

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сунитиниб Тева 12,5 mg твърди капсули.
Sunitinib Teva 12.5 mg hard capsules

Сунитиниб Тева 25 mg твърди капсули
Sunitinib Teva 25 mg hard capsules

Сунитиниб Тева 50 mg твърди капсули
Sunitinib Teva 50 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20180082/83/84
Разрешение №	30-07-2024
БС/МА/МР -	66154-56
Добавление №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

12,5 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 12,5 mg сунитиниб (*sunitinib*).

25 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 25 mg сунитиниб (*sunitinib*).

50 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 50 mg сунитиниб (*sunitinib*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Сунитиниб Тева 12,5 mg твърди капсули

Твърди желатинови капсули с оранжевочервено непрозрачно капаче и оранжевочервено непрозрачно тяло, с надпис "12,5" отпечатан с черно мастило върху капачето. Всяка капсула е с размер 4 (с обща дължина приблизително 14,2 mm) и съдържа оранжев гранулиран прах.

Сунитиниб Тева 25 mg твърди капсули

Твърди желатинови капсули със светлооранжево непрозрачно капаче и оранжевочервено непрозрачно тяло, с надпис "25" отпечатан с черно мастило върху капачето. Всяка капсула е с размер 3 (с обща дължина приблизително 15,8 mm) и съдържа оранжев гранулиран прах.

Сунитиниб Тева 50 mg твърди капсули

Твърди желатинови капсули с непрозрачно светлооранжево капаче и непрозрачно светлооранжево тяло с надпис "50" с черно мастило върху капачето. Всяка капсула е с размер 2 (с обща дължина приблизително 17,6 mm) и съдържа оранжев гранулиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ)

Сунитиниб Тева 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 бъбречноклетъчен карцином (МБКК)

Сунитиниб Тева е показан за лечението на напреднал/метастатичен бъбречноклетъчен карцином (МБКК) при възрастни.

Панкреатични невроендокринни тумори (ПНЕТ)

Сунитиниб Тева е показан за лечението на неоперабилни или метастатични, добре диференцирани панкреатични невроендокринни тумори (ПНЕТ) с прогресия на заболяването при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията 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 Тева 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 Тева е 37,5 mg, приемана перорално веднъж дневно без период на почивка в схемата.

Адаптиране на дозата

Безопасност и поносимост

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

При ПНЕТ въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост може да бъде приложено модифициране на дозата на стъпки от 12,5 mg. 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 дозата на сунитиниб да се повиши със стъпки от 12,5 mg (до 87,5 mg на ден при ГИСТ и МБКК или 62,5 mg на ден при ПНЕТ) при внимателно наблюдение на поносимостта.

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

Трябва да се има предвид изборът на алтернативен 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. Наличните понастоящем данни 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, които са 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 (Child-Pugh Клас А и В). Сунитиниб не е проучван при лица с тежко (Child-Pugh Клас С) чернодробно увреждане, поради което приложението му при пациенти с тежко чернодробно увреждане не може да бъде препоръчано (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

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

Начин на приложение

Сунитиниб Тева е предназначен за перорално приложение. Той може да се приема със или без храна.

Ако се пропусне доза, на пациента не трябва да се дава допълнителна доза. 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 на 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 по време на лечение със сунитиниб може да се наблюдава депигментация на косата или кожата. Другите възможни дерматологични ефекти могат да бъдат: сухота, задебеляване или напукване на кожата, мехури или обрив 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 гангренозума, 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 фатални. При наличие на признаци или симптоми на синдром на Stevens-Johnson, 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 Stevens-Johnson или ТЕН се потвърди, лечението не трябва да се възобновява. При някои случаи, в които се е подозирала ЕМ пациентите са понесли добре възобновяването на терапията със сунитиниб с по-ниска доза след отзвучаване на реакцията; някои от тези пациенти също са приемали съпътстващо лечение с кортикостероиди или антихистамини (вж. точка 4.8).

Кръвоизлив и кървене на тумори

Хеморагичните събития, някои от които с летален изход, докладвани при клинични проучвания със сунитиниб и по време на постмаркетинговото проследяване, включват кървене от стомашно-чревния, респираторния тракт, пикочните пътища и мозъчни 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 много рядко фатални.

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

Кръвоизлив от тумора може да настъпи внезапно и в случай на белодробен тумор могат да се проявят като тежка и животозастрашаваща хемоптиза или белодробен кръвоизлив. При пациенти, лекувани със сунитиниб за МБКК, ГИСТ и белодробен карцином, са наблюдавани случаи на белодробно кървене, някои от които с фатален изход по време на клиничните проучвания и през постмаркетинговия опит. Сунитиниб Тева не е одобрен за приложение при пациенти с рак на белите дробове.

Пациенти, получаващи съпътстващо лечение с антикоагуланти (напр. варфарин, аценокумарол), могат да се проследяват периодично чрез пълна кръвна картина (тромбоцити), фактори на кръвосъсирването (PT/INR) и физикален преглед.

Стомашно-чревни нарушения

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

Поддържащата грижа при стомашно-чревните нежелани реакции, при които се налага 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 фатални стомашно-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 бъдат скринирани 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 се възобнови веднага щом хипертонията се овладее по подходящ начин (вж. точка 4.8).

Хематологични нарушения

Намален абсолютен брой на неутрофилите и намален брой на тромбоцитите са съобщени като свързани с употребата на сунитиниб (вж. точка 4.8). Горните събития не са били кумулативни, обикновено са били обратими и по принцип не са довели до прекратяване на лечението. Нито



едно от тези събития в проучванията фаза 3 не е било фатално, но редки фатални хематологични събития, включително хеморагия, свързана с тромбоцитопения и неутропенични инфекции, са били докладвани при постмаркетингово 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).

