КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сунитиниб Сандоз 12,5 mg твърди капсули
Сунитиниб Сандоз 25 mg твърди капсули
Сунитиниб Сандоз 50 mg твърди капсули

Sunitinib Sandoz 12.5 mg hard capsules
Sunitinib Sandoz 25 mg hard capsules
Sunitinib Sandoz 50 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20190093/94/95
Разрешение № BG/MA/MP - 66157-59, 30-07-2024
Одобрение № .....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Сунитиниб Сандоз 12,5 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа 12,5 mg сунитиниб *(sunitinib)*.

Помощно вещество с известно действие:
Всяка капсула съдържа 0,42 mg натрий.

Сунитиниб Сандоз 25 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа 25 mg сунитиниб *(sunitinib)*.

Помощно вещество с известно действие:
Всяка капсула съдържа 0,84 mg натрий.

Сунитиниб Сандоз 50 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа 50 mg сунитиниб *(sunitinib)*.

Помощно вещество с известно действие:
Всяка капсула съдържа 1,68 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Сунитиниб Сандоз 12,5 mg твърди капсули
Желатинови капсули, размер 4, с оранжево капаче и оранжево тяло, с напечатано с бяло мастило "12.5 mg" върху тялото, съдържащи жълти до оранжеви гранули.

Сунитиниб Сандоз 25 mg твърди капсули
Желатинови капсули, размер 3, със светлокафяво капаче и оранжево тяло, с напечатано с бяло мастило "25 mg" върху тялото, съдържащи жълти до оранжеви гранули.

Сунитиниб Сандоз 50 mg твърди капсули
Желатинови капсули, размер 1, със светлокафяво капаче и светлокафяво тяло, с напечатано с бяло мастило "50 mg" върху тялото, съдържащи жълти до оранжеви гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ)
Сунитиниб Сандоз е показан за лечението на неоперабилен и/или метастатичен злокачествен гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ) при възрастни, след неуспешно лечение с иматиниб, поради резистентност или непоносимост.

Метастатичен бъбречно-клетъчен карцином (МБКК)
Сунитиниб Сандоз е показан за лечението на напреднал/метастатичен бъбречно-клетъчен карцином (МБКК) при възрастни.

Панкреатични невроендокринни тумори (ПНЕТ)
Сунитиниб Сандоз е показан за лечение на неоперабилни или метастатични, добре диференцирани панкреатични невроендокринни тумори (ПНЕТ) при прогресиране на болестта при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапия със сунитиниб трябва да бъде предприета от лекар, който има опит в приложението на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка
При ГИСТ и МБКК препоръчителната доза Сунитиниб Сандоз е 50 mg, приемана перорално веднъж дневно, в продължение на 4 последователни седмици, последвана от 2-седмична пауза (схема 4/2), за да се обхване пълен цикъл от 6 седмици.

При ПНЕТ препоръчителната доза Сунитиниб Сандоз е 37,5 mg, приемана перорално веднъж дневно без период на почивка в схемата.

Корекция на дозата

Безопасност и поносимост
При ГИСТ и МБКК въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост, може да бъде приложено модифициране на дозата в стъпки от 12,5 mg. Дневната доза не трябва да надвишава 75 mg, нито да бъде намалявана под 25 mg.

При ПНЕТ въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост може да бъде приложено модифициране на дозата в стъпки от 12,5. Максималната доза, прилагана по време на ПНЕТ проучването фаза 3, е била 50 mg дневно.

Прекъсвания в прилагането могат да се наложат въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост.

CYP3A4 инхибитори/индуктори
Едновременно приложение на сунитиниб с мощни индуктори на CYP3A4 като рифампицин трябва да се избягва (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако това не е възможно, може да бъде необходимо увеличение на дозата на сунитиниб със стъпки от 12,5 mg (до 87,5 mg на ден при ГИСТ и МБКК или 62,5 mg на ден при ПНЕТ), въз основа на внимателно наблюдение на поносимостта.

Едновременно приложение на сунитиниб с мощни инхибитори на CYP3A4 като кетоконазол трябва да се избягва (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако това не е възможно, може да бъде необходимо намаляване на дозите на сунитиниб до минимума от 37,5 mg дневно при ГИСТ и МБКК или 25 mg на ден при ПНЕТ, въз основа на внимателно наблюдение на поносимостта.

Трябва да се има предвид избора на друг съпътстващ лекарствен продукт, който няма или е с минимална способност да индуцира или инхибира CYP3A4.

Специални популации

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на сунитиниб при пациенти под 18-годишна възраст не са установени.

Данните, налични към настоящия момент, са описани в точки 4.8, 5.1, и 5.2, но препоръка за дозировката не може да бъде направена.

Старческа възраст
Около една трета от пациентите в клиничните проучвания, приемали сунитиниб, са били на 65 или повече години. Не са установени значими различия в безопасността или ефикасността между по-млади и по-възрастни пациенти.

Чернодробно увреждане
Не се препоръчва адаптиране на началната доза, когато сунитиниб се прилага на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (клас A и B по Child-Pugh). Сунитиниб не е проучван при лица с тежко (клас C по Child-Pugh) чернодробно увреждане и затова, приложението му при пациенти с тежко чернодробно увреждане не може да бъде препоръчано (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане
Не е необходимо коригиране на началната доза, когато се приема сунитиниб от пациенти с бъбречно увреждане (от леко до тежко) или с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН), които са на хемодиализа. Последващо коригиране на дозата трябва да се основава на индивидуалната безопасност и поносимост (вж. точка 5.2).

Начин на приложение
Сунитиниб Сандоз е за перорално приложение. Той може да се приема със или без храна.

Ако се пропусне доза, не бива да се дава допълнителна доза на пациента. Пациентът трябва да приеме обичайната предписана доза на следващия ден.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременно приложение с мощни индуктори CYP3A4 трябва да се избягва, тъй като може да понижи плазмените концентрации на сунитиниб (вж. точки 4.2 и 4.5).

Едновременно приложение с мощни инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва, тъй като може да повиши плазмените концентрации на сунитиниб (вж. точки 4.2 и 4.5).

Нарушения на кожата и тъканите
Пациентите трябва да бъдат уведомени, че може да се появи депигментация на косата и кожата по време на лечение със сунитиниб. Други възможни дерматологични ефекти могат да включват сухота, удебеляване или напукване на кожата, мехурчета или обриви по дланите на ръцете и ходилата на краката.

Горепосочените реакции не са били кумулативни, обикновено са били обратими и общо взето не са довели до прекратяване на лечението. Докладвани са случаи на пиодерма гангренозум, обикновено обратима след прекратяване на приема на сунитиниб. Съобщава се за тежки кожни реакции, включително случаи на еритема мултиформе (ЕМ), случаи, предполагащи синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (ТЕН), някои от които летални. Ако има признаци или симптоми на синдром на SJS, ТЕН или ЕМ (напр. прогресивен кожен обрив,

често съпроводен с мехури или лигавични лезии), лечението със сунитиниб трябва да се прекрати. Ако диагнозата на синдром на SJS или TEH бъде потвърдена, лечението не бива да се започва отново. При някои случаи на подозирана EM пациентите са понесли повторно започване на лечението със сунитиниб при по-ниска доза, след отшумяване на реакцията; някои от тези пациенти също така едновременно са получили лечение с кортикостероиди или антихистамини (вж. точка 4.8).

Кръвоизлив и кървене на тумори

Хеморагичните събития, някои от които са били летални, съобщени при клинични проучвания със сунитиниб и по време на постмаркетинговото проследяване, са включвали кръвоизливи от стомашно-чревния тракт, респираторния тракт, пикочните пътища и мозъчните кръвоизливи (вж. точка 4.8).

Рутинната оценка на събитията на кървене трябва да включва пълна кръвна картина и физикален преглед.

Епистаксис е била най-честата хеморагична нежелана реакция, която е съобщена при приблизително половината от пациентите със солидни тумори, които са имали хеморагични събития. Някои от случаите на епистаксис са били тежки, но рядко летални.

Съобщава се за случаи на туморна хеморагия, понякога свързани с туморна некроза; като някои от тези хеморагични събития са били летални.

Кръвоизлив от тумора може да настъпи внезапно и в случаи на белодробен тумор могат да се проявят като тежки и животозастрашаващи кръвохрачене или белодробен кръвоизлив. При клиничните проучвания и по време на постмаркетинговия опит при пациенти, лекувани със сунитиниб за МБКК, ГИСТ и белодробен карцином, са наблюдавани случаи на белодробна хеморагия, някои от които с летален изход. Сунитиниб не е одобрен за приложение при пациенти с рак на белите дробове.

Пациенти, получаващи едновременно антикоагуланти (напр. варфарин, аценокумарол), може да бъдат проследявани периодично, чрез пълна кръвна картина (тромбоцити), фактори на кръвосъсирването (PT/INR) и физикален преглед.

Стомашно-чревни нарушения

Диария, гадене/повръщане, коремна болка, диспепсия и стоматит/болка в устата са били най-често съобщаваните стомашно-чревни нежелани реакции; съобщават се също и случаи на езофагит (вж. точка 4.8).

Поддържащата грижа при стомашно-чревните нежелани реакции, изискващи лечение, може да включва лекарствени продукти против повръщане, против диария или антиациди.

При пациенти с интраабдоминални злокачествени образувания, лекувани със сунитиниб, са съобщени сериозни, понякога летални стомашни-чревни усложнения, включително стомашно-чревна перфорация.

Хипертония

Съобщава се за хипертония, свързана със сунитиниб, включително тежка хипертония (>200 mmHg систолно или 110 mmHg диастолно кръвно налягане). Пациентите трябва да се изследват за хипертония и да се контролират адекватно.
Временно прекратяване се препоръчва при пациенти с тежка хипертония, която не се контролира с приложение на лекарства. Лечението може да бъде подновено веднага щом хипертонията се контролира по подходящ начин (вж. точка 4.8).

Хематологични нарушения

Намален абсолютен брой неутрофили и намален брой тромбоцити са съобщени като свързани със сунитиниб (вж. точка 4.8). Горните събития не са били кумулативни, обикновено са били

обратими и общо взето не са довели до прекратяване на лечението. Нито едно от тези събития в проучвания фаза 3 не е било летално, но редки летални хематологични събития, включително хеморагия, свързана с тромбоцитопения и неутропенични инфекции, са съобщени при постмаркетинговото наблюдение.

Както при ранните, така и при по-късните етапи на лечението със сунитиниб е наблюдавана поява на анемия.

Пълна кръвна картина трябва да се направи в началото на всеки терапевтичен цикъл при пациенти, получаващи лечение със сунитиниб (вж. точка 4.8).

<u>Сърдечни нарушения</u>
Сърдечно-съдовите събития, включително сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, намаления под нормата в левокамерната фракция на изтласкване, миокардит, миокардна исхемия и миокарден инфаркт, някои от които летални, са били съобщени при пациенти, лекувани със сунитиниб. Тези данни предполагат, че сунитиниб повишава риска от кардиомиопатия. При пациентите не са идентифицирани специфични допълнителни рискови фактори за сунитиниб-индуцирана кардиомиопатия, освен специфичния за лекарството ефект. Използвайте внимателно сунитиниб при пациенти, при които съществува риск или имат анамнеза за такива събития (вж. точка 4.8).

От всички клинични проучвания със сунитиниб са били изключвани пациенти, които 12 месеца преди приложението на сунитиниб са показали събития от страна на сърцето като миокарден инфаркт (включително тежка/нестабилна стенокардия), коронарен/периферен артериален байпас графт, симптоматична застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), мозъчно-съдов инцидент или преходно нарушение на мозъчното кръвообращение или белодробна емболия. Не е известно дали пациентите с тези съпътстващи състояния могат да са с повишен риск от развитие на зависима от сунитиниб левокамерна дисфункция.

Лекарите се съветват да преценят този риск спрямо възможните ползи от сунитиниб. Докато приемат сунитиниб, пациентите трябва внимателно да се проследяват за клинични признаци и симптоми на ЗСН, особено пациентите с кардиологични рискови фактори и/или анамнеза на заболяване на коронарните артерии. При пациенти, приемащи сунитиниб, трябва да се има предвид оценка на ЛКФИ в началото и периодично след това. При пациенти без кардиологични рискови фактори в началото трябва да се направи оценка на фракцията на изтласкване.

При наличие на клинични прояви на ЗСН се препоръчва да се прекрати сунитиниб. Приемът на сунитиниб трябва да се прекъсне временно и/или дозата да се намали при пациенти без клинично доказателство за ЗСН, но с фракция на изтласкване <50% и >20% под изходното ниво.

