетних пациентов с ГИСО) показали, что лечение сунитинибом привело к стабилизации заболевания у 18 из 26 (69,2 %) пациентов, либо после отказа от иматиниба, либо при непереносимости последнего (у 16 пациентов из 21 наблюдалась стабилизация заболевания), или *de novo* / после операции (у 2 пациентов из 5 наблюдалась стабилизация заболевания). В исследовании 1/2 фазы стабилизация и прогрессирование заболевания наблюдались у 3 из 6 пациентов при каждом случае (1 пациент получил иматиниб неoadъювантно и 1 пациент получил иматиниб адъювантно, соответственно). В том же исследовании 4 из 6 пациентов (66,7 %) испытывали побочные эффекты, связанные с лечением 3–4 степени тяжести (гипофосфатемия 3 степени тяжести, нейтропения и тромбоцитопения у 1 пациента при каждом случае и нейтропения 4 степени тяжести у 1 пациента). Кроме того, в публикациях сообщалось о следующих нежелательных реакциях 3 степени тяжести, перенесенных 5 пациентами: усталость (2), нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (включая диарею) (2), гематологические нежелательные реакции (включая анемию) (2), холецистит (1), гипертиреоз (1) и мукозит (1).

Популяционный анализ фармакокинетики (ФК) и фармакокинетики и фармакодинамики (ФК/ФД) был выполнен в объеме, позволяющем экстраполировать ФК и ключевые конечные точки безопасности и эффективности сунитиниба у пациентов детского возраста

с ГИСО (возрастная: 6–17 лет). Данный анализ основан на данных, собранных у взрослых пациентов с ГИСО или солидными опухолями, а также у пациентов детского возраста с солидными опухолями. Исходя из моделирования, по-видимому, отсутствует отрицательное влияние более молодого возраста и меньшей массы тела на показатели безопасности и эффективности при экспозиции сунитиниба в плазме крови. Отрицательное влияние более молодого возраста или меньшей массы тела на соотношение риска и пользы для сунитиниба выявлено не было. В основном, это соотношение было обусловлено его экспозицией в плазме.

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от права требования выполнения обязательства предоставления результатов исследований применения сунитиниба во всех подгруппах пациентов детского возраста для лечения рака почки или почечных лоханок (за исключением нефробластомы, нефробластоматоза, светлоклеточной саркомы, мезобластической нефромы, карциномы из клеток мозгового вещества почек и рабдоидной опухоли почки) (см. раздел 4.2.).

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от права требования выполнения обязательства предоставления результатов исследований применения сунитиниба во всех подгруппах пациентов детского возраста для лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (за исключением нейробластомы, нейроганглиобластомы и феохромоцитомы) (см. раздел 4.2.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Оценку ФК сунитиниба проводили с участием 135 здоровых добровольцев и 266 пациентов с солидными опухолями. У всех пациентов с солидными опухолями и у здоровых добровольцев наблюдалась схожая ФК.

В диапазоне доз от 25 до 100 мг значения площади под кривой концентрация препарата в плазме крови – время (AUC) и $C_{\max}$ увеличиваются пропорционально дозе препарата. При повторном ежедневном приеме сунитиниба его концентрация за счет кумуляции повышается в 3–4 раза, а его первичного активного метаболита в 7–10 раз. Равновесные концентрации сунитиниба и его первичного активного метаболита достигаются в течение 10–14 дней. К 14-му дню суммарная концентрация сунитиниба и его активного метаболита в плазме крови составляла 62,9–101 нг/мл, что является целевой концентрацией (по данным доклинических исследований), необходимой для ингибирования фосфорилирования рецепторов *in vitro* и задержки/остановки роста опухоли *in vivo*. Экспозиция первичного активного метаболита составляет от 23 % до 37 % от общей экспозиции. При повторном ежедневном приеме или проведении повторных циклов в исследуемых дозах значимых изменений в ФК сунитиниба или его первичного активного метаболита отмечено не было.