Сърдечни нарушения

Сърдечносъдовите събития, включително сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, намалена левокамерна фракция на изтласкване под долната граница на нормата, миокардит, миокардна исхемия и миокарден инфаркт, някои от които фатални са съобщавани при пациенти, лекувани със сунитиниб. Тези данни показват, че сунитиниб повишава риска от кардиомиопатия. При лекуваните пациенти не са установени специфични допълнителни рискови фактори за индуцирана от сунитиниб кардиомиопатия, отделно от лекарствения специфичен ефект. Сунитиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, при които съществува риск или имат анамнеза за такива събития (вж. точка 4.8).

Пациенти, които 12 месеца преди приложението на сунитиниб са получили събития от страна на сърцето като миокарден инфаркт (включително тежка/нестабилна ангина пекторис), коронарен/периферен артериален байпас графт, симптоматична застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), мозъчно-съдов инцидент или преходен исхемичен пристъп или белодробна емболия са изключени от всички клинични проучвания със сунитиниб. Не е известно дали при пациентите с тези съпътстващи заболявания може да съществува повишен риск от развитие на зависима от сунитиниб левокамерна дисфункция.

На лекарите се препоръчва 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 за исхемична болест на сърцето. Оценка на ЛКФИ в началото на лечението и периодично след това трябва да се имат предвид, докато пациентът провежда лечение със сунитиниб. 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 прекратяване на лечението със сунитиниб. Приемът на сунитиниб трябва да се прекъсне временно и/или дозата да се понижи при пациенти без клинични данни за ЗСН, но с фракция на изтласкване $<50\%$ и $>20\%$ под изходното ниво.

Удължаване на QT интервала

При пациенти с експозиция на сунитиниб са наблюдавани удължаване на QT интервала и *Torsade de pointes*. Удължаването 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 антиаритмици 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).

Случаи на венозна тромбоемболия

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 (АТС), понякога фатални. Най-честите събития включват мозъчносъдов инцидент, преходна исхемична атака и мозъчен инсулт. Рисковите фактори, свързани с АТС, в допълнение към подлежащо злокачествено заболяване и възраст ≥ 65 години са хипертония, захарен диабет и предишно тромбоемболично заболяване.

Аневризми и артериални дисекации

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 с Сунитиниб Тева, 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, флукуираща 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 според клиничните изисквания. 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 на амилазата са наблюдавани при пациенти с различни солидни тумори, които са приемали 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 фатален 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 е наблюдавана хепатотоксичност. Случаи на чернодробна недостатъчност, понякога с фатален изход са наблюдавани при $<1\%$ от пациентите със солидни тумори, лекувани със сунитиниб. Необходимо е мониториране на чернодробните функционални изследвания (аланин аминотрансфераза (АЛАТ), аспартат трансaminaза (АСТ), нива на билирубин) преди започване на лечението, по време на всеки цикъл от 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 фатален изход (вж. точка 4.8).

Рискови фактори, свързани с бъбречно увреждане/недостатъчност, при пациенти, приемащи сунитиниб, в допълнение към подлежащ бъбречноклетъчен карцином (БКК) са старческа възраст, захарен диабет, подлежащо бъбречно увреждане, сърдечна недостатъчност, хипертония, сепсис, дехидратация/хиповолемия и рабдомиолиза.

Безопасността от 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 се образува фистула, лечението със сунитиниб трябва да се прекрати. Има ограничена информация относно продължаване на лечението със сунитиниб при пациенти с фистули (вж. точка 4.8).

Нарушено заздравяване на рани

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

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

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

При пациенти, лекувани със сунитиниб се съобщава за случаи на остеонекроза на челюстта. Повечето случаи са съобщени при пациенти, които са получили предшествващо или съпътстващо лечение с интравенозно прилагани бифосфонати, при които остеонекрозата на челюстта е идентифициран риск. Поради това се изисква повишено внимание, когато сунитиниб и интравенозно прилагани бифосфонати се прилагат или едновременно или последователно.

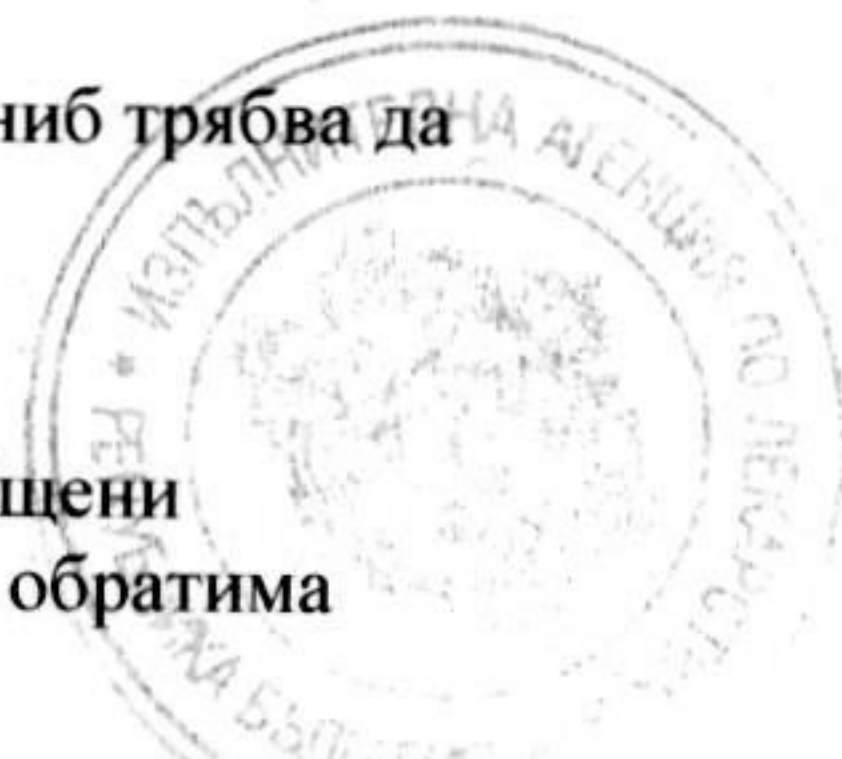
Инвазивните дентални процедури също са идентифициран рисков фактор. Преди да се започне лечение със сунитиниб трябва да се има предвид дентален преглед и подходящи превантивни стоматологични мерки. При пациенти, които са приемали или все още приемат интравенозно бифосфонати, инвазивните дентални процедури трябва да се избягват, ако е възможно (вж. точка 4.8).