<u>Удължаване на QT-интервала</u>
При пациенти с експозиция на сунитиниб са наблюдавани удължаване на QT-интервала и *Torsade de pointes*. Удължаване на QT-интервала може да доведе до увеличен риск от камерни аритмии, включително *Torsade de pointes*.

Сунитиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известна анамнеза за удължаване на QT-интервала, пациенти, приемащи антиаритмични лекарства или лекарствени продукти, които могат да удължават QT-интервала, или пациенти със съответно предшестващо сърдечно заболяване, брадикардия или електролитни нарушения. Едновременното приложение на сунитиниб с мощни инхибитори на CYP3A4 трябва да се ограничи поради възможното повишение на плазмените концентрации на сунитиниб (вж. точки 4.2, 4.5 и 4.8).

<u>Случаи на венозна тромбоемболия</u>
Събития на венозна тромбоемболия, свързани с лечението, са съобщени при пациенти, които са приемали сунитиниб, включително дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия (вж. точка

4.8). Случаи на белодробна емболия с летален изход са наблюдавани по време на постмаркетинговия период на наблюдение.

Артериални тромбоемболични събития
При пациенти, лекувани със сунитиниб, са съобщавани случаи на артериални тромбоемболични събития (АТЕС), понякога летални. Най-честите събития включват мозъчно-съдови инциденти, преходна исхемична атака и мозъчен инсулт. Рисковите фактори, свързани с АТС, в допълнение към подлежащо злокачествено заболяване и възраст ≥65 години, включват хипертония, захарен диабет и предишно тромбоемболично заболяване.

Аневризми и дисекации на артериите
Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекации. Преди започването на лечение със Сунитиниб Сандоз, трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Тромботична микроангиопатия (ТМА)
При появата на хемолитична анемия, тромбоцитопения, умора, флуктуираща неврологична симптоматика, бъбречно увреждане и треска е необходимо да се обмисли ТМА като диагноза, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) и хемолитично уремичен синдром (ХУС), понякога водещи до бъбречна недостатъчност или летален изход. Терапията със сунитиниб трябва да бъде прекратена при пациенти, които развият ТМА, и е необходимо своевременно лечение. Наблюдавано е отшумяване на симптомите на ТМА след прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

Тиреоидна дисфункция
Препоръчва се начално лабораторно изследване на функцията на щитовидната жлеза при всички пациенти. Пациентите с анамнеза за хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм трябва да бъдат лекувани според стандартната медицинска практика преди началото на лечението със сунитиниб. По време на лечение със сунитиниб, трябва да се извършва рутинно проследяване на тиреоидната функция на всеки 3 месеца. В допълнение пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци и симптоми на тиреоидна дисфункция по време на лечението и на пациентите, проявили признаци и/или симптоми, насочващи към тиреоидна дисфункция, трябва да се направи лабораторно изследване на функцията на щитовидната жлеза по клинични показания. Пациентите, които развият тиреоидна дисфункция, трябва да бъдат лекувани според стандартната медицинска практика.

Хипотиреоидизъм е наблюдаван в началото, както и в по-късните етапи на лечението със сунитиниб (вж. точка 4.8).

Панкреатит
Повишения в активността на серумната липаза и амилаза са наблюдавани при пациенти с различни солидни тумори, които са получавали сунитиниб. Повишенията в активността на липазата при лица с различни солидни тумори са били преходни и обикновено не са били придружени от признаци или симптоми на панкреатит (вж. точка 4.8).

Съобщени са случаи на сериозни панкреатични събития, някои с летален изход. Ако са налице симптоми на панкреатит, терапията със сунитиниб трябва да се преустанови, а на пациентите да се осигури подходящо поддържащо лечение.

Хепатотоксичност
При пациенти, лекувани със сунитиниб, се наблюдава хепатотоксичност. Случаи на чернодробна недостатъчност, понякога с летален изход, са наблюдавани при <1% от пациентите със солидни тумори, лекувани със сунитиниб. Необходимо е мониториране на чернодробните функционални показатели (аланин аминотрансфераза (АЛАТ), аспартат аминотрансфераза (АСАТ), нива на билирубин) преди започване на лечението, по време на всеки цикъл на лечението и когато е клинично показано. При наличие на признаци или

симптоми на чернодробна недостатъчност, сунитиниб трябва да бъде спрян и трябва да се приложат подходящи поддържащи мерки (вж. точка 4.8).

Бъбречна функция
Съобщава се за случаи на бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност и/или остра бъбречна недостатъчност, в някои случаи с летален изход (вж. точка 4.8).

Рисковите фактори, свързани с бъбречно увреждане/недостатъчност, при пациенти, приемащи сунитиниб, включват в допълнение към подлежащ бъбречно-клетъчен карцином (БКК), напреднала възраст, захарен диабет, подлежащо бъбречно увреждане, сърдечна недостатъчност, хипертония, сепсис, дехидратация/хиповолемия и рабдомиолиза.

Безопасността на непрекъснато лечение със сунитиниб при пациенти с умерена до тежка протеинурия не е систематично оценена.

Съобщени са случаи на протеинурия и редки случаи на нефротичен синдром. Препоръчва се изходно изследване на урината, като пациентите трябва да бъдат наблюдавани за развитие или влошаване на протеинурията. Приемът на сунитиниб се преустановява при пациенти с нефротичен синдром.

Фистула
Ако настъпи образуване на фистула, лечението със сунитиниб трябва да бъде прекъснато. Има ограничена информация относно продължителната употреба на сунитиниб при пациенти с фистули (вж. точка 4.8).

Нарушено заздравяване на рани
По време на лечението със сунитиниб се съобщават случаи на нарушено заздравявяне на рани.

Не са провеждани официални клинични изпитвания за ефекта на сунитиниб върху заздравяването на раните. Временно спиране на лечението със сунитиниб се препоръчва при пациенти, подложени на големи хирургични интервенции, от съображения за безопасност. Има ограничен клиничен опит по отношение на времето за възобновяване на терапията след голяма хирургична интервенция. Следователно, решението да се възобнови лечението със сунитиниб след голяма хирургична интервенция трябва да се базира на клиничната оценка на възстановяването от операцията.

Остеонекроза на челюстта
Съобщава се за случаи на остеонекроза на челюстта при пациенти, лекувани със сунитиниб. Повечето случаи са съобщени при пациенти, които са получили предшестващо или съпътстващо лечение с интравенозно прилагани бифосфонати, при които остеонекрозата на челюстта е идентифициран риск. Трябва да се подхожда с внимание, когато сунитиниб и интравенозно прилагани бифосфонати се прилагат едновременно или последователно.

Инвазивните дентални процедури също представляват идентифициран рисков фактор. Преди да се започне лечение със сунитиниб трябва да се има предвид дентален преглед и подходящи превантивни мерки. При пациенти, приемали или все още приемащи бифосфонати за интравенозно приложение, инвазивните дентални процедури трябва при възможност да се избягват (вж. точка 4.8).

Свръхчувствителност/ангиоедем
Ако настъпи ангиоедем в резултат на свръхчувствителност, лечението със сунитиниб трябва да бъде прекъснато и да се осигури стандартна медицинска помощ (вж. точка 4.8).

Гърчове
В клинични проучвания на сунитиниб и при постмаркетинговото наблюдение са съобщени гърчове. Пациенти с гърчове и признаци/симптоми, отговарящи на синдром на обратима задна левкоенцефалопатия (ОЗЛЕ), като хипертония, главоболие, намалено внимание, променени

умствени функции и загуба на зрението, включително корова слепота, трябва да бъдат контролирани чрез медицински средства, включително контрол на хипертонията. Препоръчва се временно прекъсване на лечението със сунитиниб; след възстановяването, лечението може да бъде подновено по решение на лекуващия лекар (вж. точка 4.8).

Синдром на туморен разпад (СТР)
Случаи на СТР, някои от които летални, са наблюдавани рядко по време на клиничните изпитвания и при постмаркетинговото наблюдение при пациенти, лекувани със сунитиниб. Рисковите фактори за СТР включват голяма маса на тумора, предшестваща хронична бъбречна недостатъчност, олигурия, дехидратация, хипотония и кисела урина. Тези пациенти трябва стриктно да се проследяват и да се лекуват според клиничните показания, като трябва да се обмисли и профилактична хидратация.

Инфекции
Има съобщения за сериозни инфекции, със или без неутропения, включително и някои с летален край. Съобщава се за нечести случаи на некротизиращ фасциит, включително на перинеума, понякога с летален изход (вж. точка 4.8).

При пациенти, които развият некротизиращ фасциит, лечението със сунитиниб трябва да се прекрати и своевременно трябва да се започне подходящо лечение.

Хипогликемия
По време на лечението със сунитиниб се съобщава за понижаване на глюкозата в кръвта, в някои случаи с клинична симптоматика и налагащи хоспитализация поради загуба на съзнание. В случай на симптоматична хипогликемия, приемът на сунитиниб трябва да бъде временно прекратен. Глюкозните нива в кръвта трябва да бъдат проследявани регулярно при пациенти с диабет, за да се оцени дали дозировката на антидиабетните лекарствени продукти трябва да се коригира, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точка 4.8).

Хиперамонемична енцефалопатия
Наблюдавана е хиперамонемична енцефалопатия при сунитиниб (вж. точка 4.8).
При пациентите, които развият необяснеинма летаргия или промени в психичния статус, трябва да се измери нивото на амоняк и да се предприемат подходящи клинични мерки.

Натрий
Това лекарство съдържа малко под 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. на практика „не съдържа натрий“.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Лекарствени продукти, които могат да повишат плазмените концентрации на сунитиниб
Ефект на инхибитори на CYP3A4
При здрави доброволци, едновременно приложение на еднократна доза сунитиниб с мощния инхибитор на CYP3A4 кетоконазол е довело до повишение в стойностите на общата [сунитиниб + основен метаболит] максимална концентрация (C_{max}) и площта под кривата ($AUC_{0-\infty}$), съответно 49% и 51%.

Приложението на сунитиниб с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. ритонавир, итраконазол, еритромицин, кларитромицин, сок от грейпфрут) може да повиши концентрациите на сунитиниб.

Следователно, комбинирането с инхибитори на CYP3A4 следва да се избягва или да се обсъди избора на друг съпътстващ лекарствен продукт, който няма или е с минимален потенциал за инхибиране на CYP3A4.

Ако това не е възможно, може да е необходимо намаляване на дозата на Сунитиниб Сандоз до минимум от 37,5 mg дневно при ГИСТ и МБКК или 25 mg дневно при ПНЕТ, въз основа на внимателно наблюдение на поносимостта (вж. точка 4.2).

Ефект на инхибитори на BCRP (протеин на резистентност на рак на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein)
Съществуват ограничени клинични данни за взаимодействието между сунитиниб и инхибитори на BCRP и затова не може да бъде изключена възможност за взаимодействие между сунитиниб и други инхибитори на BCRP (вж. точка 5.2).

Лекарствени продукти, които могат да понижат плазмените концентрации на сунитиниб
Ефект на индуктори на CYP3A4
При здрави доброволци, едновременното приложение на еднократна доза сунитиниб с мощния индуктор на CYP3A4 рифампицин е довело до намаление в стойностите на общата [сунитиниб + основен метаболит] C_{max} и $AUC_{0-\infty}$, съответно с 23% и 46%.

Приложението на сунитиниб с мощни индуктори на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или растителни продукти, съдържащи жълт кантарион *(Hypericum perforatum)*) може да понижи концентрациите на сунитиниб. Следователно, комбинирането с индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва или да се обсъди избора на друг съпътстващ лекарствен продукт, който няма или е с минимален потенциал за индуциране на CYP3A4. Ако това не е възможно, може да е необходимо увеличаване на дозата на Сунитиниб Сандоз със стъпки от 12,5 mg (до 87,5 mg на ден за ГИСТ и МБКК или 62,5 mg дневно за ПНЕТ) въз основа на внимателно наблюдение на поносимостта (вж. точка 4.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени
Жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция и да се предпазват от забременяване, докато се лекуват със сунитиниб.

Бременност
Няма проучвания при бременни жени, използващи сунитиниб. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност, включително малформации на плода (вж. точка 5.3). Сунитиниб Сандоз не трябва да се използва по време на бременност или при жени, които не използват ефективна контрацепция, освен ако възможната полза не оправдава потенциалния риск за плода. Ако сунитиниб се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато е на лечение със сунитиниб, то тя трябва да бъде уведомена относно възможния риск за плода.

