

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сунитиниб-Промомед**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Сунитиниб-Промомед**Международное непатентованное наименование:** сунитиниб**Лекарственная форма:** капсулы**Состав**

| на одну капсулу: | 12,5 мг | 25 мг | 50 мг |
|------------------------------------|----------------|--------------|--------------|
| <i>Действующее вещество:</i> | | | |
| Сунитиниба малат | 16,700 мг | 33,400 мг | 66,800 мг |
| (в пересчете на сунитиниб) | 12,500 мг | 25,000 мг | 50,000 мг |
| <i>Вспомогательные вещества:</i> | | | |
| Маннитол | 80,000 мг | 39,663 мг | 79,326 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 6,600 мг | 5,010 мг | 10,020 мг |
| Повидон | 5,600 мг | 4,175 мг | 8,350 мг |
| Магния стеарат | 1,100 мг | 1,252 мг | 2,504 мг |
| <i>Капсула твердая желатиновая</i> | | | |
| <i>Корпус капсулы</i> | | | |
| Титана диоксид (E171) | 1,0 % | 2,0 % | 2,0 % |
| Железа оксид желтый (E172) | 0,5 % | - | - |
| Синий патентованный V (E131) | - | - | 0,2737 % |
| Желатин | до 100,0 % | до 100,0 % | до 100,0 % |
| <i>Крышка капсулы:</i> | | | |
| Титана диоксид (E171) | 1,0 % | 2,0 % | 2,0 % |
| Железа оксид желтый (E172) | 0,5 % | - | - |
| Синий патентованный V (E131) | - | - | 0,2737 % |
| Желатин | до 100,0 % | до 100,0 % | до 100,0 % |

Описание

Дозировка 12,5 мг: твердые желатиновые капсулы № 4, корпус желтого цвета, крышка желтого цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами. Содержимое капсул – смесь порошка и гранул оранжевого цвета.

Дозировка 25 мг: твердые желатиновые капсулы № 3, корпус белого цвета, крышка белого цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами. Содержимое капсул – смесь порошка и гранул оранжевого цвета.

Дозировка 50 мг: твердые желатиновые капсулы № 2, корпус синего цвета, крышка синего цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами. Содержимое капсул – смесь порошка и гранул оранжевого цвета.

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

Код АТХ: L01EX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Сунитиниб способен одновременно ингибировать рецепторы различных тирозинкиназ (РТК), участвующих в процессах роста опухолей, патологического ангиогенеза и образования метастазов. Было установлено, что сунитиниб является 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 (FLT3), рецептора колониестимулирующего фактора (CSF-1R) и рецептора нейротрофического глиального фактора (RET). Первичный метаболит проявляет активность,

сравнимую с активностью сунитиниба в биохимических и клеточных методах исследования.

Фармакокинетика

Оценку ФК сунитиниба проводили с участием 135 здоровых добровольцев и 266 пациентов с солидными опухолями. У всех пациентов с солидными опухолями и у здоровых добровольцев наблюдалась схожая ФК.

В диапазоне доз от 25 до 100 мг значения площади под кривой концентрация препарата в плазме крови - время (AUC) и C_{max} увеличиваются пропорционально дозе препарата. При повторном ежедневном приеме сунитиниба его концентрация за счет кумуляции повышается в 3 – 4 раза, а его первичного активного метаболита в 7–10 раз. Равновесные концентрации сунитиниба и его первичного активного метаболита достигаются в течение 10 – 14 дней. К 14-му дню суммарная концентрация сунитиниба и его активного метаболита в плазме крови составляла 62,9 – 101 нг/мл, что является целевой концентрацией (по данным доклинических исследований), необходимой для ингибирования фосфорилирования рецепторов *in vitro* и задержки/остановки роста опухоли *in vivo*. Экспозиция первичного активного метаболита составляет от 23 % до 37 % от общей экспозиции. При повторном ежедневном приеме или проведении повторных циклов в исследуемых дозах значимых изменений в ФК сунитиниба или его первичного активного метаболита отмечено не было.

Абсорбция

Время достижения максимальной концентрации C_{max} составляло 6 – 12 часов (T_{max}) после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность сунитиниба.

Распределение

In vitro, связывание сунитиниба и его первичного активного метаболита с белками плазмы составляло 95 % и 90 %, соответственно, без явной зависимости от концентрации. Величина расчетного объема распределения в

тканях (Vd) сунитиниба была значительной и составляла 2230 л, что указывает на его распределение в тканях.

Метаболические взаимодействия

Рассчитанные в условиях *in vitro* значения константы K_i для всех исследованных изоформ

P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, CYP4A9/11) указывали на то, что сунитиниб и его первичный активный метаболит не обладают способностью к каким-либо клинически значимым лекарственным взаимодействиям с препаратами, которые могут метаболизироваться этими ферментами.

Биотрансформация

Метаболизм сунитиниба осуществляется в основном изоферментом CYP3A4, фермента CYP, в результате чего образуется первичный активный метаболит, дезэтил сунитиниб, который далее метаболизируется тем же изоферментом. Следует избегать одновременного применения сунитиниба с сильными индукторами или ингибиторами CYP3A4, поскольку это может повлечь за собой изменение концентрации сунитиниба в плазме крови (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Элиминация

Сунитиниб выводится в основном с калом (61 %); через почки в виде неизмененного вещества и его метаболитов выводится примерно 16 % от введенной дозы. Сунитиниб и его первичный активный метаболит являются основными веществами, обнаруженными в плазме, моче и фекалиях с радиоактивностью соответственно 91,5 %, 86,4 % и 73,8 %. Вторичные метаболиты обнаруживаются в моче и фекалиях, но не обнаруживаются в плазме. Общий клиренс (CL/F) при приеме внутрь достигал 34 – 62 л/час. После однократного перорального приема препарата здоровыми добровольцами время полувыведения сунитиниба и его первичного активного

дезэтилированного метаболита составляет 40 – 60 и 80 – 110 часов, соответственно.

Одновременное применение с препаратами, являющимися ингибиторами BCRP

Сунитиниб является субстратом эффлюксного транспортера BCRP *in vitro*. В клиническом исследовании A6181038 одновременное применение гефитиниба, ингибитора BCRP, не приводило к клинически значимому влиянию на C_{max} и AUC сунитиниба или общего количества препарата (сунитиниб + метаболит) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Это было мультицентровое, открытое исследование 1/2 фазы, оценивающее безопасность и переносимость, максимальную переносимую дозу и противоопухолевую активность сунитиниба в комбинации с гефитинибом у пациентов с метастатическим ПКР. Фармакокинетика гефитиниба (250 мг в сутки) и сунитиниба (37,5 мг [Когорта 1, n = 4] или 50 мг [Когорта 2, n = 7] в сутки в течение 4 недель с последующим перерывом на 2 недели) при совместном применении являлась вторичной конечной точкой исследования. Изменения ФК параметров сунитиниба не были клинически значимыми и не указывали на какое-либо взаимодействие лекарственных средств; тем не менее, учитывая относительно небольшое количество пациентов (т.е. N = 7 + 4) и умеренно высокую вариабельность значений фармакокинетических параметров у участников исследования, следует с особым вниманием подходить к интерпретации результатов ФК взаимодействия между препаратами в этом исследовании.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

Сунитиниб и его первичный метаболит метаболизируются преимущественно ферментами печени. Системная экспозиция после однократного приема дозы сунитиниба была одинаковой у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-

Пью) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Сунитиниб не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Из исследований, проведенных у онкологических больных, исключались пациенты с уровнями АЛТ или АСТ в $> 2,5$ раза выше ВГН (верхняя граница нормы) или в $> 5,0$ раза выше ВГН при метастазах в печени.

