

## Nyilvános Értékelő Jelentés

**Gyógyszernév:**

**Sundit**  
**12,5 mg, 25 mg és 50 mg kemény kapszula**  
**(szunitinib)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Mensana Pharma Ltd.**

**Kelt: 2022. február 07.**

## TARTALOM

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ .....                        | 4  |
| Tudnivalók a Sundit oldat alkalmazása előtt .....                               | 5  |
| Hogyan kell alkalmazni a Sundit-ot? .....                                       | 8  |
| Lehetséges mellékhatások .....                                                  | 9  |
| Hogyan kell a Sundit-ot tárolni? .....                                          | 12 |
| Tudományos összefoglaló .....                                                   | 13 |
| I. BEVEZETÉS.....                                                               | 14 |
| II. MINŐSÉGI szempontok .....                                                   | 15 |
| II.1 Bevezetés .....                                                            | 15 |
| II.2 Hatóanyagok - szunitinib.....                                              | 15 |
| II.3 Gyógyszerkészítmény .....                                                  | 16 |
| II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése .....       | 17 |
| III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK.....                                               | 18 |
| III.1 Bevezetés.....                                                            | 18 |
| III.2 Környezetterhelési kockázatbecslés .....                                  | 18 |
| III.3 A nem-klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása .....               | 18 |
| IV. Klinikai Szempontok.....                                                    | 19 |
| IV.1 Bevezetés.....                                                             | 19 |
| IV.2 Farmakokinetika.....                                                       | 19 |
| IV.2.1 A hatóanyag kinetikai tulajdonságai .....                                | 19 |
| IV.3 Farmakodinámia .....                                                       | 21 |
| IV.4 Klinikai hatásosság.....                                                   | 21 |
| IV.5 Klinikai biztonságosság.....                                               | 22 |
| IV.6 Farmakovigilancia .....                                                    | 22 |
| IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása .....                        | 22 |
| IV.6.2 Kockázatkezelési terv .....                                              | 22 |
| IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések .....                           | 23 |
| IV.7 A klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása.....                     | 23 |
| V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS<br>JAVASLAT..... | 24 |
| V.1 Összefoglalás.....                                                          | 24 |
| V.2 Osztályozás.....                                                            | 24 |

|     |                                                                                                                            |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| V.3 | Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival.....                                                              | 24 |
| VI. | Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő<br>jelentés szövegét..... | 25 |

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Sundit 12,5 mg, 25 mg és 50 mg kemény kapszula gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Mensana Pharma Ltd.

A készítmény hatóanyaga a szunitinib.

Sundit 12,5 mg kemény kapszula 12,5 mg szunitinibet tartalmaz kapszulánként.

Sundit 25 mg kemény kapszula 25 mg szunitinibet tartalmaz kapszulánként.

Sundit 50 mg kemény kapszula 50 mg szunitinibet tartalmaz kapszulánként.

Egyéb összetevők:

- 12,5 mg kemény kapszula
  - Kapszula töltet: mikrokristályos cellulóz; mannit; kroszkarmellóz-nátrium; Povidon K-30; tisztított víz; magnézium-sztearát.
  - Kapszula héj: zselatin; titán-dioxid (E171); vörös vas-oxid (E172).
  - Jelölőfesték: sellak, titán-dioxid (E171); izopropil-alkohol, n-butanol, propilénlikol.
- 25 mg kemény kapszula
  - Kapszula töltet: mikrokristályos cellulóz; mannit; kroszkarmellóz-nátrium; Povidon K-30; tisztított víz; magnézium-sztearát.
  - Kapszula héj: zselatin; titán-dioxid (E171); vörös vas-oxid (E172); sárga vas-oxid (E172); fekete vas-oxid (E172).
  - Jelölőfesték: sellak; titán-dioxid (E171); izopropil-alkohol; n-butanol; propilénlikol.
- 50 mg kemény kapszula
  - Kapszula töltet: mikrokristályos cellulóz; mannit; kroszkarmellóz-nátrium; Povidon K-30; tisztított víz; magnézium-sztearát.
  - Kapszula héj: zselatin; titán-dioxid (E171); sárga vas-oxid (E172); vörös vas-oxid (E172); fekete vas-oxid (E172).
  - Jelölőfesték: sellak; titán-dioxid (E171); izopropil-alkohol; n-butanol; propilénlikol.

A Sundit 12,5 mg kemény kapszula 4-es méretű, kb 14,3 mm hosszúságú kemény zselatin kapszula narancssárga felső és narancssárga alsó résszel, az alsó részen fehér jelölőfestéssel nyomtatott „SB 12,5” felirattal és fehér vonallal. A kapszulában található granulátum színe a sárgától a narancssárgáig terjedhet.

A Sundit 25 mg kemény kapszula 3-as méretű, kb 15,9 mm hosszúságú kemény zselatin kapszula karamell színű felső és narancssárga alsó résszel, az alsó részen fehér jelölőfestéssel

nyomtatott „SB 25” felirattal és fehér vonallal. A kapszulában található granulátum színe a sárgától a narancssárgáig terjedhet.

A Sundit 50 mg kemény kapszula 1-es méretű, kb 19,4 mm hosszúságú kemény zselatin kapszula karamell színű felső és karamell színű alsó résszel, az alsó részen fehér jelölőfestékkal nyomtatott „SB 50” felirattal és fehér vonallal. A kapszulában található granulátum színe a sárgától a narancssárgáig terjedhet.

A 30 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelési egység, gyermekbiztos nagy sűrűségű fehér polietilén (HDPE) csavarmentes fehér kupakkal lezárt (HDPE) tartályban és dobozban kerülhet forgalomba.