Свръхчувствителност/ангиоедем

Ако настъпи ангиоедем вследствие на свръхчувствителност, лечението със сунитиниб трябва да се прекрати и да се окаже стандартна медицинска помощ (вж. точка 4.8).

Гърчове

В клинични проучвания на сунитиниб и от постмаркетингово наблюдение са съобщени гърчове. Пациенти с гърчове и признаци/симптоми, съответстващи на синдром на обратима



задна левкоенцефалопатия (СОЗЛ) като хипертония, главоболие, намалено внимание, променени умствени функции и загуба на зрението, включително кортикална 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 възобновено по решение на лекуващия лекар (вж. точка 4.8).

Синдром на туморен разпад (СТР)

Случаи на СТР, някои от които фатални, 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 изисквания, като трябва да се обмисли и профилактична хидратация.

Инфекции

Има съобщения за сериозни инфекции, със или без неутропения, включително и някои с фатален 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 адаптира, 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 необяснима летаргия или промени в психичния статус, трябва да се измери нивото на амоняк и да се предприемат подходящи клинични мерки.

Помощни вещества

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

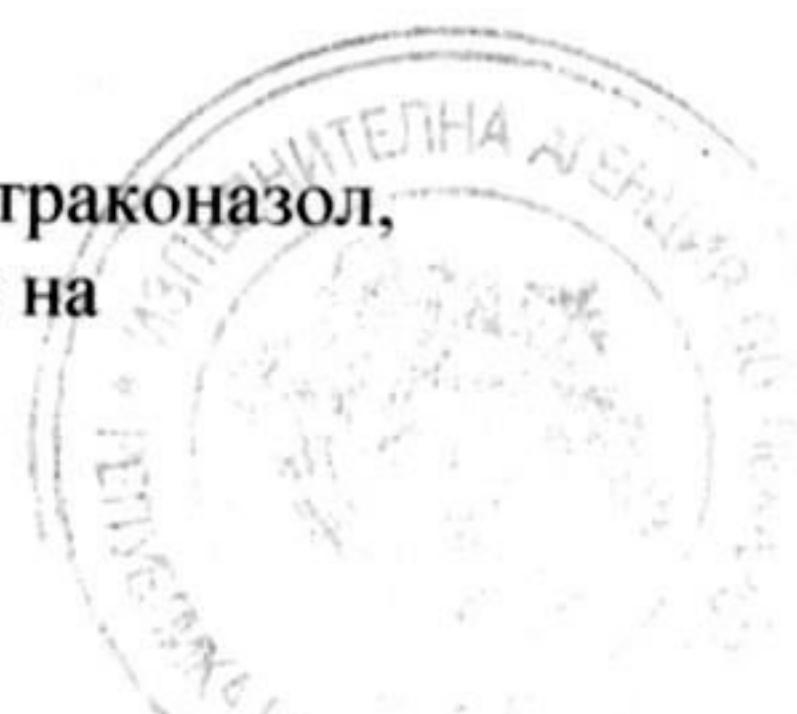
Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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 кетоназол е довело до увеличаване на стойността на общата [сунитиниб + основен метаболит] максимална концентрация (C_{max}) и площта под кривата ($AUC_{0-\infty}$), съответно с 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 трябва да се избягва или да се обсъди избора на друг съпътстващ лекарствен продукт, който няма или притежава минимален потенциал за инхибиране на CYP3A4.

Ако това не е възможно, може да е необходимо дозата на Сунитиниб Тева да се понижи до минимум от 37,5 mg дневно при ГИСТ и МБКК или 25 mg дневно при ПНЕТ, като внимателно се проследява 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 рифампин 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 притежава минимален потенциал за индуциране на CYP3A4. Ако това не е възможно, може да е необходимо повишаване на дозата на сунитиниб със стъпки от 12,5 mg (до 87,5 mg на ден за ГИСТ и МБКК или 62,5 mg дневно за ПНЕТ), като внимателно се проследява 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 провеждат лечение със Сунитиниб Тева.

Бременност

Няма проучвания при бременни жени, използващи сунитиниб. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност, включително малформации на плода (вж. точка 5.3). Сунитиниб Тева 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 Тева се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато е на лечение със Сунитиниб Тева, 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. Тъй като активните вещества често се излъчват в кърмата и поради възможността за поява на сериозни нежелани реакции при кърмачетата, жените не трябва да кърмят, докато приемат Сунитиниб Тева.