Почечная недостаточность

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что кажущийся клиренс сунитиниба (CL/F) не зависел от клиренса креатинина (КК) в анализированных пределах 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) и у пациентов с нормальной функцией почек (КК > 80 мл/мин). Несмотря на то, что ни сунитиниб, ни его первичный 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 первичного метаболита по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

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 (CL/F) сунитиниба у женщин может быть приблизительно на 30 % ниже, чем у мужчин, однако эта разница не требует коррекции начальной дозы сунитиниба.

Дети

Опыт применения сунитиниба пациентами детского возраста ограничен (см. раздел «Способ применения и дозы»). Были проведены популяционные анализы ФК сводного набора данных в отношении взрослых пациентов с ГИСО и солидными опухолями и пациентов детского возраста с солидными опухолями. Было проведено пошаговое моделирование с ковариатами для оценки влияния возраста и массы тела (общей массы тела или площади поверхности тела), а также других переменных на важные ФК параметры сунитиниба и его активного метаболита. Среди испытанных ковариат, относящихся к возрасту и массе тела, возраст был значимой переменной в отношении кажущегося клиренса сунитиниба (чем меньше возраст пациента детского возраста, тем ниже кажущийся клиренс). По аналогии площадь поверхности тела была значимой ковариатой по кажущемуся клиренсу активного метаболита (чем меньше площадь поверхности тела, тем ниже кажущийся клиренс). Кроме того, на основе комплексного популяционного ФК анализа объединенных данных из 3 исследований у пациентов детского возраста (2 исследования у детей с солидными опухолями и 1 исследование ГИСО; возраст: от 6 лет до 11 лет и от 12 лет до 17 лет), исходное значение площади поверхности тела (ППТ) было достоверной ковариатой для кажущегося клиренса сунитиниба и его активного метаболита. На основании этого анализа ожидается, что доза приблизительно 20 мг/м^2 в сутки у пациентов детского возраста, с показателями ППТ между $1,10$ и $1,87 \text{ м}^2$, обеспечит сопоставимое воздействие сунитиниба и его активного метаболита в плазме (от 75 до 125 % от AUC) взрослым пациентам с ГИСО при назначении сунитиниба по 50 мг в сутки по схеме 4/2 (AUC $1233 \text{ нг} \times \text{ч/мл}$). В исследованиях с участием пациентов детского возраста начальная доза сунитиниба составляла 15 мг/м^2 (на основании МПД, определенной в исследовании по увеличению дозы 1 фазы, см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакодинамика»), который у пациентов детского

возраста с ГИСО увеличился до 22,5 мг/м², а затем до 30 мг/м² (не должна превышать общую дозу 50 мг/сутки) в зависимости от безопасности / переносимости препарата для индивидуального пациента. Кроме того, согласно опубликованным литературным данным по пациентам детского возраста с ГИСО, расчетная начальная доза варьировалась от 16,6 мг/м² до 36 мг/м², увеличиваясь до дозы 40,4 мг/м² и не превышая общую дозу 50 мг/сутки.

Показания к применению

- Неоперабельные и/или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости;
- распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак (мПКР) у пациентов, не получавших ранее специфического лечения;
- распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак (мПКР) при отсутствии эффекта от терапии цитокинами;
- неоперабельные или метастатические высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭОПЖ) у взрослых с прогрессированием заболевания;
- адъювантная терапия пациентов с высоким риском рецидива почечноклеточной карциномы (ПКР) после нефрэктомии.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к сунитинибу или другим компонентам препарата;
- тяжелая степень печеночной недостаточности;
- беременность и период кормления грудью;
- детский возраст (эффективность и безопасность сунитиниба у детей не установлена).

С осторожностью

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 (инфаркт миокарда (включая тяжелую/нестабильную стенокардию), коронарное/периферическое шунтирование, симптоматическая застойная сердечная недостаточность), цереброваскулярными осложнениями или транзиторными ишемическими нарушениями, или легочной эмболией, брадикардией или нарушениями электролитного баланса, при легкой и средней степени печеночной недостаточности, а также при почечной недостаточности. Требуется соблюдать осторожность и уменьшить дозу сунитиниба при одновременном приеме мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, которые могут повышать концентрацию сунитиниба в плазме крови, а также при одновременном применении с бисфосфонатами.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам с детородным потенциалом следует рекомендовать использование надежных методов контрацепции, а также исключить возможность беременности во время лечения препаратом Сунитиниб-Промомед.

Беременность

Исследования применения сунитиниба у беременных женщин не проводились. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность, включая пороки развития плода. Препарат Сунитиниб-Промомед не следует применять во время беременности или у женщин, не использующих эффективные средства контрацепции, за исключением тех случаев, когда потенциальная польза от применения препарата превышает потенциальный риск для плода. Если препарат Сунитиниб-Промомед применяют в период беременности или если пациентка

забеременеет во время приема препарата, ее следует информировать о потенциальном риске токсического воздействия на плод.

Лактация

Сунитиниб и/или его метаболиты проникают в молоко крыс. Нет данных о том, выделяется ли сунитиниб или его первичный активный метаболит в грудное молоко человека. Поскольку активные вещества часто выделяются в грудное молоко, а также в связи с тем, что существует потенциальный риск развития серьезных нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, женщинам не следует кормить грудью во время приема препарата Сунитиниб-Промомед.

Фертильность

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

Способ применения и дозы

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

Режим дозирования

ГИСО 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 мПКР 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.

Неоперабельные или метастатические, высокодифференцированные НЭОПЖ у взрослых с прогрессированием заболевания

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

Адьювантная терапия пациентов с высоким риском рецидива ПКР 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

Безопасность и переносимость

В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности суточная доза препарата Сунитиниб-Промомед 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 адьювантной терапии ПКР 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 адьювантной терапии ПКР 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 НЭОПЖ доза препарата Сунитиниб-Промомед должна составлять не более 50 мг в сутки.

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

Ингибиторы/индукторы CYP3A4

Следует избегать совместного применения сунитиниба с сильными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин. В случаях, когда это сделать нельзя, может потребоваться увеличение суточной дозы препарата Сунитиниб-Промомед, которое должно проводиться поэтапно на 12,5 мг (до 87,5 мг в сутки при ГИСО и мПКР и до 62,5 мг в день при НЭОПЖ), основываясь на тщательном мониторинговании переносимости препарата.

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 ГИСО и мПКР и минимум до 25 мг в сутки при НЭОПЖ.

При выборе альтернативного лекарственного препарата для совместного приема с сунитинибом рекомендуется рассмотреть возможность применения препарата, обладающего минимальной способностью к индукции или ингибированию активности CYP3A4 или вообще не оказывающего подобного влияния.

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

В клинических исследованиях примерно одна треть пациентов, получавших сунитиниб, была в возрасте 65 лет и старше. Никаких существенных различий в безопасности или эффективности между пациентами пожилого и более младшего возраста не наблюдалось.

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 (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»).

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 (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»).

Дети

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

Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах «Побочное действие» и «Фармакологические свойства», однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Внутрь.

Прием препарата не зависит от приема пищи.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, (в некоторых случаях летальными), связанными с сунитинибом, являлись: почечная недостаточность, сердечная недостаточность, легочная эмболия, перфорация органов желудочно-кишечного тракта и кровотечения (в том числе кровотечения из дыхательных путей, кровотечения в желудочно-кишечном тракте, опухолях, мочевыводящих путях, кровоизлияния в головной мозг).