A 30 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelési egység, gyermekbiztos nagy sűrűségű fehér polietilén (HDPE) csavarmentes fehér kupakkal lezárt, nedvességmegkötő szilikagél betétrel ellátott, fehér HDPE tartályban és dobozban kerülhet forgalomba.

A 28 db, 30 db vagy 56 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelési egységek, átlátszó PVC/PCTFE/Alumínium buboréksomagolásban és dobozban kerülhetnek forgalomba.

A Sundit hatóanyaga a szunitinib, amely egy proteinkináz-gátló. Daganatos betegség kezelésére alkalmazzák, ugyanis megakadályozza a rákos sejtek növekedésében és szóródásában résztvevő speciális fehérjék egy csoportjának működését.

A Sundit-ot az alábbi típusú daganatos betegségekben szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák:

- Emésztőrendszeri (gasztrointesztinális) sztróma tumor (GIST) – a gyomor és a bélrendszer daganatos betegségeinek egyik típusa –, olyan eseteiben, amikor az imatinib (egy másik daganatellenes gyógyszer) már nem hat vagy a beteg nem szedhet imatinibet.
- Áttétet adó vesesejtes karcinóma (angol betűszóval: MRCC), a vesedaganatok egy fajtája, ami a test más részeibe is szétterjedt.
- A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatai (angol betűszóval: pNET) (a hasnyálmirigy hormontermelő sejtjeinek daganatai), amik előrehaladottak vagy műtéti úton nem távolíthatók el.

### **Tudnivalók a Sundit oldat alkalmazása előtt**

*Nem alkalmazható a Sundit oldat annál a betegnél, aki:*

- allergiás a szunitinibre vagy a Sundit egyéb összetevőjére.

### *Figyelmeztetések és óvintézkedések*

A Sundit alkalmazása előtt előtt mindenképpen konzultálni szükséges a kezelőorvossal vagy gyógyszerésszel:

- ha magas a beteg vérnyomása. A Sundit megemelheti a vérnyomást. A kezelőorvos a Sundit-kezelés alatt ellenőrizheti a vérnyomást, és ha szükséges, vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kezelheti a beteget.

- ha a betegnek vérképzőszervi betegsége, vérzéses problémái vagy véraláfutásai vannak vagy voltak. A Sundit-kezelés megnövelheti a vérzés kockázatát vagy bizonyos vérésejtek számának változását okozhatja, ami vérszegénységhez vezethet, vagy befolyásolhatja véralvadási képességét. Warfarin vagy acenokumarol szedése esetén (gyógyszerek, melyek megakadályozzák a vér alvadását), a vérzés kockázata magasabb lehet. Ha a Sundit-kezelés alatt bármilyen vérzés jelentkezik, tájékoztatni kell róla a kezelőorvost.
- ha a betegnek szívproblémái vannak. A Sundit szívproblémákat okozhat. Ha a beteg nagyon fáradtnak érzi magát, légszomja van, vagy lába és bokája megdagadt, tájékoztatni kell róla a kezelőorvost.
- ha a betegnek szívritmuszavarai vannak. A Sundit szívritmuszavart okozhat. A kezelőorvos elektrokardiogram (EKG) vizsgálatot végezhet a Sundit-kezelés során, hogy kivizsgálja ezeket a problémákat. Ha a Sundit-kezelés során a beteg szédül, elájul vagy a normálistól eltérő a szívverése van, tájékoztatni kell róla a kezelőorvost.
- ha nemrégiben a beteg visszereiben és/vagy verőereiben (a vérerek típusai) vérrögződéssel kapcsolatos problémák voltak, beleértve a szélütést (sztrók), szívrohamot, embóliát vagy trombózist. Ha a beteg a Sundit-kezelés során olyan tüneteket észlel, mint például a mellkasi fájdalom vagy szorító érzés, fájdalom a karjában, hátában, vállában vagy az állkapcsában, légszomj, zsibbadás vagy gyengeség testének egyik oldalán, a beszéd nehezítettsége, fejfájás vagy szédülés, azonnal fel kell keresni a kezelőorvost.
- ha a betegnek aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.
- ha a betegnek a legkisebb vérerek károsodásával járó, trombotikus mikroangiopátia (TMA) nevű betegsége volt vagy van. Ha a betegnél láz, kimerültség, fáradtság, véraláfutás, vérzés, duzzanat, zavartság, látásvesztés vagy görcsrohamok alakulnak, tájékoztatni kell róla a kezelőorvost.
- ha a betegnek pajzsmirigyproblémái vannak. A Sundit pajzsmirigyproblémákat okozhat. Ha a beteg a Sundit szedése során könnyebben elfárad, jobban fázik, mint általában a többi ember, vagy hangja mélyebbé válik, tájékoztatni kell róla a kezelőorvost. A beteg pajzsmirigy működését ellenőrizni kell a Sundit-kezelés előtt, valamint a kezelés során rendszeresen. Ha a pajzsmirigy nem termel elegendő pajzsmirigyhormont, a beteg pajzsmirigyhormon-pótló kezelésben részesülhet.
- ha a betegnek hasnyálmirigy- vagy epehólyag-problémái vannak. Ha a betegnél az alábbi jelek és tünetek közül bármelyik jelentkezik: gyomortáji (felhasi) fájdalom, hányinger, hányás és láz, tájékoztatni kell róla a kezelőorvost. Ezeket okozhatja a hasnyálmirigy vagy az epehólyag gyulladása.
- ha a betegnek májproblémái voltak vagy vannak. Ha a betegnek az alábbi jelek és tünetek közül bármelyik jelentkezik a Sundit-kezelés során: viszketés, a szemek vagy a bőr sárgasága, sötét színű vizelet, valamint fájdalom vagy kellemetlen érzés a has jobb felső részében, tájékoztatni kell róla a kezelőorvost. A máj megfelelő működésének ellenőrzése érdekében a kezelőorvosnak vérvizsgálatokat kell végeznie a Sundit-kezelés megkezdése

előtt, a kezelés alatt, illetve amikor azt a beteg állapota szükségessé teszi.

