

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
СУНИТИНИБ-НАТИВ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004193 - 160317
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: *Сунитиниб-натив*

Международное непатентованное наименование: сунитиниб

Лекарственная форма: капсулы

Состав на 1 капсулу:

Компонент	Количество, мг		
	12,5 мг	25 мг	50 мг
<i>Действующее вещество:</i>			
Сунитиниба малат (в пересчете на сунитиниб)	16,7 (12,5)	33,4 (25,0)	66,8 (50,0)
<i>Вспомогательные вещества:</i>			
Маннитол	80,0	39,7	79,3
Кроскармеллоза натрия	6,6	5,0	10,0
Повидон К 30	5,6	4,2	8,4
Магния стеарат	1,1	1,2	2,5
<i>Твердые желатиновые капсулы</i>			
<i>Состав капсул, %:</i>			
<i>Корпус капсулы:</i>			
Желатин	До 100 %	До 100 %	До 100 %
Диоксид титана	1	1,3333	0,5
Краситель железа оксид желтый	0,5	0,7	-
Краситель железа оксид красный	-	0,09	1,5
<i>Крышечка капсулы:</i>			
Желатин	До 100 %	До 100 %	До 100 %
Диоксид титана	1	1,3333	0,5
Краситель железа оксид желтый	0,5	0,7	-
Краситель железа оксид красный	-	0,09	1,5

Описание

Дозировка 12,5 мг: твердые желатиновые капсулы № 4, корпус желтого цвета, крышечка желтого цвета.

Дозировка 25 мг: твердые желатиновые капсулы № 3, корпус оранжевого цвета, крышечка оранжевого цвета.

Дозировка 50 мг: твердые желатиновые капсулы № 2, корпус красно-коричневого цвета, крышечка красно-коричневого цвета.

Содержимое капсул порошок или гранулы от желтого до оранжевого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеин-тирозинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01XE04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Сунитиниб способен одновременно ингибировать рецепторы различных тирозинкиназ (РТК), участвующих в процессах роста опухолей, патологического ангиогенеза и образования метастазов. Проявляет ингибирующую активность в отношении многих киназ (> 80 киназ). Было показано, что он является мощным 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 (FLT), рецептора колониестимулирующего фактора (CSF-1R) и рецептора нейротрофического глиального фактора (RET). Активность основного метаболита была сходной с таковой сунитиниба.

Сунитиниб ингибировал фосфорилирование многих РТК (PDGFR β , VEGRF2 и KIT) в ксенографтах опухолей, экспрессирующих целевые РТК *in vivo*, и продемонстрировал подавление роста опухоли или ее регрессию и/или подавление метастазов на экспериментальных моделях различных опухолей. Сунитиниб продемонстрировал способность ингибировать рост опухолевых клеток, экспрессирующих deregulated целевые РТК (PDGFR, RET или KIT), *in vitro* и PDGFR β - и VEGRF2-зависимый ангиогенез *in vivo*.

Фармакокинетика

Всасывание

Сунитиниб хорошо всасывается при приеме внутрь. Время достижения максимальной концентрации ($C_{\max}$) составляет 6-12 часов ($T_{\max}$) после приема. Прием пищи не влияет на биодоступность сунитиниба.

Распределение

Связывание сунитиниба и его основного метаболита с белками плазмы крови составляет 95 % и 90 % соответственно без явной зависимости от концентрации в пределах от 100 до 4000 нг/мл. Величина расчетного объема распределения в тканях (V_d/F) составляет 2230 л.

Метаболизм

Метаболизм сунитиниба осуществляется в основном изоферментом CYP3A4, фермент цитохрома P450, в результате чего образуется основной активный метаболит, который далее метаболизируется тем же изоферментом CYP3A4. Доля активного метаболита составляет 23-37 % от величины площади под кривой «концентрация-время» (AUC).