Абсорбция

Время достижения максимальной концентрации $C_{\max}$ составляло 6–12 часов ($T_{\max}$) после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность сунитиниба.

Распределение

In vitro, связывание сунитиниба и его первичного активного метаболита с белками плазмы составляло 95 % и 90 %, соответственно, без явной зависимости от концентрации. Величина

расчетного объема распределения в тканях (V_d) сунитиниба была значительной и составляла 2230 л., что указывает на его распределение в тканях.

Метаболические взаимодействия

Рассчитанные в условиях *in vitro* значения константы K_i для всех исследованных изоформ P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, CYP4A9/11) указывали на то, что сунитиниб и его первичный активный метаболит не обладают способностью к каким-либо клинически значимым лекарственным взаимодействиям с препаратами, которые могут метаболизироваться этими ферментами.

Биотрансформация

Метаболизм сунитиниба осуществляется в основном изоферментом CYP3A4, фермента CYP, в результате чего образуется первичный активный метаболит, дезэтилсунитиниб, который далее метаболизируется тем же изоферментом.

Следует избегать одновременного применения сунитиниба с сильными индукторами или ингибиторами CYP3A4, поскольку это может повлечь за собой изменение концентрации сунитиниба в плазме крови (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Элиминация

Сунитиниб выводится в основном с калом (61 %); через почки в виде неизмененного вещества и его метаболитов выводится примерно 16 % от введенной дозы. Сунитиниб и его первичный активный метаболит являются основными веществами, обнаруженными в плазме, моче и фекалиях с радиоактивностью соответственно 91,5 %, 86,4 % и 73, 8 %. Вторичные метаболиты обнаруживаются в моче и фекалиях, но не обнаруживаются в плазме. Общий клиренс (CL/F) при приеме внутрь достигал 34–62 л/час. После однократного перорального приема препарата здоровыми добровольцами время полувыведения сунитиниба и его первичного активного дезэтилированного метаболита составляет 40–60 и 80–110 часов, соответственно.

Одновременное применение с препаратами, являющимися ингибиторами BCRP

Сунитиниб является субстратом эффлюксного транспортера BCRP *in vitro*. В клиническом исследовании A6181038 одновременное применение гефитиниба, ингибитора BCRP, не приводило к клинически значимому влиянию на C_{max} и AUC сунитиниба или общего количества препарата (сунитиниб + метаболит) (см. раздел 4.5.). Это было мультицентровое, открытое исследование 1/2 фазы, оценивающее безопасность и переносимость, максимальную переносимую дозу и противоопухолевую активность сунитиниба в комбинации с гефитинибом у пациентов с метастатическим ПКР. Фармакокинетика гефитиниба (250 мг в сутки) и сунитиниба (37,5 мг [Когорта 1, n=4] или 50 мг [Когорта 2, n=7] в сутки в течение 4 недель с последующим перерывом на 2 недели) при совместном применении являлась вторичной конечной точкой исследования. Изменения ФК параметров сунитиниба не были клинически значимыми и не указывали на какое-либо взаимодействие лекарственных средств; тем не менее, учитывая относительно небольшое количество пациентов (т.е. N=7+4) и умеренно высокую вариабельность значений фармакокинетических параметров у участников исследования, следует с особым вниманием подходить к интерпретации результатов ФК взаимодействия между

препаратами в этом исследовании.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

Сунитиниб и его первичный метаболит метаболизируются преимущественно ферментами печени. Системная экспозиция после однократного приема дозы сунитиниба была одинаковой у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Сунитиниб не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Из исследований, проведенных у онкологических больных, исключались пациенты с уровнями АЛТ или АСТ в $> 2,5$ раза выше ВГН (верхняя граница нормы) или в $> 5,0$ раза выше ВГН при метастазах в печени.