Кърмене
Сунитиниб и/или неговите метаболити се екскретират в млякото на плъхове. Не е известно дали сунитиниб или основният му активен метаболит се екскретират в кърмата при хора. Тъй като активните вещества често се екскретират в кърмата и поради възможността за сериозни нежелани реакции у кърмачетата, жените не трябва да кърмят, докато приемат сунитиниб.

Фертилитет
Въз основа на неклинични находки мъжкият и женският фертилитет могат да бъдат изложени на риск при лечение със сунитиниб (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сунитиниб Сандоз повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите следва да бъдат уведомени, че може да почувстват замаяност по време на лечение със сунитиниб.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции, свързани със сунитиниб, някои от които летални, са бъбречна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, белодробна емболия, гастроинтестинална перфорация и хеморагии (напр. на дихателните пътища, гастроинтестинални, туморни, на пикочните пътища и мозъчни хеморагии). Най-честите нежелани реакции от която и да е степен (проявени при пациентите в БКК, ГИСТ и ПНЕТ регистрационни изпитвания) включват намален апетит, вкусови нарушения, хипертония, умора, гастроинтестинални нарушения (като диария, гадене, стоматит, диспепсия и повръщане), промяна в цвета на кожата и синдром на палмаро-плантарна еритродизестезия. Тези симптоми могат да отслабнат в хода на лечението. По време на лечението може да се развие хипотиреоидизъм. Хематологичните нарушения (напр. неутропения, тромбоцитопения и анемия) са сред най-честите нежелани лекарствени реакции.

Леталните събития, различни от тези, изброени в точка 4.4 по-горе или в точка 4.8 по-долу, за които е било считано, че е възможно да са свързани със сунитиниб, включват полиорганна недостатъчност, дисеминирана вътресъдова коагулация, перитонеален кръвоизлив, надбъбречна недостатъчност, пневмоторакс, шок и внезапна смърт.

Таблично представяне на нежеланите лекарствени реакции

Нежелани реакции, които са били съобщени при 7 115 пациенти с ГИСТ, МБКК и ПНЕТ, в набор от сборни данни, са описани по-долу по системо-органни класове, честота и степен на тежест (NCI-CTCAE). Включени са също и нежелани реакции от постмаркетинговия период, идентифицирани по време на клиничните проучвания. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на сериозността.

Честотите са определени като: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции, докладвани по време на клинични изпитвания

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Вирусни инфекции[а] Респираторни инфекции[б,*] Абсцес[в,*] Гъбични инфекции[г] Инфекция на пикочните пътища Кожни инфекции[д] Сепсис[с,*]	Некротизиращ фасциит* Бактериални инфекции[ж]		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения Тромбоцитопения Анемия Левкопения	Лимфопения	Панцитопения	Тромботична микроангиопатия[з,*]	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	Ангиоедем	
Нарушения на ендокринната система	Хипотиреоидизъм		Хипертиреоидизъм	Тиреоидит	
Нарушения на метаболизма и	Намален апетит[и]	Дехидратация Хипогликемия		Синдром на туморен разпад*	

храненето					
Психични нарушения	**Безсъние**	**Депресия**			
Нарушения на нервната система	**Замаяност** **Главоболие** **Нарушения на вкуса[#]**	**Периферна невропатия** **Парестезия** **Хипоестезия** **Хиперестезия**	**Церебрален кръвоизлив*** **Мозъчно-съдов инцидент*** **Преходна исхемична атака**	**Синдром на задна обратима енцефалопатия***	**Хиперамон-емична енцефалопатия**
Нарушения на очите		**Периорбитален оток** **Едем на клепача** **Повишено сълзене**			
Сърдечни нарушения		**Миокардна исхемия[к,]*** **Понижена фракция на изтласкване[л]**	**Застойна сърдечна недостатъчност** **Миокарден инфаркт[м,]*** **Сърдечна недостатъчност*** **Кардиомиопатия*** **Перикарден излив** **Удължен QT-интервал**	**Левокамерна сърдечна недостатъчност*** **Torsade de pointes**	
Съдови нарушения	**Хипертония**	**Дълбока венозна тромбоза** **Горещи вълни** **Зачервяване**	**Кръвоизлив на тумора***		**Аневризми и артериални дисекации***
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	**Диспнея** **Епистаксис** **Кашлица**	**Белодробна емболия*** **Плеврален излив*** **Хемоптиза** **Диспнея при усилие** **Орофарингеална болка[н]** **Назална конгестия** **Сухота в носа**	**Белодробен кръвоизлив*** **Респираторна недостатъчност***		
Стомашно-чревни нарушения	**Стоматит[о]** **Абдоминална болка[п]** **Повръщане** **Диария** **Диспепсия** **Гадене** **Запек**	**Гастро-езофагеална рефлуксна болест** **Дисфагия** **Стомашно-чревен кръвоизлив*** **Езофагит*** **Раздуване на корема** **Абдоминален дискомфорт** **Ректален кръвоизлив** **Кървене от венците** **Улцерации в устата** **Прокталгия** **Хейлит** **Хемороиди** **Глосодиния** **Болка в устата**	**Стомашно-чревна перфорация[р,]*** **Панкреатит** **Анална фистула, колит[с]**		

		Сухота в устата Метеоризъм Дискомфорт в устата Оригване			
Хепато-билиарни нарушения			Чернодробна недостатъчност* Холецистит[т,*] Нарушена чернодробна функция	Хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обезцветяване на кожата[у] Синдром на палмаро-плантарна еритродизестезия Обрив[ф] Промяна в цвета на косата Суха кожа	Люпене на кожата Кожна реакция[х] Екзема Мехури Еритем Алопеция Акне Пруритус Хиперпигментация на кожата Кожни лезии Хиперкератоза Дерматит Нарушения на нокътте[ц]		Еритема мултиформе* Синдром на Stevens-Johnson* Пиодерма гангренозум Токсична епидермална некролиза*	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна-та тъкан	Болка в крайниците Артралгия Болка в гърба	Мускулно-скелетна болка Мускулни спазми Миалгия Мускулна слабост	Остеонекроза на челюстта Фистула*	Рабдомиолиза* Миопатия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречна недостатъчност* Остра бъбречна недостатъчност* Хроматурия Протеинурия	Кръвоизлив от пикочните пътища	Нефротичен синдром	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Възпаление на лигавиците Умора[ч] Едем[ш] Фебрилитет	Болка в гърдите Болка Грипоподобни симптоми Втрисане	Нарушено заздравяване		
Изследвания		Намаляване на телесното тегло Понижен брой бели кръвни клетки Повишена липаза Понижен брой тромбоцити Понижен хемоглобин Повишена амилаза[щ] Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена аланин аминотрансфераза Повишени стойности на	Повишени стойности на креатинфосфоки-назата в кръвта Повишени стойности на тиреоидстимули-ращия хормон в кръвта		

		креатинин в кръвта **Повишено кръвно налягане** **Повишени стойности на пикочната киселина в кръвта**			

* **Включително летални събития**

Комбинирани са следните термини:

[а] **Назофарингит и херпес на устата**

[б] **Бронхит, инфекции на долните дихателни пътища, пневмония и инфекции на дихателните пътища**

[в] **Абсцес, абсцес на крайник, анален абсцес, абсцес на венците, абсцес на черния дроб, абсцес на панкреаса, перинеален абсцес, перириктален абсцес, ректален абсцес, субкутанен абсцес и зъбен абсцес**

[г] **Езофагеална кандида и устна кандидоза**

[д] **Целулит и кожни инфекции**

[е] **Сепсис и септичен шок**

[ж] **Абдоминален абсцес, абдоминален сепсис, дивертикулит и остеомиелит**

[з] **Тромботична микроангиопатия, тромботична тромбоцитопенична пурпура и хемолитично-уремичен сидром**

[и] **Намален апетит и анорексия**

[й] **Дисгеузия, агеузия и нарушения на вкуса**

[к] **Остър коронарен синдром, стенокардия, нестабилна стенокардия, запушване на коронарна артерия и миокардна исхемия**

[л] **Понижена/абнормна фракция на изтласкване**

[м] **Остър миокарден инфаркт, миокарден инфаркт и „тих“ миокарден инфаркт**

[н] **Орофарингеална и фаринголарингеална болка**

[о] **Стоматит и афтозен стоматит**

[п] **Абдоминална болка, болка в долната и горната част на корема**

[р] **Стомашно-чревна перфорация и чревна перфорация**

[с] **Колит и исхемичен колит**

[т] **Холецистит и акалкулозен холецистит**

[у] **Жълта кожа, обезцветяване на кожата и нарушена пигментация**

[ф] **Псориазиформен дерматит, ексфолиативен обрив, обрив, еритематозен обрив, фоликуларен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив и сърбящ обрив**

[х] **Кожни реакции и кожни нарушения**

[ц] **Нарушения на ноктите и обезцветяване на ноктите**

[ч] **Умора и астения**

[ш] **Оток на лицето, оток и периферен оток**

[щ] **Амилаза и повишена амилаза**

<u>Описание на избрани нежелани реакции</u>

Инфекции и инфестации

Съобщават се случаи на сериозна инфекция (със или без неутропения), включително случаи с летален изход. Съобщава се за случаи на некротизиращ фасциит, включително и на перинеума, понякога летални (вж. също и точка 4.4).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Намален абсолютен брой на неутрофилите с тежест от 3 и 4 степен е съобщен съответно при 10% и 1,7% от пациентите в ГИСТ проучване фаза 3, при 16% и 1,6% от пациентите в МБКК проучване фаза 3 и при 13% и 2,4% от пациентите в ПНЕТ проучване фаза 3. Намален брой на тромбоцитите с тежест от 3 и 4 степен е съобщен съответно при 3,7% и 0,4% от пациентите в ГИСТ проучване фаза 3, при 8,2% и 1,1% от пациентите в МБКК проучване фаза 3 и при 3,7% и 1,2% от пациентите в ПНЕТ проучване фаза 3 (вж. точка 4.4).

При 18% от пациентите, приемащи сунитиниб в ГИСТ проучване фаза 3, се съобщава за събития на кървене, спрямо 17% от пациентите, приемащи плацебо. При 39% от пациентите, приемащи сунитиниб за нелекуван до момента МБКК, е имало случаи на кървене, спрямо 11% от пациентите, приемащи интерферон-α (IFN-α). Седемнадесет (4,5%) пациенти на сунитиниб, спрямо 5 (1,7%) пациенти на IFN-α, са имали случаи на кървене от степен 3 или по-висока. 26%

от пациентите, получавали сунитиниб за цитокин-рефрактерен МБКК, са имали кървене. Хеморагични събития, с изключение на епистаксис, са настъпили при 21,7% от пациентите, получавали сунитиниб по време на ПНЕТ проучване фаза 3, в сравнение с 9,85% от пациентите, получавали плацебо (вж. точка 4.4)

В клинични проучвания се съобщава за случаи на туморна хеморагия при приблизително 2% от пациентите с ГИСТ.

Нарушения на имунната система
Съобщават се реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем (вж. точка 4.4).

Нарушения на ендокринната система
Хипотиреоидизъм е съобщен като нежелана реакция при 7 пациенти (4%), приемащи сунитиниб в двете проучвания за цитокин-рефрактерен МБКК; при 61 пациенти (16%) на сунитиниб и 3 пациенти (<1%) в рамото на IFN-α в проучването при нелекуван до момента МБКК.

В допълнение, повишавания на тиреостимулиращия хормон (ТСХ) са съобщени при 4 пациенти (2%) с цитокин-рефрактерен МБКК. Общо 7% от пациентите с МБКК са имали или клинично, или лабораторно доказателство за възникнал вследствие от лечението хипотиреоидизъм. Придобит хипотиреоидизъм е установен при 6,2% от пациентите с ГИСТ, лекувани със сунитиниб, спрямо 1% на плацебо. По време на ПНЕТ проучване фаза 3 хипотиреоидизъм се съобщава при 6 пациенти (7,2%), приемащи сунитиниб, и при един пациент (1,2%), приемащ плацебо.