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 повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите следва да бъдат уведомени, че могат да получат 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 фатални, са бъбречна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, белодробен емболизъм, гастроинтестинална перфорация и кървене (напр. кървене от дихателните пътища, гастроинтестиналния тракт, туморите, пикочните пътища и мозъчно кървене). Най-честите нежелани реакции от която и да е степен (наблюдавани при пациентите по време на регистрационните изпитвания БКК, ГИСТ и ПНЕТ) включват намален апетит, вкусови нарушения, хипертония, умора, гастроинтестинални нарушения (като диария, гадене, стоматит, диспепсия и повръщане), промяна в цвета на кожата и синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия. 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.

Фаталните 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.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

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

Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ 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-органни класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Вирусни инфекции ^a Респираторни инфекции ^{b,*} Абсцес ^{c,*} Гъбични инфекции ^d Инфекции на пикочните пътища	Некротизиращ фасциит* Бактериални инфекции ^g		



		Кожни инфекции ^e Сепсис ^{f,*}			
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения Тромбоцитопения Анемия Левкопения	Лимфопения	Панцитопения	Тромботична микроангиопатия ^{h,*}	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	Ангиедем	
Ендокринни нарушения	Хипотиреоидизъм		Хипертиреоидизъм	Тиреоидит	
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит ⁱ	Дехидратация Хипогликемия		Тумор лизис синдром*	
Психични нарушения	Инсомния	Депресия			
Нарушения на нервната система	Замаяност Главоболие Нарушения на вкуса ^j	Периферна невропатия Парестезия Хипоестезия Хиперестезия	Мозъчен кръвоизлив* Мозъчно-съдов инцидент* Преходен исхемичен пристъп	Синдром на обратима постериорна енцефалопатия*	Хиперамнемична енцефалопатия
Нарушения на очите		Периорбитален оток Оток на клепача Увеличена лакримация			
Сърдечни нарушения		Миокардна исхемия ^{k,*} Намалена фракция на изтласкване ^l	Застойна сърдечна недостатъчност Миокарден инфаркт ^{m,*} Сърдечна недостатъчност* Кардиомиопатия* Перикарден излив Удължен QT интервал на електрокардиограмата	Лewокамерна недостатъчност* <i>Torsade de pointes</i>	
Съдови нарушения	Хипертония	Тромбоза на дълбоките вени Горещи вълни	Туморен кръвоизлив*		Аневризми и артериални дисекции*



		Зачервяване			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Белодробна емболия*	Белодробен кръвоизлив*		
	Епистаксис	Плеврален излив*	Дихателна недостатъчност*		
	Кашлица	Хемоптиза			
		Диспнея при натоварване			
		Орофарингеална болка ^п			
		Назална конгестия			
		Сухота в носа			
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит ^о	Гастроезофагеална рефлуксна болест	Гастроинтестинална перфорация ^{q,*}		
	Абдоминална болка ^p	Дисфагия	Панкреатит		
	Повръщане	Гастроинтестинален кръвоизлив*	Анална фистула		
	Диария	Езофагит*	Колит		
	Диспепсия	Абдоминална дистензия	Исхемичен колит ^r		
	Гадене	Абдоминален дискомфорт			
	Констипация	Ректален кръвоизлив			
		Кървене от венците			
		Язви в устата			
		Прокталгия			
		Хейлит			
		Хемороиди			
		Глосодиния			
		Орална болка			
		Сухота в устата			
		Флатуленция			
		Орален дискомфорт			
		Еруктация			



Хепато-билиарни нарушения			Чернодробна недостатъчност* Холецистит ^{S,*} Патологична чернодробна функция	Хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Промяна в цвета на кожата ^t Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия Обрив ^u Промени в цвета на косата Суха кожа	Кожна ексфолиация Кожна реакция ^v Екзема Мехури Еритема Алоpecia Акне Пруритус Хиперпигментация на кожата, Кожни лезии Хиперкератоза Дерматит Увреждане на ноктите ^w		Еритема мултиформе* Синдром на Stevens-Johnson* Пиодерма гангренозум Токсична епидермална некролиза*	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната 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 лигавицата Умора ^x Оток ^y	Болка в гърдите Болка Грипоподобно заболяване Втрисане	Забавено оздравяване		



	Пирексия				
Изследвания		Намалено тегло	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта		
		Намален брой левкоцити			
		Повишена липаза	Повишени стойности на тиреоидстимулиращия хормон в кръвта		
		Намален брой тромбоцити			
		Намален хемоглобин			
		Повишена амилаза ^z			
		Повишена аланин аминотрансфераза			
		Повишен креатинин в кръвта			
		Повишено кръвно налягане			
		Повишена пикочна киселина в кръвта			

* Включително събития с летален изход

Комбинирани са следните термини:

^aНазофарингит и херпес на устата

^bБронхит, инфекции на долните дихателни пътища, пневмония и инфекции на дихателните пътища

^cАбсцес, абсцес на крайник, анален абсцес, абсцес на венците, абсцес на черния дроб, абсцес на панкреаса, перинеален абсцес, периректален абсцес, ректален абсцес, субкутанен абсцес и зъбен абсцес

^dЕзофагеална кандидоза и орална кандидоза

^eЦелулит и кожни инфекции

^fСепсис и септичен шок

^gАбдоминален абсцес, абдоминален сепсис, дивертикулит и остеомиелит

^hТромботична микроангиопатия, тромботична тромбоцитопенична пурпура и хемолитично-уремичен синдром

ⁱНамален апетит и анорексия

^jДисгеузия, агеузия, нарушен вкус

^kОстър коронарен синдром, стенокардия, нестабилна стенокардия, запушване на коронарна артерия и миокардна исхемия

^lПонижена/абнормна фракция на изтласкване

^mОстър миокарден инфаркт, миокарден инфаркт и „тих“ миокарден инфаркт

ⁿОрофарингеална и фаринголарингеална болка

^oСтоматит и афтозен стоматит.

