

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування:

Гастроінтестинальна стромальна пухлина (ГСП).

Сунітиніб-Мілі показаний для лікування гастроінтестинальної стромальної пухлини після прогресування захворювання або при непереносимості іматинібу мезилату.

Гастроінтестинальна стромальна пухлина (ГСП) – один з різновидів сарком, які виникають з м'яких тканин порожнистих органів шлунково-кишкового тракту, вражають шлунок (70%), тонку кишку (20%), пряму кишку (3%), товстий кишечник (1-2%), і лише в 1% випадків захворювання виникає у стравоході. Ці пухлини є найбільш поширеними мезенхімальними пухлинами шлунково-кишкового тракту. Специфічних симптомів, як правило, не мають і виявляються випадково¹.

Прогресуюча нирковоклітинна карцинома (НKK).

Сунітиніб-Мілі показаний для лікування прогресуючої нирковоклітинної карциноми.

Ад'ювантна терапія нирковоклітинної карциноми (НKK).

Сунітиніб-Мілі показаний для ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів із високим ризиком рецидивуючої НKK після нефректомії.

Нирковоклітинна карцинома (НKK) у 2 рази частіше зустрічається у чоловіків; середній вік на момент встановлення діагнозу ≈60 років. Найчастіші симптоми: кров в сечі (як правило, періодично, без болю, іноді з'являються циліндричні згустки, які є зліпками просвіту сечоводу), біль в поперековій ділянці, втрата ваги, втома, періодична лихоманка з нічними потами. На більш пізніх стадіях пухлина в черевній порожнині, збільшення шийних і надключичних лімфатичних вузлів (у зв'язку з метастазами), набряки ніг і варикозне розширення вен сім'яного канатика (як правило, з лівого боку; у зв'язку із стисненням, або інфільтрацією вен), кахексія¹.

Прогресуючі нейроендокринні пухлини підшлункової залози (НППЗ).

Сунітиніб-Мілі показаний для лікування прогресуючих, добре диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у пацієнтів з неоперабельним, місцево розповсюдженим або метастатичним захворюванням

Нейроендокринна пухлина (НППЗ) є відносно рідкісним новоутворенням підшлункової залози, що походить з нейроендокринних клітин острівця підшлункової залози, може бути функціонуючою або нефункціонуючою в залежності від гормональної активності та часто демонструє проростання та метастазування¹.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження у пацієнтів із ГСП з прогресуванням захворювання під час попереднього лікування іматинібом або які не переносили іматиніб довело статистично значущу перевагу сунітинібу над плацебо в часі до прогресування пухлини – 27,3 тижнів проти 6,4 тижнів².

Багатоцентрове міжнародне рандомізоване дослідження, яке порівнювало монотерапію сунітинібу з інтерфероном в пацієнтів з НKK без попереднього лікування довело статистично значущу перевагу сунітинібу над інтерфероном щодо виживання без прогресування – 47,3 тижнів проти 22 тижнів при лікуванні інтерфероном³.

Багатоцентрове міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження монотерапії сунітинібом в пацієнтів з неоперабельною СУНІТИНІБ-МІЛІ_ПУР_вер. 0.3

НППЗ з прогресуванням захворювання за останні 12 місяців показало статистично значущу різницю щодо об'єктивної частоти відповіді (9,3 тижні в групі сунітинібу проти 0 тижнів в групі плацебо), що вказувало на перевагу сунітинібу порівняно із плацебо⁴.

¹Merck. *Manual of Medical of Medical Information, 2011*

²Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM, Casali PG. *Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006 Oct 14;368(9544):1329-38.*

³Rini BI, Hutson TE, Figlin RA, Lechuga MJ, Valota O, Serfass L, Rosbrook B, Motzer RJ. *Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical Outcome According to International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Risk Group. Clin Genitourin Cancer. 2018 Aug;16(4):298-304. doi: 10.1016/j.clgc.2018.04.005. Epub 2018 May 4.*

⁴Lamarca A, Barriuso J, Kulke M, Borbath I, Lenz HJ, Raoul JL, Meropol NJ, Lombard-Bohas C, Posey J, Faivre S, Raymond E, Valle JW. *Determination of an optimal response cut-off able to predict progression-free survival in patients with well-differentiated advanced pancreatic neuroendocrine tumours treated with sunitinib: an alternative to the current RECIST-defined response. Br J Cancer. 2018 Jan;118(2):181-188. doi: 10.1038/bjc.2017.402. Epub 2017 Nov 21.*

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Застосування сунітинібу хворим із тяжким (клас С за класифікацією Чайлда – П'ю) порушенням функції печінки не досліджувалось.

Безпека та ефективність застосування сунітинібу у дітей не встановлені.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Кардіотоксичність: - Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (Torsade de pointes) - Дисфункція лівого шлуночка/серцева недостатність - Перикардальні події - Серцеві ішемічні події	Повідомлялося про випадки серцево-судинних захворювань, включаючи серцеву недостатність, кардіоміопатію, ішемію міокарда та інфаркт міокарда, деякі з яких були летальними. Сунітиніб може викликати дозозалежне подовження інтервалу QT, що може призвести до підвищення	Необхідно розглянути можливість моніторингу серцевої діяльності на початку лікування та періодично надалі за клінічними показаннями. Ретельно стежити за наявністю у пацієнтів клінічних ознак та симптомів застійної серцевої недостатності. Слід припинити