Почечная недостаточность

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что кажущийся клиренс сунитиниба (CL/F) не зависел от клиренса креатинина (КК) в анализировавшихся пределах 42–347 мл/мин. После однократного введения сунитиниба его системная экспозиция не менялась у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и у пациентов с нормальной функцией почек (КК > 80 мл/мин). Несмотря на то, что ни сунитиниб, ни его первичный метаболит не выводятся при проведении гемодиализа у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, у таких пациентов системная экспозиция была ниже на 47 % для сунитиниба и на 31 % для его первичного метаболита по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Масса тела и качество жизни

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что нет необходимости коррекции начальной дозы препарата в зависимости от массы тела и качества жизни по классификации Восточной объединенной группы онкологов (ECOG).

Пол

Имеющиеся данные показывают, что кажущийся клиренс (CL/F) сунитиниба у женщин может быть приблизительно на 30 % ниже, чем у мужчин, однако эта разница не требует коррекции начальной дозы сунитиниба.

Дети

Опыт применения сунитиниба пациентами детского возраста ограничен (см. раздел 4.2.). Были проведены популяционные анализы ФК сводного набора данных в отношении взрослых пациентов с ГИСО и солидными опухолями и пациентов детского возраста с солидными опухолями. Было проведено пошаговое моделирование с ковариатами для оценки влияния возраста и массы тела (общей массы тела или площади поверхности тела), а также других переменных на важные ФК параметры сунитиниба и его активного метаболита. Среди испытанных ковариат, относящихся к возрасту и массе тела, возраст был значимой переменной в отношении кажущегося клиренса сунитиниба (чем меньше возраст пациента детского возраста, тем ниже кажущийся клиренс). По аналогии площадь

поверхности тела была значимой ковариатой по кажущемуся клиренсу активного метаболита (чем меньше площадь поверхности тела, тем ниже кажущийся клиренс).

Кроме того, на основе комплексного популяционного ФК анализа объединенных данных из 3 исследований у пациентов детского возраста (2 исследования у детей с солидными опухолями и 1 исследование ГИСО; возраст: от 6 лет до 11 лет и от 12 лет до 17 лет), исходное значение площади поверхности тела (ППТ) было достоверной ковариатой для кажущегося клиренса сунитиниба и его активного метаболита. На основании этого анализа ожидается, что доза приблизительно 20 мг/м² в сутки у пациентов детского возраста, с показателями ППТ между 1,10 и 1,87 м², обеспечит сопоставимое воздействие сунитиниба и его активного метаболита в плазме (от 75 до 125 % от AUC) взрослым пациентам с ГИСО при назначении сунитиниба по 50 мг в сутки по схеме 4/2 (AUC 1233 нг × ч/мл). В исследованиях с участием пациентов детского возраста начальная доза сунитиниба составляла 15 мг/м² (на основании МПД, определенной в исследовании по увеличению дозы 1 фазы (см. раздел 5.1.)), который у пациентов детского возраста с ГИСО увеличился до 22,5 мг/м², а затем до 30 мг/м² (не должна превышать общую дозу 50 мг/сутки) в зависимости от безопасности /переносимости препарата для индивидуального пациента. Кроме того, согласно опубликованным литературным данным по пациентам детского возраста с ГИСО, расчетная начальная доза варьировалась от 16,6 мг/м² до 36 мг/м², увеличиваясь до дозы 40,4 мг/м² и не превышая общую дозу 50 мг/сутки.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях токсичности многократных доз продолжительностью до 9 месяцев у крыс и обезьян изменения в основных органах-мишенях выявлялись в желудочно-кишечном тракте (рвота и диарея у обезьян), надпочечниках (застой крови в коре и/или кровотечение у крыс и обезьян, некроз с последующим фиброзом у крыс), гемолимфопоэтической системе (низкая клеточность костного мозга и лимфоидное истощение тимуса, селезенки и лимфатических узлов), экзокринной поджелудочной железе (дегрануляция ацинарных клеток с некрозом отдельных клеток), слюнных железах (ацинарная гипертрофия), суставах (уплотнение ростовых пластинок), матке (атрофия), яичниках (сниженное фолликулярное развитие). Все данные были получены при клинически значимых уровнях экспозиции сунитиниба в плазме. Дополнительные эффекты, которые наблюдались в других исследованиях, включали: удлинение интервала QTc, снижение ФВЛЖ и атрофию семенных канальцев, увеличенные мезангиальные клетки в почках, кровотечение в ЖКТ и слизистой рта, и гипертрофию клеток передней доли гипофиза. Изменения в матке (атрофия эндометрия) и костных пластинок роста (физеальное утолщение или дисплазия хряща) считаются связанными с фармакологическим действием сунитиниба. Большинство из этих изменений возвращались в норму через 2–6 недель после окончания лечения.