^pКоремна болка, болка в горната и долната част на корема

^qСтомашно-чревна перфорация и чревна перфорация

^rКолит и исхемичен колит

^sХолецистит и акалькулозен холецистит

^tЖълта кожа, обезцветяване на кожата и нарушена пигментация



^uПсориазиформен дерматит, ексфолиативен обрив, обрив, еритематозен обрив, фоликуларен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив и сърбящ обрив

^vКожни реакции и кожни нарушения

^wНарушения на ноктите и обезцветяване на ноктите

^xУмора и астения

^yОток на лицето, оток и периферен оток

^zАмилаза и повишена амилаза

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции и инфестации

Съобщавани са случаи на тежка инфекция (със или без неутропения), включително случаи с фатален изход. Съобщавани са случаи на некротизиращ фасциит, включително и на перинеума понякога фатални (вж. също точка 4.4).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Намален абсолютен брой на неутрофилите с тежест от степен 3 и 4 е съобщен съответно при 10% и 1,7% от пациентите в ГИСТ проучване фаза 3, при 16% и 1,6% от пациентите в МБKK проучване фаза 3 и при 13% и 2,4% от пациентите в ПНЕТ проучване фаза 3. Намален брой на тромбоцитите с тежест от степен 3 и 4 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 МБKK 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 МБKK, 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 МБKK, 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

Съобщавани са реакции на свръхчувствителност, включително ангиодем (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 МБKK; при 61 пациенти (16%) на сунитиниб и 3 пациенти (<1%) в рамото на IFN- α в проучването при нелекуван до момента МБKK.

В допълнение, повишавания на тиреостимулиращия хормон (TSH) са съобщени при 4 пациенти (2%) с цитокин-рефрактерен МБKK. Общо 7% от пациентите с МБKK 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 T4 е съобщено при 2 (0,8%) пациенти на сунитиниб и при 1 (0,4%) пациент на капецитабин. Повишаване на T3 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 съобщавана при пациенти с ПНЕТ в сравнение с МБКК и ГИСТ. Въпреки това, повечето от тези нежелани събития, наблюдавани при клиничните проучвания, не се считат за свързани с лечението при проучването (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 СОЗЛ. 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 $\geq 20\%$ 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, получаващи 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. рамената 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 МБКК.

В ГИСТ проучване фаза 3, седем пациенти (3%) на сунитиниб (и нито един на плацебо) са имали венозни тромбоемболични събития; 5 от 7-те са били с дълбока венозна тромбоза (ДВТ) от степен 3, 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 белодробен емболизъм, 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 белодробен емболизъм в проучването на цитокин-рефрактерен МБКК е прекратил приема.

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

Събития на венозна тромбоемболия са съобщени при 1 (1,2%) от пациентите в рамото, приемащо сунитиниб, и при 5 (6,1%) от пациентите в рамото на плацебо в проучването фаза 3 ПНЕТ. Двама от пациентите, приемащи плацебо, са получили 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 белодробен емболизъм 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 белодробен емболизъм 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 белодробен емболизъм 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, белодробен емболизъм 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

Съобщавани са случаи на чернодробна дисфункция, която може да включва отклонения в чернодробните функционални изследвания, хепатит или чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Съобщавани са 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

Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза, някои от които с остра бъбречна недостатъчност. Пациенти с признаци или симптоми на мускулна токсичност трябва да бъдат лекувани според стандартната медицинска практика (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи с образуване на фистули, понякога свързани с туморна некроза и регресия, в някои случаи с фатален изход (вж. точка 4.4).

При пациенти, лекувани със сунитиниб се съобщава за случаи на остеонекроза на челюстта, по-голямата част от които са наблюдавани 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 стоматологични 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 от 50 mg) при метода на базална корекция в рамките на деня, клиничната значимост на тази находка е неясна.

При цялостна оценка на серийни ЕКГ записи, съответстващи по времена терапевтичната или по-висока от терапевтичната експозиция, при нито един от пациентите от intent-to-treat (ITT) популациите не е наблюдавано 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-високи 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 STCAE, версия 3.0) (вж. точка 4.4).

Дългосрочна безопасност при МБКК

Дългосрочната безопасност на сунитиниб при пациенти с МБКК е анализирана в 9 завършени клинични проучвания, проведени като терапия от първа линия при 5 739 пациенти с бевацизумаб-рефрактерно и цитокин-рефрактерно заболяване, 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 (СЛКС) 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 СЛКС.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на сунитиниб е получен от проучване фаза 1 за 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 1 за повишаване 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 са получили 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 АЛАТ. 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 ($\geq 10\%$) 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.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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 Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот срещу предозиране със сунитиниб 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 установения профил на безопасност на сунитиниб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Сунитиниб инхибира множество рецептори на тирозин киназата (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 (PDGFR α и PDGFR β), 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). В биохимични и клетъчни анализи основният метаболит показва действие, подобно на сунитиниб.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната безопасност и ефикасност на сунитиниб са били проучени при лечение на пациенти с ГИСТ, които са 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 ПБП при 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 препоръчаната схема на лечение 4 седмици на/2 седмици без ("Схема 4/2").

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

При пациенти с непоносимост към иматиниб, или с прогресия на заболяването 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 ТТР.

