Инструкция по применению
Сунитиниб Капсулы 25 мг 28 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: Озон
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Сунитиниб
Количество в упаковке: 28



Описание

Дозировка 25 мг Твердые желатиновые капсулы № 4. Корпус желтого цвета, крышечка оранжевого цвета, непрозрачные. Содержимое капсул - смесь порошка и гранул от желтого до оранжевого цвета. Допускается уплотнение содержимого капсул в комки, легко разрушимые при надавливании стеклянной палочкой.

Действующее вещество

Сунитиниб

Состав

1 капсула 25 мг содержит: Действующее вещество: сунитиниба малат - 33,4 мг, в пересчете на сунитиниб - 25,0 мг. Вспомогательные вещества: маннитол - 39,7 мг, кроскармеллоза натрия - 5,0 мг, повидон-К25 - 4,2 мг, магния стеарат - 1,2 мг. Капсулы твердые желатиновые № 4 Состав корпуса капсулы: краситель солнечный закат желтый - 0,0059%, краситель хинолиновый желтый - 0,7500%, титана диоксид - 2,0000%, желатин - до 100%. Состав крышечки капсулы: краситель солнечный закат желтый - 0,1400%, титана диоксид - 2,0000%, желатин - до 100%.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Всасывание Сунитиниб хорошо всасывается при приеме внутрь. Время достижения максимальной концентрации (Cmax) составляет 6-12 часов (Tmax) после приема. Прием пищи не влияет на биодоступность сунитиниба. При повторном ежедневном применении происходит 3-4-кратное накопление сунитиниба и 7-10-кратное накопление его основного метаболита. Равновесные концентрации сунитиниба и его основного активного метаболита достигаются через 10-14 дней. К 14 дню суммарная концентрация сунитиниба и его основного активного метаболита в плазме крови составляет 62,9-101 нг/мл. При многократном ежедневном применении или повторных циклах с различным режимом дозирования никаких значительных изменений в фармакокинетике сунитиниба и его основного активного метаболита не обнаружено. Распределение Связывание сунитиниба и его основного метаболита с белками плазмы крови составляет 95% и 90% соответственно, без явной зависимости от концентрации в пределах от 100 до 4000 нг/мл. Величина расчетного объема распределения в тканях (Vd/F) составляет 2230 л. При применении сунитиниба в дозах 25-100 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе. Метаболизм 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 осуществляется в основном изоферментом CYP3A4, фермент цитохрома P450, в результате чего образуется основной активный метаболит, который далее метаболизируется тем же изоферментом CYP3A4. Доля активного метаболита составляет 23-37% от величины AUC. 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%. Меньше метаболиты обнаруживаются в моче и фекалиях, но не обнаруживаются в плазме. Выведение После однократного перорального приема сунитиниба здоровыми добровольцами период полувыведения (T1/2) сунитиниба и его основного активного метаболита составляет 40-60 и 80-110 часов соответственно. Сунитиниб выводится в основном кишечником (61%). Почками выводится в неизмененном виде и в виде метаболитов примерно 16% от введенной дозы сунитиниба. Общий клиренс при приеме внутрь достигает 34-62 л/час (с вариабельностью этого показателя у различных пациентов до 40%). Фармакокинетика у отдельных групп пациентов Возраст, вес, клиренс креатинина, раса, пол или оценка согласно классификации Восточной объединенной группы онкологов (шкала ECOG) не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику сунитиниба и его активного метаболита. Масса тела и качество жизни: популяционный

фармакокинетический анализ показал, что нет необходимости коррекции начальной дозы сунитиниба в зависимости от массы тела и качества жизни по шкале ECOG. Пол: имеющиеся данные показывают, что кажущийся клиренс сунитиниба у женщин может быть на 30% ниже, чем у мужчин, однако эта разница не требует коррекции начальной дозы сунитиниба. Пациенты с нарушениями функции почек Популяционный фармакокинетический анализ показал, что фармакокинетические параметры сунитиниба не меняются у пациентов с клиренсом креатинина (КК) 42-347 мл/мин. После однократного приема сунитиниба его системная экспозиция не менялась у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (КК 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. Пациенты с нарушениями 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 (класс А и В по классификации Чайлд-Пью). Сунитиниб не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Показания