- ha a betegnek veseproblémái voltak vagy vannak. A kezelőorvos figyelni fogja a vese-működést.
- ha a beteget műteni fogják, vagy nemrégiben műtéten esett át. A Sundit befolyásolhatja a sebgyógyulást. Műtét előtt valószínűleg le fogják állítani a Sundit alkalmazását. A kezelőorvos dönti el, hogy mikor kell újra elkezdni szedni a Sundit-ot.
- mielőtt a beteg elkezdi a Sundit-kezelést, javasolhatják neki, hogy vegyen részt fogászati vizsgálaton:
  - ha jelenleg tapasztalja vagy korábban tapasztalta a következő tüneteket: száj-, fog- és/vagy állkapocsfájdalom, duzzanat vagy afta a szájüregben, az állkapocs zsibbadása vagy elnehezülése, fog meglazulása, ezekben az esetekben azonnal tájékoztatni kell a kezelőorvost vagy a fogorvost.
  - ha a betegnek nagyobb beavatkozással járó, úgynevezett invazív fogászati kezelésen vagy szájsebészeti műtéten kell átesnie, tájékoztatni kell a fogorvost, hogy Sundit-tal kezelik, különösen, ha biszfoszfonátot is kap vagy kapott intravénásan. A biszfoszfonátot lehet, hogy egy másik betegségének a csontrendszert érintő szövődeményeinek megelőzésére kapja vagy kapta.
- ha a beteg bőr és a bőr alatti szövet betegségeiben szenvedett vagy szenved. A gyógyszer szedése alatt, előfordulhat a bőr fájdalmas kifekélyesedése (pioderma gangrenózum) vagy a bőr, illetve a lágyrészek gyorsan terjedő, akár életveszélyes fertőzése (nekrotizáló faszciitisz). Ha egy bőrsérülés területén fertőzés tünetei alakulnak ki, beleértve a lázat, fájdalmat, bőrpírt, duzzanatot vagy gennyes vagy véres váladékozást is, azonnal fel kell keresni a kezelőorvost. Ez általában visszafordítható a szunitinib abbahagyása után. A szunitinib alkalmazása során beszámoltak súlyos bőrkiütésről (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme), amely a törzsön eleinte vöröses, céltáblaszerű pontként vagy kör alakú foltként jelenik meg, középpontjában gyakran hólyagokkal. A kiütés annyira rosszabbodhat, hogy a bőr kiterjedt felhólyagosodásához vagy leválásához vezethet, és életveszélyessé válhat. Ha bőrkiütés vagy az előbbi bőrtünetek valamelyike kialakul, azonnal orvosi segítséget kell kérni.
- ha a betegnek görcsrohamai voltak vagy vannak. Magas vérnyomás, fejfájás vagy látásvesztés esetén értesíteni kell kezelőorvost, amilyen hamar csak lehet.
- ha a beteg cukorbeteg. A cukorbetegék vércukorszintjét rendszeresen ellenőrizni kell annak megállapítására, hogy az alacsony vércukorszint kockázatának minimalizálása érdekében szükséges-e módosítani a cukorbetegség elleni gyógyszer adagolását. Ha a beteg az alacsony vércukorszint okozta bármilyen panaszt vagy tünetet észlel (fáradtság, szívdobogásérzés, izzadás, éhség és tudatvesztés), amilyen hamar csak lehet, értesíteni kell kezelőorvost.

### *Gyermekek és serdülők*

A Sundit nem javasolt 18 évesnél fiatalabb betegek számára.

### *Egyéb gyógyszerek és a Sundit*

Feltétlenül tájékoztatni szükséges a kezelőorvost vagy gyógyszerészt a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszerekről, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Néhány gyógyszer befolyásolhatja a szunitinib szintjét a szervezetben. Tájékoztatni kell a kezelőorvost a következő hatóanyagtartalmú gyógyszereket szedése esetén:

- ketokonazol, itraconazol – gombafertőzések kezelésére használják;
- eritromicin, klaritromicin, rifampicin – fertőzések kezelésére használják;
- ritonavir – HIV- (emberi immunhiány vírus) fertőzés kezelésére használják
- dexametazon – egy kortikoszteroid, amelyet különböző betegségek (mint például allergiás/légzőszervi vagy bőrbetegségek) kezelésére használnak;
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál – epilepszia és egyéb ideggyógyászati betegségek kezelésére használják;
- közönséges orbáncfüvet (Hypericum perforatum) tartalmazó gyógynövénykészítmények – depresszió és szorongás kezelésére használják.

*A Sundit egyidejű bevétele bizonyos étellel és itallal*

A grépfrútlé fogyasztását kerülnie kell a Sundit-kezelés alatt.

*Terhesség, szoptatás és termékenység*

Fontos, hogy mielőtt a beteg elkezdene alkalmazni a Sundit-ot, tájékoztatnia kell a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

Ha a beteg teherbe eshet, akkor a Sundit-kezelés alatt megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

Amennyiben a beteg szoptat, közölnie kell azt a kezelőorvosával. Nem szabad szoptatni a Sundit-kezelés alatt!

*A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre*

Ha a beteg szédülést tapasztal vagy szokatlanul fáradt, akkor különösen óvatosnak kell lenni, amikor gépjárművet vezet vagy gépet kezel.

*A Sundit nátriumot tartalmaz*

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

## **Hogyan kell alkalmazni a Sundit-ot?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően kell szedni. Amennyiben a beteg nem biztos az adagolást illetően, meg kell kérdeznie a kezelőorvosát.