определена като времето от рандомизиране до първото документиране на обективна прогресия на тумора. По времето на предварително определения междинен анализ, средното ТТР при сунитиниб е било 28,9 седмици (95% CI: 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 ТТР при плацебо от 5,1 седмици (95% CI: 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 (Overall Survival, OS) е била статистически в полза на сунитиниб [коефициент на риск (Hazard Ratio, HR): 0,491, (95% CI: 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 (БМДБ), проучването става незаслепено и на пациентите в рамото на плацебо е предложено открито лечение със сунитиниб.

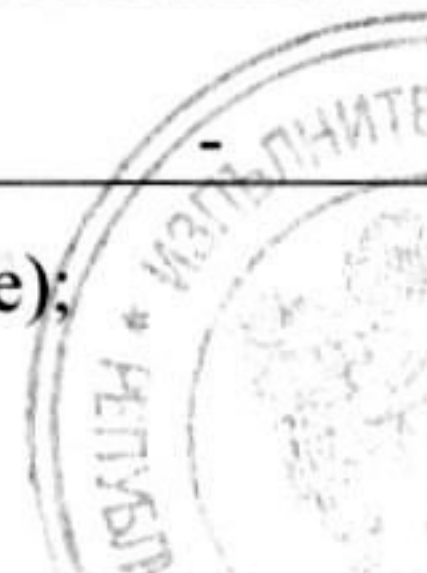
Общо 255 пациенти са приемали сунитиниб в откритата фаза на проучването, включително 99 пациенти, които първоначално са лекувани с плацебо.

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 ^a				Плацебо cross-over група лечение ^b
	Медиана (95% CI)		Коефициент на риска		
Крайна точка	Сунитиниб	Плацебо	(95% CI)	р-стойност	
Първична: ВТП (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					
ПБП (седмици) ^c					
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	-
ЧОО (%) ^d					
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) ^e					
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= intent-to-treat (подлежаща на лечение); NA=неприложимо; ЧОО=степен на обективен отговор; OS=обща преживяемост; ПБП=преживяемост без прогресия; ВТП=време до туморна прогресия.



- ^a Резултатите от двойно-сляпата фаза на лечение са от ITT популацията и, където е било уместно, е била направена централизирана рентгенологична оценка.
- ^b 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.
- ^c Броят на ПБП при междинния анализ е актуализиран въз основа на преизчисляване на първоначалните данни.
- ^d Резултатите от ЧОО се представят като процент на пациентите, които са били с потвърден отговор с 95% CI
- ^e Медианата не е достигната, тъй като данните все още не са събрани.

Средната OS при ITT популацията е било 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 впоследствие 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 МБKK. 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 (Million Units, MU) първата седмица, 6 MU втората седмица и 9 MU третата седмица и след това на 3 непоследователни дни всяка седмица.

Средната 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 е настъпил при 202 пациенти (54%) на сунитиниб и 141 пациенти (39%) на IFN- α . Понижаване 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 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 ЧОО, OS 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 OS 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 OS, 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)
ПБП (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	

Съкращения: CI=доверителен интервал; INF-α=интерферон-алфа; ITT=intent-to-treat (подлежаща на лечение); N=брой пациенти; NA=неприложимо; OS=обща преживяемост; ПБП=преживяемост без прогресия.

^a От 2-страничен 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 (RECIST).

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

В потвърждение на това при пациенти с МБКК, които са били рефрактерни на предшестваща цитокинова терапия е проведено открито, с едно рамо, многоцентрово проучване за оценка на ефикасността и безопасността на сунитиниб. 106 пациенти са приели поне 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 ТТР, продължителност на отговора (ПО) и OS.



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

Панкреатични невроендокринни тумори

Поддържащо, открито, многоцентрово проучване фаза 2 е оценило ефикасността и безопасността на монотерапия с 50 mg сунитиниб дневно по Схема 4/2 при пациенти с неоперабилен ПНЕТ. При кохорта от 66 пациенти с тумори на клетките на Лангерхансовите острови в панкреаса, 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 OS, ЧОО, PRO 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 позволено 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 (ПБП) в рамото на сунитиниб е била 11,4 месеца в сравнение с 5,5 месеца за рамото на плацебо [коефициент на риск: 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. Коефициент на риска в полза на сунитиниб е наблюдаван при всички подгрупи с оценявани характеристики на изходно ниво, включително и анализ на броя на курсовете от предшестващо системно лечение. Общо 29 пациенти от рамото на сунитиниб и 24 от рамото на плацебо не са приемали предшестваща системна терапия; при тези пациенти коефициентът на риск 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 36 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 предишна системна терапия), коефициентът на риск за ПБП е бил 0,456 (95% CI: 0,264, 0,787), $p=0,0036$.

Проведен е анализ на чувствителността на ПБП, в който 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 коефициент на риск 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 централен 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 за ефикасност	Сунитиниб (N=86)	Плацебо (N=85)	Коефициент на риска (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 туморното повлияване 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 заслепен, независим централизиран преглед на туморната оценка	12,6 (11,1, 20,6)	5,8 (3,8, 7,2)	0,315 (0,181, 0,546)	0,000015 ^a
Обща преживяемост [период на проследяване 5 години] [медиана, месеци (95% CI)]	38,6 (25,6, 56,4)	29,1 (16,4, 36,8)	0,730 (0,504, 1,057)	0,0940 ^a
Честота на обективния отговор [%, (95% CI)]	9,3 (3,2, 15,4)	0	NA	0.0066 ^b