Тиреоидната функция е проспективно наблюдавана в две проучвания на пациенти с рак на гърдата; сунитиниб не е одобрен за употреба при рак на гърдата. В първото проучване хипотиреоидизъм се съобщава при 15 (13,6%) пациенти на сунитиниб и при 3 (2,9%) пациенти на стандартно лечение. Повишено ниво на TSH в кръвта е съобщено при 1 (0,9%) пациент на сунитиниб и при нито един от участниците на стандартно лечение. Хипертиреоидизъм не е съобщаван при лекувани със сунитиниб пациенти и е съобщен при 1 (1,0%) пациент на стандартно лечение. В другото проучване хипотиреоидизъм е съобщен при общо 31 (13%) пациенти на сунитиниб и при 2 (0,8%) пациенти на капецитабин. Повишени нива на TSH в кръвта са съобщени при 12 (5,0%) пациенти на сунитиниб и при нито един от пациентите на капецитабин.
Хипертиреоидизъм е съобщен при 4 (1,7%) пациенти на сунитиниб и при нито един от пациентите на капецитабин. Понижени нива на TSH в кръвта са съобщени при 3 (1,3%) пациенти на сунитиниб и при нито един от пациентите на капецитабин. Повишаване на Т4 е съобщено при 2 (0,8%) пациенти на сунитиниб и при 1 (0,4%) пациент на капецитабин. Повишаване на Т3 е съобщено при 1 (0,8%) участник на сунитиниб и при нито един от пациентите на капецитабин. Всички съобщени събития, свързани с щитовидната жлеза, са от степен 1-2 (вж. точка 4.4).

Нарушения на метаболизма и храненето
По-висока честота на хипогликемични събития е съобщена при пациенти с ПНЕТ в сравнение с МБКК и ГИСТ. Въпреки това, повечето от тези нежелани събития, наблюдавани при клиничните проучвания, не са счетени за свързани с проучваното лечение (вж. точка 4.4).

Нарушения на нервната система
В клинични проучвания със сунитиниб и от постмаркетинговото проследяване се съобщават случаи (<1%), някои от които летални, на пациенти с припадъци и образни данни за RPLS. Гърчове са наблюдавани при пациенти със или без рентгенологично доказателство за мозъчни метастази (вж. точка 4.4).

Сърдечни нарушения
В клинични изпитвания, намаления в левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ) с ≥ 20% и под долната граница на нормата, са съобщени при около 2% от пациентите с ГИСТ, лекувани

със сунитиниб, 4% от пациентите с цитокин-рефрактерен МБКК и 2% от пациентите с ГИСТ, получаващи плацебо. Тези понижения в ЛКФИ изглежда не се задълбочават и често се подобряват в хода на лечението. В проучване при нелекуван до момента МБКК, 27% от пациентите на сунитиниб и 15% от пациентите на IFN-α са имали стойност на ЛКФИ под долната граница на нормата. Двама (<1%) пациенти, получавали сунитиниб, са диагностицирани със ЗСН.
При пациенти с ГИСТ, "сърдечна недостатъчност", "застойна сърдечна недостатъчност" или "левокамерна сърдечна недостатъчност" са съобщени при 1,2% от пациентите, лекувани със сунитиниб, и при 1% от пациентите, лекувани с плацебо. В основното ГИСТ проучване фаза 3 (n=312), свързани с лечението летални сърдечни реакции са възникнали при 1% от пациентите от всяко рамо на проучването (т.е. ръката на сунитиниб и плацебо). В проучване фаза 2 при цитокин-рефрактерни МБКК пациенти, 0,9% са получили свързан с лечението летален инфаркт на миокарда, а в проучване фаза 3 при нелекуваните до момента за МБКК пациенти, 0,6% от пациентите в рамото на IFN-α и 0% от пациентите в рамото на сунитиниб са имали сърдечни събития с летален изход. При проучване фаза 3 при ПНЕТ, 1 (1%) пациент, приемал сунитиниб, е получил свързана с лечението летална сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения
Хипертония
Хипертонията е много честа нежелана реакция, съобщавана по време на клиничните проучвания. При приблизително 2,7% от пациентите, които са имали хипертония, дозата на сунитиниб е намалена или приемът временно е прекратен. При нито един от тези пациенти приемът на сунитиниб не е бил окончателно прекратен. Тежка хипертония (>200 mmHg систолно или 110 mmHg диастолно налягане) е настъпила при 4,7% от пациентите със солидни тумори. Хипертония е съобщена при приблизително 33,9% от пациентите, приемащи сунитиниб за нелекуван до момента МБКК, в сравнение с 3,6% от пациентите, приемащи IFN-α. Тежка хипертония е настъпила при 12% от нелекуваните до момента пациенти на сунитиниб и <1% от пациентите на IFN-α. Хипертония се съобщава при 26,5% от пациентите, приемащи сунитиниб в ПНЕТ проучване фаза 3, в сравнение с 4,9% от пациентите, приемащи плацебо. Тежка хипертония е настъпила при 10% от ПНЕТ пациентите, приемащи сунитиниб, и 3% от пациентите на плацебо.

Събития на венозна тромбоемболия
Събития на венозна тромбоемболия, свързани с лечението, са съобщени при приблизително 1,0% от пациентите със солидни тумори, които са приемали сунитиниб в клинични изпитвания, включително ГИСТ и БКК.

В ГИСТ проучване фаза 3, седем пациенти (3%) на сунитиниб и нито един на плацебо са имали венозни тромбоемболични събития; 5 от 7 са били с дълбока венозна тромбоза (ДВТ) от 3 степен, а 2 са били със степен 1 или 2. Четири от тези 7 ГИСТ пациенти са прекратили лечението след първото установяване на ДВТ.

Тринадесет пациенти (3%), приемащи сунитиниб в проучване фаза 3 при нелекуван до момента МБКК, и 4 пациенти (2%) в 2 проучвания при цитокин-рефрактерен МБКК са съобщили за венозни тромбоемболични събития. Девет от тези пациенти са имали белодробна емболия; 1 от степен 2 и 8 от степен 4. Осем от тези пациенти са имали ДВТ, 1 от степен 1; 2 от степен 2; 4 от степен 3 и 1 от степен 4. Един пациент с белодробна емболия в проучването на цитокин-рефрактерен МБКК е имал прекъсване на приема.

При нелекувани до момента пациенти с МБКК, приемащи IFN-α, са съобщени 6 (2%) венозни тромбоемболични събития, 1 пациент (<1%) е имал ДВТ от степен 3 и 5 пациенти (1%) са имали белодробна емболия, всички със степен 4.

Събития на венозна тромбоемболия са съобщени при 1 (1,2%) от пациентите в рамото, приемащи сунитиниб, и при 5 (6,1%) от пациентите в рамото на плацебо в проучването фаза 3 ПНЕТ. Двама от пациентите, приемащи плацебо, са имали ДВТ, 1 със степен 2 и 1 със степен 3.

Няма съобщени случаи с летален изход при регистрационните проучвания при ГИСТ, МБКК и ПНЕТ. Случаи с летален изход са наблюдавани при постмаркетинговото проследяване.

Случаи на белодробна емболия са наблюдавани при приблизително 3,1% от пациентите с ГИСТ и при приблизително 1,2% от пациентите с МБКК, които са получавали сунитиниб в проучванията фаза 3. Не са получени съобщения за белодробна емболия при пациентите с ПНЕТ, които са получавали сунитиниб в проучването фаза 3. Редки случаи с летален изход са били наблюдавани при постмаркетинговото проследяване.

Пациентите, които са имали белодробна емболия в рамките на предходните 12 месеца, са били изключени от клиничните проучвания на сунитиниб.

При пациентите, които са получавали сунитиниб в регистрационните проучвания фаза 3, белодробни събития (т.е. диспнея, плеврален излив, белодробна емболия или белодробен оток) са били съобщени при приблизително 17,8% от пациентите с ГИСТ, при приблизително 26,7% от пациентите с МБКК и при 12% от пациентите с ПНЕТ.

При приблизително 22,2% от пациентите със солидни тумори, включително ГИСТ и МБКК, които са получавали сунитиниб в клинични проучвания, са наблюдавани белодробни събития.

Стомашно-чревни нарушения
Панкреатит е наблюдаван нечесто (<1%) при пациентите, получавали сунитиниб за ГИСТ или МБКК. Не се съобщава за свързан с лечението панкреатит в ПНЕТ проучването фаза 3 (вж. точка 4.4).

Летални стомашно-чревни кръвоизливи са съобщени при 0,98% от пациентите, получаващи плацебо в ГИСТ проучване фаза 3.

Хепатобилиарни нарушения
Съобщава се за чернодробна дисфункция, която може да включва отклонения в чернодробните функционални показатели, хепатит или чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Съобщават се случаи на пиодерма гангренозум, които като цяло са обратими след прекратяване на приема на сунитиниб (вж. също точка 4.4).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
Съобщават се случаи на миопатия и/или рабдомиолиза, някои от които с бъбречна недостатъчност. Пациенти с признаци или симптоми на мускулна токсичност трябва да бъдат лекувани според стандартната медицинска практика (вж. точка 4.4).

Съобщават се случаи на образуване на фистули, понякога свързани с туморна некроза и регресия, в някои случаи с летален изход (вж. точка 4.4).

Съобщава се за случаи на остеонекроза на челюстта при пациенти, лекувани със сунитиниб, по-голямата част от които – при пациенти с идентифицирани рискови фактори за остеонекроза на челюстта, в частност експозиция на бифосфонати за интравенозно приложение и/или анамнеза за дентално заболяване, изискващо инвазивни дентални процедури (вж. също точка 4.4).

Изследвания
Данни от неклинични (*in vitro* и *in vivo*) проучвания, в дози по-високи от препоръчителната доза при хора, показват, че сунитиниб притежава свойството да инхибира процеса на реполяризация на сърдечния акционен потенциал (напр. удължаване на QT-интервала).

Удължаване на QTc интервала над 500 msec е настъпило при 0,5%, а промени с повече от 60 msec спрямо изходните стойности са настъпили при 1,1% от 450-те пациенти със солиден тумор; двата посочени показателя се приемат за потенциално значими промени. При

концентрации, приблизително двойно по-високи от терапевтичната, сунитиниб е показал, че удължава QTcF интервала (корекция на QT-интервала по Fridericia).

Удължаването на QTc интервала е изследвано в едно проучване с 24 пациенти, на възраст 20-87 години с напреднали злокачествени заболявания. Резултатите от това проучване са показали, че сунитиниб има ефект върху QTc интервала (дефинирано като средна плацебо-коригирана промяна от > 10 msec с горна граница при 90% доверителен интервал [CI] > 15 msec) при терапевтична концентрация (Ден 3), с използване на метода на базална корекция в рамките на деня и при по-висока от терапевтичната концентрация (Ден 9), с използване на двата метода на базална корекция. Нито един пациент не е показал стойност на QTc интервала > 500 msec. Въпреки че ефект върху QTcF интервала е наблюдаван на 3-тия ден, 24 часа след прилагането (т.е. при терапевтична плазмена концентрация, очаквана след препоръчителната начална доза 50 mg) при метода на базална корекция в рамките на деня, клиничната значимост на тази находка е неясна.

С помощта на подробни серийни ЕКГ записи, направени по време, отговарящо на терапевтичната или по-голяма от терапевтичната експозиция, при нито един от пациентите от подлежащата на оценка или ITT популациите не е наблюдавано развитие на удължаване на QTc интервала, което се счита за "тежко" (т.е. равно на или по-голямо от степен 3 по общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), версия 3.0).

При терапевтични плазмени концентрации, максималната средна промяна на QTcF интервала (корекция по Fridericia) спрямо изходната стойност е била 9 msec (90% CI: 15,1 msec). При концентрации приблизително двойно по-големи от терапевтичната, максималната промяна на QTcF интервала спрямо изходната стойност е била 15,4 msec (90% CI: 22,4 msec). Моксифлоксацин (400 mg), използван като позитивна контрола, е показал максимална средна промяна на QTcF интервала спрямо изходната стойност 5,6 msec. При нито един пациент не е наблюдаван ефект върху QTc интервала, по-голям от степен 2 (по CTCAE, версия 3.0) (вж. точка 4.4).

<u>Дългосрочна безопасност при МБКК</u>
Дългосрочната безопасност на сунитиниб при пациенти с МБКК е анализирана в 9 завършени клинични проучвания, проведени в условията на лечение от първа линия, бевацизумаб-рефрактерно и цитокин-рефрактерно заболяване при 5 739 пациенти, от които 807 (14%) са лекувани в продължение на ≥ 2 години и до 6 години. От 807-те пациенти, получавали дългосрочно лечение със сунитиниб, повечето свързани с лечението нежелани събития (treatment-related adverse events, TRAEs) се появяват първоначално през първите 6 месеца – 1 година и след това са непроменени или намаляват по честота с течение на времето, с изключение на хипотиреоидизъм, чиято честота се увеличава постепенно с времето, като през 6-годишния период се появяват нови случаи. Продължителното лечение със сунитиниб изглежда не е свързано с нови видове TRAEs.