A kezelőorvos a betegnek megfelelő adagot fogja előírni, a kezelt daganattípustól függően. Amennyiben a beteget:

- GIST vagy MRCC miatt kezelik, a szokásos adag naponta egyszer 50 mg 28 napon (4 héten) keresztül, amit 14 nap (2 hét) gyógyszereszedési szünet követ, és mindezt 6 hetes ciklusokban kell ismételni.
- pNET miatt kezelik, a szokásos adag naponta egyszer 37,5 mg, szünet nélkül.

A kezelőorvos fogja meghatározni a megfelelő adagot, valamint hogy abba kell-e hagyni a Sundit-kezelést, és ha igen, mikor.

A Sundit étkezés közben és attól függetlenül is bevehető.

*Mit tegyen, aki az előírtnál több Sundit-ot vett be?*

Ha a beteg véletlenül túl sok kapszulát vett be, azonnal tájékoztatni kell a kezelőorvost! Orvosi segítségre lehet szüksége.

*Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Sundit-ot?*

Tilos kétszeres adagot bevenni a kihagyott adag pótlására!

Ha bármilyen egyéb kérdés felmerül a gyógyszer alkalmazása kapcsán, a kezelőorvoshoz vagy gyógyszerészhez kell fordulni!

### **Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A következő súlyos mellékhatások bármelyikének észlelése esetén azonnal fel kell keresni a kezelőorvost:

- Szívproblémák. Tájékoztatni kell a kezelőorvost, ha a beteg nagyon fáradtnak érzi magát, légszomja van, vagy a lába és bokája megdagadt. Ezek bizonyos szívbetegségek, köztük akár szívelégtelenség vagy szívizomproblémák (kardiomiopátia) tünetei is lehetnek.
- Tüdő- vagy légzési problémák. Tájékoztatni kell a kezelőorvost, ha a beteg köhögni kezd, mellkasi fájdalom vagy hirtelen kialakuló légszomj lép fel nála, vagy vért köhög fel. Ezek a tüdőembóliának nevezett állapot tünetei lehetnek, ami akkor jelentkezik, ha vérrög kerül a tüdőbe.
- Vesebetegségek. Tájékoztatni kell a kezelőorvost, ha a betegnek megváltozik a vizeletürítés gyakorisága, vagy nem ürít vizeletet, ami a veseelégtelenség tünete lehet.
- Vérzés. Tájékoztatni kell a kezelőorvost, ha az alábbi tünetek bármelyike vagy súlyos vérzési probléma jelentkezik a betegnél a Sundit-kezelés során: fájdalmas, felfűvódott has, véres hányás, fekete, kenőcsös széklet, véres vizelet, fejfájás vagy a mentális állapot megváltozása; vér vagy véres köpet felköhögése a tüdőből vagy a légutakból.

- A daganat pusztulása, ami a bél kilyukadásához vezet. Tájékoztatni kell a kezelőorvost, ha a betegnek súlyos hasi fájdalmai, láza, hányingere van, ha hányt, véres a széklete vagy megváltoztak a székletürítési szokásai.

A Sundit további mellékhatásai lehetnek a következők:

*Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)*

- a vérlemezék, vörösvértestek és/vagy fehérvérsejtek (például neutrofilek) számának csökkenése;
- légszomj;
- magas vérnyomás;
- nagyfokú fáradtság, erőtlenség;
- vizenyő okozta duzzanat, amit a bőr alatti és a szem környékén felhalmozódott folyadék okoz; mély allergiás bőrkiütés;
- a száj fájdalma/irritációja, a száj aftái/gyulladása/szárazsága, ízérzékszavarok, gyomorpanasz, émelygés, hányás, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalom/puffadás, étvágytalanság vagy étvágycsökkenés;
- a pajzsmirigy csökkent működése (hipotireózis);
- szédülés;
- fejfájás;
- orrvérzés;
- hátfájás, ízületi fájdalom;
- kar- és lábfájdalom;
- sárga színű bőr/a bőr elszíneződése, a bőr fokozott pigmentációja, hajszínváltozás, bőrkiütés a tenyéren és a talpon, bőrkiütés, bőrszárazság;
- köhögés;
- láz;
- elalvási nehézség.

*Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)*

- vérrögök az erekben;
- a szívizomzat vérellátásának elégtelensége, a koszorúerek elzáródása vagy szűkülete miatt;
- mellkasi fájdalom;
- a szív által kipumpált vér mennyiségének csökkenése;
- folyadék felhalmozódása, beleértve a tüdő körüli folyadék-felhalmozódást;
- fertőzések;
- súlyos fertőzés okozta szövődmény (a fertőzés a véráramban van jelen), amely szövetkárosodáshoz, szervelégtelenséghez és halálhoz vezethet;
- csökkent vércukorszint;
- fehérjevesztés a vizelettel, mely esetenként vizenyőt okoz;
- influenzaszerű tünetek;
- kóros vérvizsgálati eredmények, beleértve a hasnyálmirigy- és májenzimértékeket;
- magas húgysavszint a vérben;
- aranyeres csomók, fájdalom a végbélben, fogínyvérzés, nyelési nehézség vagy nyelési képesség;
- égő érzés vagy fájdalom a nyelvben, az emésztőrendszer nyálkahártyájának a gyulladása, túlzott gázképződés a gyomorban vagy a belekben;
- súlyvesztés;

- izom- és csontfájdalom, izomgyengeség, izomfáradtság, izomfájdalom, izomgörcsök;
- orrszárazság, orrdugulás;
- fokozott könnyezés;
- szokatlan bőrérzékelés, viszketés, a bőr réteges hámlása és gyulladása, hólyagok, pattanások, a köröm elszíneződése, hajhullás;
- szokatlan érzések a végtagokban;
- kórosan csökkent/fokozott érzékelés, különösen tapintás esetén;
- gyomorégés;
- kiszáradás;
- hőhullámok;
- szokatlan színű vizelet;
- depresszió;
- hidegrázás.

*Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)*

- a légyszövetek, beleértve a nemi szervek és a végbélnyílás környékét, életet veszélyeztető fertőzése;
- szélütés (sztrók);
- a szív vérellátásának megszűnése vagy csökkenése következtében bekövetkező szívroham;
- változás a szív elektromos aktivitásában vagy szívritmuszavar;
- folyadék felhalmozódása a szív körül (folyadékgyülem a szívburokban);
- májelégtelenség;
- hasi fájdalom, amit a hasnyálmirigy (pankreász) gyulladása okozott;
- a daganat pusztulása, mely a bél kilyukadásához (perforáció) vezet;
- az epehólyag gyulladása (duzzanat és pirosság), epekővel vagy a nélkül;
- sipoly (rendellenes csőszerű járat két testüreg vagy egy testüreg és a bőr között);
- száj-, fog- és/vagy állkapocsfájdalom, duzzanat vagy afták a szájüregben, az állkapocs zsibbadása vagy elnehezülése vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocscsont károsodása (csontelhalás) okozta panaszok és tünetek lehetnek;
- a pajzsmirigyhormonok túlermelődése, ami növeli a test által nyugalomban felhasznált energia mennyiségét;
- műtét után kialakuló sebgyógyulási problémák;
- az izmokból származó kreatin-foszfokináz enzim megnövekedett szintje a vérben;
- allergénekre adott túlzott reakció, beleértve a szénanáthát, bőrkiütést, bőrvizketést, csalánkiütést, egyes testrészek megduzzadását vagy a légzési nehézséget is;
- vastagbélgyulladás (kolitisz, iszkémiás kolitisz).

*Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)*

- a bőr és/vagy a nyálkahártyák súlyos reakciója (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme);
- tumorlízis-szindróma (TLS) – a TLS az anyagcsere-szövődmények olyan csoportját jelenti, ami a rák kezelése közben alakulhat ki. Ezeket a szövődményeket a rákos sejtek pusztulásakor keletkező bomlástermékek okozzák, és ezek a szövődmények a következők lehetnek: hányinger, légszomj, szabálytalan szívverés, izomgörcs, görcsroham, a vizelet zavarossá válása és kóros vérvizsgálati eredményekkel (a vér magas kálium-, húgysav- és foszfor-szintje, valamint alacsony kalciumszintje) együtt járó fáradtság, mely a veseműködés megváltozását és akut veseelégtelenséget okozhat;
- az izomszövet kóros szétesése, ami veseproblémákhoz vezethet (rhabdomiolízis);

- kóros elváltozások az agyban, melyek fejfájást, zavartságot, görcsöket és látásvesztést magában foglaló tünetegyüttest okozhatnak (reverzibilis poszterior leukoencefalopátia szindróma);
- a bőr fájdalmas kifeléelyesedése (pioderma gangrenózum);
- májgyulladás (hepatitisz);
- a pajzsmirigy gyulladása;
- a legkisebb vérerek károsodása, úgynevezett trombotikus mikroangiopátia (TMA).

*Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)*

- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció).

### **Hogyan kell a Sundit-ot tárolni?**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ

**Ez a modul a Sundit 12,5 mg, 25 mg illetve 50 mg kemény kapszulaforgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2021. szeptember 09. napján fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.**

## I. BEVEZETÉS

A kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (10) bekezdése, valamint az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 1. sz. melléklete 2. rész 1. pontjában foglaltaknak megfelelő jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkező gyógyszerként való forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A készítmény hatóanyaga: szunitinib.

A forgalomba hozatali engedély a 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Mensana Pharma Ltd.

Referens készítmény: a centrálisan 2006-ban engedélyezett Sutent® 12.5 mg, 25 mg és 50 mg kemény kapszula, (Pfizer), EU/1/06/347.

A kérelmező által benyújtott vizsgálatok alapján a teszt készítmény Sunitinib (szunitinib bázis) 50 mg kemény kapszula és az originális SUTENT (szunitinib-maleát) 50 mg kemény kapszula bioekvivalensnek tekinthető.

A szunitinib több, a daganat növekedésében, a neoangiogenezisben és a daganatáttétek progressziójában szerepet játszó receptor-tirozin-kináz (RTK) gátlója. Kimutatták, hogy a szunitinib gátolja a thrombocyta eredetű növekedési faktor receptorokat (PDGFR $\alpha$  és PDGFR $\beta$ ), a vascularis endothelialis növekedési faktor receptorokat (VEGFR1, VEGFR2 és VEGFR3), az összejt faktor receptort (KIT); az Fms-szerű tirozin-kináz-3-at (FLT3), a kolóniastimuláló faktor receptort (CSF-1R) és a glia sejtvonalból származó neurotróp faktor receptort (RET). A fő metabolit hatékonysága biokémiai és sejtszintű vizsgálati módszerekkel (assay) a szunitinibéhez hasonló.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

A Sundit 12,5 mg kemény kapszula, a Sundit 25 mg kemény kapszula és a Sundit 50 mg kemény kapszula gyógyszerkészítmények szunitinibet tartalmaznak hatóanyagként.

A kérelmező az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) cikke alapján nyújtott be nemzeti engedélyezési eljáráshoz kérelmet (generikus).

A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal és irodalmi adatokkal igazolták. A referencia készítmény Sutent 50 mg kemény kapszula (Pfizer) volt.