Наиболее частыми нежелательными реакциями всех степеней (которые отмечались в ходе регистрационных исследований с участием пациентов с ПКР, ГИСО и НЭОПЖ, являлись снижение аппетита, нарушения вкуса, артериальная гипертензия, усталость, желудочно-кишечные нарушения, такие как диарея, тошнота, стоматит, диспепсия и рвота, а также изменения цвета кожи и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии. Данные симптомы могут уменьшаться по мере продолжения терапии. На фоне приема сунитиниба может происходить развитие гипотиреоза. Гематологические нарушения (например, нейтропения, тромбоцитопения и анемия) являются одними из наиболее частых нежелательных лекарственных реакций. Прочие случаи с летальным исходом, кроме перечисленных в разделе «Особые указания» или в разделе «Побочное действие» ниже, которые считались возможно связанными с сунитинибом, включали мультисистемную органную недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, перитонеальное кровотечение, надпочечниковую недостаточность, пневмоторакс, шок и внезапную смерть

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с ГИСО, мПКР и НЭОПЖ из объединенной базы данных 7115 пациентов, перечислены ниже по системно-органным классам, частоте и степени тяжести (критерии СТСАЕ 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 нежелательных реакций, приведенных ниже определялась соответственно следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании

имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях

| Системно-органный класс | Частота | Нежелательная реакция |
|--|----------------|--|
| <i>Инфекции и инвазии</i> | Часто | Вирусные инфекции ^а , респираторные инфекции ^{б,*} , абсцесс ^{в,*} , грибковые инфекции ^г , инфекции мочевыводящих путей, кожные инфекции ^д , сепсис ^{е,*} |
| | Нечасто | Некротизирующий фасциит*, бактериальные инфекции ^е |
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> | Очень часто | Нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия |
| | Часто | Лимфопения |
| | Нечасто | Панцитопения |
| | Редко | Тромботическая микроангиопатия ^{ж,*} |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> | Нечасто | Гиперчувствительность |
| | Редко | Ангioneвротический отек |
| <i>Эндокринные нарушения</i> | Очень часто | Гипотиреоз |
| | Нечасто | Гипертиреоз |
| | Редко | Тиреоидит |
| <i>Нарушения метаболизма и питания</i> | Очень часто | Снижение аппетита ^з |

| Системно-органный класс | Частота | Нежелательная реакция |
|--|--------------------|--|
| | Часто | Обезвоживание, гипогликемия |
| | Редко | Синдром лизиса опухоли* |
| <i>Психические нарушения</i> | Очень часто | Бессонница |
| | Часто | Депрессия |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> | Очень часто | Головокружение, головная боль, нарушение вкуса ^и |
| | Часто | Парестезия, периферическая нейропатия, гипестезия, гиперестезия |
| | Нечасто | Внутричерепное кровоизлияние*, нарушение мозгового кровоснабжения*, транзиторная ишемическая атака |
| | Редко | Синдром задней обратимой энцефалопатии* |
| | Частота неизвестна | Гипераммониемическая энцефалопатия |
| <i>Нарушения со стороны органа зрения</i> | Часто | Периорбитальный отек, отек век, повышение слезоотделения |
| <i>Нарушения со стороны сердца</i> | Часто | Ишемия миокарда ^{й,*} , уменьшение фракции выброса ^к |

| Системно-органный класс | Частота | Нежелательная реакция |
|---|--------------------|--|
| | Нечасто | Хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда ^{л.*} , сердечная недостаточность*, кардиомиопатия*, выпот в полость перикарда, удлинение интервала QT на электрокардиограмме |
| | Редко | Левожелудочковая недостаточность* многоформная желудочковая пароксизмальная тахикардия типа «пируэт» (Torsade de pointes) |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i> | Очень часто | Артериальная гипертензия |
| | Часто | Тромбоз глубоких вен, горячие приливы, приливы |
| | Нечасто | Кровотечение из опухоли* |
| | Частота неизвестна | Аневризмы и расслоение артерий* |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы,</i> | Очень часто | Диспноэ, носовое кровотечение, кашель |

| Системно-органный класс | Частота | Нежелательная реакция |
|---|-------------|---|
| <i>органов грудной клетки и средостения</i> | Часто | Тромбоэмболия легочной артерии*, плевральный выпот*, кровохарканье*, одышка при физической нагрузке, орофарингеальная боль ^М , заложенность носа, сухость слизистой оболочки полости носа |
| | Нечасто | Легочное кровотечение* дыхательная недостаточность* |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i> | Очень часто | Стоматит ^Н , боль в области живота ^О , рвота, диарея, диспепсия, тошнота, запор |
| | Часто | Гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь, дисфагия, желудочно-кишечное кровотечение*, эзофагит* вздутие живота, дискомфорт в животе, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, изъязвления слизистой оболочки полости рта, прокталгия, хейлит, геморрой, глоссодиния, боль в полости рта, сухость во рту, |

| Системно-органный класс | Частота | Нежелательная реакция |
|---|-------------|---|
| | | метеоризм, дискомфорт в полости рта, отрыжка |
| | Нечасто | Перфорация желудочно-кишечного тракта ^{п,*} , панкреатит, свищ прямой кишки, колит ^р |
| <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i> | Нечасто | Печеночная недостаточность*, холецистит ^{с,*} , отклонение функции печени |
| | Редко | Гепатит |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i> | Очень часто | Изменение цвета кожи ^т , ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия), сыпь ^у , изменение цвета волос, сухость кожи |
| | Часто | Эксфолиация кожи, кожные реакции ^ф , экзема, волдырь, эритема, алопеция, акне, зуд, гиперпигментация кожи, поражения кожи, |

| Системно-органный класс | Частота | Нежелательная реакция |
|---|----------------|--|
| | | гиперкератоз, дерматит, поражение ногтей ^x |
| | Редко | Многоформная 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, боль в спине |
| | Часто | Скелетно-мышечная боль, мышечные спазмы, миалгия, мышечная слабость |
| | Нечасто | Остеонекроз челюсти, свищ* |
| | Редко | Рабдомиолиз*, миопатия |
| <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i> | Часто | Почечная недостаточность* острая почечная недостаточность* хроматурия, протеинурия |
| | Нечасто | Кровотечение из мочевыводящих путей |
| | Редко | Нефротический синдром |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i> | Очень часто | Воспаление слизистой оболочки, повышенная |

| Системно-органный класс | Частота | Нежелательная реакция |
|---|---------|---|
| | | утомляемость ^п , отек ^ч , лихорадка |
| | Часто | Боль в области грудной клетки, боль, гриппоподобный синдром, озноб |
| | Нечасто | Замедленное заживление ран |
| <i>Лабораторные и инструментальные данные</i> | Часто | Снижение массы тела, снижение концентрации белых кровяных телец в плазме крови, повышение уровня липазы, снижение концентрации тромбоцитов, пониженный уровень гемоглобина, повышение концентрации амилазы ^ш , повышение концентрации АСТ, повышение концентрации АЛТ, повышенный уровень креатинина в крови, повышение кровяного давления, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови |
| | Нечасто | Повышенный уровень креатинфосфокиназы в |

| Системно-органный класс | Частота | Нежелательная реакция |
|-------------------------|---------|---|
| | | крови, повышенный уровень тиреостимулирующего гормона в крови |

*Включая летальные исходы

Объединены следующие термины:

- ^a Назофарингит и герпес полости рта.
- ^б Бронхит, инфекции нижних дыхательных путей, пневмония и инфекции дыхательных путей.
- ^в Абсцесс, абсцесс конечности, анальный абсцесс, десневой абсцесс, абсцесс печени, абсцесс поджелудочной железы, абсцесс промежности, периректальный абсцесс, ректальный абсцесс, подкожный абсцесс и абсцесс зуба.
- ^г Кандидоз пищевода и кандидоз полости рта.
- ^д Воспаление подкожной клетчатки и инфекция кожи.
- ^е Сепсис и септический шок.
- ^ё Абсцесс брюшной полости, абдоминальный сепсис, дивертикулит и остеомиелит.
- ^ж Тромботическая микроангиопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитический уремический синдром.
- ^з Снижение аппетита, и анорексия.
- ^и Дисгевзия, агевзия и нарушение вкусового восприятия.
- ^й Острый коронарный синдром, стенокардия, нестабильная стенокардия, закупорка коронарной артерии и ишемия миокарда.
- ^к Снижение/нарушение фракции выброса.
- ^л Острый инфаркт миокарда, инфаркт миокарда и бессимптомный инфаркт миокарда.
- ^м Орофарингеальная боль и глоточно-гортанная боль.
- ^н Стomatит и афтозный stomатит.
- ^о Боль в животе боль в нижней части живота, боль в верхней части живота.
- ^п Гастроинтестинальная перфорация и прободение кишечника.
- ^р Колит и ишемический колит.
- ^с Холецистит и бескаменный холецистит.
- ^т Пожелтение кожи, изменение цвета кожи и нарушение пигментации.
- ^у Псориазиформный дерматит, эксфолиативная сыпь, сыпь, эритематозная сыпь, фолликулярная сыпь, генерализованная сыпь, макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь и зудящая сыпь.
- ^ф Кожная реакция и поражение кожи.
- ^х Заболевания ногтей и изменение цвета ногтей.
- ^ц Повышенная утомляемость и астения.
- ^ч Отек лица, отек и периферический отек.
- ^ш Амилаза и повышение уровня амилазы.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции и инвазии

Сообщалось о случаях серьезных инфекций (на фоне нейтропении или без), включая случаи с летальным исходом. Отмечались редкие случаи некротизирующего фасциита, включая поражение промежности, иногда с летальным исходом (см. также раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Снижение абсолютного количества нейтрофилов 3 и 4 степени тяжести было отмечено у 10 % и 1,7 % пациентов в исследовании 3-ей фазы ГИСО, у 16 % и 1,6 % пациентов в исследовании 3-ей фазы мПКР и у 13 % и 2,4 % пациентов в исследовании 3-ей фазы НЭОПЖ, соответственно. Снижение абсолютного количества тромбоцитов 3 и 4 степени тяжести, соответственно, было отмечено у 3,7 % и 0,4 % пациентов в исследовании 3-ей фазы ГИСО у 8,2 % и 1,1 % пациентов в исследовании 3-ей фазы мПКР и у 3,7 % и 1,2 % пациентов в исследовании 3-ей фазы НЭОПЖ (см. раздел «Особые указания»).

Кровотечения были зарегистрированы у 18 % пациентов, получавших сунитиниб в исследовании 3-ей фазы ГИСО, по сравнению с 17% пациентов, получавших плацебо. У 39 % пациентов с ранее не леченным мПКР, получавших сунитиниб, наблюдались случаи кровотечения, по сравнению с 11 % пациентов, получавших интерферон- α (INF- α). У семнадцати пациентов (4,5 %), принимавших сунитиниб, и у 5 пациентов (1,7 %), получавших INF- α , развились связанные с лечением геморрагические реакции 3 степени или выше. Кровотечения были зарегистрированы у 26% пациентов, получавших сунитиниб по поводу мПКР, рефрактерного к терапии цитокинами. В клиническом исследовании НЭОПЖ 3 фазы геморрагические явления, за исключением носового кровотечения, развились 21,7 % пациентов, получавших сунитиниб, по сравнению с 9,85 % пациентов, получавших плацебо (см. раздел «Особые указания»).

В клинических исследованиях получены сообщения о развитии кровотечения из опухоли у 2 % пациентов с ГИСО.

Нарушения со стороны иммунной системы

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Особые указания»).

Эндокринные нарушения

Гипотиреоз был зарегистрирован в качестве нежелательной реакции у 7 пациентов (4 %), получавших сунитиниб в двух исследованиях мПКР, рефрактерного к цитокинам, у 61 пациента (16 %) в группе сунитиниба и у трех пациентов (< 1 %) в группе INF- α в исследовании мПКР, ранее не получавших лечение.

Кроме того, сообщалось о повышении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) у 4 пациентов (2 %) с мПКР, рефрактерным к цитокинам. В целом, у 7 % популяции с мПКР отмечались клинические или лабораторные признаки гипотиреоза, связанного с лечением. Приобретенный гипотиреоз был отмечен у 6,2 % пациентов с ГИСО, получавших сунитиниб, по сравнению с 1 % пациентов, получавших плацебо. В исследовании 3 фазы НЭОПЖ гипотиреоз был зарегистрирован у 6 пациентов (7,2 %), получавших сунитиниб, и у одного пациента (1,2 %), получавшего плацебо.

Функцию щитовидной железы контролировали проспективно в двух исследованиях у пациентов с раком молочной железы; сунитиниб не разрешен к применению для лечения рака молочной железы. В исследовании 1 гипотиреоз был зарегистрирован у 15 (13,6 %) пациентов, получавших сунитиниб, и у 3 (2,9 %) пациентов, получавших стандартное лечение. Увеличение уровня ТТГ в крови было отмечено у 1 (0,9 %) пациента, получавшего сунитиниб, и ни у одного из пациентов, получавших стандартное лечение. Гипертиреоз не был отмечен ни у одного из пациентов, получавших сунитиниб, и был зарегистрирован у 1 (1,0 %) пациента, получавшего стандартное лечение. В другом исследовании гипотиреоз был

зарегистрирован в общей сложности у 31 (13 %) пациента, получавшего сунитиниб, и 2 (0,8 %) пациентов, получавших капецитабин. Увеличение уровня ТТГ в крови отмечалось у 12 (5,0 %) пациентов в группе сунитиниба и ни у одного пациента в группе капецитабина. Гипертиреоз отмечался у 4 (1,7 %) пациентов в группе сунитиниба и ни у одного пациента в группе капецитабина. Снижение уровня ТТГ в крови было отмечено у 3 (1,3 %) пациентов в группе сунитиниба и ни у одного пациента в группе капецитабина. Увеличение уровня Т4 было зарегистрировано у 2 (0,8 %) пациентов, получавших сунитиниб, и у 1 (0,4 %) пациента, получавшего капецитабин. Увеличение уровня Т3 отмечалось у 1 (0,8 %) пациента в группе сунитиниба и ни у одного пациента в группе капецитабина. Все отмечавшиеся явления со стороны щитовидной железы были 1-2 степени тяжести (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Более высокая частота случаев гипогликемии регистрировалась у пациентов с НЭОПЖ в сравнении с мПКР и ГИСО. Однако большинство этих нежелательных реакций, наблюдаемых в ходе клинических исследований, считаются не относящимися к изучаемому лечению (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны нервной системы

В клинических исследованиях и в период пострегистрационного наблюдения получены несколько сообщений (< 1%) (в некоторых случаях с летальным исходом) о пациентах с судорогами и рентгенологическими признаками синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ). Судороги наблюдались у пациентов как с рентгенологически подтвержденными, так и неподтвержденными метастазами в головном мозге (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны сердца

В клинических исследованиях снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на $\geq 20\%$ и ниже нижней границы нормы отмечались примерно у 2% пациентов с ГИСО, получавших сунитиниб, у 4% пациентов с мПКР, рефрактерным к терапии цитокинами, а также у 2% пациентов с ГИСО, получавших плацебо. Снижения ФВЛЖ не прогрессировало и часто улучшалось при продолжении терапии. В исследовании с ранее не леченным мПКР у 27% пациентов, получавших сунитиниб, и у 15% пациентов, получавших INF- α , значение ФВЛЖ было ниже нижней границы нормы. У двух пациентов (< 1), получавших сунитиниб, был поставлен диагноз ХСН.