	ризик шлуночкових аритмій, включаючи пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует».	застосування сунітинібу пацієнтам, у яких спостерігаються клінічні прояви застійної серцевої недостатності. Слід контролювати стан пацієнтів, у яких підвищений ризик подовження інтервалу QT, включаючи пацієнтів із наявністю в анамнезі подовження інтервалу QT, пацієнтів, які приймають антиаритмічні препарати, або пацієнтів із відповідною попередньою серцевою недостатністю, брадикардією або порушеннями електролітного балансу. Слід розглянути можливість періодичного контролю електрокардіограм і електролітів (наприклад, магній, калій) протягом лікування сунітинібом.
Синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії	Повідомлялось про випадки синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії (СЗЗЛ) у < 1 % пацієнтів, деякі з яких були летальними. У пацієнтів може спостерігатись гіпертонія, головний біль, зниження активності, порушення мислення та втрата зору, включаючи коркову сліпоту.	При розвитку під час лікування артеріальної гіпертензії, головного болю, зниження активності, порушення функції мислення, втрати зору, включаючи коркову сліпоту, необхідно контролювати гіпертензію. Для підтвердження діагнозу необхідне проведення магнітно-резонансної томографії. Необхідно призупинити застосування сунітинібу до купірування стану.
Печінкова недостатність	Препарат може викликати тяжку гепатотоксичність, що призводить до печінкової недостатності	Слід контролювати показники функції печінки (аланінамінотрансфераза (АЛТ),

	<p>або летального наслідку. Можуть розвинути жовтяниця, підвищення рівня трансаміназ і/або гіпербілірубінемія у поєднанні з енцефалопатією, коагулопатією та/або нирковою недостатністю.</p>	<p>аспартатамінотрансфераза (АСТ) та білірубін) на початку лікування, протягом кожного циклу лікування та відповідно до клінічних показань. Слід перервати застосування сунітинібу при гепатотоксичності ступеня 3 або 4 до нормалізації стану.</p>
Остеонекроз щелепи	<p>У пацієнтів, які отримували сунітиніб спостерігався остеонекроз щелепи. Одночасний вплив інших факторів ризику, таких як застосування бісфосфонатів або стоматологічні захворювання/ інвазивні стоматологічні процедури, може збільшити ризик.</p>	<p>Слід проводити огляд ротової порожнини перед початком лікування сунітинібом та періодично під час терапії. Пацієнтам необхідно надати рекомендації стосовно належної гігієни ротової порожнини. Призупинити, якщо це можливо, лікування сунітинібом принаймні за 3 тижні до запланованої стоматологічної операції або інвазивних стоматологічних процедур. Припинити лікування сунітинібом у разі розвитку ОНЩ до його повного загоєння.</p>
Тяжкі шкірні побічні реакції	<p>Були повідомлення про серйозні шкірні побічні реакції, включаючи мультиформну еритему, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, деякі з яких були летальними</p>	<p>Слід остаточно припинити застосування сунітинібом при цих серйозних шкірних побічних реакціях.</p>
Ниркова недостатність	<p>Повідомлялося про випадки порушення функції нирок, ниркової недостатності та/або гострої ниркової недостатності, у деяких випадках із летальним</p>	<p>Рекомендується вихідний аналіз сечі, а пацієнтів слід спостерігати на предмет розвитку або погіршення протеїнурії. Необхідно припинити прийом сунітинібу пацієнтам з</p>

	наслідком. Фактори ризику, пов'язані з нирковою недостатністю у пацієнтів, які отримують сунітиніб, включали, крім основного захворювання НКК, старший вік, цукровий діабет, порушення функції нирок, серцеву недостатність, артеріальну гіпертензію, сепсис, дегідратацію/гіповолемію та рабдоміоліз.	нефротичним синдромом.
--	---	------------------------

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Канцерогенність	З доклінічних досліджень канцерогенності та в спонтанних повідомленнях була отримана інформація про розвиток іншого первинного злоякісного новоутворення. Однак зв'язок між прийомом сунітинібу та канцерогенністю у людей на даний час не встановлений. Існують накопичені докази, що ті, хто вижив після первинної злоякісної пухлини, мають підвищений ризик розвитку іншого первинного злоякісного новоутворення. Інші первинні злоякісні пухлини, які найчастіше асоціюються з нирковоклітинною карциномою, включають рак сечового міхура, передміхурової залози, товстої кишки, прямої кишки, легенів, а також неходжкінську лімфому та меланому. Існують численні пояснення цих асоціацій, включаючи спільні фактори ризику (генетичні та/або навколишнє середовище), попередню терапію раку та упередженість виявлення після діагностики первинного раку.
ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ	
Ризик	Що відомо
Тяжка печінкова недостатність	Сунітиніб та його первинний метаболіт переважно метаболізуються печінкою. Застосування сунітинібу хворим із тяжким (клас С за класифікацією Чайлда – П'ю) порушенням функції печінки не досліджувалось.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарських засобів СУНІТИНІБ-МІЛІ-12,5, капсули тверді желатинові по 12,5 мг, СУНІТИНІБ-МІЛІ-25, капсули тверді желатинові по 25 мг, СУНІТИНІБ-МІЛІ-37,5, капсули тверді желатинові по 37,5 мг, СУНІТИНІБ-МІЛІ-50, капсули тверді желатинові по 50 мг є

інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Ці препарати не мають додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

В даний час не заплановано КД для післяреєстраційного розвитку ЛЗ.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано, оскільки були відсутні умови проведення досліджень при отриманні реєстраційного посвідчення.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовано (перший ПУР).