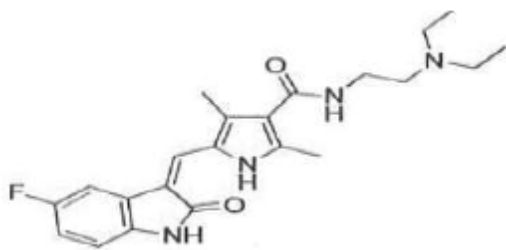
### II.2 Hatóanyagok - szunitinib

A szunitinib hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): sunitinib

Kémiai név: N-(2-(diethylamino)ethyl)-5-((Z)-(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3h-indol-3-ylidene)methyl)-2,4-dimethyl-1h-pyrrole-3-carboxamide.

Szerkezet



A szunitinib sárga vagy narancssárga por. Mérsékelten oldódik dimetil-szulfoxidban és N, N-dimetilformamidban, kevésbé oldódik acetonban és etanolban, vízben alig oldódik.

A molekula kiralitás-centrumot nem, E-Z izomériát eredményező C=C kettős kötést azonban tartalmaz. A molekula polimorfiára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig a Z izomer és mindig azonos polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az érvényes CHMP útmutatóknak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben, ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményt dolgozott ki, mely a következő paramétereket tartalmazza: küllem, azonosság, víztartalom, szulfáthamu, nehézfémek, hatóanyag-tartalom, rokon vegyületek, maradékoldószerek és mikrobiológia.

A szennyezésprofil - összhangban a Ph. Eur általános cikkelyével és az ICH Q3 irányelvvel - részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

### **II.3 Gyógyszerkészítmény**

A készítmény külleme:

12,5 mg hatáserősség: 4-es méretű, kb 14,3 mm hosszúságú kemény zselatin kapszula narancssárga felső és narancssárga alsó résszel, az alsó részen fehér jelölőfestékekkel nyomtatott „SB 12,5” felirattal és fehér vonallal. A kapszulában található granulátum színe a sárgától a narancssárgáig terjedhet.

25 mg hatáserősség: 3-as méretű, kb 15,9 mm hosszúságú kemény zselatin kapszula karamell színű felső és narancssárga alsó résszel, az alsó részen fehér jelölőfestékekkel nyomtatott „SB 25” felirattal és fehér vonallal. A kapszulában található granulátum színe a sárgától a narancssárgáig terjedhet

50 mg hatáserősség: 1-es méretű, körülbelül 19,4 mm hosszúságú kemény zselatin kapszula karamell színű felső és karamell színű alsó résszel, az alsó részen fehér jelölőfestékekkel nyomtatott „SB 50” felirattal és fehér vonallal. A kapszulában található granulátum színe a sárgától a narancssárgáig terjedhet.

Csomagolása: gyermekbiztos nagy sűrűségű fehér polietilén (HDPE) csavarmenetes fehér kupakkal lezárt HDPE tartály és doboz, vagy  
gyermekbiztos nagy sűrűségű fehér polietilén (HDPE) csavarmenetes fehér kupakkal lezárt, nedvességmegkötő szilikagél betéttel ellátott, fehér HDPE tartály és doboz, vagy  
átlátszó PVC/PCTFE//Al buboréksomagolás és doboz

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, mannit, kroszkarmellóz-nátrium, povidon K30, tisztított víz, magnézium-sztearát. A kapszulahéj összetétele: zselatin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172)

A jelölőfesték összetétele: sellak, titán-dioxid (E171), izopropil-alkohol, n-butanol, propilén-glikol

A segédanyagok minősége megfelel az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától - összhangban az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó általános cikkelyével - garantált. Összehasonlító szennyezésprofil és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia készítménnyel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelése igazolt.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek az Európai Gyógyszerkönyv releváns gyógyszerforma cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Európai Gyógyszerkönyvi cikkelynek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülményei: „Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.”

A készítmény alkalmazási előírása, betegájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

## **II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése**

A Sundit 12,5 mg kemény kapszula, a Sundit 25 mg kemény kapszula és a Sundit 50 mg kemény kapszula gyógyszerkészítmények minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

### **III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK**

#### **III.1 Bevezetés**

A szunitinib farmakológiája, farmakokinetikája, toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyag vonatkozásában nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

#### **III.2 Környezetterhelési kockázatbecslés**

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál. A környezeti kockázatbecslés így nem szükséges.

#### **III.3 A nem-klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása**

A beadvány generikus jogalapja alapján a Sundit 12,5 mg, 25 mg és 50 mg kemény kapszula készítmények esetén nem szükséges állatkísérletek elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a szunitinib farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságai-ról megfelelőek.

## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

A Sundit 12,5 mg, 25 mg és 50 mg kemény kapszula hatóanyaga a szunitinib, amely a daganatellenes szerek, protein-kináz gátlók gyógyszercsoportjába tartozik.

A szunitinib több, a daganat növekedésében, a neoangiogenezisben és a daganatáttétek progressziójában szerepet játszó receptor-tirozin-kináz (RTK) gátlója. Kimutatták, hogy a szunitinib gátolja a thrombocyta eredetű növekedési faktor receptorokat (PDGFR $\alpha$  és PDGFR $\beta$ ), a vascularis endothelialis növekedési faktor receptorokat (VEGFR1, VEGFR2 és VEGFR3), az összejt faktor receptort (KIT); az Fms-szerű tirozin-kináz-3-at (FLT3), a kolóniastimuláló faktor receptort (CSF-1R) és a glia sejtvonalból származó neurotróp faktor receptort (RET). A fő metabolit hatékonysága biokémiai és sejtszintű vizsgáló módszerekkel (assay) a szunitinibéhez hasonló.

### IV.2 Farmakokinetika

#### IV.2.1 A hatóanyag kinetikai tulajdonságai

##### *Felszívódás*

A szunitinib per os alkalmazása után a C<sub>max</sub> általában 6-12 óra múlva (a maximális koncentrációig eltelt idő, T<sub>max</sub>) alakul ki. Az étkezés nem befolyásolja a szunitinib biohasznosulását.