Такие нежелательные реакции как «сердечная недостаточность», «хроническая сердечная недостаточность» или «левожелудочковая недостаточность» отмечались у 1,2% пациентов с ГИСО, получавших сунитиниб, и у 1% пациентов, получавших плацебо. В базовом исследовании ГИСО 3 фазы (n = 312) у 1% пациентов в каждой группе исследования (т. е. в группах, получавших как сунитиниб, так и плацебо) наблюдалось развитие летальных реакций со стороны сердца, связанных с лечением. В исследовании 2 фазы с участием пациентов с мПКР, рефрактерным к цитокинам, у 0,9% пациентов развился связанный с лечением летальный инфаркт миокарда. В исследовании 3 фазы с участием пациентов с мПКР, ранее не получавших лечение, у 0,6% пациентов группы IFN- α и 0% пациентов группы сунитиниба развились явления со стороны сердца с летальным исходом. В исследовании НЭОПЖ 3 фазы у одного (1%) пациента, получавшего сунитиниб, развилась сердечная недостаточность с летальным исходом, связанная с лечением.

Нарушения со стороны сосудов

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия являлась очень частой нежелательной реакцией в ходе клинических исследований. Снижение дозы сунитиниба или временная отмена приема препарата потребовались примерно у 2,7% пациентов с

артериальной гипертензией. Ни в одном из этих случаях не потребовалось полного прекращения лечения сунитинибом.

Тяжелая форма артериальной гипертензии (систолическое давление > 200 мм рт. ст. или диастолическое давление >110 мм рт. ст.) было зарегистрировано у 4,7 % пациентов с солидными опухолями. Артериальная гипертензия наблюдалась примерно у 33,9 % пациентов, получавших сунитиниб по поводу ранее не леченного мПКР, по сравнению с 3,6 % пациентов, получавших INF- α . Тяжелая форма артериальной гипертензии развилась у 12 % пациентов, принимавших сунитиниб и ранее не получавших лечение, и < 1 % пациентов, принимавших INF- α . В клиническом исследовании НЭОПЖ 3 фазы артериальная гипертензия наблюдалась примерно у 26,5 % пациентов, получавших сунитиниб, по сравнению с 4,9 % пациентов, принимавших плацебо. Тяжелая форма артериальной гипертензии развилась у 10% пациентов с НЭОПЖ, получавших сунитиниб, и у 3% пациентов, получавших плацебо.

Случаи венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

Связанные с лечением случаи венозной тромбоэмболии были зарегистрированы у 1 % пациентов с солидными опухолями, принимавших сунитиниб в клинических исследованиях, в том числе с ГИСО и ПКР.

В исследовании ГИСО 3 Фазы 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 семи пациентов с ГИСО прекратили лечение после первого возникновения ТГВ.

У тринадцати пациентов (3 %) с мПКР из группы лечения сунитинибом, ранее не получавших лечения, и 4 (2 %) пациентов в 2 исследованиях с участием пациентов с мПКР, рефрактерным к терапии цитокинами, была зарегистрирована ВТЭ. У девяти из этих пациентов наблюдалась тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА): 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 ТЭЛА в исследовании мПКР, рефрактерного к терапии цитокинами, необходимо было приостановить применение препарата. Среди ранее не получавших лечения пациентов с мПКР из группы лечения ИФН- α у 6 (2 %) возникла ВТЭ; у 1 (< 1 %) пациента — ТГВ степени тяжести 3, а у 5 (1 %) пациентов — ТЭЛА, все случаи степени тяжести 4. В исследовании НЭОПЖ 3 фазы случаи венозной тромбоэмболии были зарегистрированы у 1 (1,2 %) пациента в группе сунитиниба и у 5 (6,1 %) пациентов в группе плацебо. У двух из этих пациентов в группе плацебо был диагностирован ТГВ (одно явление 2 степени и одно — 3 степени). В регистрационных исследованиях ГИСО, мПКР и НЭОПЖ о случаях с летальным исходом не сообщалось. Случаи с летальным исходом наблюдались при пострегистрационном применении препарата.

Случаи ТЭЛА наблюдались примерно у 3,1 % пациентов с ГИСО и примерно у 1,2 % пациентов с мПКР, получавших сунитиниб в исследованиях 3 фазы. У пациентов с НЭОПЖ, которые получали сунитиниб в исследовании 3 фазы, случаев ТЭЛА зарегистрировано не было. Редкие случаи с летальным исходом наблюдались при пострегистрационном применении препарата. Пациенты, перенесшие ТЭЛА в течение предыдущих 12 месяцев, были исключены из клинических исследований сунитиниба. Среди пациентов, получавших сунитиниб в регистрационных исследованиях 3 фазы, проявления со стороны дыхательной системы (т.е. одышка, плеврит, ТЭЛА или отек легких) были зарегистрированы примерно у 17,8 % пациентов с ГИСО, приблизительно у 26,7 % пациентов с мПКР и у 12 % пациентов с НЭОПЖ. Примерно 22,2 % пациентов с солидными опухолями, в том числе ГИСО и мПКР, получавших сунитиниб в клинических исследованиях, испытывали проявления со стороны дыхательной системы.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Панкреатит наблюдался нечасто (< 1 %) у пациентов, получавших сунитиниб для лечения ГИСО или ПКР. Не было отмечено случаев панкреатита, связанного с лечением, в исследовании 3 фазы пациентов с НЭОПЖ (см. раздел «Особые указания»). Были получены сообщения о случаях желудочно-кишечных кровотечений с летальным исходом у 0,98 % пациентов, получавших плацебо в клинических исследованиях ГИСО 3 фазы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о случаях нарушения функции печени, которые могут включать отклонения показателей функциональных проб печени, гепатит или печеночную недостаточность (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Сообщалось о случаях гангренозной пиодермии, обычно обратимой после прекращения приема сунитиниба (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Имеются сообщения о случаях миопатии и/или рабдомиолиза, некоторые в сочетании с острой почечной недостаточностью. Лечение пациентов, у которых наблюдаются признаки или симптомы токсического поражения мышечной ткани, следует проводить в соответствии с действующими стандартами медицинской практики (см. раздел «Особые указания»).

Имеются сообщения о случаях образования свищей, иногда связанных с некрозом и регрессией опухоли, некоторые из которых завершились летальным исходом (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов, получавших сунитиниб, были зафиксированы случаи развития ОЧ, большинство из которых отмечались у пациентов с известными факторами риска развития ОЧ и, в частности, при внутривенном введении бисфосфонатов и/или наличии в анамнезе заболеваний зубов, требующих инвазивного стоматологического вмешательства (см. раздел «Особые указания»).

Данные лабораторных и инструментальных исследований

Данные из доклинических исследований (*in vitro* и *in vivo*) с использованием доз, превышающих дозу, рекомендуемую для человека, продемонстрировали, что сунитиниб обладает способностью ингибировать процесс реполяризации потенциала действия сердечной мышцы (например, удлинение интервала QT). Удлинение интервала QTс более 500 мс развилось у 0,5 %, пациентов, а изменение, превышающее 60 мс по сравнению с исходным уровнем, наблюдалось у 1,1 % пациентов из 450 пациентов с солидными опухолями. Изменения этих параметров является потенциально значимыми. Сунитиниб способствовал удлинению интервала QTсF (с коррекцией по формуле Фредерика) в концентрациях, примерно в два раза превышающих терапевтическую концентрацию препарата.