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

Способ применения и дозы

Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи. Гастроинтестинальные стромальные опухоли при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости Рекомендуемая доза препарата Сунитиниб составляет 50 мг в сутки внутрь в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет, таким образом, 6 недель. Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения, или при отсутствии эффекта от терапии

цитокинами Рекомендуемая доза препарата Сунитиниб составляет 50 мг в сутки внутрь в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет, таким образом, 6 недель. Нерезектабельные или метастатические высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания Рекомендуемая доза препарата Сунитиниб составляет 37,5 мг ежедневно без перерыва. Адъювантная терапия пациентов с высоким риском рецидива почечноклеточного рака после нефрэктомии Рекомендуемая доза препарата Сунитиниб составляет 50 мг в сутки внутрь в режиме 4/2 в течение девяти 6-недельных циклов (приблизительно 1 год). Если прием препарата был пропущен, восполнять пропущенную дозу не следует. Пациент должен принять обычную назначенную дозу на следующий день. В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности суточная доза препарата Сунитиниб 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 непереносимости может потребоваться временное прекращение приема препарата Сунитиниб. 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 прием с перерывом в 1 неделю. Для пациентов с нерезектабельными или метастатическими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы доза препарата Сунитиниб должна составлять не более 50 мг в сутки. При появлении признаков прогрессирования заболевания применение препарата Сунитиниб следует прекратить. Следует избегать одновременного применения препарата Сунитиниб с потенциальными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол. В случаях, когда это сделать нельзя, может потребоваться уменьшение суточной дозы препарата Сунитиниб минимум до 37,5 мг в сутки при гастроинтестинальных стромальных опухолях и метастатическом почечноклеточном раке и минимум до 25 мг в сутки при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. Также следует избегать совместного применения препарата Сунитиниб с потенциальными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин. В случаях, когда это сделать нельзя, может потребоваться увеличение суточной дозы препарата Сунитиниб, 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 мониторировании

переносимости препарата. Применение у детей: эффективность и безопасность применения препарата Сунитиниб у детей не установлена. Применение у пациентов пожилого возраста: коррекции дозы не требуется. Применение у пациентов с нарушениями функции печени: у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности (класс А, В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Сунитиниб не требуется. Пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат Сунитиниб не рекомендован. Применение у пациентов с нарушениями функции почек: у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (в том числе при проведении гемодиализа) не требуется коррекции начальной дозы препарата Сунитиниб. Дальнейший подбор дозы у данной категории пациентов следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости.

Противопоказания

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

Применение при беременности и кормлении грудью

Исследования применения сунитиниба у беременных не проводились. Препарат Сунитиниб не следует применять беременным или женщинам, которые не используют надежные способы контрацепции. В том случае, если препарат применяется во время беременности или беременность наступила на фоне применения препарата Сунитиниб, пациентку следует предупредить о возможном риске для плода. Женщинам детородного возраста рекомендуется избегать наступления беременности в период терапии препаратом Сунитиниб. Нет данных о том, выделяется ли сунитиниб или его активный метаболит в грудное молоко. Следует прекратить грудное вскармливание на фоне приема препарата Сунитиниб, так как обычно лекарственные средства выделяются в грудное молоко и риск побочного действия на ребенка велик. На основании результатов доклинических исследований можно сделать вывод, что терапия сунитинибом может отрицательно сказаться на фертильности мужчин и женщин. Во время и в течение, по крайней мере, трех месяцев после прекращения терапии препаратом Сунитиниб, необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Побочные действия

Основные серьезные побочные эффекты: Тромбоэмболия легочной артерии Тромбоцитопения Опухолевое кровотечение Фебрильная нейтропения Повышение артериального давления Наиболее частые побочные эффекты: Усталость Желудочно-кишечные нарушения (диарея, тошнота, стоматит, диспепсия, рвота) Кожные реакции (изменение пигментации, сыпь, сухость кожи) Нарушение вкуса Анорексия Основные системные нарушения: Кровь и лимфатическая система::нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия Эндокринная система::гипотиреоз Нервная система:: головная боль, головокружение, нарушение вкуса Сердечно-сосудистая система:: повышение АД, венозные тромбоэмболии Дыхательная система::диспноэ, кашель Пищеварительная система::боль в животе, диарея, тошнота, рвота Кожные покровы:: сыпь, изменение окраски кожи, сухость Опорно-двигательный аппарат::боль в конечностях, артралгия Важные предупреждения: Возможны тяжелые инфекции Риск тромбоэмболических осложнений Необходим контроль артериального давления Требуется наблюдение за функцией печени и почек При появлении симптомов токсического поражения мышц необходимо лечение Долгосрочная безопасность:При длительном применении (до 6 лет) не выявлено новых типов побочных эффектов или увеличения их тяжести.