##### *Eloszlás*

In vitro mérésekben a szunitinib és fő aktív metabolitjának humán plazmafehérjékhez való kötődése 95 ill. 90% volt, vélhetően a koncentrációtól függetlenül. A szunitinib látszólagos eloszlási térfogata (V<sub>d</sub>) nagy, 2230 l, ami szövetekben történő eloszlást jelez.

##### *Biotranszformáció*

A szunitinib döntően a CYP3A4 CYP-izoformon keresztül metabolizálódik, a fő aktív metabolitot, a dezetil-szunitinibet eredményezve, amely aztán tovább bomlik ugyanezen izoenzim segítségével.

##### *Elimináció*

Az elimináció döntően a széklettel történik (61%), míg a vesén keresztül a beadott adagból származó változatlan formájú hatóanyag és metabolitjainak 16%-a ürül. Egészséges önkénteseknél per os adagolás után a szunitinib és a fő aktív dezetil metabolitjának eliminációs félszélideje kb. 40-60, illetve 80-110 óra.

#### IV.2.2 A készítménnyel végzett farmakokinetikai vizsgálat

##### *Biowaiver*

A kérelmező biowaiver kérelmet nyújtott be a 12,5 és 25 mg-os hatáserősségű készítmények esetében. Az EMA bioekvivalencia-irányelvének (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*) megfelelően igazolta az általános biowaiver kritérium a-d) pontjainak teljesülését, azaz a 12,5; 25 és 50 mg-os hatáserősségű Sunitinib teszt készítmény ugyanolyan gyártási folyamattal készül, minőségi összetételük azonos, a különböző hatáserősségek mennyiségi összetétele pedig dózis-proporcionális. A Sunitinib 50 mg kemény kapszula sarzs és a másik két hatáserősség (12,5 és 25 mg) validációs sarzsai minden vizsgált közegben bioekvivalensnek tekinthetők: a QC pufferben (0,1 N HCl) minden matematikai értékelés nélkül, hisz több mint 85%-a kioldódik 15 perc alatt, a 4,5-ös acetát pufferben és a 6,8-as foszfát pufferben az f<sub>2</sub> érték nagyobb, mint 50.

##### *Bioegyenértékűségi vizsgálat*

A kérelmező a forgalomban lévő referens gyógyszerrel való bioegyenértékűsége hivatkozott. A referens készítmény a SUTENT 50 mg kemény kapszula készítmény.

A Sundit (szinitinib bázis) 50 mg kemény kapszula farmakokinetikai tulajdonságait egy egyszeres dózissal, randomizált, nyílt, két-periódusú, két-szekvenciás, keresztezett pivotális bioekvivalencia vizsgálatban (19-VIN-0103) hasonlították össze a referens SUTENT 50 mg kemény kapszulával (Pfizer Ltd) éhgyomri körülmények között. A kezelési szakaszok között 28 nap kimosási periódus telt el, amely elegendő a hatóanyag szervezetből történő kiürüléséhez, így az áthúzódó (carry-over) hatások elkerülésére. A vizsgálatot 28 egészséges férfi önkéntesre tervezték (26+6 tartalék). A megfelelő számú önkéntes hiánya miatt csak 31 főt vontak be a vizsgálatba, mivel a 41 toborzott önkéntesből 10 fő nem volt megfelelő a vizsgálatához. A farmakokinetikai és bioekvivalencia elemzés 31 önkéntes adata alapján készült.

Mindkét esetben 10 óra éhezés után történt a szájon át való bevétel 240 ± 02 ml vízzel, egészben lenyelve, a periódus elején.

A mintavételi időpontok a következők voltak:

Vizsgálati készítmény bevétele előtt egy minta: 0,0 óra.

A készítmény bevétele után 26 minta: 1,00; 3,00; 4,00; 5,00; 5,50; 6,00; 6,50; 7,00; 7,50; 8,00; 8,50; 9,00; 9,50; 10,00; 10,50; 11,00; 11,50; 12,00; 13,00; 14,00; 16,00; 20,00; 24,00; 36,00; 48,00 és 72,00 órákor, mindkét periódus elején.

##### *Bioanalitika*

A vizsgálat nyíltkódú volt, azonban az analitikai személyzetet vakosították a kapott kezelésre a vizsgálati mintaanalízis végéig.

##### *GCP követelmények*

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a vonatkozó GCP követelményeknek.

##### *Az adatok kiértékelése*

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmény esetében:

- Elsődleges farmakokinetikai paraméterek  $C_{\max}$  és  $AUC_{0-72}$
- Másodlagos farmakokinetikai paraméterek:  $T_{\max}$

A kinetikai számítások eredményeképpen kapott elsődleges paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgálati készítmény és az originális készítmény kinetikai paramétereinek átlag-arányát, valamint azok 90%-os konfidencia-intervallumát. A bioekvivalenciát akkor tekintették igazoltnak, ha kezelések LS (least squares) átlagai arányának 90%-os konfidencia intervalluma (KI) benne volt a 80,00-125,00%-os elfogadási tartományban a vizsgált hatóanyagra vonatkozóan.

### Eredmények

Farmakokinetikai paraméterek (nem-transzformált értékek; számtani közép  $\pm$  szórás,  $t_{\max}$  medián, terjedelem)

| Kezelés                | $AUC_{0-72}$<br>ng/ml/h       | $C_{\max}$<br>ng/ml        | $t_{\max}$<br>h         |
|------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| <b>Teszt</b>           | 1482,208<br>( $\pm$ 338,2667) | 41,641<br>$\pm$ 9,2782)    | 7,500<br>(5,50 - 12,00) |
| <b>Referencia</b>      | 1479,830<br>( $\pm$ 304,0400) | 41,800<br>( $\pm$ 9,2366)  | 6,50<br>(5,00 - 14,00)  |
| <b>*Arány (90% KI)</b> | 99,60<br>(96,60 – 102,68%)    | 99,70<br>(95,22 – 104,39%) |                         |

Mindkét elsődleges farmakokinetikai paraméterre teljesültek a bioekvivalencia kritériumok, így a bioegyenértékűség igazoltnak tekinthető a teszt- és a referencia készítmény között a bioekvivalencia guideline szerint (CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*).