Удлинение интервала QTс изучалось в исследовании с участием 24 пациентов в возрасте 20 – 87 лет с распространенными злокачественными новообразованиями. Результаты этого исследования продемонстрировали, что сунитиниб оказывал воздействие на интервал QTс (который определялся как среднее изменение с поправкой на плацебо > 10 мс с верхним пределом 90 % ДИ > 15 мс) в терапевтической концентрации (день 3) при использовании метода коррекции по исходному уровню в течение дня и в концентрации, превышающей терапевтическую (день 9), при использовании обоих методов коррекции по исходному уровню. Ни у одного пациента не наблюдалось удлинение интервала QTс > 500 мс. Несмотря на то, что влияние на интервал QTсF было отмечено на 3-й день через 24 часа после приема дозы препарата (т. е. при терапевтической концентрации в плазме крови, ожидаемой после приема препарата в рекомендуемой начальной дозе 50 мг) при использовании метода коррекции по исходному уровню в течение дня, клиническое значение этих данных неясно. При комплексной оценке серий ЭКГ, выполненных в момент терапевтического воздействия либо воздействия, превышающего терапевтический уровень, ни у одного из пациентов в популяции пациентов,

подходящих для оценки, или пациентов, отбираемых по принципу назначенного лечения (ИТТ), не наблюдалось удлинения интервала QTc «тяжелой степени» (т. е. 3 степени или выше согласно критериям STCAE (Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений, версии 3.0)).

В терапевтических концентрациях в плазме крови максимальное среднее изменение интервала QTcF (с коррекцией по формуле Фредерика) по сравнению с исходным уровнем составило 9 мс (90 % ДИ = 15,1 мс). В концентрациях примерно в два раза превышающих терапевтические, максимальное среднее изменение интервала QTcF по сравнению с исходным уровнем составило 15,4 мс (90 % ДИ = 22,4 мс). Максимальное среднее изменение интервала QTcF от исходного уровня при приеме моксифлоксацина (в дозе 400 мг), использовавшегося в качестве положительного контроля, составляло 5,6 мс. Ни у одного из пациентов не наблюдалось удлинение интервала QTc, превышающее 2 степень (STCAE, версия 3.0) (см. раздел «Особые указания»).

Долгосрочная безопасность в исследованиях мПКР

Долгосрочная безопасность сунитиниба у пациентов с мПКР 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. У 807 (14 %) пациентов, принимавших долгосрочное лечение сунитинибом, большинство нежелательных реакций, связанных с лечением (НРСЛ) возникло в течении первых 6 месяцев – 1 года, и далее частота их возникновения оставалась стабильной или со временем наблюдалось снижение, за исключением гипотиреоза, частота которого постепенно повышалась с течением времени, и возникновением новых случаев за 6 летний

период. Не было выявлено новых видов нежелательных явлений, связанных с лечением, при длительной терапии сунитинибом.

Дети

Профиль безопасности сунитиниба был получен на основании исследования 1 фазы с увеличением дозы, открытого исследования 2 фазы, не сравнительного исследования 1/2 фазы и научных публикаций, как описано ниже.

Было проведено исследование фазы 1 с увеличением дозы пероральной формы сунитиниба, в котором приняли участие 35 пациентов, включая 30 пациентов детского возраста (от 3 лет до 17 лет) и 5 пациентов юношеского возраста (от 18 лет до 21 года) с рефрактерными солидными опухолями, большинство из которых имели первичный диагноз опухоли головного мозга. У всех участников исследования наблюдались нежелательные реакции на применение лекарственного препарата; большинство реакций были тяжелыми (уровень токсичности ≥ 3) и включали кардиотоксичность. Наиболее частыми нежелательными реакциями были проявления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нейтропения, повышенная утомляемость и повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). У пациентов детского возраста с предшествующим облучением в области сердца или воздействием антрациклина риск нежелательных реакций со стороны сердца на применение лекарственного препарата оказался выше, чем у пациентов этого же возраста без предшествующего воздействия. У пациентов детского возраста без предшествующего воздействия антрациклинов или воздействия облучения на сердце была определена максимально переносимая доза (МПД).

Открытое исследование 2 фазы было проведено с участием 29 пациентов, включая 27 пациентов детского возраста (от 3 до 16 лет) и 2 совершеннолетних пациентов (в возрасте от 18 до 19 лет) с рецидивирующей/прогрессирующей/рефрактерной глиомой высокой степени злокачественности (ГВСЗ) или эпендимомом. Не было никаких нежелательных реакций 5 степени тяжести ни

в одной группе. Наиболее частыми ($\geq 10\%$) нежелательными реакциями, связанными с лечением, были снижение количества нейтрофилов (6 [20,7 %] пациентов) и внутричерепное кровоизлияние (3 [10,3 %] пациентов).

Несравнительное исследование 1/2 фазы было проведено у 6 пациентов детского возраста (от 13 до 16 лет) с прогрессирующими и неоперабельными ГИСО. Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, снижение количества лейкоцитов, нейтропения и головная боль у 3 (50,0 %) пациентов, у всех, как правило 1 или 2 степени тяжести. Четыре из 6 пациентов (66,7 %) испытывали побочные эффекты 3 – 4 степени тяжести, связанные с лечением (гипофосфатемия 3 степени тяжести, нейтропения и тромбоцитопения у 1 пациента при каждом случае, и нейтропения 4 степени тяжести у 1 пациента). В этом исследовании не сообщалось о серьезных побочных эффектах (СНЭ) или побочных реакциях на лекарственные препараты 5 степени тяжести. Как в клиническом исследовании, так и в публикациях профиль безопасности соответствовал известному профилю безопасности у взрослых.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

*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 Сунитиниб-Промомед 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 Сунитиниб-Промомед 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 ГИСО и мПКР и до 25 мг в сутки при НЭОПЖ.

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 Сунитиниб-Промомед 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 Сунитиниб-Промомед 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 ГИСО и мПКР и 62,5 мг в сутки при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы.

Особые указания

Следует избегать совместного применения сунитиниба с сильными индукторами CYP3A4, поскольку это может привести к снижению

концентрации сунитиниба в плазме крови (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Следует избегать совместного применения сунитиниба с сильными ингибиторами CYP3A4, поскольку это может привести к повышению концентрации сунитиниба в плазме крови (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Пациентов следует предупредить о том, что во время лечения сунитинибом может происходить обесцвечивание волос или кожи. Другие возможные дерматологические реакции могут включать сухость, утолщение или растрескивание кожи, волдыри или появление сыпи на ладонях и подошвах ног.

Описанные выше реакции не носили кумулятивного характера, обычно были обратимыми и, как правило, не приводили к прекращению терапии. Сообщалось о случаях гангренозной пиодермии, обычно обратимой после прекращения приема сунитиниба. Отмечались случаи тяжелых поражений кожи, таких как мультиформная эритема (МЭ), поражения кожи, похожие на синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН), некоторые из которых приводили к летальному исходу. При возникновении признаков и симптомов ССД, ТЭН или МЭ (например, прогрессирующая кожная сыпь, часто с образованием пузырей и поражением слизистых оболочек), терапию сунитинибом следует прекратить. Если диагноз ССД или ТЭН подтверждается, терапию не возобновляют. В некоторых случаях с подозрением на МЭ, пациенты после разрешения реакции переносили возобновление терапии сунитинибом в меньших дозах; некоторые из этих пациентов одновременно получали терапию кортикостероидами или антигистаминными препаратами (см. раздел «Побочное действие»).