Генотоксичность

Генотоксический потенциал сунитиниба оценивался *in vitro* и *in vivo*. Сунитиниб не обладал мутагенностью у бактерий при использовании метаболической активации, вызываемой печенью крыс. Сунитиниб не индуцировал структурных хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови людей *in vitro*. Полиплоидия (многочисленные хромосомные aberrации) наблюдалась в лимфоцитах периферической крови людей *in vitro*,

как при наличии, так и в отсутствии метаболической активации. Сунитиниб не оказывал кластогенного действия в костном мозге крыс *in vivo*. Генотоксический потенциал основного активного метаболита не оценивался.

Канцерогенность

В 1-месячном исследовании по подбору дозы с пероральным введением через зонд (0, 10, 25, 75 или 200 мг/кг/сут) с непрерывным ежедневным приемом у трансгенных мышей линии *rasH2* при самой высокой исследуемой дозе (200 мг/кг/сут) наблюдались карцинома и гиперплазия бруннеровых желез двенадцатиперстной кишки.

6-месячное исследование канцерогенности с пероральным ежедневным введением препарата через зонд (0, 8, 25, 75 [снижена до 50] мг/кг/сут) проводили на трансгенных мышках линии *rasH2*. Гастродуоденальные карциномы, увеличение случаев фоновых гемангиосарком и/или гиперплазии слизистой желудка наблюдались при дозах ≥ 25 мг/кг/сут после продолжительности введения 1 или 6 месяцев ($\geq 7,3$ раза выше AUC у пациентов при ведении в рекомендуемой суточной дозе [РСД]).

В 2-летнем исследовании канцерогенности на крысах (0, 0,33, 1 или 3 мг/кг/сут) введение сунитиниба в виде 28-дневных курсов с последующим применением 7-дневных периодов без лечения приводило к увеличению заболеваемости феохромоцитомой и гиперплазии мозгового вещества надпочечников у самцов крыс, получавших дозы 3 мг/кг/сутки в течение > 1 года ($\geq 7,8$ раза выше AUC у пациентов при ведении в РСД). Рак бруннеровых желез развивался в двенадцатиперстной кишке при дозах ≥ 1 мг/кг/сут у самок и 3 мг/кг/сут у самцов, и гиперплазия клеток слизистой оболочки в железистой части желудка наблюдалась у самцов при дозе 3 мг/кг/сут; эти изменения возникали при AUC $\geq 0,9$, 7,8 и 7,8 раза соответственно превышающих AUC у пациентов, получавших препарат в РСД. Значимость опухолевых изменений, наблюдаемых у мышей (трансгенных линии *rasH2*) и крыс в исследованиях канцерогенности при лечении сунитинибом, для человека остается неясной.

Репродуктивная и эмбриофетальная токсичность

Воздействия препарата на женскую или мужскую фертильность в исследованиях репродуктивной токсичности не наблюдалось. Тем не менее, в исследованиях токсичности с многократным введением доз, проведенных на крысах и обезьянах, было отмечено воздействие на женскую фертильность в форме фолликулярной атрезии, дегенерации желтых тел, изменения эндометрия в матке и снижение веса матки и яичников при уровнях клинически значимых системных экспозиций. Воздействие на мужскую фертильность отмечалось в форме атрофии семенных канальцев в семенниках, снижении количества сперматозоидов в придатках и коллоидного истощения предстательной железы и семенных пузырьков при уровнях экспозиции в плазме, в 25 раз превышающих уровни системной экспозиции у человека.