### Biztonságosság:

A vizsgálat során négy nemkívánatos eseményt jegyeztek fel. Nem történt súlyos nemkívánatos esemény, amit valamelyik vizsgálati készítménynek tulajdonítottak volna.

### Bioegyenértékűség konklúzió

A benyújtott bioekvivalencia vizsgálat értékelése alapján a Sundit 50 mg kemény kapszula bioegyenértékű a referens termék SUTENT 50 mg kemény kapszulával.

## IV.3 Farmakodinámia

A szunitinib hatásmechanizmusa ismert, a hatásmechanizmussal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Generikus beadvány esetében erre nincs szükség.

## IV.4 Klinikai hatásosság

Klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálati eredményeket nem nyújtottak be, mely generikus beadvány esetében elfogadható. A kérelmező megfelelő szakirodalmi összefoglalóval bizonyította a készítmény alkalmazása esetén elvárt klinikai hatást.

#### IV.5 Klinikai biztonságosság

A szunitinib mellékhatásprofilja jól ismert. Generikus készítmény esetében új biztonsági kockázat nem valószínű.

A hatóanyag biztonsága jól ismert, a klinikai biztonságosságot közvetlenül igazoló saját vizsgálatot a kérelmező nem nyújtott be, mely generikus beadvány esetén nem követelmény.

#### IV.6 Farmakovigilancia

##### IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

##### IV.6.2 Kockázatkezelési terv

Verziószám: 0.2

Aláírás dátuma: 2021.03.08

##### IV.6.2.1 A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata

| A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fontos azonosított kockázatok                 | kardiotoxicitás <ul style="list-style-type: none"><li>• torsade de pointes;</li><li>• bal kamrai diszfunkció / szívelégtelenség;</li><li>• pericardialis események;</li><li>• szív iszkémiás események;</li></ul> reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma;<br>májelégtelenség;<br>az állkapocs osteonecrosis;<br>súlyos bőr mellékhatások;<br>veseelégtelenség |
| Fontos lehetséges kockázatok                  | karcinogenitás                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Hiányzó információ                            | alkalmazás súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

##### IV.6.2.2 Farmakovigilancia terv

Rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignáldetekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

#### **IV.6.2.3 Kockázatsökkentő intézkedések**

Rutin kockázatsökkentő intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérlőírataiban találhatók.

#### **IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az Ügynökség által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

### **IV.7 A klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása**

A Sundit 12,5 mg, 25 mg és 50 mg kemény kapszula generikus készítmény, bioegyenérté-kűség bizonyítása a követelmény, az egyszerűsített beadványok esetében nem kell megismé-telni az állatkísérleteket és emberen végzett kutatásokat.

A szunitinib hatásossága és biztonságossága igazolt, a kockázat/haszonértékelése továbbra is pozitív a kérelmezett terápiás javallatok kezelésére.

A dokumentáció megfelel az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozata-lának és gyártásának engedélyezéséről szóló 450/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5.§ (12) bekez-dése által előírt követelményeknek.

A kérelmező által benyújtott vizsgálatok alapján a teszt készítmény Sundit 12,5 mg, 25 mg és 50 mg kemény kapszula és az originális SUTENT 12,5 mg, 25 mg és 50 mg kemény kapszula bioekvivalensnek tekinthető.

A kérelmező által benyújtott és szakirodalmi közleményekkel alátámasztott dokumentáció bi-zonyítja a készítmény klinikai biztonságosságát és hatásosságát a referencia-készítményhez vi-szonyítva, ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély meg-adható.

## **V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT**

### **V.1 Összefoglalás**

A dokumentáció megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 1. sz. melléklete 2. rész 1. pontjában foglalt követelményeknek.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A szunitinibre vonatkozó széles körű klinikai tapasztalat bizonyítja a hatóanyag terápiás értékét. A Sundit 12,5 mg, 25 mg és 50 mg kemény kapszula bioegyenértékűsége a referencia készítménnyel fennáll.

Terápiás javallatok:

Gastrointestinalis stroma tumor (GIST)

A Sundit a gastrointestinalis stromából kiinduló, nem reszekálható és/vagy metasztatizáló malignus tumorok (GIST) kezelésére javallott felnőtteknél, rezisztencia vagy intolerancia miatt sikertelen imatinib-kezelést követően.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

Metasztatizáló vesesejtes carcinoma (metastatic renal cell carcinoma, MRCC)

A Sundit előrehaladott/metasztatizáló vesesejtes carcinoma (MRCC) kezelésére javallott felnőtteknél.

A pancreas neuroendokrin tumorai (pancreatic neuroendocrine tumour, pNET)

A Sundit a pancreas nem reszekálható vagy metasztatizáló, jól differenciált, progrediáló neuroendokrin tumorainak (pNET) a kezelésére javallott felnőtteknél.

### **V.2 Osztályozás**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer, szakorvosi/kórházi diagnózist követő folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (SZ).

### **V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival**

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról* szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint

**VI. MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK  
A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT**

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

| Tárgy | Iktatószám | A termékinformációt érinti: | Az eljárás megkezdésének kelte | Az eljárás befejezésének kelte | Engedélyezve vagy elutasítva | Értékelő jelentés csatolva: |
|-------|------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
|       |            |                             |                                |                                |                              |                             |
|       |            |                             |                                |                                |                              |                             |