<u>Педиатрична популация</u>
Профилът на безопасност на сунитиниб е получен от проучване фаза 1 с повишаване на дозата, открито проучване фаза 2, проучване фаза 1/2 с едно рамо и от публикации, както е описано по-долу.

Проведено е проучване фаза I с увеличаване на дозата перорален сунитиниб при 35 пациенти, включващо 30 педиатрични пациенти (на възраст от 3 години до 17 години) и 5 млади възрастни пациенти (на възраст от 18 до 21 години) с рефрактерни солидни тумори, като по-голямата част от пациентите са с основна диагноза мозъчен тумор. Всички участници в проучването получават нежелани лекарствени реакции, като повечето от тези реакции са тежки (степен на токсичност ≥ 3) и включват кардиотоксичност. Най-честите нежелани реакции са гастроинтестинална (ГИ) токсичност, неутропения, умора и повишаване на ALT. Рискът от сърдечни нежелани лекарствени реакции изглежда по-висок при педиатричните пациенти с предходна експозиция на облъчване на сърцето или антрациклини в сравнение с педиатричните

пациенти без предходна експозиция. При тези педиатрични пациенти без предходна експозиция на антрациклини или облъчване на сърцето е идентифицирана максималната поносима доза (МПД) (вж. точка 5.1).

Проведено е открито проучване фаза 2 при 29 пациенти, включващо 27 педиатрични пациенти (на възраст от 3 до 16 години) и 2 млади възрастни пациенти (на възраст от 18 години до 19 години) с рекурентен/прогресивен/рефрактерен високостепенен глиом (ВСГ) или епендимом. И в двете групи няма нежелани реакции степен 5. Най-честите (≥10%) нежелани събития, свързани с лечението, са понижен брой на неутрофилите (6 [20,7%] пациенти) и вътречерепен кръвоизлив (3 [10,3%] пациенти).

Проведено е проучване фаза 1/2 с едно рамо при 6 педиатрични пациенти (на възраст от 13 години до 16 години) с напреднал неоперабилен ГИСТ. Най-честите нежелани лекарствени реакции са диария, гадене, понижен брой на белите кръвни клетки, неутропения и главоболие при 3 (50,0%) пациенти от всяка реакция, главно степен 1 или 2 по тежест. Четирима от 6 пациенти (66,7%) получават нежелани събития, свързани с лечението, от степен 3-4 (степен 3 хипофосфатемия, неутропения и тромбоцитопения при 1 пациент от всяко събитие и неутропения от степен 4 при 1 пациент). В това проучване не се съобщава за сериозни нежелани събития (СНС) или нежелани лекарствени реакции степен 5. В двете клинични проучвания и публикациите профилът на безопасност съответства на известния профил на безопасност при възрастни.

<u>Съобщаване на подозирани нежелани реакции</u>
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:
Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, уебсайт: <u>www.bda.bg</u>.

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот срещу предозиране със Сунитиниб Сандоз и лечението на предозирането трябва да се състои от общи поддържащи мерки. Ако е показано, елиминирането на неабсорбираното активно вещество може да се постигне чрез повръщане или промиване на стомаха. Съобщени са случаи на предозиране; някои случаи са свързани с нежелани реакции, съответстващи на известния профил на безопасност на сунитиниб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на протеинкиназата, АТС код: L01EX01

<u>Механизъм на действие</u>
Сунитиниб инхибира множество рецепторни тирозинкинази (РТК), които участват в туморния растеж, неоангиогенезата и метастатичното развитие на рака. Сунитиниб е бил идентифициран като инхибитор на рецепторите на получения от тромбоцити растежен фактор (PDGFRα и PDGFRβ), рецепторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3), рецептора на фактора на стволовите клетки (KIT), Fms-подобната тирозин киназа 3 (FLT3), рецептора за колониостимулиращия фактор (CSF-1R) и рецептора на получения от глиална клетъчна линия невротрофичен фактор (RET-вид рецепторна тирозинкиназа). В биохимични и клетъчни анализи основният метаболит показва действие, подобно на сунитиниб.

<u>Клинична ефикасност и безопасност</u>

Клиничната безопасност и ефикасност на сунитиниб са били проучени при лечение на пациенти с ГИСТ, които се били резистентни на иматиниб (т.е. тези, които са имали прогресия на заболяването по време или след лечение с иматиниб) или с непоносимост към иматиниб (т.е. тези, които са получили значима токсичност по време на лечение с иматиниб, която е попречила на по-нататъшното лечение), както при лечение на пациенти с МБКК и лечението на пациенти с неоперабилен ПНЕТ.

Ефикасността се основава на времето до туморна прогресия (ВТП) и увеличаване на преживяемостта при ГИСТ, на преживяемост без прогресия (ПБП) и честотата на обективен отговор (ЧОО) съответно при нелекуван и цитокин-рефрактерен МБКК и на ПБПпри ПНЕТ.

Гастроинтестинални стромални тумори

Първоначално открито проучване с повишаване на дозата е било проведено при пациенти с ГИСТ след неуспех с иматиниб (средна максимална дневна доза 800 mg) поради резистентност или непоносимост. Включени са били деветдесет и седем пациенти при различни дози и схеми; 55 пациенти са получавали 50 mg сунитиниб по препоръчваната схема на лечение 4 седмици на/2 седмици без (”схема 4/2”).

В това проучване, медианата на времето до туморна прогресия (ВТП) е била 34,0 седмици (95% CI: 22,0, 46,0).

При пациенти с непоносимост към иматиниб, или с прогресия на болестта по време или след лечение с иматиниб (средна максимална дневна доза 800 mg) е било проведено рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 на сунитиниб. В това проучване, 312 пациенти са били рандомизирани (2:1) да получават перорално веднъж дневно по схема 4/2 50 mg сунитиниб или плацебо до прогресия на заболяването или оттегляне от проучването по друга причина (207 пациенти са получавали сунитиниб, а 105 пациенти са получавали плацебо). Първичната крайна точка за ефикасност при проучването е била ВТП, определена като времето от рандомизиране до първото документиране на обективна прогресия на тумора. По времето на предварително определения междинен анализ, средното ВТП при сунитиниб е било 28,9 седмици (95% C.I.: 21,3, 34,1) според оценката на изследователя и 27,3 седмици (95% CI: 16,0, 32,1) според оценката от независимия преглед и е било статистически значимо по-продължително, отколкото ВТП при плацебо от 5,1 седмици (95% C.I.: 4,4, 10,1) според оценката на изследователя и 6,4 седмици (95% CI: 4,4, 10,0) според оценката от независимия преглед. Разликата в общата преживяемост (ОП) е била статистически в полза на сунитиниб [коефициент на риск (HR): 0,491 (95% C.I. 0,290 - 0,831)]; рискът от смърт е бил 2 пъти по-висок при пациентите в рамото на плацебо, сравнено с рамото на сунитиниб.

След междинния анализ на ефикасността и безопасността, по препоръката на независимия Борд за мониториране на данни и безопасност (Data and Safety Monitoring Board, DSMB), разкриване на заслепяването и на пациентите в рамото на плацебо е предложено открито лечение със сунитиниб.

Общо 255 пациенти, приемали сунитиниб в откритата фаза на проучването, включително 99 пациенти, които първоначално са били лекувани с плацебо.

Анализът на първичните и вторичните крайни точки в откритата фаза на проучването потвърждават резултатите, получени по време на междинния анализ, както е показано в таблица 2:

Таблица 2. ГИСТ обобщение на крайните точки за ефикасност (ITT популация)

	Двойно-сляпо лечение[а]				
	Медиана (95% CI)		Коефициент на риск		Плацебо cross-over група лечение[б]
Крайна точка	Сунитиниб	Плацебо	(95% CI)	p-	

				стойност	
Първична					
TTP (седмици)					
Междинна	27,3 (16,0, 32,1)	6,4 (4,4, 10,0)	0,329 (0,233, 0,466)	<0,001	-
Крайна	26,6 (16,0, 32,1)	6,4 (4,4, 10,0)	0,339 (0,244, 0,472)	<0,001	10,4 (4,3, 22,0)
Вторична					
PFS (седмици)[в]					
Междинна	24,1 (11,1, 28,3)	6,0 (4,4, 9,9)	0,333 (0,238, 0,467)	<0,001	-
Крайна	22,9 (10,9, 28,0)	6,0 (4,4, 9,7)	0,347 (0,253, 0,475)	<0,001	-
ORR (%)[г]					
Междинна	6,8 (3,7, 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Крайна	6,6 (3,8, 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0, 17,8)
OS (седмици)[д]					
Междинна	-	-	0,491 (0,290, 0,831)	0,007	-
Крайна	72,7 (61,3, 83,0)	64,9 (45,7, 96,0)	0,876 (0,679, 1,129)	0,306	-

Съкращения: CI=доверителен интервал; ITT=подлежаща на лечение; NA=неприложимо; ORR=степен на обективен отговор; OS=обща преживяемост; PFS=прежиаяемост без прогресия; TTP=време до туморна прогресия.

[а] Резултатите от двойно-сляпата фаза на лечение са от ITT популацията и, където е било уместно, е била направена централизирана рентгенологична оценка.

[б] Резултатите за ефикасност от 99 пациенти, които са преминали от плацебо на сунитиниб след разкриване на кодовете на рандомизация. Била е направена повторно изходна оценка при преминаването и анализът за ефикасност е въз основа на оценката на изследователите.

[в] Броят на PFS при междинния анализ е актуализиран въз основа на преизчисляване на първоначалните данни.

[г] Резултатите от ORR се представят като процент на пациентите, които са били с потвърден отговор с 95% CI.

[д] Медианата не е достигната, тъй като данните все още не са събрани.

Медианата на OS при ITT популацията е била съответно 72,7 седмици и 64,9 седмици (HR: 0,876; 95% CI: 0,679, 1,129; p=0,306) при сунитиниб и при плацебо. В този анализ рамото на плацебо включва онези пациенти, рандомизирани на плацебо, които в последствие са получили лечение със сунитиниб в откритата фаза на проучването.

Нелекуван метастатичен бъбречно-клетъчен карцином

Проведено е рандомизирано, многоцентрово, международно проучване фаза 3, оценяващо ефикасността и безопасността на сунитиниб сравнено с интерферон IFN-α при пациенти с нелекуван МБКК. Седемстотин и петдесет пациенти са били рандомизирани 1:1 в терапевтичните рамена; те са получавали лечение или със сунитиниб в повтарящи се 6-седмични цикли, състоящи се от 4 седмици по 50 mg дневно перорално приложение, последвано от 2 седмици почивка (Схема 4/2), или IFN-α, приложен като подкожна инжекция от 3 милиона единици (MU) първата седмица, 6 MU втората седмица и 9 MU третата седмица и след това на 3 непоследователни дни всяка седмица.

Медианата на продължителност на лечението е била 11,1 месеца (диапазон: 0,4–46,1) за лечението със сунитиниб и 4,1 месеца (диапазон: 0,1–45,6) за лечението с IFN-α. Сериозни нежелани събития, свързани с лечението (TRSAEs), са съобщени при 23,7% от пациентите, приемащи сунитиниб, и 6,9% от пациентите, приемащи IFN-α. Процентите на прекратяване на лечението поради нежелани събития обаче са били 20% за сунитиниб и 23% за IFN-α.

Прекратяване на приема на дозата е настъпило при 202 пациенти (54%) на сунитиниб и 141 пациенти (39%) на IFN-α. Намаляване на дозата е настъпило при 194 пациенти (52%) на сунитиниб и 98 пациенти (27%) на IFN-α. Пациентите са лекувани до прогресия на

заболяването или оттегляне от проучването. Първичната крайна точка за ефикасност е била преживяемостта без прогресия (ПБП). Планиран междинен анализ показва статистически значимо предимство за сунитиниб спрямо IFN-α, в това проучване, където медианата на ПБП за групата, лекувана със сунитиниб, е била 47,3 седмици в сравнение с 22,0 седмици за групата, лекувана с IFN-α; HR е бил 0,415 (95% CI: 0,320, 0,539, p-стойност <0,001). Други крайни точки са включвали ЧОО, обща преживяемост (ОП) и безопасност. Основното образно изследване е прекратено след достигане на първичната крайна точка. В окончателния анализ ЧОО според оценката на изследователите е била 46% (95% CI: 41%, 51%) за рамото на сунитиниб и 12,0% (95% CI: 9%, 16%) за рамото на IFN-α (p<0,001).