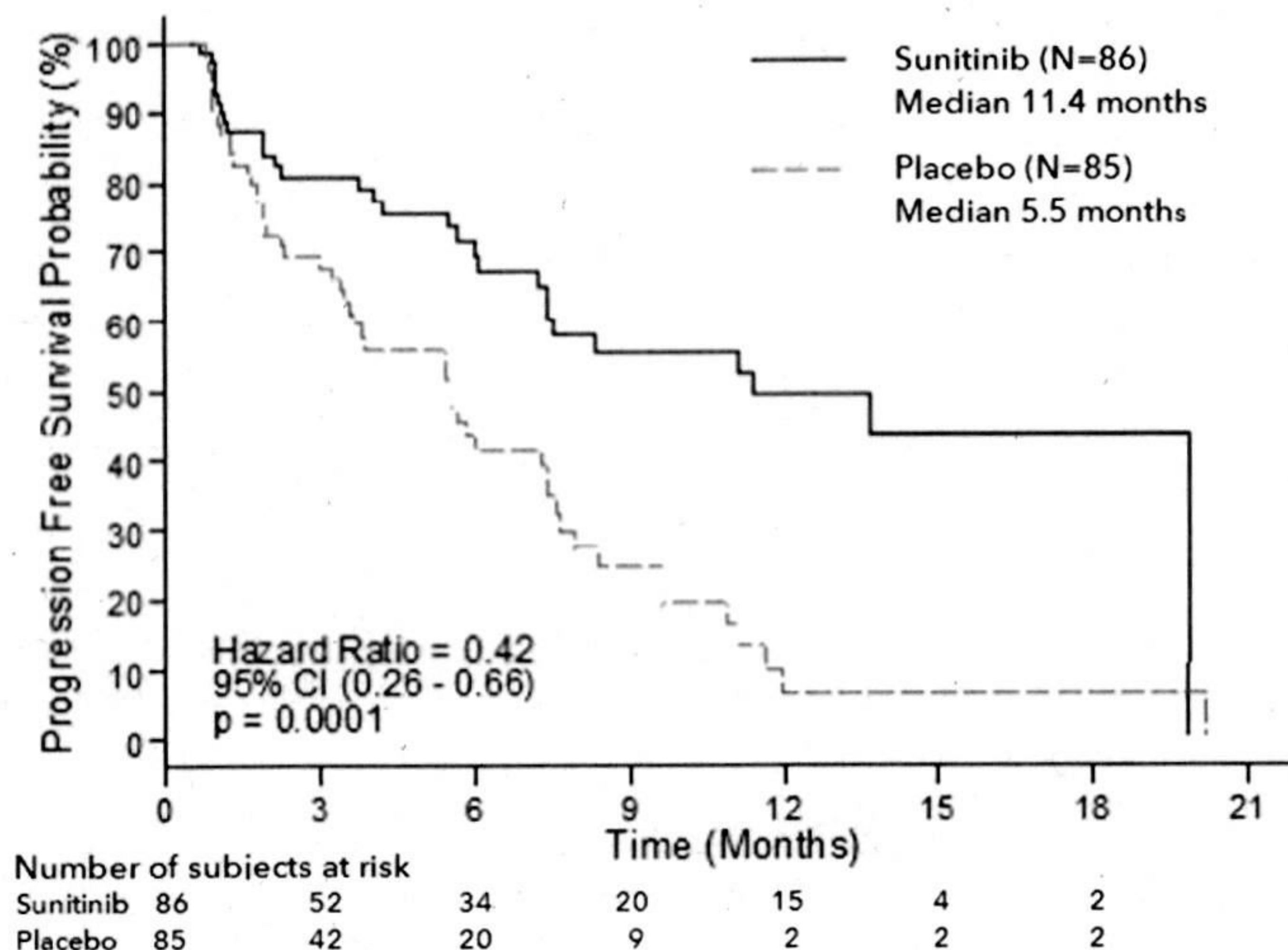
Съкращения: CI=доверителен интервал, N=брой пациенти; NA=не е приложимо;
ПНЕТ=панкреатични невроендокринни тумори; RECIST=Критерии за оценка на отговора при
солидни тумори.

^a2-странен нестратифициран log-rank тест

^bТочен тест на Fisher



Фигура 1 –Графика на Kaplan-Meier за ПБП при ПНЕТ проучване фаза 3



Съкращения: CI=доверителен интервал, N=брой пациенти; ПБП=преживяемост без прогресия; ПНЕТ=панкреатични невроендокринни тумори.

Данните за обща преживяемост (OS) 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, коефициент на риск: 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 открито достъп до сунитиниб в отделно разширено проучване. Поради ранното приключване на проучването, останалите пациенти са били разслепени и им е бил предложен открит достъп до сунитиниб в разширено проучване. Общо 59 от 85 пациенти (69,4%) от рамото на плацебо са преминали на открито лечение със сунитиниб след прогресия на заболяването или разслепяване при приключване на проучването. OS, наблюдавана след 5годишно проследяване в рамките на разширеното проучване, е показала коефициент на риск 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 петте функционални области (физическа, ролева, когнитивна, емоционална и социална) са поддържани при пациентите на лечение със сунитиниб в сравнение с плацебо, с ограничени симптоматични нежелани реакции.

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 на перорално приложен 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, по-голямата част от които са включени 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 дневно (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 OS 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, комбинирани 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 перорално приложен 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 неoadювантно 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), хипертиреозидизъм (1) и мукозит (1).

Извършен е популационен фармакокинетичен (ФК) и фармакокинетичен/фармакодинамичен (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: от 6 до 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.

ЕМА 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 или 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).

ЕМА 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 и феохромоцитом) (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

ФК на сунитиниб е оценена при 135 здрави доброволци и 266 пациенти със солидни тумори. ФК 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 на активния му метаболит са 62,9 -101 ng/ml, те са таргетни концентрации, предсказани от предклиничните данни за инхибиране на фосфорилирането на рецептора *in vitro* и водещи до туморна стаза/намалване 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 първичен активен метаболит.