У крыс была очевидной эмбриофетальная смертность. Она выражалась в значительном снижении количества живого помета, повышении числа резорбций (ранних и общих), повышении постимплантационной гибели и потери всего помета у 8 из 28 беременных самок при уровнях экспозиции в 5,5 раза превышающих уровни системной экспозиции у человека. У кроликов снижение массы беременной матки и количества живых плодов

наблюдалось вследствие повышения числа резорбций, повышения постимплантационной гибели и полной потери помета у 4 из 6 беременных самок при уровнях экспозиции в плазме, в 3 раза превышающих уровни системной экспозиции у человека. Лечение сунитинибом в дозе ≥ 5 мг/кг/сутки у крыс в период органогенеза приводило к влиянию на развитие, проявляющемуся в увеличении количества пороков развития скелета у плода, главным образом характеризующихся замедленной оссификацией грудных/поясничных позвонков, которые возникали при уровнях экспозиции в плазме крови, в 5,5 раза превышающих уровни системной экспозиции у человека. У кроликов при уровнях экспозиции, примерно равных наблюдаемым в клинической практике, влияние на развитие было представлено повышенным количеством случаев расщелины губы, а при уровнях воздействия в 2,7 раза превышающих уровни системной экспозиции у человека – расщелины губы и неба.

Сунитиниб (0,3, 1,0, 3,0 мг/кг/сутки) оценивали в исследованиях пре- и постнатального развития у беременных крыс. Во время беременности и в период лактации показатели прироста массы тела матерями при дозе > 1 мг/кг/сутки, были снижены но не наблюдалось токсического действия на материнскую репродуктивную функцию в дозах до 3 мг/кг/сутки (оценочная экспозиция в $> 2,3$ раза выше AUC у пациентов, получавших РСД). Наблюдалось снижение массы тела у потомства в течение периодов до и после прекращения грудного вскармливания при дозе 3 мг/кг/сутки. При дозе 1 мг/кг/сутки (приблизительная экспозиция в $\geq 0,9$ раза выше AUC у пациентов, получавших РСД) эмбриофетальной токсичности не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

- маннитол;
- кроскармеллоза натрия;
- повидон K25;
- магния стеарат.

Твердая желатиновая капсула:

Сунитиниб-Фарм-Синтез, 12,5 мг, капсулы

- железа оксид красный (E172);
- железа оксид желтый (E172);
- титана диоксид (E171);
- желатин.

Сунитиниб-Фарм-Синтез, 25 мг, капсулы

- железа оксид красный (E172);
- титана диоксид (E171);
- желатин.

Сунитиниб-Фарм-Синтез, 50 мг, капсулы

- железа оксид черный (E172);
- железа оксид красный (E172);
- железа оксид желтый (E172);
- титана диоксид (E171);

- желатин.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (банка в пачке) для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28 капсул (в дозировке 12,5 мг, 25 мг или 50 мг) в банки из полиэтилена высокой плотности для лекарственных средств, укупоренные крышкой из полимерных материалов (наружный слой – полиэтилен высокой плотности, внутренний слой – полиэтилен низкой плотности) с контролем первого вскрытия.

На банки наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 249010, Калужская обл., район Боровский, г. Боровск,
ул. Московская, д. 30

Телефон: +7 (4842) 92-24-10

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.info

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 249010, Калужская обл., район Боровский, г. Боровск,
ул. Московская, д. 30

Телефон: +7 (4842) 92-24-10

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.info; npr@pharm-sintez.info

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,

ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Сунитиниб-Фарм-Синтез доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>