

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

Валеотиниб, 12,5 мг, капсулы

Валеотиниб, 25 мг, капсулы

Валеотиниб, 50 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сунитиниб.

Валеотиниб, 12,5 мг, капсулы

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

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый (E110) (см. раздел 4.4.).

Валеотиниб, 25 мг, капсулы

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

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: краситель азорубин (кармуазин) (E122) (см. раздел 4.4.).

Валеотиниб, 50 мг, капсулы

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

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: краситель понсо 4R (кошенилевый красный А) (E124) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Валеотиниб, 12,5 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы №3, корпус и крышечка капсулы желтого цвета.

Валеотиниб, 25 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы №2, корпус и крышечка капсулы красного цвета.

Валеотиниб, 50 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы №1, корпус и крышечка капсулы коричневого или красно-коричневого цвета.

Содержимое капсул – гранулированный порошок от светло-желтого до оранжевого или коричневатого-оранжевого цвета, могут присутствовать небольшие комки, которые легко разрушаются стеклянной палочкой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Валеотиниб показан к применению у взрослых.

- Гастроинтестинальные стромальные опухоли 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.
- Адьювантная терапия пациентов с высоким риском рецидива почечноклеточной карциномы после нефрэктомии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые старше 18 лет

Гастроинтестинальные стромальные опухоли 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 метастатический почечноклеточный рак 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 нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания

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

Адъювантная терапия пациентов с высоким риском рецидива почечноклеточного рака 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

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 почечноклеточными опухолями.

Для адъювантной терапии почечноклеточного рака 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 почечноклеточного рака фазы 3, составляла 50 мг в сутки.

В зависимости от индивидуальной переносимости может потребоваться временное прекращение приема препарата. Для пациентов с распространенным почечноклеточным раком, 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 нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы доза сунитиниба должна составлять не более 50 мг в сутки.

При появлении признаков прогрессирования заболевания применение сунитиниба следует прекратить.

Ингибиторы/индукторы CYP3A4

Следует избегать одновременного применения сунитиниба с потенциальными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол. В случаях, когда это сделать нельзя, может потребоваться уменьшение суточной дозы сунитиниба 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 сунитиниба с потенциальными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин. 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 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.

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

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности (класс А, В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован.

Пациенты с нарушением функции почек

У больных с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (в том числе при проведении гемодиализа) не требуется коррекции начальной дозы препарата. Дальнейший подбор дозы у данной категории больных следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Валеотиниб у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Прием препарата не зависит 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

Кровотечения

Были получены сообщения о случаях кровотечений, иногда смертельных, 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 зарегистрирован 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. Отмечалось в половине случаев у пациентов с геморрагическими осложнениями.

Сердечно-сосудистая система

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, такие 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 связанной с лечением дисфункции левого желудочка. При назначении препарата сунитиниба этой категории пациентов следует тщательно оценить соотношение риск/польза.

Во время терапии препаратом сунитиниба 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 сунитиниба рекомендуется уменьшить или прекратить прием препарата.

В пострегистрационном периоде отмечались случаи нарушения сердечной функции (иногда с летальным исходом), такие как сердечная недостаточность, кардиомиопатия, ишемия миокарда и инфаркт миокарда. Следует с осторожностью применять сунитиниб у пациентов с имеющимся риском развития данных нарушений. 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 препарата.

Нарушения со стороны сосудов

Имеются сообщения о случаях артериальной тромбоэмболии (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, принимающих сунитиниб.

Наиболее частыми были: нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака и инсульт.

Факторами риска, помимо основного заболевания и возраста пациента старше 65 лет, являются: артериальная гипертензия, сахарный диабет, тромбоэмболические осложнения в анамнезе.

В клинических исследованиях отмечали развитие венозных тромбоэмболий, в том числе тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. При развитии тромбоэмболии легочной артерии в одном случае прием сунитиниба был отменен, а в нескольких случаях потребовалось снижение дозы или временное прекращение терапии. После возобновления терапии, у этих пациентов в дальнейшем не наблюдали случаев тромбоэмболии легочной артерии.

Нарушения вкуса

В клинических исследованиях дисгевзия наблюдалась у 28 % пациентов, получавших терапию сунитинибом.

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 препаратом сунитиниба рекомендуется ЭКГ-контроль.

Повышение артериального давления

Повышение артериального давления очень часто отмечается у пациентов, получающих терапию сунитинибом.

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.

Нарушения со стороны дыхательной системы

Из клинических исследований исключали пациентов со случаями тромбоэмболии легочной артерии, зарегистрированных в течение 12 месяцев до начала терапии сунитинибом.

У пациентов, получавших сунитиниб в 3 фазе регистрационных исследований отмечали случаи нарушения функции дыхательной системы (например, диспноэ, плевральный выпот, тромбоэмболия легочной артерии или отек легких). Приблизительно 22,2 % пациентов с солидными опухолями, которые получали терапию сунитинибом, отмечали случаи нарушения функции легких.

Случаи тромбоэмболии легочной артерии отмечали приблизительно у 3,1 % пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями и у 1,2 % пациентов с распространенным и/или метастатическим почечноклеточным раком, которые получали терапию сунитинибом в 3 фазе клинических исследований. У пациентов с нерезектабельными или метастатическими высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, получавших сунитиниб в 3 фазе клинических исследований, не отмечали случаев тромбоэмболии легочной артерии. Редкие случаи с летальным исходом наблюдались во время пострегистрационных исследований.

Аневризма и расслоение артерии

Применение ингибиторов фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) у пациентов с 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 гипертензия или наличие аневризмы в анамнезе.

Нарушение функции 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.

В пострегистрационных клинических исследованиях отмечали случаи гипертиреоза, в некоторых случаях с последующим развитием гипотиреоза.

Кожа и подкожные ткани

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. Другими возможными нежелательными явлениями при применении сунитиниба могут быть сухость, истончение кожи или образование на ней трещин, пузырей или появление местной сыпи на ладонях и ступнях.

Данные эффекты не имеют склонности к распространению, обычно обратимы и в большинстве случаев не приводили к необходимости отмены терапии.

Отмечались редкие случаи тяжелых поражений кожи, таких как мультиформная эритема, поражения кожи, похожие на синдром Стивенса-Джонсона, некоторые из которых приводили к летальному исходу. Следует отменить терапию препаратом сунитиниба в случае развития симптомов синдрома Стивенса-Джонсона или мультиформной эритемы (например, прогрессирующая кожная сыпь, обычно с образованием пузырей и поражением слизистых оболочек). Если диагноз синдрома Стивенса-Джонсона подтверждается, терапию не возобновляют. В некоторых случаях пациенты с подозрением на мультиформную эритему переносили возобновление терапии в меньших дозах после разрешения симптомов поражения кожи; некоторые из этих пациентов одновременно получали терапию глюкокортикостероидами или антигистаминными препаратами.

Поражения желудочно-кишечного тракта

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

Тошнота, диарея, диспепсия, стоматит и рвота могут возникать при применении препарата сунитиниба. В таких случаях следует рассмотреть возможность применения противорвотных или противодиарейных препаратов в качестве поддерживающей терапии.

Панкреатит

В клинических исследованиях при применении сунитиниба отмечали случаи развития панкреатита. У пациентов с различными солидными опухолями, получающими терапию сунитинибом, наблюдали повышение активности липазы и амилазы в плазме крови. Повышения активности липазы были преходящими и в основном не сопровождалось симптомами панкреатита. Во время лечения препаратом сунитиниба периодически необходимо проверять активность липазы и амилазы в сыворотке крови. При наличии или появлении симптомов панкреатита следует прекратить лечение препаратом сунитиниба и провести соответствующую терапию.

Судороги

У пациентов с радиологическими признаками метастазов в головной мозг или с синдромом задней обратимой лейкоэнцефалопатии описаны случаи судорог (в некоторых случаях с летальным исходом).

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 сунитиниба. После исчезновения симптомов лечение может быть возобновлено по решению лечащего врача.

Тромботическая микроангиопатия

В клинических исследованиях и при пострегистрационном применении сунитиниба в монотерапии и в комбинации с бевацизумабом, сообщалось о случаях ТМА, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и гемолитико-уремический синдром, иногда приводящих к почечной недостаточности или летальному исходу. При развитии у пациента ТМА применение препарата сунитиниба необходимо прекратить. После прекращения лечения наблюдалось исчезновение симптомов ТМА.

Протеинурия

Имеются сообщения о развитии протеинурии или нефротического синдрома на фоне терапии сунитинибом.

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.

Гипогликемия

Во время терапии сунитинибом у некоторых пациентов отмечали снижение концентрации глюкозы в крови. В некоторых случаях такие изменения сопровождались клиническими симптомами. Следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом и, при необходимости, корректировать дозу гипогликемических препаратов.

Гепатотоксичность

Во время терапии сунитинибом отмечались случаи печеночной недостаточности, иногда с летальным исходом. Следует контролировать показатели «печеночных» ферментов

(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 и тромбоцитов на фоне применения сунитиниба. Перечисленные случаи не являются кумулятивными, обычно были обратимыми и не приводили к отмене терапии. В некоторых случаях отмечалось развитие фатального кровотечения в сочетании с тромбоцитопенией.

У пациентов, получающих лечение препаратом сунитиниба, перед началом каждого цикла терапии следует проводить полный анализ крови.

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.

Инфекции и инвазии

Сообщается о случаях серьезных инфекций (в том числе на фоне нейтропении), часть из которых завершились летальным исходом. Инфекции, развивающиеся на фоне применения сунитиниба, являются обычными для онкологических больных, например, респираторные инфекции (пневмония, бронхит), инфекции мочевыводящих путей, кожные инфекции (например, воспаление подкожной жировой клетчатки), сепсис. Часто инфекции могут иметь бактериальную, вирусную или грибковую природу.

Некротизирующий фасциит

Имеются сообщения о редких случаях развития некротизирующего фасциита, в том числе промежности, в некоторых случаях с летальным исходом. При развитии данного нежелательного явления следует отменить прием сунитиниба и назначить соответствующее лечение.

Хирургические вмешательства

На фоне применения сунитиниба отмечали 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 возможно 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/ангионевротический отек

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

Образование свищей

Имеются сообщения о случаях образования свищей, иногда связанных с некрозом и/или регрессией опухоли, некоторые из которых завершились летальным исходом.

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

Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата

При назначении препарата следует учитывать содержание в составе желатиновых капсул азокрасителей: солнечный закат желтый (E110) - 0,0010 %, азорубин (кармуазин) (E122) - 0,1400 %, понсо 4R (кошенилевый красный А) (E124) - 1,2637 %, которые могут вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препараты, повышающие концентрацию сунитиниба в плазме

Совместное применение разовой дозы сунитиниба с ингибитором изофермента CYP3A4, кетоконазолом, повышает C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ комплекса сунитиниба и основного активного метаболита у здоровых добровольцев на 49 % и 51 %, соответственно.

Применение препарата сунитиниба совместно с другими ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, ритонавиром, итраконазолом, эритромицином, кларитромицином или грейпфрутовым соком) может привести к повышению концентрации сунитиниба.

Следует избегать совместного приема мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 с препаратом сунитиниба 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

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

Применение препарата 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 мощных индукторов изофермента CYP3A4 с препаратом сунитиниба 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 в сутки при гастроинтестинальных стромальных опухолях и метастатическом почечноклеточном раке и 62,5 мг в сутки при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы.

Дети

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только с участием взрослых пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Во время и в течение, по крайней мере, трех месяцев после прекращения терапии препаратом сунитиниба, необходимо использовать надежные методы контрацепции. В том случае, если препарат применяется во время беременности или беременность наступила на фоне применения препарата сунитиниба, пациентку следует предупредить о возможном риске для плода. Женщинам детородного возраста рекомендуется избегать наступления беременности в период терапии препаратом сунитиниба.

Беременность

Исследования применения сунитиниба у беременных не проводились.

Лактация

Нет данных о том, выделяется ли сунитиниб или его активный метаболит в грудное молоко. Следует прекратить грудное вскармливание на фоне приема препарата сунитиниба, так как обычно лекарственные средства выделяются в грудное молоко и риск побочного действия на ребенка велик.

Фертильность

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

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

Некоторые нежелательные реакции, связанные с приемом препарата, такие как головокружение и повышенная сонливость, могут отрицательно влиять на способность к управлению автотранспортом и к выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При возникновении вышеперечисленных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями, связанными с лечением препаратом сунитиниба, являлись: тромбоэмболия легочной артерии, тромбоцитопения, опухоловое кровотечение, фебрильная нейтропения и повышение артериального давления. Наиболее частыми нежелательными реакциями всех степеней, связанными с лечением препаратом сунитиниба, 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, утомляемость, нарушение вкуса, анорексия и повышение артериального давления.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, связанные с лечением сунитинибом, отмеченные в клинических исследованиях, по крайней мере, у >5 % пациентов с солидными опухолями, приведены ниже в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и систематизированы по

системно-органным классам, частоте и степени тяжести. Внутри каждой группы побочные явления расположены в порядке уменьшения степени тяжести.

Частота нежелательных реакций оценивается 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 ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту исходя из доступных данных).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Очень часто	Инфекции*
	Часто	Вирусные инфекции, респираторные инфекции, абсцесс, грибковые инфекции, инфекции мочевыводящих путей, кожные инфекции, сепсис
	Нечасто	Некротизирующий фасциит, бактериальные инфекции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень часто	Нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия
	Часто	Лимфопения
	Нечасто	Панцитопения
	Редко	Тромботическая микроангиопатия ^{a,**}
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	Реакции гиперчувствительности
	Редко	Ангионевротический отек
<i>Эндокринные нарушения</i>	Очень часто	Гипотиреоз
	Нечасто	Гипертиреоз, тиреоидит
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	Снижение аппетита
	Часто	Обезвоживание**, гипогликемия
	Редко	Синдром лизиса опухоли**
<i>Психические нарушения</i>	Очень часто	Бессонница или повышенная сонливость
	Часто	Депрессия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	Дисгевзия, головная боль, нарушение вкуса
	Часто	Головокружение, парестезии, периферическая нейропатия, гипестезия, гиперестезия, агевзия

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
	Нечасто	Внутричерепное кровоизлияние**, нарушение мозгового кровоснабжения**, транзиторная ишемическая атака
	Редко	Инсульт, синдром задней обратимой энцефалопатии
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Периорбитальный отек, отек век, повышение слезоотделения
Нарушения со стороны сердца	Часто	Ишемия миокарда ^{б**} , снижение или нарушение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ^в
	Нечасто	Инфаркт миокарда ^{г**} , сердечная недостаточность**, в том числе хроническая, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, кардиомиопатия**, нарушение функции левого желудочка**, перикардиальный выпот, экссудативный перикардит
	Редко	Мерцание и трепетание предсердий по типу «пируэт»
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Повышение артериального давления
	Часто	Венозные тромбозы, в том числе тромбоз глубоких вен, «приливы», периферические отеки
	Нечасто	Аневризма и расслоение артерии ^{п**} , Кровотечение из опухоли**
	Частота неизвестна	Артериальная тромбоэмболия**
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Диспноэ, носовое кровотечение, кашель
	Часто	Тромбоз легочной артерии**, тромбоэмболия легочной артерии**, тромбофлебиты, кровохарканье ^{е**} , плевральный выпот, сухость слизистой оболочки полости носа, заложенность носа
	Нечасто	Дыхательная недостаточность

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень часто	Боль в области живота ^ж , диарея, тошнота, рвота, диспепсия, стоматит ^з , запор, глоссодиния (невралгия языка), анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм
	Часто	Желудочно-кишечное кровотечение ^{**} , эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в полости рта, вздутие живота, кровоточивость десен, дисфагия, изъязвления слизистой оболочки полости рта, хейлит, боль в области заднего прохода, геморрой, ректальное кровотечение, отрыжка, дискомфорт в животе
	Нечасто	Панкреатит, перфорация желудочно-кишечного тракта ^{и,**}
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Нечасто	Холецистит ^к , печеночная недостаточность ^{**}
	Редко	Гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Сыпь ^м , ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия), изменение окраски кожи ^л , изменение цвета волос, сухость кожи, волдыри, эритема
	Часто	Кожные реакции, поражения кожи, кожный зуд, шелушение кожи, алопеция, нарушение роста ногтей, эксфолиативный дерматит, гиперкератоз, акне, гиперпигментация кожи, экзема
	Редко	Мультиформная эритема ^{**} , синдром Стивенса-Джонсона ^{**} , гангренозная пиодермия, токсический эпидермальный некролиз ^{**}
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Очень часто	Боль в конечностях, артралгия
	Часто	Миалгия, мышечный спазм, боль в спине, мышечная слабость
	Нечасто	Формирование свищей ^{**} , остеонекроз челюсти

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
	Редко	Рабдомиолиз ^{**} , миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Почечная недостаточность ^{**} , хроматурия (изменение окраски мочи), протеинурия
	Нечасто	Нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, кровотечение из мочевыводящих путей, нефротический синдром
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Повышенная утомляемость ^н , мукозиты, отек ^о , лихорадка
	Часто	Озноб, гриппоподобный синдром, боль в области грудной клетки
	Нечасто	Замедленное заживление ран
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение активности липазы в плазме крови
	Часто	Повышение активности амилазы и креатинфосфокиназы в плазме крови, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови, снижение концентрации белых кровяных телец в плазме крови, снижение концентрации тромбоцитов, гемоглобина в плазме крови, снижение массы тела, повышение концентрации тиреотропного гормона в плазме крови, повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации креатинина в плазме крови

^а Этот термин объединяет понятия «тромботическая микроангиопатия», «тромбоцитопеническая тромбогемолитическая пурпура», «гемолитико-уремический синдром».

^б Этот термин объединяет понятия «острый коронарный синдром», «стенокардия», «нестабильная стенокардия», «окклюзия коронарных артерий», «ишемия миокарда».

^в Этот термин объединяет понятия «снижение фракции выброса» и «нарушение фракции выброса».

^г Этот термин объединяет понятия «острый инфаркт миокарда», «инфаркт миокарда», «безболевая форма инфаркта миокарда».

^д Этот термин объединяет понятия «боль в гортанно-глоточной области» и «боль в области ротоглотки».

^е Этот термин объединяет понятия «кровохарканье» и «легочное кровотечение».

^ж Этот термин объединяет понятия «боль в животе», «боль в верхней части живота» и «боль в нижней части живота».

^з Этот термин объединяет понятия «стоматит» и «афтозный стоматит».

^и Этот термин объединяет понятия «перфорация желудочно-кишечного тракта» и «перфорация кишечника».

^к Этот термин объединяет понятия «холецистит» и «некалькулезный холецистит».

^л Этот термин объединяет понятия «изменение окраски кожи», «окрашивание кожи в желтый цвет» и «нарушение пигментации».

^м Этот термин объединяет понятия «сыпь», «эритематозная», «пятнистая», «папулезная», «отрубевидная», «генерализованная», «псориазоподобная».

^н Этот термин объединяет понятия «усталость» и «слабость».

^о Этот термин объединяет понятия «отек лица», «отек», «периферический отек».

^п Этот термин объединяет понятия «разрыв аневризмы», «аневризма аорты», «разрыв аневризмы аорты» и «расслоение аорты».

* Подробное описание нежелательных реакций см. ниже.

** Данная нежелательная реакция может приводить к летальному исходу.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Сообщается о редких случаях тромботической микроангиопатии (ТМА), иногда с летальным исходом. В таких случаях рекомендовано временно приостановить прием сунитиниба; после разрешения симптомов прием препарата может быть возобновлен по усмотрению лечащего врача.

Инфекции и инвазии

Сообщается о случаях серьезных инфекций (в том числе на фоне нейтропении), часть из которых завершились летальным исходом. Инфекции, развивающиеся на фоне применения сунитиниба, являются обычными для онкологических больных, например, 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). Часто инфекции могут иметь бактериальную, вирусную или грибковую природу.

Отмечались редкие случаи некротизирующего фасциита, включая поражение промежности, иногда с летальным исходом.

Со стороны костно-мышечной системы

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. Пациенты, у которых наблюдаются симптомы токсического поражения мышечной ткани, должны получить соответствующую терапию.

Нарушения со стороны сосудов

Артериальные тромбоэмболии

Имеются сообщения о случаях артериальной тромбоэмболии (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, принимающих сунитиниб. Наиболее частыми были: нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака и инсульт. Факторами риска, помимо основного заболевания и возраста пациента старше 65 лет, являются: артериальная гипертензия, сахарный диабет, тромбоэмболические осложнения в анамнезе.

В клинических исследованиях отмечали развитие тромбоэмболии легочной артерии. В одном случае прием сунитиниба был отменен. В нескольких случаях потребовалось снижение дозы сунитиниба или временное прекращение терапии. После возобновления терапии у этих пациентов в дальнейшем не наблюдали случаев тромбоэмболии легочной артерии.

Венозные тромбоэмболии (ВТЭ)

В исследовании гастроинтестинальных стромальных опухолей с двойной слепой фазой лечения 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 7 пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями прекратили лечение после первого возникновения ТГВ. У тринадцати пациентов (3 %) с метастатическим почечноклеточным раком из группы лечения сунитинибом, ранее не получавших лечения, и 4 (2 %) пациентов в 2 исследованиях с участием пациентов с метастатическим почечноклеточным раком, рефрактерной 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 метастатического почечноклеточного рака, рефрактерного к терапии цитокинами, необходимо было приостановить применение препарата. Среди ранее не получавших лечения пациентов с метастатическим почечноклеточным раком 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 адъювантной терапии метастатического почечноклеточного рака тромбоэмболия легочной артерии была зарегистрирована у 2,0 % пациентов, получавших сунитиниб, и у 0,7 % пациентов, получавших плацебо. Случаи ТГВ регистрировались у 0,3 % пациентов, получавших сунитиниб, и пациентов, получавших плацебо.

Тромбоэмболия легочной артерии отмечалась приблизительно у 2,2 % пациентов с солидными опухолями, которые получали сунитиниб. Ни одно из этих явлений не привело к прекращению лечения сунитинибом; однако, в нескольких случаях необходимо было уменьшить дозу или временно прекратить лечение. После возобновления лечения случаев повторного возникновения тромбоэмболии легочной артерии не наблюдалось.

Долгосрочная безопасность в исследованиях почечноклеточного рака

Долгосрочная безопасность сунитиниба у пациентов с метастазирующим почечноклеточным раком 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. Длительное лечение сунитинибом не было связано с возникновением обусловленных проводимой терапией нежелательных явлений новых типов или большей тяжести, и, кроме гипотиреоза, токсичность не накапливалась.

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 (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru, pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Адрес: 220045, Республика Беларусь, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

Тел.: +375-17-242-00-29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Адрес: 010000, Республики Казахстан, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Тел.: 8 (7172) 78-98-28

Адрес электронной почты: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: 0800-800-26-26, +996-312-21-92-88

Адрес электронной почты: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Фармакодинамические эффекты

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*.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

Связывание сунитиниба и его основного метаболита с белками плазмы составляло 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) составляла 2230 л. При применении сунитиниба в дозах 25-100 мг площадь под кривой «концентрация- время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе.

Биотрансформация

Метаболизм сунитиниба осуществляет 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 AUC.

Рассчитанное значение константы диссоциации изоферментов CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 и CYP4A9/11) показывает, что вероятность клинически значимого взаимодействия сунитиниба и его активного метаболита с препаратами, метаболизируемыми перечисленными изоферментами, мала.

Исследования *in vitro* показали, что сунитиниб не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты CYP, в том числе CYP3A4.

Элиминация

Сунитиниб выводится в основном кишечником (61 %); через почки в виде препарата и его метаболитов выводится примерно 16 % от введенной дозы.

Сунитиниб и его главный активный метаболит являются основными веществами, обнаруженными в плазме, моче и фекалиях с радиоактивностью соответственно 91,5 %, 86,4 % и 73,8 %. Меньшие метаболиты обнаруживаются в моче и фекалиях, но не обнаруживаются в плазме. Общий клиренс при приеме внутрь достигал 34-62 л/час (с вариабельностью этого показателя у различных пациентов до 40 %).

После однократного перорального приема препарата здоровыми добровольцами время полувыведения сунитиниба и его основного активного метаболита составляет 40-60 и 80-110 часов, соответственно. 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 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.

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

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Сунитиниб и его основной метаболит метаболизируются преимущественно ферментами печени. Системная экспозиция сунитиниба была одинаковой у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью). Сунитиниб не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Пациенты с нарушением функции почек

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что фармакокинетические параметры сунитиниба не меняются у пациентов с клиренсом креатинина 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). Несмотря на то, что ни сунитиниб, ни его активный 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 активного метаболита.

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 сунитиниба у женщин может быть на 30 % ниже, чем у мужчин, однако эта разница не требует коррекции начальной дозы сунитиниба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Маннитол

Кроскармеллоза натрия

Повидон К30

Магния стеарат

Капсула твердая желатиновая

Для дозировки 12,5 мг

Корпус капсулы

Хинолиновый желтый

Титана диоксид

Краситель солнечный закат желтый (E110)

Желатин

Крышечка капсулы

Хинолиновый желтый

Титана диоксид

Краситель солнечный закат желтый (E110)

Желатин

Для дозировки 25 мг

Корпус капсулы

Азорубин (кармуазин) (E122)

Краситель железа оксид красный

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

Желатин

Крышечка капсулы

Азорубин (кармуазин) (E122)

Краситель железа оксид красный

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

Желатин

Для дозировки 50 мг

Корпус капсулы

Индигодин

Понсо 4R (кошенилевый красный А) (E124)

Титана диоксид

Желатин

Крышечка капсулы

Индигодин

Понсо 4R (кошенилевый красный А) (E124)

Титана диоксид

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 7 или 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 или 30 капсул помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской гигроскопической. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 4 контурные ячейковые упаковки (по 7 капсул в контурной ячейковой упаковке) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

По 3 контурные ячейковые упаковки (по 10 капсул в контурной ячейковой упаковке) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

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

На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

Республика Беларусь

ТОО «Adalan»

Адрес: 220131, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб. тел. (24 часа): +7(375)29551-25-10

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»

Адрес: 050057, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +7(727)-269-54-59, +7(727)-269-54-18

Моб. тел. (24 часа): +7-(701)-217-24-57

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

Адрес: 720016, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Уметалиева, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52.

Моб. тел. (24 часа): +996-555-262-680

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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