При повторном ежедневном применении происходит 3-4-кратное накопление сунитиниба и 7-10-кратное накопление его основного метаболита. Равновесные концентрации сунитиниба и его основного активного метаболита достигаются через 10-14 дней. К 14 дню суммарная концентрация сунитиниба и его основного активного метаболита в плазме крови составляет 62,9-101 нг/мл. При многократном ежедневном применении или повторных циклах с различным режимом дозирования никаких значительных изменений в фармакокинетике сунитиниба и его основного активного метаболита не обнаружено.

Выведение

После однократного перорального приема период полувыведения ($T_{1/2}$) сунитиниба и его основного активного метаболита составляет 40-60 и 80-110 часов соответственно. Сунитиниб выводится в основном с калом (61 %). Через почки выводится в неизменном виде и в виде метаболитов примерно 16 % от введенной дозы сунитиниба. Общий клиренс при приеме внутрь достигает 34-62 л/час.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Возраст, вес, клиренс креатинина, раса, пол или оценка согласно классификации Восточной объединенной группы онкологов (шкала ECOG) не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику сунитиниба и его активного метаболита.

Масса тела и качество жизни: популяционный фармакокинетический анализ показал, что нет необходимости коррекции начальной дозы сунитиниба в зависимости от массы тела и качества жизни по шкале ECOG.

Пол: имеющиеся данные показывают, что кажущийся клиренс сунитиниба у женщин может быть на 30 % ниже, чем у мужчин, однако эта разница не требует коррекции начальной дозы сунитиниба.

Пациенты с нарушениями функции почек

После приема разовой дозы сунитиниба его концентрация в плазме крови пациентов, страдающих почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), была такой же, как и у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина более 80 мл/мин). Несмотря на то, что сунитиниб не выводится из организма пациентов гемодиализом, его концентрация в плазме крови у пациентов,

страдающих почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести и находящихся на гемодиализе, оказалась на 47% ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушениями функции печени

После приема разовой дозы сунитиниба значения его концентрации в плазме крови пациентов, страдающих печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью), пациентов, страдающих печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс Б по шкале Чайлд-Пью) и пациентов с нормальной функцией печени были одинаковы.

Показания к применению

- Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости.
- Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения.
- Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак при отсутствии эффекта от терапии цитокинами.
- Нерезектабельные или метастатические высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к сунитинибу или любому другому компоненту препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность сунитиниба не установлена).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести.

С осторожностью

Сунитиниб следует с осторожностью применять пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе, пациентам, принимающим антиаритмические лекарственные средства, или пациентам с соответствующими заболеваниями сердца, брадикардией или нарушениями электролитного баланса, а также при почечной или печеночной недостаточности. Требуется соблюдать осторожность и уменьшить дозу сунитиниба при одновременном приеме мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, которые могут повышать концентрацию сунитиниба в плазме крови.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение сунитиниба при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Терапия сунитинибом может отрицательно сказаться на фертильности мужчин и женщин. Во время и в течение, по крайней мере, трех месяцев после прекращения терапии препаратом **Сунитиниб-натив** необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Способ применения и дозы

Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости

Рекомендуемая доза препарата **Сунитиниб-натив** 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 метастатический почечноклеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения, или при отсутствии эффекта от терапии цитокинами

Рекомендуемая доза препарата **Сунитиниб-натив** 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 нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания

Рекомендуемая доза препарата **Сунитиниб-натив** составляет 37,5 мг ежедневно без перерыва.

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

В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности суточная доза препарата **Сунитиниб-натив** 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 почечноклеточными опухолями. В зависимости от индивидуальной непереносимости может потребоваться временное прекращение приема препарата **Сунитиниб-натив**. Для пациентов с нерезектабельными или метастатическими нейроэндокринными опухолями

поджелудочной железы доза препарата **Сунитиниб-натив** должна составлять не более 50 мг в сутки.

При появлении признаков прогрессирования заболевания применение препарата **Сунитиниб-натив** следует прекратить.

Следует избегать одновременного применения препарата **Сунитиниб-натив** с потенциальными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол. В случаях, когда это сделать нельзя, может потребоваться уменьшение суточной дозы препарата **Сунитиниб-натив** минимум до 37,5 мг в сутки при гастроинтестинальных стромальных опухолях и метастатическом почечноклеточном раке и минимум до 25 мг в сутки при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы.

Также следует избегать совместного применения препарата **Сунитиниб-натив** с потенциальными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин. В случаях, когда это сделать нельзя, может потребоваться увеличение суточной дозы препарата **Сунитиниб-натив**, которое должно проводиться поэтапно, на 12,5 мг (до 87,5 мг в сутки при гастроинтестинальных стромальных опухолях и метастатическом почечноклеточном раке и до 62,5 мг в сутки при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы), основываясь на тщательном мониторингировании переносимости препарата.

Применение у детей: эффективность и безопасность применения препарата **Сунитиниб-натив** у детей не установлена.

Применение у пациентов пожилого и старшего возраста: коррекции дозы не требуется.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени: у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности (класс А, В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата **Сунитиниб-натив** не требуется. Пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат **Сунитиниб-натив** не рекомендован.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек: у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (в том числе при проведении гемодиализа) не требуется коррекции начальной дозы препарата **Сунитиниб-натив**. Дальнейший подбор дозы у данной категории пациентов следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости.

Побочное действие

Наиболее важными серьезными побочными явлениями, связанными с лечением сунитинибом, являлись: тромбоэмболия легочной артерии (1%), тромбоцитопения (1%), опухолевое кровотечение (0,9%), фебрильная нейтропения (0,4%), повышение

артериального давления (0,4%), почечная недостаточность, сердечная недостаточность, перфорация кишечника.

Наиболее частыми побочными явлениями всех степеней, связанными с лечением сунитинибом (отмеченными у более чем 20% пациентов), являлись усталость, желудочно-кишечные нарушения, такие как диарея, тошнота, стоматит, диспепсия и рвота, а также нарушение пигментации кожи, сыпь, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сухость кожи, изменение окраски волос, воспаление слизистых оболочек, астения, нарушение вкуса и анорексия.

Побочные явления, связанные с лечением сунитинибом, отмеченные в клинических исследованиях сунитиниба по крайней мере у > 5% пациентов с солидными опухолями, приведены ниже и систематизированы по системно-органным классам, частоте и степени тяжести. Внутри каждой группы побочные явления расположены в порядке уменьшения степени тяжести.

Частота возникновения побочных реакций оценивается следующим образом: возникающие «очень часто» $\geq 10\%$; «часто» $\geq 1\%$ и $< 10\%$, «нечасто» $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$, «редко» $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$, «очень редко» – $< 0,01\%$.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – анемия, нейтропения, тромбоцитопения; *часто* – лейкопения, лимфопения, снижение концентрации гемоглобина; *нечасто* – панцитопения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – извращение вкуса, диарея, тошнота, рвота, стоматит (в том числе афтозный), мукозиты, диспепсия, боли в области живота, анорексия, запор, глоссодиния (невралгия языка), метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта; *часто* – боль во рту, вздутие живота, гастроэзофагеальный рефлюкс, снижение аппетита, кровоточивость десен, дисфагия, изъязвления слизистой оболочки полости рта, хейлит, боль в области заднего прохода, геморрой, ректальное кровотечение, отрыжка; *нечасто* – панкреатит; *редко* – желудочно-кишечные перфорации.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – изменение окраски кожи, ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия), сыпь (эритематозная, пятнистая, папулезная, отрубевидная, генерализованная, псориазоподобная), волдыри, изменение цвета волос, сухость кожи, эритема; *часто* – алопеция, шелушение кожи, кожный зуд, эксфолиативный дерматит, нарушение роста ногтей, окрашивание кожи в желтый цвет, гиперкератоз, акне, гиперпигментация кожи, экзема; *редко* – синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – боль в конечностях, артралгия, миалгия, мышечный спазм, боль в спине, мышечная слабость.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, парестезии, бессонница или повышенная сонливость, периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны сердца: часто – снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ); нечасто – сердечная недостаточность, в том числе хроническая, нарушение функции левого желудочка, перикардальный выпот; редко – удлинение интервала QT, мерцание и трепетание предсердий по типу «пируэт».

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – повышение артериального давления; часто – венозные тромбозы (тромбоз легочной артерии, тромбоз глубоких вен), «приливы» крови.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – хроматурия (изменение окраски мочи); нечасто – острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – носовое кровотечение, кашель; часто – одышка, гортанно-глоточные боли, плевральный выпот, сухость слизистой оболочки полости носа; нечасто – кровохарканье.

Нарушения со стороны эндокринной системы: часто – гипотиреоз, повышение концентрации тиреотропного гормона.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – повышение слезоотделения, периорбитальный отек, отек век.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – повышение активности липазы в сыворотке крови; часто – повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение активности креатинфосфокиназы и амилазы в сыворотке крови, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови, уменьшение массы тела.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения, повышенная утомляемость; часто – грипп, лихорадка, озноб, периферические отеки, обезвоживание, боль в области грудной клетки; нечасто – кровотечения из опухолей, замедленное заживление ран; редко – синдром лизиса опухоли (в некоторых случаях с летальным исходом).

У больных с метастазами в головной мозг или с синдромом обратимой лейкоэнцефалопатии описаны случаи судорог, в некоторых случаях с летальным исходом.

Результаты постмаркетинговых исследований сунитиниба

Во время применения сунитиниба после его регистрации были зафиксированы следующие нежелательные явления:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: сообщается о редких случаях тромботической микроангиопатии. В таких случаях рекомендовано временно приостановить прием сунитиниба; после разрешения симптомов прием препарата может быть возобновлен по усмотрению лечащего врача.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: сообщается о случаях тромбоэмболии легочной артерии, иногда с летальным исходом.

Нарушения со стороны эндокринной системы: в клинических исследованиях сунитиниба и во время постмаркетингового применения сунитиниба были зафиксированы редкие случаи гипертиреоза с переходом в гипотиреоз; *нечасто* – тиреоидит.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

Инфекционные и паразитарные заболевания: сообщалось о случаях серьезных инфекций (в том числе на фоне нейтропении), часть из которых завершилась летальным исходом. Инфекции, развивавшиеся на фоне применения сунитиниба, являются обычными для онкологических больных (*часто* – респираторные инфекции (пневмония, бронхит), инфекции мочевыводящих путей, кожные инфекции (например, воспаление подкожной жировой клетчатки), абсцесс (например, ротовой полости, области гениталий, аноректальной области, кожных покровов, конечностей, висцеральный абсцесс), *нечасто* – сепсис/септический шок). Часто инфекции могут иметь бактериальную (например, интраабдоминальные, остеомиелит), вирусную (например, назофарингит, герпес ротовой полости) или грибковую (например, кандидоз ротовой полости, кандидоз пищевода) природу. Отмечались редкие случаи некротизирующего фасциита, включая поражение промежности, иногда с летальным исходом.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: имеются сообщения о редких случаях миопатии и/или рабдомиолиза в сочетании или без сочетания с острой почечной недостаточностью, с редкими случаями летального исхода. У большинства таких пациентов имелись исходные факторы риска и/или они получали сопутствующую терапию препаратами, для которых свойственны нежелательные реакции подобного рода. Также имеются сообщения о случаях образования свищей, иногда связанных с некрозом и/или регрессией опухоли, некоторые из которых завершились летальным исходом. Сообщалось о случаях развития некроза челюсти на фоне применения сунитиниба. Большинство пациентов имели факторы риска развития некроза

челюсти, такие как внутривенное введение бисфосфонатов и/или предшествующее лечение зубов, требовавшее инвазивного вмешательства.

Нарушения со стороны нервной системы: имеются сообщения о случаях расстройств вкусовой чувствительности, включая агевзию.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: имеются сообщения о случаях нарушения функции почек/почечной недостаточности, некоторые из которых завершились летальным исходом. Сообщается о случаях протеинурии и редких случаях нефротического синдрома.

Нарушения со стороны сердца: сообщалось о случаях кардиомиопатии, некоторые из которых завершились летальным исходом.

Нарушения со стороны сосудов: имеются сообщения о случаях артериальной тромбоэмболии (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, принимающих сунитиниб. Наиболее частыми были: инсульт, транзиторная ишемическая атака. Факторами риска, помимо основного заболевания и возраста пациента старше 65 лет, являются: артериальная гипертензия, сахарный диабет, тромбоэмболические осложнения в анамнезе. Были получены сообщения о случаях кровотечений, иногда смертельных, включая желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: имеются сообщения о редких случаях гангренозной пиодермии, мультиформной эритемы, токсического эпидермального некролиза.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: эзофагит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препараты, повышающие концентрацию сунитиниба в плазме крови

Совместное применение разовой дозы сунитиниба с ингибитором изофермента CYP3A4, кетоконазолом, повышает $C_{\max}$ и $AUC_{0-\infty}$ комплекса сунитиниба и основного активного метаболита на 49 % и 51 % соответственно. Применение сунитиниба совместно с другими ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, ритонавиром, итраконазолом, эритромицином, кларитромицином или грейпфрутовым соком) может привести к

повышению его концентрации. Следует избегать совместного приема ингибиторов изофермента CYP3A4 с сунитинибом или следует выбрать альтернативный препарат с минимальной способностью к ингибированию изофермента CYP3A4. Если это не представляется возможным, вероятно, будет необходимо уменьшить суточную дозу сунитиниба на 12,5 мг до 37,5 мг в сутки при гастроинтестинальных стромальных опухолях и метастатическом почечноклеточном раке и до 25 мг в сутки при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы.

Препараты, снижающие концентрацию сунитиниба в плазме крови

Совместное применение разовой дозы сунитиниба с индуктором изофермента CYP3A4, рифампицином, снижает $C_{\max}$ и $AUC_{0-\infty}$ комплекса сунитиниба и основного активного метаболита на 23 % и 46 % соответственно.

Применение сунитиниба совместно с другими индукторами изофермента CYP3A4 (например, дексаметазоном, фенитоином, карбамазепином, рифампицином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) может привести к уменьшению концентрации сунитиниба. Следует избегать совместного приема индукторов изофермента CYP3A4 с сунитинибом или следует выбрать альтернативный препарат с минимальной способностью к индукции изофермента CYP3A4. Если это не представляется возможным, вероятно, будет необходимо увеличить дозу сунитиниба на 12,5 мг, контролируя переносимость препарата пациентом. Суточная доза в этом случае не должна превышать 87,5 мг при гастроинтестинальных стромальных опухолях и метастатическом почечноклеточном раке и 62,5 мг при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы.

Особые указания

Лечение препаратом **Сунитиниб-натив** следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

В начале каждого цикла терапии препаратом **Сунитиниб-натив** следует проводить полный анализ гематологических показателей.

Геморрагии, опухолевые кровотечения

Имеются сообщения о случаях возникновения кровотечений, иногда с летальным исходом, включая желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из дыхательных путей, опухоли, мочевыводящих путей и кровоизлияния в головной мозг. Эти явления могут возникать неожиданно, а в случае опухолевых очагов в легких проявляться в форме тяжелого или жизнеугрожающего кровохарканья или легочного кровотечения. Имеются сообщения о развитии легочного кровотечения (в некоторых случаях с летальным

исходом) у пациентов, принимающих сунитиниб по поводу почечноклеточного рака, гастроинтестинальных опухолей или немелкоклеточного рака легких.

Важно: сунитиниб не предназначен для лечения немелкоклеточного рака легких. Периодически необходимо проводить врачебный осмотр и оценивать показатели крови для раннего выявления первых признаков кровотечения и применения необходимых терапевтических мер. При сопутствующей терапии антикоагулянтами следует следить за показателями свертываемости крови. Носовое кровотечение, связанное с терапией сунитинибом, было самым частым типом кровотечений у пациентов с солидными опухолями и возникало в 8% случаев. Оно отмечалось в половине случаев у пациентов с геморрагическими осложнениями.

Нарушение функции сердца

Связь между ингибированием рецептора тирозинкиназы (РТК) и сердечной функцией не изучена. Неизвестно, подвергаются ли пациенты, у которых были зарегистрированы случаи сердечно-сосудистых заболеваний в течение последних 12 месяцев до назначения лечения сунитинибом, таких как инфаркт миокарда (включая тяжелую/нестабильную стенокардию), коронарное/периферическое шунтирование, симптоматическая застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные осложнения или транзиторные ишемические нарушения, или легочная эмболия, большему риску развития дисфункции левого желудочка, связанной с лечением. При назначении препарата **Сунитиниб-натив** этой категории пациентов следует тщательно оценить соотношение риск/польза.

Во время терапии препаратом **Сунитиниб-натив** пациентов следует периодически обследовать на предмет обнаружения клинических признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН). ФВЛЖ рекомендуется оценивать до начала терапии, а также периодически во время лечения. При проявлении клинических признаков ХСН лечение сунитинибом следует прекратить. При отсутствии клинических признаков ХСН, но с показателями ФВЛЖ менее 50 % или уменьшении этого показателя более чем на 20 % по сравнению с исходным (до начала терапии), дозу препарата **Сунитиниб-натив** рекомендуется уменьшить или прекратить прием препарата.

Удлинение интервала QT

При концентрациях, примерно в 2 раза превышающих терапевтические, сунитиниб способствует удлинению интервала QTcF (коррекция Фредерика). Клиническая значимость этого эффекта неясна и зависит от факторов риска и восприимчивости конкретного пациента. Сунитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты, или у пациентов с соответствующими заболеваниями сердца, брадикардией

или нарушениями электролитного баланса. Требуется соблюдать осторожность и уменьшить дозу сунитиниба при одновременном приеме мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, которые могут повышать концентрацию сунитиниба в плазме. До начала терапии и в процессе лечения сунитинибом рекомендуется ЭКГ-контроль.

Артериальная гипертензия

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 сунитинибом. Терапию возобновляют, как только удастся купировать артериальную гипертензию.

Дисфункция щитовидной железы

Рекомендуется наблюдение за всеми пациентами во время терапии сунитинибом на предмет развития дисфункции щитовидной железы. Пациенты с признаками и/или симптомами дисфункции щитовидной железы должны проходить лабораторный контроль. Также рекомендуется фоновое исследование лабораторных показателей функции щитовидной железы у пациентов с гипотиреозом или гипертиреозом. Лечение пациентов с гипотиреозом проводят в соответствии со стандартной медицинской практикой до начала терапии сунитинибом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Пациентов следует предупредить о том, что во время лечения сунитинибом может наблюдаться изменение окраски кожи вследствие наличия в препарате красителя (желтого). Также может происходить обесцвечивание волос или кожи.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Так как при применении сунитиниба могут возникать тошнота и рвота, следует предусмотреть профилактическое назначение противорвотных препаратов. При возникновении диареи назначают противодиарейные средства.

Нарушения функции поджелудочной железы

Во время лечения препаратом **Сунитиниб-натив** периодически необходимо проверять активность липазы и амилазы в сыворотке крови. При наличии или появлении симптомов панкреатита необходим регулярный медицинский контроль.

Симптомами обратимой задней лейкоэнцефалопатии

Пациентов с метастазами в головной мозг, судорогами в анамнезе и/или признаками/симптомами обратимой задней лейкоэнцефалопатии, такими как повышение артериального давления, головная боль, заторможенность, нарушение умственной деятельности, потеря зрения, включая кортикальную слепоту, следует контролировать

стандартными методами, включая контроль артериального давления. В случае появления этих симптомов на фоне терапии рекомендуется временно прекратить прием препарата **Сунитиниб-натив**. После исчезновения симптомов лечение может быть возобновлено по решению лечащего врача.

Тромботическая микроангиопатия

При возникновении тромботической микроангиопатии рекомендуется временное прекращение лечения сунитинибом. После исчезновения симптомов лечение может быть возобновлено по решению лечащего врача.

Нарушение функции почек

Рекомендуется фоновое исследование функции почек до начала лечения, а также мониторинг показателей функции почек во время терапии сунитинибом. Безопасность приема сунитиниба у больных с протеинурией средней или тяжелой степени тяжести не оценивалась. У пациентов с нефротическим синдромом лечение сунитинибом следует прекратить.

Нарушение функции печени

Во время терапии сунитинибом отмечались случаи печеночной недостаточности, иногда с летальным исходом. Следует контролировать показатели функциональных «печеночных» тестов (аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, концентрацию билирубина) до начала терапии сунитинибом, во время каждого цикла терапии и при наличии клинических показаний. При развитии побочных эффектов со стороны функции печени 3 и 4 степени следует приостановить прием препарата. В случае, если симптомы гепатотоксичности не разрешаются, применение препарата следует отменить.

Гематологические нарушения

Имеются сообщения о снижении количества нейтрофилов 3 и 4 степени тяжести (в 13,1% и 0,9% случаев, соответственно). Снижение количества тромбоцитов 3 и 4 степени тяжести отмечали в 4% и 0,5% случаев, соответственно. Перечисленные случаи не являлись кумулятивными, обычно были обратимыми и не приводили к отмене терапии. В некоторых случаях отмечалось развитие фатального кровотечения в сочетании с тромбоцитопенией.

Синдром лизиса опухоли

Пациенты с большой опухолевой массой (до начала лечения сунитинибом) должны находиться под тщательным медицинским наблюдением, так как у них имеется наибольший риск развития синдрома лизиса опухоли.

Замедленное заживление ран

На фоне применения сунитиниба отмечались случаи замедленного заживления ран. В случае необходимости проведения обширного хирургического вмешательства рекомендуется временная приостановка приема препарата. Имеются ограниченные данные о времени после операции, по окончании которого можно возобновить терапию. Таким образом, решение о возобновлении терапии следует принимать на основании оценки состояния раны после операции.

Остеонекроз челюсти

На фоне применения сунитиниба отмечались случаи развития остеонекроза челюсти. Большая часть случаев отмечалась у пациентов на фоне внутривенного введения бисфосфонатов, прием которых является фактором риска развития остеонекроза челюсти. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении сунитиниба и внутривенных форм бисфосфонатов.

Кроме того, инвазивные процедуры по поводу заболеваний полости рта также являются факторами риска развития остеонекроза челюсти. Перед началом терапии сунитинибом следует провести стоматологическое обследование пациента. У пациентов, принимающих сунитиниб, ранее получавших внутривенную терапию бисфосфонатами, следует по возможности избегать инвазивных процедур в полости рта.

Реакции гиперчувствительности и ангионевротический отек

В случае развития ангионевротического отека в результате реакции гиперчувствительности следует прекратить терапию сунитинибом и назначить стандартное лечение.

Образование свищей

При образовании свищей терапию сунитинибом следует прекратить. Имеются ограниченные данные о применении сунитиниба после образования свищей.

Кардиомиопатия

В постмаркетинговых исследованиях сунитиниба отмечались случаи нарушения сердечной функции (иногда с летальным исходом), такие как сердечная недостаточность, кардиомиопатия, нарушения функции миокарда. На основании данной информации предполагается, что применение сунитиниба может повышать риск развития кардиомиопатии. У пациентов, получавших лечение сунитинибом, не было других факторов риска развития кардиомиопатии, кроме действия самого сунитиниба.

Влияние на фертильность

На основании результатов доклинических исследований сунитиниба можно сделать вывод, что терапия сунитинибом может отрицательно сказаться на фертильности мужчин.

и женщин. Во время и в течение, по крайней мере, трех месяцев после прекращения терапии сунитинибом необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Нет данных о влиянии препарата *Сунитиниб-натив* на способность управлять транспортными средствами и механизмами. В случае развития нежелательных реакций со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани, органов зрения или нервной системы при применении препарата *Сунитиниб-натив* следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы.

По 7 капсул в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой ламинированной печатной и пленки поливинилхлоридной.

По 28 или 30 капсул в банки из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена.

По 4 контурные ячейковые упаковки, по 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел.: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Производитель/организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск,
ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адрес производственной площадки:

Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее

Генеральный директор

ООО «Натива»



А.А. Малин