Лечението със сунитиниб се свързва с по-продължителна преживяемост спрямо IFN-α. Средната ОП е била 114,6 седмици за рамото на сунитиниб (95% CI: 100,1, 142,9) и 94,9 седмици за рамото на IFN-α (95% CI: 77,7, 117,0) с коефициент на риска 0,821 (95% CI: 0,673, 1,001; p=0,0510 спрямо нестратифициран log-rank).

Цялостните ПБП и ОП, наблюдавани в ITT популацията, определени от основното образно лабораторно изследване, са обобщени в таблица 3.

Таблица 3. Нелекуван към момента МБКК – обобщение на крайните точки за ефикасност (ITT популация)

Обобщение на преживяемост без прогресия	**Сунитиниб (N = 375)**	**IFN-α (N = 375)**
Пациент без прогресия или смърт [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Пациент с наблюдавана прогресия или смърт [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (седмици)		
Квартил (95% CI)		
25%	22,7 (18,0, 34,0)	10,0 (7,3, 10,3)
50%	48,3 (46,4, 58,3)	22,1 (17,1, 24,0)
75%	84,3 (72,9, 95,1)	58,1 (45,6, 82,1)
Нестратифициран анализ		
Коефициент на риска (сунитиниб спрямо IFN-α)	0,5268	
95% CI за коефициент на риска	(0,4316, 0,6430)	
p-стойност[a]	<0,0001	
Обобщение на общата преживяемост		
Пациент, за когото не е известно да е починал [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Пациент, който е починал [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (седмици)		
Квартил (95% CI)		
25%	56,6 (48,7, 68,4)	41,7 (32,6, 51,6)
50%	114,6 (100,1, 142,9)	94,9 (77,7, 117,0)
75%	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Нестратифициран анализ		
Коефициент на риска (сунитиниб спрямо IFN-α)	0,8209	
95% CI за коефициент на риска	(0,6730, 1,0013)	
p-стойност[a]	0,0510	

Съкращение: CI=доверителен интервал; INF-α=интерферон-алфа; ITT=подлежаща на лечение; N=брой по пациенти;
NA=неприложимо; OS=обща преживяемост; PFS=преживяемост без прогресия.
[a] От двустранен логаритмично преобразуван рангов (log-rank) тест.

Цитокин-рефрактерен метастатичен бъбречно-клетъчен карцином

Проучване фаза 2 на сунитиниб е било проведено на пациенти, които са били рефрактерни на предшестваща цитокинова терапия с интерлевкин-2 или IFN-α. Шестдесет и три пациенти са получили начална доза 50 mg сунитиниб перорално веднъж дневно в продължение на 4 последователни седмици, последвани от 2-седмична пауза, за да се обхване пълен цикъл от 6 седмици (схема 4/2). Първичната крайна точка за ефикасност е била ЧОО, основаваща се на Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)).

В това проучване честотата на обективния отговор е била 36,5% (95% C.I.: 24,7%, 49,6%), а медианата ВТП е била 37,7 седмици (95% C.I.: 24,0, 46,4).

В потвърждение на това, открито, с единично рамо, многоцентрово проучване за оценка на ефикасността и безопасността на сунитиниб е било проведено при пациенти с МБКК, които са били рефрактерни на предшестваща цитокинова терапия. Сто и шест пациенти са получавали най-малко по една доза от 50 mg сунитиниб по схема 4/2.

Първичната крайна точка за ефикасност при това проучване е била ЧОО. Вторичните крайни точки са включвали ВТП, продължителност на отговора (ПО) и ОП.

В това проучване ЧОО е била 35,8% (95% C.I.: 26,8%, 47,5 %). Медианите на ПО и ОП все още не са били достигнати.

Панкреатични невроендокринни тумори
Поддържащо, отворено, многоцентрово проучване фаза 2 е оценило ефикасността и безопасността при самостоятелно приложение на сунитиниб 50 mg дневно по схема 4/2 при пациенти с неоперабилен ПНЕТ. При кохорта от 66 пациенти с тумори на Лангерхансовите клетки, първичната крайна точка за степен на отговор е била 17%.

При пациенти с неоперабилен ПНЕТ е проведено основно, многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 при самостоятелно приложение на сунитиниб.

Необходимо е било пациентите да имат доказана туморна прогресия в рамките на изминалите 12 месеца, въз основа на Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST) и са били рандомизирани (1:1) да приемат или 37,5 mg сунитиниб веднъж дневно без почивка (N = 86), или плацебо (N = 85).

Основната цел е била да се сравни ПБП при пациенти, приемащи сунитиниб, спрямо пациенти, приемащи плацебо. Другите крайни точки са включвали ОП, ЧОО, докладваните от пациенти данни (ДПД) и безопасност.

Демографските показатели са били сравними между групите на сунитиниб и плацебо. В допълнение 49% от пациентите на сунитиниб са имали нефункционални тумори в сравнение с 52% от пациентите, приемащи плацебо, а 92% от пациентите и в двете рамена са имали чернодробни метастази.

Приложението на соматостатинови аналози е било разрешено по време на проучването.

Общо 66% от пациентите на сунитиниб са приемали предшестваща системна терапия в сравнение със 72% от пациентите на плацебо. В допълнение 24% от пациентите на сунитиниб са приемали соматостатинови аналози в сравнение с 22% от пациентите на плацебо.

Наблюдавано е клинично-значимо предимство при оценяването от изследователя на ПБП за сунитиниб в сравнение с плацебо. Медианата на преживяемостта в рамото на сунитиниб е била 11,4 месеца в сравнение с 5,5 месеца за рамото на плацебо [коефициент на риска (HR)=0,418 (95% CI 0,263, 0,662), p-стойност=0,0001]; подобни резултати са били наблюдавани, когато оценките на туморния отговор, получени въз основа на прилагането на RECIST към

измерванията на тумора от изследователите, са били използвани за определяне на прогресията на заболяването, както е показано в таблица 4. Оценка на HR в полза на сунитиниб е наблюдавана при всички подгрупи с оценявани характеристики на изходно ниво, включително и анализ на броя на курсовете предшестващо системно лечение. Общо 29 пациенти от рамото на сунитиниб и 24 от рамото на плацебо не са били подложени на предшестваща системна терапия; при тези пациенти HR за ПБП е бил 0,365 (95% CI 0,156, 0,857), p=0,0156. Подобно на това, при 57 пациенти в рамото на сунитиниб (включително 28 с 1 цикъл на предшестваща системна терапия и 29 с 2 или повече цикъла на системна терапия) и 61 пациенти в рамото на плацебо (включително 25 с 1 цикъл на предшестваща системна терапия и 36 с 2 или повече цикъла на системна терапия), HR за ПБП е бил 0,456 (95% CI 0,264, 0,787), p=0,0036.

Проведен е анализ на чувствителността на ПБП, като данните за прогресията се базират на измерванията на тумора, докладвани от изследователите и където всички пациенти, отпаднали по причини, различни от прекратяване на проучването, са разглеждани като ПБП събития. Този анализ представя консервативна оценка на терапевтичния ефект на сунитиниб и подкрепя първичния анализ, показващ HR 0,507 (95% CI: 0,350, 0,733) p=0,000193. Главното проучване при панкреатични невроендокринни тумори е било прекратено предварително по препоръка на независим Комитет по лекарствен мониторинг, а първичната крайна точка е била базирана на оценката на изследователя, като и двата факта може да са оказали влияние на оценката на терапевтичния ефект.

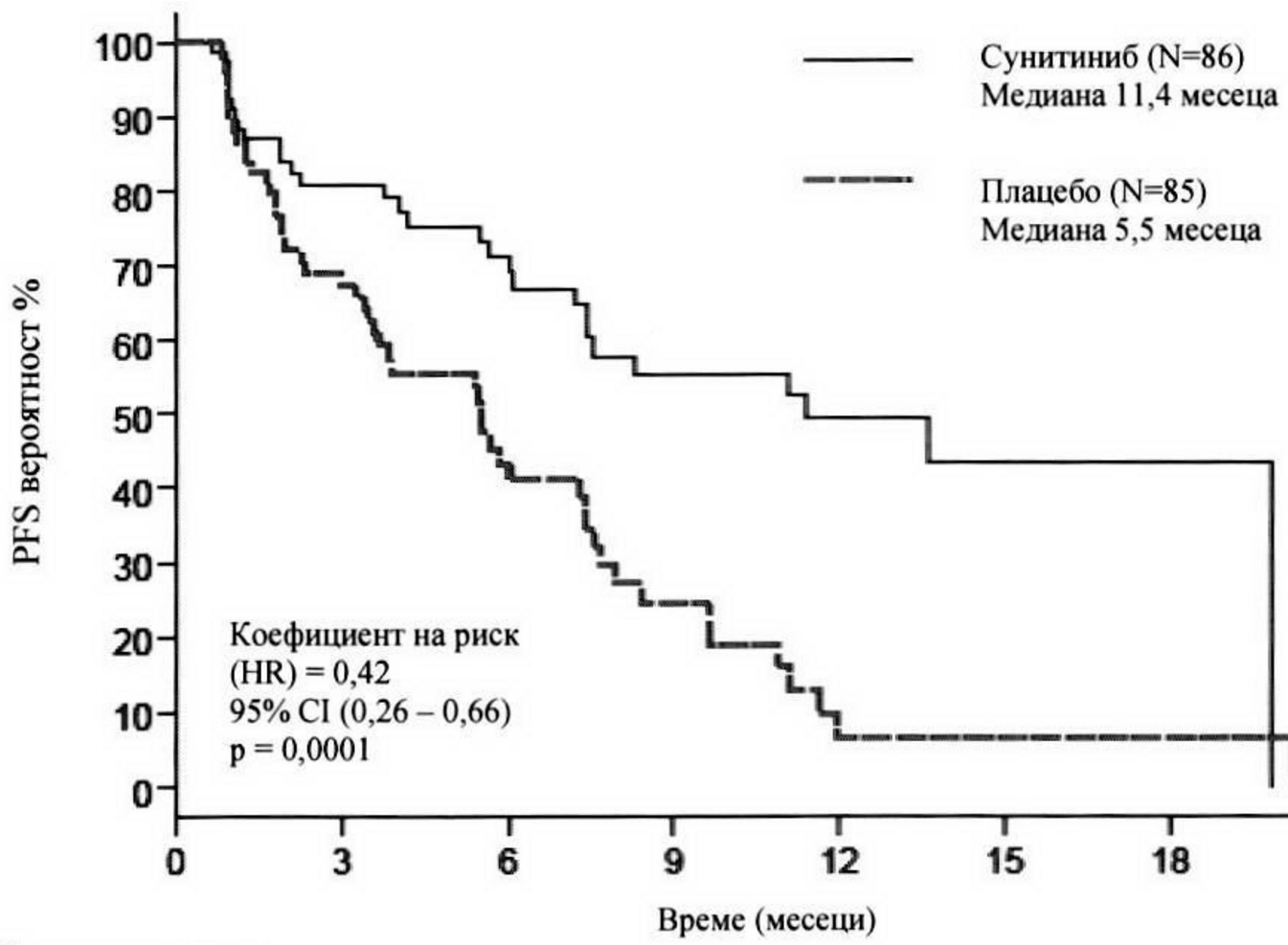
За да се изключи пристрастност при оценката на изследователя за ПБП, е проведен заслепен независим централизиран преглед (ЗНЦП) на резултатите, който е подкрепил оценката на изследователя, както е показано в таблица 4.

Таблица 4 - ПНЕТ резултати за ефикасност от фаза 3 проучване

Параметър з ефикасност	Сунитиниб (N = 86)	Плацебо (N = 85)	Коефициент на риск (95% CI)	p-стойност
Преживяемост без прогресия [медиана, месеци (95% CI)] по оценка на изследователя	11,4 (7,4, 19,8)	5,5 (3,6, 7,4)	0,418 (0,263, 0,662)	0,0001[a]
Преживяемост без прогресия [медиана, месеци (95% CI)] чрез оценка на туморния отговор, въз основа на прилагането на RECIST към туморните оценки на изследователя	12,6 (7,4, 16,9)	5,4 (3,5, 6,0)	0,401 (0,252, 0,640)	0,000066[a]
Преживяемост без прогресия [медиана, месеци (95% CI)] чрез оценка на туморния отговор, въз основа на прилагането на RECIST към туморните оценки на изследователя	12,6 (11,1, 20,6)	5,8 (3,8, 7,2)	0,315 (0,181, 0,546)	0,000015[a]
Преживяемост без прогресия [медиана, месеци (95% CI)] чрез сляп независим централизиран преглед на туморните оценки	38,6 (25,6, 56,4)	29,1 (16,4, 36,8)	0,730 (0,504, 1,057)	0,0940[a]
Обща преживяемост (ОП) [период на проследяване 5 години] [медиана, месеци (95% CI)]	9,3 (3,2, 15,4)	0	NA	0,0066[6]

Съкращения: CI=доверителен интервал; N=брой пациенти; NA=неприложимо; pNET=панкреатични невроендокринни тумори; RECIST=критерии за оценка на отговора при солидни тумори.
[a] 2-странен нестратифициран логаритмично преобразуван рангов тест
[6] Точен тест на Fisher

Фигура 1. Крива на Kaplan-Meier за ПБП при ПНЕТ проучване фаза 3



Брой пациенти в риск							
Сунитиниб	86	52	34	20	15	4	2
Плацебо	85	42	20	9	2	2	2

Съкращения: CI=доверителен интервал; N=брой пациенти; PFS=преживяемост без прогресия; pNET=панкреатични невроендокринни тумори.

Данните за обща преживяемост (ОП) не са били пълни към времето на приключване на проучването [20,6 месеца (95% CI: 20,6, NR) за рамото на сунитиниб, в сравнение с NR (95% CI: 15,5; NR) за рамото на плацебо, HR: 0,409 (95% CI: 0,187; 0,894), p-стойност=0,0204]. Имало е 9 случая на смърт при рамото на сунитиниб и 21 случая при рамото на плацебо.

При прогресия на заболяването пациентите са били разслепени и на пациентите от плацебо групата е предоставен достъп до открит сунитиниб в отделно разширено проучване. Поради ранното приключване на проучването, останалите пациенти са били разслепени и им е бил предложен достъп до сунитиниб в открито разширено проучване. Общо 59 от 85 пациенти (69,4%) от рамото на плацебо са преминали на открит сунитиниб след прогресия на заболяването, или разслепяване при приключване на проучването. ОП, наблюдавана след 5-годишно проследяване в рамките на разширеното проучване, е показала HR 0,730 (95% CI: 0,504; 1,057).

Резултатите от въпросника за качеството на живот на Европейската организация за изследване и лечение на рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQC-30)) са показали, че общото глобално, свързано със здравето качество на живот и 5 функционални области (физическа, ролева, когнитивна, емоционална и социална) са поддържани при пациентите на лечение със сунитиниб в сравнение с плацебо, с ограничени симптоматични нежелани ефекти.

Проведено е многонационално, многоцентрово, открито проучване с едно рамо, фаза 4 за оценка на ефикасността и безопасността на сунитиниб при пациенти с прогресиращи, напреднали/метастатични, добре диференцирани, неоперабилни ПНЕТ.

Сто и шест пациенти (61 пациенти в кохортата с нелекувани до момента пациенти и 45 пациенти в кохортата с последваща линия на лечение) получават лечение със сунитиниб перорално 37,5 mg веднъж дневно съгласно продължителна схема с ежедневно прилагане (ПСЕП).

Оценената от изследователя медиана на ПБП е 13,2 месеца, както в общата популация (95% CI: 10,9; 16,7), така и в кохортата с нелекувани до момента пациенти (95% CI: 7,4; 16,8).

Педиатрична популация
Опитът от употребата на сунитиниб при педиатрични пациенти е ограничен (вж. точка 4.2).

Проведено е проучване фаза 1 с увеличаване на дозата перорален сунитиниб при 35 пациенти, включващо 30 педиатрични пациенти (на възраст от 3 години до 17 години) и 5 млади възрастни пациенти (на възраст от 18 години до 21 години) с рефрактерни солидни тумори, като по-голямата част от пациентите са с основна диагноза мозъчен тумор. Наблюдавана е дозолимитираща кардиотоксичност в първата част на проучването, което след това е променено, за да се изключат пациентите с предходна експозиция на потенциално кардиотоксични лечения (включително антрациклини) или облъчване на сърцето. Във втората част на проучването, включваща пациенти с предходно противораково лечение, но без рискови фактори за кардиотоксичност, сунитиниб като цяло се понася добре и е клинично контролируем при доза 15 mg/m2 на ден (МПД) по схема 4/2. При никой от участниците не се постига пълен или частичен отговор. Стабилно заболяване се наблюдава при 6 пациенти (17%). Един пациент с ГИСТ е включен при ниво на дозата 15 mg/m2 без доказателства за полза. Наблюдаваните нежелани лекарствени реакции като цяло са сходни с реакциите, наблюдавани при възрастни пациенти (вж. точка 4.8).

Проведено е фаза 2 открито проучване при 29 пациенти, включващо 27 педиатрични пациенти (на възраст от 3 години до 16 години) и 2 млади възрастни пациенти (на възраст от 18 години до 19 години) с ВСГ или епендимом. Проучването е спряно към момента на планирания междинен анализ поради липса на контрол на заболяването. Медианата на ПБП е 2,3 месеца в групата с ВСГ и 2,7 месеца в групата с епендимом. Медианата на цялостната ОП е 5,1 месеца в групата с ВСГ и 12,3 месеца в групата с епендимом. Най-честите (≥10%) съобщени нежелани събития, свързани с лечението, комбинирано при пациентите в двете групи са намален брой на неутрофилите (6 пациенти [20,7%] и вътречерепен кръвоизлив (3 пациенти [10,3%]) (вж. точка 4.8).

Доказателства от проучване фаза 1/2 на перорален сунитиниб, проведено при 6 педиатрични пациенти с ГИСТ на възраст от 13 години до 16 години, които получават сунитиниб по схема 4/2 в дози, вариращи между 15 mg/m2 дневно и 30 mg/m2 дневно, както и наличните публикувани данни (20 педиатрични или млади възрастни пациенти с ГИСТ), показват, че лечението със сунитиниб води до стабилизиране на заболяването при 18 от 26 (69,2%) пациенти след неуспешно лечение или непоносимост към иматиниб (16 пациенти със стабилно заболяване от 21) или de novo/след операция (2 пациенти със стабилно заболяване от 5). При проучването фаза 1/2, стабилно заболяване и прогресия на заболяването са наблюдавани при 3 от 6 пациенти за всяко от двете (съответно 1 пациент е получил неоадювантно и 1 пациент е получил адювантно лечение с иматиниб). В същото проучване, 4 от 6 пациенти (66,7%) получават нежелани събития, свързани с лечението степен 3-4 (степен 3 хипофосфатемия, неутропения и тромбоцитопения при 1 пациент от всяко събитие и неутропения от степен 4 при 1 пациент). В допълнение, в публикациите се съобщава за следните нежелани лекарствени реакции от степен 3, проявени при 5 пациенти: умора (2), гастроинтестинални нежелани лекарствени реакции (включително диария) (2), хематологични нежелани лекарствени реакции (включително анемия) (2), холецистит (1), хипертиреоидизъм (1) и мукозит (1).

Извършен е популационен ФК и ФК/ФД анализ с цел да се екстраполират ФК и основните крайни точки за безопасност и ефикасност на сунитиниб при педиатрични пациенти с ГИСТ (на възраст: 6-17 години). Този анализ се основава на данните, събрани при възрастни пациенти с ГИСТ или солидни тумори, както и при педиатрични пациенти със солидни тумори. Въз основа на анализите на моделиране, по-младата възраст и по-малкият размер на тялото не изглежда да повлияват отрицателно отговорите към плазмената експозиция на сунитиниб по отношение на безопасността и ефикасността. Съотношението полза/риск на сунитиниб не изглежда да се

повлиява отрицателно от по-младата възраст или по-малкия размер на тялото и се определя главно от плазмената му експозиция.

Европейската Агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с референтния продукт, съдържащ сунитиниб във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на бъбречен карцином и карцином на бъбречното легенче (с изключение на нефробластом, нефробластоматоза, светлоклетъчен сарком, мезобластен нефром, медуларен бъбречен карцином и рабдоиден тумор на бъбреците) (вж. точка 4.2).

Европейската Агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с референтния продукт, съдържащ сунитиниб във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на гастроентеропанкреатични невроендокринни тумори (с изключение на невробластом, невроганглиобластом, феохромоцитом) (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на сунитиниб е оценена при 135 здрави доброволци и 266 пациенти със солидни тумори. Фармакокинетиката е била сходна при всички изследвани популации пациенти със солидни тумори и при здрави доброволци.

В диапазона на дози от 25 до 100 mg, площта под кривата "плазмена концентрация - време" (AUC) и C_{max} се повишават пропорционално на дозата. При многократно дневно приложение сунитиниб кумулира 3 до 4 пъти, а основният му активен метаболит кумулира 7 до 10 пъти. Стационарните концентрации на сунитиниб и неговия първичен активен метаболит се достигат в рамките на 10 до 14 дни. До Ден 14 общите плазмени концентрации на сунитиниб и активния му метаболит са 62,9-101 ng/ml, те са таргетни концентрации, за които предклиничните данни предполагат, че инхибират фосфорилирането на рецептора *in vitro* и водят до туморна стаза/намаляване на растежа *in vivo*. Основният активен метаболит обхваща 23% до 37% от общата експозиция. При многократно дневно приложение или многократни цикли при проучваните схеми на приложение не са били наблюдавани значими промени във ФК на сунитиниб или на неговия основен активен метаболит.

<u>Абсорбция</u>
След перорално приложение на сунитиниб, C_{max} обикновено са наблюдавани от 6 до 12 часа време до максимална концентрация (t_{max}) след приложение.

Храната няма ефект върху бионаличността на сунитиниб.

<u>Разпределение</u>
Свързването на сунитиниб и неговия основен активен метаболит с човешкия плазмен протеин в изследвания *in vitro* е било съответно 95% и 90%, без забележима зависимост от концентрацията. Привидният обем на разпределение (Vd) за сунитиниб е бил голям - 2230 L, показвайки разпределение в тъканите.

<u>Метаболитни взаимодействия</u>
Изчислените *in vitro* стойности на Ki за всички изпитани изоформи на цитохорм P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 and CYP4A9/11) показват, че е малко вероятно сунитиниб и основният му активен метаболит да индуцират метаболизма на други активни вещества, които се метаболизират от тези ензими, до някаква клинично-значима степен.

<u>Биотрансформация</u>
Сунитиниб се метаболизира главно от CYP3A4, изоформа от групата на CYP, който продуцира неговия основен активен метаболит, дезетил сунитиниб, който след това се метаболизира от същия изоензим.

Едновременно приложение на сунитиниб с мощни индуктори на CYP3A4 или инхибитори трябва да се избягва, тъй като плазмените концентрации на сунитиниб могат да се променят (вж. точки 4.4 и 4.5).

Елиминиране

Екскрецията е основно чрез изпражненията (61%), а елиминирането на непроменено активно вещество и метаболитите му чрез бъбреците съставлява 16% от приложената доза. Сунитиниб и неговият основен активен метаболит са били основните съединения, идентифицирани в плазма, урина и изпражнения, представляващи съответно 91,5%, 86,4% и 73,8% от радиоактивното вещество в събраните проби. Второстепенни метаболити са били идентифицирани в урина и изпражнения, но обикновено не са били откривани в плазма. Тоталният перорален клирънс (CL/F) е бил 34-62 l/h. След перорално приложение при здрави доброволци, елиминационните полуживоти на сунитиниб и неговия основен активен дезетил-метаболит са съответно около 40-60 часа и 80-100 часа.

Едновременно приложение с лекарствени продукти, които са инхибитори на BCRP

In vitro, сунитиниб представлява субстрат на ефлуксния транспортер на BCRP. В проучване A6181038, едновременното му приложение с гефитиниб, инхибитор на BCRP, не оказва клинично значим ефект върху C_{max} и AUC на сунитиниб или общите лекарствени концентрации (сунитиниб + метаболит) (вж. точка 4.5). Това проучване е многоцентрово отворено проучване фаза 1/2, изследващо безопасността/поносимостта, максималната поносима доза и антитуморната активност на сунитиниб в комбинация с гефитиниб при пациенти с метастатичен бъбречно-клетъчен карцином (МБКК). Като вторична цел е оценявана фармакокинетиката на гефитиниб (250 mg дневно) и сунитиниб (37,5 mg [Кохорта 1, n=4] или 50 mg [Кохорта 2, n=7] дневно при схема с 4-седмичен прием и 2-седмична пауза) при едновременно приложение. Промените във ФК параметри на сунитиниб не са клинично значими и не са показали взаимодействия с други лекарства. Като се вземе предвид относително малкият брой пациенти (т.е. N=7+4) и умерената до висока интериндивидуална вариабилност на фармакокинетичните параметри между пациентите, находките за ФК лекарствено взаимодействие в това проучване трябва да се тълкуват особено предпазливо.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Сунитиниб и основният му метаболит се метаболизират главно от черния дроб. Системните експозиции след единична доза сунитиниб са били сходни при лица с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A и B) в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. Сунитиниб не е бил проучван при лица с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).

Проучванията при пациенти с рак са изключвали пациенти с ALT или AST >2,5 x ULN (Горна Граница на Нормата) или > 5,0 x ULN, ако се дължи на чернодробни метастази.

Бъбречно увреждане

Популационен ФК анализ е показал, че привидният клирънс на сунитиниб (CL/F) не е бил повлиян от креатининовия клирънс (CLcr) в оценявания диапазон (42-347 ml/min). Системната експозиция след еднократна доза сунитиниб е била сходна при индивиди с тежко бъбречно увреждане ((CLcr) <30 ml/min) и такива с нормална бъбречна функция ((CLcr) >80 ml/min). Въпреки че сунитиниб и неговия първичен метаболит не са елиминирани чрез хемодиализа, при индивиди с ТБН, общата системна експозиция е била понижена с 47% при сунитиниб и 31% при неговия първичен метаболит, в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция.

Тегло, функционално състояние

Популационни ФК анализи на демографски данни показват, че не са необходими първоначални корекции на дозата според телесното тегло и функционалното състояние по скàлата Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Пол
Наличните данни показват, че жените могат да имат около 30% по-нисък привиден клирънс (CL/F) на сунитиниб, в сравнение с мъжете: тази разлика, обаче, не налага първоначални корекции на дозата.

Педиатрична популация
Опитът от употребата на сунитиниб при педиатрични пациенти е ограничен (вж. точка 4.2). Популационните ФК анализи на сборен набор от данни при възрастни пациенти с ГИСТ и солидни тумори, както и при педиатрични пациенти със солидни тумори са завършени. Извършени са анализи на стъпково ковариатно моделиране за оценка на ефекта на възрастта и размера на тялото (общо телесно тегло или телесна повърхност), както и на други ковариати на важни ФК параметри за сунитиниб и неговия активен метаболит. От изследваните ковариати, свързани с възрастта и размера на тялото, възрастта е значима ковариата на привидния клирънс на сунитиниб (колкото по-малка е възрастта на педиатричния пациент, толкова по-нисък е привидният клирънс). Подобно на това, телесната повърхност е значима ковариата на привидния клирънс на активния метаболит (колкото по-малка е телесната повърхност, толкова по-нисък е привидният клирънс).

Освен това въз основа на интегриран ФК анализ на сборни данни от 3 педиатрични проучвания (2 педиатрични проучвания при солидни тумори и 1 педиатрично проучване при ГИСТ; възрасти: от 6 години до 11 години и от 12 години до 17 години), изходната телесна повърхност (ИТП) е значима ковариата на привидния клирънс на сунитиниб и неговия активен метаболит. Въз основа на този анализ доза приблизително 20 mg/m2 дневно при педиатрични пациенти с диапазон на ИТП между 1,10 и 1,87 m2 се очаква да достави експозиции на сунитиниб и неговия активен метаболит (между 75 и 125% от AUC), сравними с тези при възрастни с ГИСТ, на които е прилаган сунитиниб 50 mg дневно по схема 4/2 (AUC 1233 ng.hr/ml). При педиатрични проучвания, началната доза сунитиниб е 15 mg/m2 (въз основа на МПД, идентифицирана при проучване фаза I с увеличаване на дозата, вж. т. 5.1), която при педиатрични пациенти с ГИСТ е повишена до 22,5 mg/m^2 и впоследствие до 30 mg/m^2 (не се превишава общата доза 50 mg/ден) въз основа на индивидуалната поносимост/безопасност при пациентите. Освен това, според публикувани литературни данни при педиатрични пациенти с ГИСТ, изчислената начална доза е в границите между 16,6 mg/m^2 до 36 mg/m^2, повишена до дози дори до 40,4 mg/m^2 (без да се превишава общата доза 50 mg/ден).

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания върху плъхове и маймуни на токсичността при многократно прилагане с продължителност до 9 месеца, основните ефекти върху прицелните органи са били установени в стомашно-чревния тракт (повръщане и диария при маймуни), надбъбречна жлеза (кортикална конгестия и/или кръвоизлив при плъхове и маймуни с некроза, последвана от фиброза при плъхове), кръвотворна и лимфо-образуваща система (костно-мозъчна хипоцелуларност; деплеция на лимфоиди от тимус, слезка и лимфни възли), екзокринен панкреас (дегранулация на ацинарните клетки с некроза на единични клетки), слюнчена жлеза (ацинарна хипертрофия), костно-ставни (удебеляване на растежните плочки), матка (атрофия) и яйчници (намалено развитие на фоликулите). Всички прояви са настъпили при клинично значими плазмени нива на експозиция на сунитиниб. Допълнителни ефекти, наблюдавани в други проучвания, са включвали удължаване на QTc интервала, намаляване на лявокамерната фракция на изтласкване, атрофия на тубулите на тестисите, увеличаване на мезангиалните клетки в бъбреците, кръвоизлив в стомашно-чревния тракт и мукозата на устата и хипертрофия на клетките на предния дял на хипофизата. Смята се, че промените в матката (ендометриална атрофия) и растежните плочки на костите (удебеляване на физата или хрущялна дисплазия) са свързани с фармакологичното действие на сунитиниб. Повечето от тези явления са били обратими след 2 до 6 седмици без лечение.

<u>Генотоксичност</u>
Генотоксичният потенциал на сунитиниб е бил изследван *in vitro* и *in vivo*. Сунитиниб не е бил мутагенен при бактерии, при използването на метаболитно активиране от черен дроб на плъх.

Сунитиниб не е предизвикал структурни хромозомни нарушения *in vitro* в лимфоцитни клетки от човешка периферна кръв. В лимфоцити от човешка периферна кръв *in vitro* са наблюдавани полиплоиди (бройни хромозомни аберации) както в присъствието, така и в отсъствието на метаболитно активиране. Сунитиниб не е бил кластогенен в костен мозък от плъх *in vivo*. Генотоксичният потенциал на основния активен метаболит не е бил изпитван.

Канцерогенност
При едномесечно проучване с гастрална сонда, за установяване на дозов диапазон (0, 10, 25, 75 или 200 mg/kg/дневно), с продължителна схема с ежедневно прилагане (ПСЕП), при rasH2 трансгенни мишки, са наблюдавани карцином и хиперплазия на Брунеровите жлези на дванадесетопръстника, при най-високата изпитвана доза (200 mg/kg/ден).

При 6-месечно проучване с гастрална сонда за карциногенност (0, 8, 25, 75 [понижени до 50] mg/kg/дневно) с дневно дозиране, проведено при rasH2 трансгенни мишки. Гастродуоденални карциноми, повишена честота на съпътстващи хемангиосаркоми и/или хиперплазия на стомашната лигавица са наблюдавани при дози ≥25 mg/kg дневно, с продължителност 1 или 6 месеца (≥7,3 пъти AUC при пациенти, приемали препоръчителната дневна доза [ПДД]).

При 2-годишно проучване за карциногенност при плъхове (0; 0,33; 1 или 3 mg/kg/дневно), приложението на сунитиниб в цикли от по 28 дни, последвани от 7-дневни периоди без лечение, е довело до повишена честотата на феохромоцитоми и хиперплазия на надбъбречната медула при мъжки плъхове, получавали по 3 mg/kg/дневно, след > 1година приложение (≥ 7,8 пъти AUC при пациенти, на които е прилагана ПДД). Карцином на Брунеровите жлези се появява в дванадесетопръстника при ≥ 1 mg/kg/дневно при женски и при 3 mg/kg/дневно при мъжки животни, а хиперплазия на мукозни клетки е доказана в жлезистия стомах при 3 mg/kg/дневно при мъжки животни, като се появяват при ≥ 0,9; 7,8 и съответно 7,8 пъти AUC при пациенти, при които е прилагана ПДД. Практическото значение за хората, на неопластичните находки, наблюдавани при проучвания за карциногенност при мишки (трансгенни rasH2) и плъхове, е неясна.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитие
В изследвания на репродуктивната токсичност не са наблюдавани ефекти върху мъжкия или женския фертилитет. При проведени върху плъхове и маймуни проучвания на токсичността при многократно приложение, са наблюдавани ефекти върху женския фертилитет под формата на фоликуларна атрезия, дегенерация на жълтото тяло, ендометриални промени в матката и намалено тегло на матката и яйчниците при клинично значими нива на системна експозиция. Ефекти върху мъжкия фертилитет са наблюдавани под формата на тубуларна атрофия в тестисите, намаление на сперматозоидите в епидидимиса и колоидна деплеция в простатата и семенните мехурчета при плазмени нива на експозиция 25 пъти по-високи от системната експозиция при хора.

При плъхове ембрио-феталната смъртност е била проявена като сигнификантно намаление в броя на живите фетуси, увеличен брой на резорбции, увеличена постимплантационна загуба и пълна загуба на потомството при 8 от 28 бременни женски животни при плазмени нива на експозиция 5,5 пъти по-високи от системната експозиция при хора. При зайци намалението в теглата на бременните матки и в броя на живите фетуси се е дължал на увеличения брой на резорбции, увеличената постимплантационна загуба и пълната загуба на потомството в 4 от 6 бременни женски животни при плазмени нива на експозиция 3 пъти по-големи от системната експозиция при хора. Третиране на плъхове със сунитиниб по време на органогенезата доведе до тератогенни ефекти при ≥5 mg/kg/ден, състоящи се от увеличена поява на скелетни малформации на плода, характеризирани главно като забавено вкостеняване на гръдните/лумбалните прешлени и проявили се при плазмени нива на експозиция 5,5 пъти по-високи от системната експозиция при хора. При зайци тератогенните ефекти са се състояли от увеличена поява на цепка на устната при плазмени нива на експозиция приблизително равни на тези, наблюдавани в клиниката, а така също на цепка на устната и цепка на небцето при плазмени нива на експозиция 2,7 пъти по-високи от системната експозиция при хора.

Сунитиниб (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/дневно) е оценен при проучване върху пре- и постнаталното развитие при бременни плъхове. Наддаването на тегло при майката е било намалено по време на бременността и лактацията при ≥1 mg/kg/дневно, но не е наблюдавана репродуктивна токсичност до 3 mg/kg/дневно (очаквана експозиция ≥2,3 пъти AUC при пациенти, на които е прилагана ППД). Намалено тегло при поколението е наблюдавано преди и след отбиването при 3 mg/kg/дневно. Не е наблюдавана токсичност върху развитието при 1 mg/kg/дневно (приблизителна експозиция ≥0,9 пъти AUC при пациенти, на които е прилагана ПДД.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо
Целулоза, микрокристална (E460)
Манитол (E421)
Кроскармелоза натрий
Повидон (E1201)
Магнезиев стеарат (E470b)

Сунитиниб Сандоз 12,5 mg твърди капсули
Капсулна обвивка
Червен железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Печатно мастило, бяло
Шеллак
Титанов диоксид (E171)
Пропиленгликол (E1520)

Сунитиниб Сандоз 25 mg твърди капсули
Капсулна обвивка
Черен железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Печатно мастило, бяло
Шеллак
Титанов диоксид (E171)
Пропиленгликол (E1520)

Сунитиниб Сандоз 50 mg твърди капсули
Капсулна обвивка
Черен железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Печатно мастило, бяло
Шеллак
Титанов диоксид (E171)
Пропиленгликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена кутия с блистери от алуминий-OPA/Alu/PVC, съдържащи 28, 30, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100, 110, 120 твърди капсули.
Картонена кутия с перфорирани еднодозови блистери от алуминий-OPA/Alu/PVC, съдържащи 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 84 x 1 твърди капсули.
Картонена кутия с бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова (PP) капачка, защитена от отваряне от деца (винтова капачка), съдържаща 30 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт и отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57, 1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Сунитиниб Сандоз 12,5 mg Рег.No: 20190093
Сунитиниб Сандоз 25 mg Рег.No: 20190094
Сунитиниб Сандоз 50 mg Рег.No: 20190095

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19/04/2019
Дата на последно подновяване: 08/04/2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2024