Кровотечения и кровотечение из опухоли

В клинических исследованиях с сунитинибом и во время пострегистрационного наблюдения, сообщалось о случаях кровотечений, иногда с летальным исходом, включая желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из дыхательных путей, мочевыводящих путей и кровоизлияния в головной мозг (см. раздел «Побочное действие»).

Для оценки случаев кровотечения необходимо периодически оценивать показатели крови и проводить врачебный осмотр.

Носовые кровотечения были наиболее частыми геморрагическими нежелательными реакциями и отмечались примерно у половины пациентов с солидными опухолями, у которых наблюдались явления кровотечения. Некоторые из эпизодов носового кровотечения были тяжелыми, но очень редко приводили к летальному исходу. Сообщалось о случаях кровотечения из опухоли, иногда связанных с некрозом опухоли; некоторые из этих случаев кровотечения закончились летальным исходом.

Кровотечение из опухоли может возникать неожиданно, а в случае опухолевых очагов в легких проявляться в форме тяжелого или жизнеугрожающего кровохарканья или легочного кровотечения. Как в клинических исследованиях, так и в период пострегистрационного наблюдения имеются сообщения о развитии легочного кровотечения (в некоторых случаях с летальным исходом) у пациентов, получавших сунитиниб в терапии ПКР, ГИСО или рака легкого. Сунитиниб не разрешен к применению при раке легкого.

При сопутствующей терапии антикоагулянтами (например, варфарином, аценокумаролом) следует периодически проводить врачебный осмотр, а также осуществлять периодический мониторинг показателей общего анализа крови (тромбоцитов) и факторов свертывания крови (протромбиновое время/международное нормализованное отношение (ПВ/МНО)).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее частыми нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта были диарея, тошнота/рвота, боль в животе, диспепсия и стоматит/боль в полости рта; также были получены сообщения о случаях эзофагита (см. раздел «Побочное действие»).

Поддерживающая терапия при развитии нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, требующих лечения, может включать лекарственные препараты с противорвотным, противодиарейным или антацидным действием.

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

Артериальная гипертензия

Сообщалось о развитии артериальной гипертензии, связанной с применением сунитиниба, в том числе тяжелой формы артериальной гипертензии (систолическое давление > 200 мм рт. ст. или диастолическое давление > 110 мм рт. ст.).

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. Терапию можно возобновить, как только достигается надлежащий контроль артериальной гипертензии (см. раздел «Побочное действие»).

Гематологические нарушения

Сообщалось о снижении абсолютного числа нейтрофилов и тромбоцитов на фоне применения сунитиниба (см. раздел «Побочное действие»). Описанные выше явления не носили кумулятивного характера, обычно были обратимыми и, как правило, не приводили к прекращению терапии. Ни одно из этих

явлений в исследованиях 3 фазы не заканчивалось летальным исходом, но в период пострегистрационного наблюдения сообщалось о редких случаях развития гематологических явлений с летальным исходом, включая кровотечение, ассоциированное с тромбоцитопенией и нейтропенической инфекцией.

Развитие анемии наблюдалось как на ранней, так и на поздней стадии лечения сунитинибом.

У пациентов, получающих лечение сунитинибом, перед началом каждого цикла терапии следует проводить полный анализ крови (см. раздел «Побочное действие»).

Сердечно-сосудистая система

У пациентов, получавших лечение сунитинибом, были зарегистрированы случаи сердечно-сосудистых событий, в том числе сердечная недостаточность, кардиомиопатия, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до значений ниже, чем нижняя граница нормы, миокардит, ишемия миокарда и инфаркт миокарда, некоторые из которых закончились летальным исходом. Эти данные позволяют предположить, что сунитиниб повышает риск развития кардиомиопатии. У получавших лечение пациентов не выявлено никаких специфических дополнительных факторов риска развития кардиомиопатии, вызванной сунитинибом, помимо специфического эффекта препарата. Необходимо применять сунитиниб с осторожностью у пациентов, находящихся в группе риска или у которых такие события отмечались в анамнезе (см. раздел «Побочное действие»).

Из всех клинических исследований сунитиниба исключались пациенты, перенесшие в течение 12 месяцев до применения сунитиниба такие сердечно-сосудистые события, как инфаркт миокарда (в том числе тяжелая/нестабильная стенокардия), коронарное шунтирование/шунтирование периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с клиническими проявлениями, нарушение мозгового

кровообращения или транзиторная ишемическая атака, а также тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Неизвестно, могут ли пациенты с этими сопутствующими заболеваниями подвергаться более высокому риску развития дисфункции левого желудочка, связанной с приемом сунитиниба.

Врачам рекомендуется сопоставить этот риск с потенциальной пользой сунитиниба. Пациентов следует тщательно наблюдать на предмет клинических признаков и симптомов ХСН во время приема сунитиниба, особенно пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и/или ишемической болезни сердца в анамнезе. Оценку ФВЛЖ при приеме сунитиниба рекомендуется проводить как до начала терапии, так и периодически в ходе лечения. При отсутствии факторов риска сердечной патологии у пациентов необходимо рассмотреть возможность оценки исходной фракции выброса.

При проявлении клинических признаков ХСН лечение сунитинибом следует прекратить. При отсутствии клинических признаков ХСН, но с показателями ФВЛЖ 20 % по сравнению с исходным значением, дозу сунитиниба рекомендуется уменьшить или приостановить прием препарата.

Удлинение интервала QT

Удлинение интервала QT и развитие многоформной желудочковой пароксизмальной тахикардии типа «пируэт» (*Torsades de pointes*) наблюдалось у пациентов, принимающих сунитиниб. Удлинение интервала QT может привести к повышенному риску желудочковых аритмий, включая *Torsade de pointes*.

Сунитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты или препараты, которые могут удлинять интервал QT, или у пациентов с соответствующими заболеваниями сердца, брадикардией или нарушениями электролитного баланса. Необходимо избегать одновременного применения сильных ингибиторов CYP3A4, которые могут повышать

концентрацию сунитиниба в плазме крови (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»).

Нарушения со стороны сосудов

Явления венозной тромбоэмболии

У пациентов, получавших сунитиниб, были зарегистрированы явления венозной тромбоэмболии, связанные с лечением, в том числе тромбоза глубоких вен и ТЭЛА (см. раздел «Побочное действие»). Были выявлены случаи тромбоэмболии легочной артерии с летальным исходом в период пострегистрационного наблюдения.

Явления артериальной тромбоэмболии

У пациентов, получающих лечение сунитинибом, были зарегистрированы явления артериальной тромбоэмболии (ТЭ) в некоторых случаях с летальным исходом. Наиболее частые явления включали нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака и инсульт. Факторами риска, связанные с ТЭ, помимо основного заболевания и возраста пациента ≥ 65 лет, являются: артериальная гипертензия, сахарный диабет и предшествующее тромбоэмболическое заболевание.

Аневризма и расслоения артерии

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

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Диагноз ТМА, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) и гемолитический уремический синдром (ГУС), иногда приводящие к почечной недостаточности или летальному исходу, следует рассматривать

при развитии гемолитической анемии, тромбоцитопении, повышенной утомляемости, нестабильных неврологических проявлений, нарушения функции почек и повышении температуры.

При развитии у пациента ТМА применение сунитиниба необходимо прекратить, после чего следует незамедлительно начать соответствующее лечение. После прекращения лечения наблюдалось исчезновение симптомов ТМА (см. раздел «Побочное действие»).

