

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сунитиниб Канон, 25 мг, капсулы.

Сунитиниб Канон, 50 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сунитиниб.

Сунитиниб Канон, 25 мг, капсулы

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

Сунитиниб Канон, 50 мг, капсулы

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Сунитиниб Канон, 25 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 4, корпус и крышечка желтого цвета. Содержимое капсул – смесь гранул и порошка желтого цвета.

Сунитиниб Канон, 50 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 2, корпус и крышечка желтого цвета. Содержимое капсул – смесь гранул и порошка желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Сунитиниб Канон 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;

- адъювантная терапия пациентов с высоким риском рецидива почечноклеточной карциномы после нефрэктомии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

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.

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

При необходимости приема сунитиниба в дозе 12,5 мг следует использовать лекарственные препараты сунитиниба других производителей. При необходимости коррекции дозы следует использовать лекарственные препараты сунитиниба других производителей.

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

потребуется 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), основываясь на тщательном мониторинге переносимости препарата (см. раздел 4.5.).

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 тяжести печеночной недостаточности (класс А, В по классификации Чайлд-Пью) коррекции 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 пациентов 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 пациентов следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости.

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет 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

Особые указания

Кровотечение

Были получены сообщения о случаях кровотечениях, 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 (см. раздел 4.8.).

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 Сунитиниб Канон этой категории пациентов следует тщательно оценить соотношение польза/риск.

Во время терапии препаратом Сунитиниб Канон следует периодически обследовать пациентов на предмет обнаружения клинических признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН). Фракцию выброса левого желудочка (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 (см. раздел 4.8.). Следует с осторожностью принимать сунитиниб у пациентов с имеющимся риском развития данных нарушений. На основании данной информации предполагается, что прием 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 (см. раздел 4.8.). 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) (см. раздел 4.8.). 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 Сунитиниб Канон рекомендуется контроль электрокардиограммы (ЭКГ).

Повышение артериального давления (АД)

Повышение АД очень часто отмечается у пациентов, получающих терапию сунитинибом (см. раздел 4.8.). Пациентов следует обследовать на предмет повышения АД, используя стандартные методы контроля. У пациентов с тяжелой формой артериальной гипертензии, не поддающейся лечению, рекомендуется временное прекращение терапии препаратом Сунитиниб Канон. Терапию возобновляют, как только удастся купировать артериальную гипертензию.

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 (см. раздел 4.8.). До начала терапии сунитинибом, необходимо тщательно оценить возможные риски у пациентов, имеющих такие факторы риска как гипертензия или наличие аневризмы в анамнезе.

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) (см. раздел 4.8.). 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.

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 (см. раздел 4.8.).

Кожа и подкожные ткани

Во время лечения препаратом Сунитиниб Канон может происходить обесцвечивание волос или кожи. Другими возможными нежелательными явлениями при приеме сунитиниба могут быть сухость, истончение кожи или образование на ней трещин, пузырей или появление местной сыпи на ладонях и ступнях (см. раздел 4.8.).

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 Сунитиниб Канон 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 глюкокортикоидами 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 (см. раздел 4.8.).

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

Панкреатит

В клинических исследованиях при приеме 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 Сунитиниб Канон периодически необходимо проверять активность липазы и амилазы в сыворотке крови. При наличии или появлении симптомов панкреатита

следует прекратить лечение препаратом Сунитиниб Канон 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) (см. раздел 4.8.).

Пациентов с метастазами в головной мозг, судорогами в анамнезе и/или признаками/симптомами обратимой задней лейкоэнцефалопатии, такими как повышение АД, головная боль, заторможенность, нарушение умственной деятельности, потеря зрения, включая кортикальную слепоту, следует контролировать стандартными методами, включая контроль АД. В случае появления этих симптомов на фоне терапии рекомендуется временно прекратить прием препарата Сунитиниб Канон. После исчезновения симптомов лечение может быть возобновлено по решению лечащего врача.

Тромботическая микроангиопатия

В клинических исследованиях и при постмаркетинговом приеме сунитиниба в монотерапии и в комбинации с бевацизумабом, сообщалось о случаях тромботической микроангиопатии (ТМА), включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и гемолитико-уремический синдром, иногда приводящих к почечной недостаточности или летальному исходу (см. раздел 4.8.). При развитии у пациента ТМА прием препарата Сунитиниб Канон необходимо прекратить. После прекращения лечения наблюдалось исчезновение симптомов ТМА.

Протеинурия

Имеются сообщения о развитии протеинурии или нефротического синдрома на фоне терапии сунитинибом (см. раздел 4.8.).

Рекомендуется фоновое исследование функции почек до начала лечения, а также мониторинг показателей функции почек во время терапии сунитинибом. Безопасность приема сунитиниба у пациентов 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 (см. раздел 4.8.). 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 (см. раздел 4.8.). 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, прием препарата следует отменить.

Гематологические нарушения

Имеются сообщения о снижении количества нейтрофилов и тромбоцитов на фоне приема сунитиниба (см. раздел 4.8.). 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 Сунитиниб Канон, 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 приема сунитиниба, являются обычными для онкологических пациентов, 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 (см. раздел 4.8.).

Некротизирующий фасциит

Имеются сообщения о редких случаях развития некротизирующего фасциита, в том числе промежности, в некоторых случаях с летальным исходом (см. раздел 4.8.). При развитии данного нежелательного явления следует отменить прием сунитиниба и назначить соответствующее лечение.

Хирургические вмешательства

На фоне приема сунитиниба отмечали случаи замедленного заживления ран (см. раздел 4.8.). 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. Решение о возобновлении терапии следует принимать на основании оценки состояния раны после операции.

Остеонекроз челюсти

На фоне приема сунитиниба отмечались случаи развития остеонекроза челюсти (см. раздел 4.8.). Большая часть случаев отмечалась у пациентов на фоне внутривенного введения бисфосфонатов, прием которых является фактором риска развития остеонекроза челюсти. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме сунитиниба и внутривенных форм бисфосфонатов (см. раздел 4.5.).

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 (см. раздел 4.8.) 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 (см. раздел 4.8.).

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препараты, повышающие концентрацию сунитиниба в плазме

Совместный прием 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. Прием препарата Сунитиниб Канон совместно с другими ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, ритонавиром, итраконазолом, эритромицином, кларитромицином или грейпфрутовым соком) может привести к повышению концентрации сунитиниба в плазме крови.

Следует избегать совместного приема мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 с препаратом Сунитиниб Канон или следует выбрать альтернативный препарат с минимальной способ-

ностью 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

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

Прием препарата Сунитиниб Канон совместно с другими индукторами изофермента CYP3A4 (например, дексаметазоном, фенитоином, карбамазепином, рифампицином, фенobarбиталом или зверобоем продырявленным) может привести к уменьшению концентрации сунитиниба. Следует избегать совместного приема мощных индукторов изофермента CYP3A4 с препаратом Сунитиниб Канон 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. При необходимости приема сунитиниба в дозе 12,5 мг следует использовать лекарственные препараты сунитиниба других производителей.

Дети

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только с участием взрослых пациентов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам детородного возраста рекомендуется избегать наступления беременности в период терапии препаратом Сунитиниб Канон.

Контрацепция у мужчин и женщин

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

Беременность

Исследования приема сунитиниба беременными не проводились. Препарат Сунитиниб Канон не следует применять беременным или женщинам, которые не используют надежные способы контрацепции.

Лактация

Нет данных о том, выделяется ли сунитиниб или его активный метаболит в грудное молоко. Следует прекратить грудное вскармливание на фоне приема препарата Сунитиниб Канон, так как 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

Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом Сунитиниб Канон головокружения и других побочных эффектов, которые могут повлиять на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами, а также занятие другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями, связанными с лечением препаратом Сунитиниб Канон, являлись: тромбоз легочной артерии, тромбоцитопения, опухочное кровотечение, фебрильная нейтропения и повышение артериального давления.

Наиболее частыми нежелательными реакциями всех степеней, связанными с лечением препаратом Сунитиниб Канон, 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, зарегистрированные у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) и почечноклеточным раком (ПКР) из объединенной базы данных, перечислены ниже по системно-органным классам, частоте и степени тяжести (критерии Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Национального института рака). Также включены нежелательные реакции, выявленные при пострегистрационном применении, идентифицированные в клинических исследованиях. В каждой группе частоты возникновения нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени их серьезности. Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/100000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях

Системно-органный класс	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 $< 1/1000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Инфекции и инвазии	Инфекции*	Вирусные инфекции, респираторные инфекции, абсцесс, грибковые инфекции, инфекции мочевыводящих путей, кожные	Некротизирующий фасциит, бактериальные инфекции		

		инфекции, сепсис			
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы	Нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия	Лимфопения	Панцитопения	Тромботическая микроангиопатия ^{а, **}	
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности	Ангioneвротический отек	
Эндокринные нарушения	Гипотиреоз		Гипертиреоз, тиреоидит		
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Обезвоживание ^{**} , гипогликемия		Синдром лизиса опухоли	
Психические нарушения	Бессонница или повышенная сонливость	Депрессия			
Нарушения со стороны нервной системы	Дисгевзия, головная боль, нарушение вкуса	Головокружение, парестезии, периферическая нейропатия, гипестезия, гиперестезия, агевзия	Внутричерепное кровоизлияние ^{**} , нарушение мозгового кровоснабжения ^{**} , транзиторная	Инсульт, синдром задней обратимой энцефалопатии	

			ишемическая атака		
Нарушения со стороны органа зрения		Периорбитальный отек, отек век, повышение слезоотделения			
Нарушения со стороны сердца		Ишемия миокарда ^{б**} , снижение или нарушение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ^в	Инфаркт миокарда ^{г**} , сердечная недостаточность ^{**} , в том числе хроническая, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, кардиомиопатия ^{**} , нарушение функции левого желудочка ^{**} , перикардальный выпот, экссудативный перикардит	Мерцание и трепетание предсердий по типу «пируэт»	

Нарушения со стороны сосудов	Повышение артериального давления	Венозные тромбозы, в том числе тромбоз глубоких вен, «приливы», периферические отеки	Аневризма и расслоение артерий ^{п**} , Кровотечение из опухоли ^{**}		Артериальная тромбозы ^{**}
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ, носовое кровотечение, кашель	Тромбоз легочной артерии ^{**} , орофарингеальные боли ^а , кровохарканье ^{с**} , плевральный выпот, сухость слизистой оболочки полости носа, заложенность носа	Дыхательная недостаточность		
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в области живота ^ж , диарея, тошнота, рвота, диспепсия, стоматит ^з , запор, глоссодиния	Желудочно-кишечное кровотечение ^{**} , эзофагит, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, боль в полости рта, вздутие	Панкреатит, перфорация желудочно-кишечного тракта ^{и**}		

	(невралгия языка), анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм	живота, кровотечение из десен дисфагия, изъязвления слизистой оболочки полости рта, хейлит, боль в области заднего прохода, геморрой, ректальное кровотечение, отрыжка, дискомфорт в животе			
Нарушения со стороны печени и желчевыво- дящих путей			Холецистит ^к , печеночная недостаточ- ность ^{**}	Гепатит	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь ^м , ладонно- подошвен- ный синдром (эритродизе- стезия), изменение окраски кожи ^л ,	Кожные реакции, поражения кожи, кожный зуд, шелушение кожи, алопеция, нарушение		Многоформ- ная эритема ^{**} , синдром Стивенса – Джонсона ^{**} , гангреноз- ная пиодермия,	

	изменение цвета волос, сухость кожи, волдыри, эритема	роста ногтей, эксфолиатив- ный дерматит, гиперкератоз, акне, гиперпиг- ментация кожи, экзема	токсический	эпидермаль- ный некролиз**	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соедини- тельной ткани	Боль в конечностях, артралгия	Миалгия, мышечный спазм, боль в спине, мышечная слабость	Формирование свищей**, остеонекроз челюсти	Рабдомио- лиз**, миопатия	
Нарушения со стороны почек и мочевыво- дящих путей		Почечная недостаточ- ность **, хроматурия (изменение окраски мочи), протеинурия	Нарушение функции почек, острая почечная недостаточ- ность, кровотечение из мочевыводя- щих путей, нефротический синдром		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышенная утомляе- мость ^н , мукозиты, отек ^о , лихорадка	Озноб, гриппоподоб- ный синдром, боль в области грудной клетки	Замедленное заживление ран		

Лаборатор- ные и инструмен- тальные данные	Повышение активности липазы в плазме крови	Повышение активности амилазы и креатинфос- фокиназы 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 тиреотропно- го 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 побочных реакций см. в подразделе «Описание отдельных побочных реакций».

** Данная побочная 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.

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 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, строение 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Симптомы

Имеются сообщения о случаях передозировки. В некоторых из этих случаев отмечали побочные реакции, соответствующие профилю безопасности препарата.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01EX01

Механизм действия

Сунитиниб способен одновременно ингибировать 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 (VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3), 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 , VEGFR2 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 VEGFR2- зависимый ангиогенез *in vivo*.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Сунитиниб хорошо всасывается при приеме внутрь. Время достижения максимальной концентрации (C_{max}) составляло 6 – 12 часов (T_{max}) 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 (Vd/F) составляла 2230 л. При приеме сунитиниба в дозах 25 – 100 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе.

Биотрансформация

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.

Метаболизм сунитиниба осуществляет в основном изофермент 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.

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 %. Другие 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 приеме 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 приеме или повторных циклах с различным режимом дозирования никаких значительных изменений в фармакокинетике сунитиниба и его основного активного метаболита не обнаружено.

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

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).

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:

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Маннитол

Повидон К-30

Капсула твердая желатиновая:

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

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

По 7, 10 или 14 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки (поливинилхлорид/полихлортрифторэтилен) или (поливинилхлорид/полиэтилен/ поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 или 30 капсул в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена низкого давления или полиэтилентерефталата, укупоренную крышкой из полиэтилена (25% ПЭНД + 75% ПЭВД) или полипропилена.

На банку наклеивают этикетку из бумаги или самоклеящуюся этикетку.

По 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 капсул или по 1, 3 контурных ячейковых упаковки по 10 капсул, или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 14 капсул, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО "Канонфарма продакшн"

141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54,

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО "Канонфарма продакшн"

141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54, 8 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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