Передозировка

Имеются сообщения о случаях передозировки. В некоторых из этих случаев отмечали побочные реакции, соответствующие профилю безопасности сунитиниба. При передозировке сунитинибом лечение симптоматическое, специфического антидота не существует. При необходимости, рекомендуется вызвать рвоту или провести промывание желудка.

Взаимодействие с другими препаратами

Препараты, повышающие концентрацию сунитиниба в плазме крови Совместное применение разовой дозы сунитиниба с ингибитором изофермента CYP3A4, кетоконазолом, повышает Cmax и AUC0-∞ комплекса сунитиниба и основного активного метаболита на 49% и 51% соответственно. Применение сунитиниба совместно с другими ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, ритонавиром, итраконазолом, эритромицином, кларитромицином или грейпфрутовым соком) может привести к повышению его концентрации. Следует избегать совместного приема мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 с сунитинибом или следует выбрать альтернативный препарат с минимальной способностью к ингибированию изофермента CYP3A4. Если это не представляется возможным, вероятно, будет необходимо уменьшить суточную дозу сунитиниба на 12,5 мг до 37,5 мг в сутки при гастроинтестинальных стромальных опухолях и метастатическом почечноклеточном раке и до 25 мг в сутки при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. Препараты, снижающие концентрацию сунитиниба в плазме крови Совместное применение разовой дозы сунитиниба с индуктором изофермента CYP3A4, рифампицином, снижает Cmax и AUC0-∞ на 23% и 46% соответственно. Применение сунитиниба совместно с другими индукторами изофермента CYP3A4 (например, дексаметазоном, фенитоином, карбамазепином, рифампицином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным) может привести к уменьшению концентрации сунитиниба. Следует избегать совместного приема мощных индукторов изофермента CYP3A4 с сунитинибом или следует выбрать альтернативный препарат с минимальной способностью к индукции изофермента CYP3A4. Если это не представляется возможным, вероятно, будет необходимо увеличить дозу сунитиниба на 12,5 мг, контролируя переносимость препарата пациентом. Суточная доза в этом случае не должна превышать 87,5 мг при гастроинтестинальных стромальных опухолях и метастатическом почечноклеточном раке и 62,5 мг при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы.

Особые указания

Важные требования к лечению: Лечение проводится только под наблюдением врача с опытом работы с противоопухолевыми препаратами Необходим регулярный полный анализ крови перед каждым циклом терапии Основные риски и осложнения: Кровотечения::возможны тяжелые кровотечения (включая легочные), особенно при опухолях в легких. Часто встречается носовое кровотечение (8% случаев) Сердечно-сосудистые нарушения::риск сердечной недостаточности, кардиомиопатии, ишемии миокарда Тромбоэмболия::повышен риск артериальных и венозных тромбоэмболий, особенно у пациентов старше 65 лет, с гипертонией или диабетом Артериальное давление::частое повышение АД, требуется регулярный контроль Щитовидная железа:: необходим мониторинг функции Кожные реакции::возможны тяжелые поражения кожи, изменение цвета кожи и волос Особые предупреждения: Гематологические нарушения::контроль количества нейтрофилов и тромбоцитов Печеночная функция:: регулярный контроль ферментов Инфекционные осложнения::повышен риск серьезных инфекций Хирургические вмешательства::требуется временная отмена препарата Остеонекроз челюсти::риск при сочетании с бисфосфонатами Мониторинг во время лечения: ЭКГ-контроль Контроль артериального давления Оценка функции почек и печени Мониторинг признаков сердечной недостаточности Контроль уровня глюкозы у диабетиков Противопоказания к продолжению терапии: Тяжелые кровотечения Признаки сердечной недостаточности Тяжелые кожные реакции Тяжелая артериальная гипертензия Симптомы панкреатита Признаки гепатотоксичности 3-4 степени

Условия хранения

При температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.