Абсорбция

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.

Разпределение

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 (V_d) за сунитиниб е бил голям -2230 l, показвайки разпределение в тъканите.

Метаболитни взаимодействия

Изчислените *in vitro* стойности на K_i за всички изпитани изоформи на цитохром P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 и 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.

Биотрансформация

Сунитиниб се метаболизира главно от CYP3A4, изоформа от групата на CYP, който продуцира неговия основен активен метаболит, дезетил сунитиниб, който след това допълнително 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 фецеса (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 фецеса, но обикновено не са били откривани в плазма. Тоталният перорален клирънс (CL/F) е бил 34-62 l/час. 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 ефлуксияния транспортер на BCRP. В проучване A6181038, едновременното приложение на 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, открито проучване фаза 1/2, изследващо безопасността/поносимостта, максималната поносима доза и антитуморната активност на сунитиниб в комбинация с гефитиниб при пациенти с МБКК. Като вторична цел на проучването са оценени РК 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 едновременното им приложение. Промените във ФК параметри на сунитиниб не са клинично значими и не са показали лекарствени взаимодействия. Обаче, като се вземе предвид относително малкият брой пациенти (т.е. N=7+4) и умерената до висока 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 ГГН (горна граница на нормата) или > 5,0 x ГГН, 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 (CL_{Cr}) в оценявания диапазон (42-347 ml/min). Системната експозиция след еднократна доза сунитиниб е била сходна при индивиди с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} < 30 ml/min) и такива с нормална бъбречна функция (CL_{Cr} < 80 ml/min). Въпреки че сунитиниб и неговия първичен метаболит не се 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 адаптирания на дозата според телесното тегло или функционалното състояние по 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 площ на 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 коварианта на привидния клирънс на сунитиниб и неговия активен метаболит. Въз основа на този анализ доза приблизително 20 mg/m^2 дневно при педиатрични пациенти с диапазон на ИТП между $1,10$ и $1,87 \text{ m}^2$ 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/m^2 (въз основа на МПД, идентифицирана при проучване фаза 1 с повишаванена дозата, вж. точка 5.1), която при педиатрични пациенти с ГИСТ е повишена до $22,5 \text{ mg/m}^2$ 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 $16,6 \text{ mg/m}^2$ до 36 mg/m^2 , повишена до високи дози като $40,4 \text{ mg/m}^2$ (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), хемолимфопоетична система (костномозъчна хипоцелуларност; деплация 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 образуване 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 левокамерната фракция на изтласкване, атрофия на тубулите на тестисите, увеличаване на мезангиалните клетки в бъбреците, кръвоизлив в стомашно-чревния тракт и лигавицата 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.

Генотоксичност

Генотоксичният потенциал на сунитиниб е бил изследван *in vitro* и *in vivo*. Сунитиниб не е бил мутагенен при бактерии, като се използва 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 (числени 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 основният активен метаболит не е бил изпитван.

Канцерогенност

При едномесечно проучване с перорална гастрална сонда, за установяване на дозов диапазон (0, 10, 25, 75 или 200 mg/kg/дневно) след продължителен ежедневен прием при gasH2 трансгенни мишки, са наблюдавани карцином и хиперплазия на Брунеровите жлези на дванадесетопръстника, при най-високата изпитвана доза (200 mg/kg/ден).

При gasH2 трансгенни мишки е проведено 6-месечно проучване с перорална гастрална сонда за карциногенност (0, 8, 25, 75 [понижени до 50] mg/kg/дневно) при ежедневно дозиране. 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 ($\geq 7,3$ 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 феохромоцитом и хиперплазия на надбъбречната медула при мъжки плъхове, получавали по 3 mg/kg/дневно след > 1 година приложение ($\geq 7,8$ 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 $\geq 0,9$; 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 gasH2) и плъхове е неясно.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

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 при плъхове са наблюдавани под формата на тубулна атрофия в тестисите, намаление на сперматозоидите в епидидимиса и колоидна деплация в простатата и семенните мехурчета при плазмени нива на експозиция 25 пъти по-високи от системната експозиция при хора.

При плъхове ембриофеталната 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 е довело до тератогенни ефекти при ≥ 5 mg/kg/ден и се състои в увеличена честота на скелетни малформации на плода, които се характеризират предимно като забавена осификация 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 честота 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 $\geq 2,3$ пъти AUC при пациенти, на които е прилагана ППД). Намалено тегло при поколенията е наблюдавано преди и след отбиването при 3 mg/kg/дневно. Не е наблюдавана токсичност върху развитието при 1 mg/kg/дневно (приблизителна експозиция $\geq 0,9$ пъти AUC при пациенти, на които е прилагана ПДД).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Манитол

Повидон К-25

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Допълнително за 12,5 mg, 25 mg и 50 mg

Червен железен оксид (E172)

Печатно мастило

Шеллак

Черен железен оксид (E172)

Пропиленгликол

Концентриран амониев разтвор

Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бяла, полиетиленова (HDPE) бутилка с висока плътност, с полипропиленова (PP) защитена от деца капачка, съдържаща 30 капсули.

Блистери с PVC/Aclar/PVC//алуминиево фолио



Опаковки с по 28 и 30 твърди капсули в блистер или с по 28x1 и 30x1 твърди капсули в едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

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

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12,5 mg - рег. № 20180082
25 mg - рег. № 20180083
50 mg - рег. № 20180084

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

Дата на първо разрешаване: 05 април 2018 г.
Дата на последно подновяване: 28 февруари 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

22/05/2024