Нарушение функции щитовидной железы

Рекомендуется выполнять лабораторную оценку функции щитовидной железы у всех пациентов. Лечение пациентов с существующим гипотиреозом или гипертиреозом до начала терапии сунитинибом, следует проводить в соответствии со стандартной медицинской практикой. В ходе лечения сунитинибом каждые 3 месяца следует проводить регулярный мониторинг функции щитовидной железы. Кроме того, необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами для выявления признаков и симптомов нарушения функции щитовидной железы во время лечения, и пациенты, у которых развиваются какие-либо признаки и/или симптомы, указывающие на нарушение функции щитовидной железы, должны пройти лабораторную оценку функции щитовидной железы, выполняемую в соответствии с клиническими показаниями. Лечение пациентов с развившимся нарушением функции щитовидной железы следует проводить в соответствии со стандартной медицинской практикой.

Гипотиреоз возникал как на ранней, так и на поздней стадии лечения сунитинибом (см. раздел «Побочное действие»).

Панкреатит

У пациентов с различными солидными опухолями, получающими сунитиниб, наблюдали повышение активности липазы и амилазы в плазме крови. Увеличение активности липазы у пациентов с различными солидными

опухолями было преходящим и, как правило, не сопровождалось признаками или симптомами панкреатита (см. раздел «Побочное действие»).

Были зарегистрированы случаи серьезных явлений со стороны поджелудочной железы, некоторые из них с летальным исходом.

При наличии у пациента симптомов панкреатита следует прекратить лечение сунитинибом и обеспечить соответствующую поддерживающую терапию.

Гепатотоксичность

У пациентов, получавших лечение сунитинибом, отмечалась гепатотоксичность. Случаи печеночной недостаточности, некоторые с летальным исходом, наблюдались у < 1% пациентов с солидными опухолями, получавших сунитиниб. Следует контролировать показатели «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), концентрацию билирубина) до начала терапии сунитинибом, во время каждого цикла терапии и при наличии клинических показаний. При появлении признаков или симптомов печеночной недостаточности следует прекратить лечение сунитинибом и обеспечить соответствующую поддерживающую терапию (см. раздел «Побочное действие»).

Функция почек

Были зарегистрированы случаи нарушения функции почек, почечной недостаточности и/или острой почечной недостаточности, некоторые с летальным исходом (см. раздел «Побочное действие»). Факторы риска, связанные с нарушением функции почек/почечной недостаточностью у пациентов, получающих сунитиниб, помимо основного заболевания ПКР, включают пожилой возраст, сахарный диабет, сопутствующее нарушение функции почек, сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, сепсис, обезвоживание/гиповолемию и рабдомиолиз.

Безопасность продолжительного лечения сунитинибом у пациентов со средней или тяжелой степенью тяжести протеинурии систематически не оценивалась.

Протеинурия

Были зарегистрированы случаи протеинурии и редкие случаи нефротического синдрома. Рекомендуется выполнять анализ мочи на исходном уровне, и следует наблюдать за пациентами на предмет развития или ухудшения протеинурии. Пациентам с нефротическим синдромом следует прекратить прием сунитиниба.

Образование свищей

При образовании свища терапию сунитинибом необходимо приостановить. Доступна ограниченная информация о продолжении применения сунитиниба у пациентов со свищами (см. раздел «Побочное действие»).

Хирургические вмешательства

Во время терапии сунитинибом были зарегистрированы случаи замедленного заживления ран.

Никаких формальных клинических исследований влияния сунитиниба на заживление ран не проводилось. Из предосторожности рекомендуется временно прервать лечение сунитинибом у пациентов, которым планируется проведение обширного хирургического вмешательства. Клинический опыт в отношении времени повторного начала терапии после обширного хирургического вмешательства ограничен. Таким образом, решение о возобновлении приема сунитиниба после обширного хирургического вмешательства должно основываться на клинической оценке восстановления после операции.

Остеонекроз челюсти (ОЧ)

У пациентов, получавших терапию сунитинибом, отмечались случаи развития остеонекроза челюсти. Большая часть случаев отмечалась у пациентов, которые получали предшествующее или сопутствующее лечение внутривенного введения бисфосфонатов, применение которых является фактором риска развития остеонекроза челюсти. Следует соблюдать

осторожность при одновременном или последовательном применении препарата Сунитиниб-Промомед и внутривенных форм бисфосфонатов.

Инвазивные стоматологические процедуры также являются установленным фактором риска. Перед началом терапии препаратом Сунитиниб-Промомед следует провести стоматологическое обследование и соответствующие профилактические стоматологические процедуры.

У пациентов, которые ранее получали или получают внутривенные бисфосфонаты, следует по возможности избегать инвазивных стоматологических процедур (см. раздел «Побочное действие»).

Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек

При возникновении ангионевротического отека в связи с гиперчувствительностью лечение сунитинибом следует прервать и обеспечить проведение стандартной терапии (см. раздел «Побочное действие»).

Судороги

В клинических исследованиях сунитиниба и при пострегистрационном наблюдении были зарегистрированы судороги. Пациентам с судорогами и признаками/симптомами, соответствующими синдрому задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ), такими как повышение артериального давления, головная боль, снижение концентрации внимания, изменения психической функции и потеря зрения, в том числе кортикальная слепота, рекомендуется тщательное медицинское наблюдение.

Рекомендуется временная приостановка лечения сунитинибом. После исчезновения симптомов лечение может быть возобновлено по решению лечащего врача (см. раздел «Побочное действие»).

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

В клинических исследованиях случаи СЛО, некоторые с летальным исходом, наблюдались редко и были зарегистрированы при пострегистрационном наблюдении препарата у пациентов, получавших лечение сунитинибом.

Факторы риска для СЛО включают большую опухолевую массу, уже имеющуюся хроническую почечную недостаточность, олигурию, обезвоживание, гипотензию и кислую реакцию мочи. За такими пациентами необходимо вести тщательное наблюдение и осуществлять лечение по клиническим показаниям; следует рассмотреть вопрос о профилактической гидратации.

Инфекции и инвазии

Были зарегистрированы серьезные инфекции с нейтропенией или без, включая, в некоторых случаях с летальным исходом.

Были зарегистрированы нечастые случаи некротизирующего фасциита, в том числе в промежности, иногда летальные (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития у пациента некротизирующего фасциита терапию сунитинибом следует прекратить и немедленно начать соответствующее лечение.

Гипогликемия

Во время терапии сунитинибом у некоторых пациентов отмечали снижение концентрации глюкозы в крови. В некоторых случаях такое снижение сопровождалось клиническими симптомами, требующими госпитализации при потере сознания. При проявлении симптомов гипогликемии прием сунитиниба должен быть временно прерван. Следует регулярно контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом и, при необходимости, корректировать дозу гипогликемических препаратов для минимизации риска гипогликемии (см. раздел «Побочное действие»).

Гипераммониемическая энцефалопатия

При применении сунитиниба наблюдалась гипераммониемическая энцефалопатия (см. раздел «Побочное действие»). У пациентов, у которых развивается необъяснимая летаргия или изменение психического статуса, следует измерить уровень аммиака и начать соответствующее клиническое лечение.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом Сунитиниб-Промомед головокружения, которое может повлиять на способность управления автотранспортом и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

По 7, 10 или 14 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ориентированный полиамид/алюминий/ поливинилхлорид (ОПА/АЛ/ПВХ) или из пленки поливинилхлорид/поливинилденхлорид/поливинилхлорид (ПВХ/ПВДХ/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50 или 100 капсул помещают в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембраной, или в банку из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления и смеси из полиэтилена высокого давления и полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия, или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия для лекарственных средств, или в банку полимерную с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и/или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Производитель

АО «Биохимик», Российская Федерация

Юридический адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Адрес места производства: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Электронная почта: biohemic@promomed.pro

Адрес в сети интернет: promomed.ru

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Российская Федерация

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro