

1. IME ZDRAVILA

Lusmose 12,5 mg trde kapsule
Lusmose 25 mg trde kapsule
Lusmose 50 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lusmose 12,5 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 12,5 mg sunitiniba v obliki sunitinib ciklamata.

Lusmose 25 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 25 mg sunitiniba v obliki sunitinib ciklamata.

Lusmose 50 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 50 mg sunitiniba v obliki sunitinib ciklamata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, trda

Lusmose 12,5 mg trde kapsule

Neoznačene trde želatinske kapsule samozapornega tipa Coni Snap, velikosti "3", z neprosojnim pokrovom srednje močno oranžne barve in neprosojnim telesom močno rumene barve, napolnjene z granulami oranžne barve. Kapsula je dolga približno 15,9 mm.

Lusmose 25 mg trde kapsule

Neoznačene trde želatinske kapsule samozapornega tipa Coni Snap, velikosti "2", z neprosojnim pokrovom srednje močno oranžne barve in telesom zelene barve, napolnjene z granulami oranžne barve. Kapsula je dolga približno 18 mm.

Lusmose 50 mg trde kapsule

Neoznačene trde želatinske kapsule samozapornega tipa Coni Snap, velikosti "0", z neprosojnim pokrovom srednje močno oranžne barve in neprosojnim telesom srednje močno oranžne barve, napolnjene z granulami oranžne barve. Kapsula je dolga približno 21,7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Gastrointestinalni stromalni tumor (GIST – *gastrointestinal stromal tumour*)

Zdravilo Lusmose je indicirano za zdravljenje neizrezljivih in/ali metastatskih malignih gastrointestinalnih stromalnih tumorjev (GIST) pri odraslih, če zdravljenje z imatinibom zaradi odpornosti ali neprenašanja ni bilo uspešno.

Metastatski karcinom ledvičnih celic (MRCC – *metastatic renal cell carcinoma*)

Zdravilo Lusmose je indicirano za zdravljenje napredovalnega/metastatskega karcinoma ledvičnih celic (MRCC) pri odraslih.

Nevroendokrini tumorji trebušne slinavke (pNET – *pancreatic neuroendocrine tumours*)

Zdravilo Lusmose je indicirano za zdravljenje neizrezljivih ali metastatskih dobro diferenciranih nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke (pNET), kjer je bolezen pri odraslih napredovala.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Lusmose mora začeti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo sredstev za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Pri GIST in MRCC je priporočeni odmerek zdravila Lusmose 50 mg peroralno enkrat na dan 4 zaporedne tedne, temu pa sledi 2-tedensko obdobje premora (shema 4/2), s čimer se zaključi celoten cikel 6 tednov.

Pri pNET je priporočeni odmerek zdravila Lusmose 37,5 mg peroralno enkrat na dan brez načrtovanega obdobja premora.

Prilagajanje odmerka

Varnost in prenašanje

Pri GIST in MRCC je odmerek mogoče prilagajati v korakih po 12,5 mg, ob upoštevanju varnosti in prenašanja pri posameznem bolniku. Dnevni odmerek ne sme preseči 75 mg in ne sme biti manjši od 25 mg.

Pri pNET je odmerek mogoče prilagajati v korakih po 12,5 mg, ob upoštevanju varnosti in prenašanja pri posameznem bolniku. Največji odmerek, ki so ga uporabili v študiji 3. faze pri pNET, je znašal 50 mg na dan.

Glede na to, kako varno je zdravljenje pri posameznem bolniku in kako posameznik zdravljenje prenaša, bi lahko bile potrebne prekinitve zdravljenja.

Zaviralci/induktorji CYP3A4

Izogibati se je treba sočasni uporabi sunitiniba z močnimi induktorji CYP3A4, npr. z rifampicinom (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če to ni mogoče, bo morda potrebno zvečevanje odmerka sunitiniba po 12,5 mg (do 87,5 mg na dan pri GIST in MRCC, oziroma 62,5 mg na dan pri pNET), pri čemer moramo stalno spremljati bolnikovo prenašanje.

Izogibati se je treba sočasni uporabi sunitiniba z močnimi zaviralci CYP3A4, npr. s ketokonazolom (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če to ni mogoče, bo morda potrebno odmerek sunitiniba zmanjšati na ne manj kot 37,5 mg na dan pri GIST in MRCC, oziroma na ne manj kot 25 mg na dan pri pNET, pri čemer je treba stalno spremljati bolnikovo prenašanje.

Razmisliti je treba o izbiri drugega sočasnega zdravila, ki nima potenciala za indukcijo ali zaviranje CYP3A4 oz. je njegov potencial v tem pogledu minimalen.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lusmose pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Starejši

Približno ena tretjina bolnikov v kliničnih študijah, ki so prejeli sunitinib, je bilo starih 65 let ali več. Med starejšimi in mlajšimi bolniki niso opazili pomembnih razlik v varnosti in učinkovitosti.

Okvara jeter

Kadar dajemo sunitinib bolnikom z blago ali zmerno jetrno okvaro (razred A in B po Child-Pughu), prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno. Sunitiniba niso preskušali pri bolnikih z resno jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu), zato njegova uporaba pri bolnikih z resno jetrno okvaro ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Kadar dajemo sunitinib bolnikom z ledvično okvaro (blago do hudo) ali končno ledvično odpovedjo (ESRD – *end-stage renal disease*), ki potrebujejo hemodializo, prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno. Nadaljnja prilagajanja odmerka morajo temeljiti na varnosti in prenašanju pri posameznem bolniku (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ne sme dobiti dodatnega, temveč naj vzame običajni predpisani odmerek naslednji dan.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A4 se je treba izogibati, saj se lahko zmanjša koncentracija sunitiniba v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 se je treba izogibati, saj se lahko poveča koncentracija sunitiniba v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Bolezni kože in tkiv

Bolnikom je treba povedati, da lahko med zdravljenjem s sunitinibom pride do depigmentacije las in dlak ali kože. Drugi možni dermatološki učinki lahko vključujejo suho, zadebeljeno ali razpokano kožo, mehurje ali izpuščaj na dlaneh in podplatih.

Opisani učinki niso bili kumulativni, so bili praviloma reverzibilni in na splošno niso povzročili prekinitve zdravljenja. Poročali so o primerih gangrenozne pioderme, ki je običajno po prekinitvi zdravljenja s sunitinibom izginila. Poročali so o hudih kožnih reakcijah, vključno s primeri multiformnega eritema (EM), primeri, ki so nakazovali Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN), od katerih jih je bilo nekaj smrtnih. Če so prisotni znaki SJS, TEN ali EM (npr. napredujoč kožni izpuščaj, pogosto z mehurji ali lezijami na sluznicah), je treba zdravljenje s sunitinibom prekiniti. Če je diagnoza SJS ali TEN potrjena, se zdravljenja ne sme ponovno uvesti. V nekaterih primerih suma na EM so bolniki po izginotju reakcije prenašali ponovno uvedbo zdravljenja s sunitinibom v manjših odmerkih; nekateri od teh bolnikov so sočasno prejeli tudi kortikosteroide ali antihistaminike (glejte poglavje 4.8).

Krvavitev in krvavitev tumorja

Med opisanimi krvavitvami, v nekaterih primerih s smrtnim izidom, o katerih so poročali v kliničnih študijah s sunitinibom in med nadzorom v obdobju trženja zdravila, so bile krvavitve v prebavilih, dihalih, sečilih in možganih (glejte poglavje 4.8).

Rutinsko ocenjevanje pojavov krvavitev mora obsegati celotno krvno sliko in klinični pregled.

Najpogostejši hemoragični neželeni učinek je bila epistaksa; zabeležili so jo pri približno polovici bolnikov s čvrstimi tumorji, pri katerih se je pojavila kakšna krvavitev. Nekatere epistakse so bile hude, vendar so se zelo redko končale s smrtnim izidom. Poročali so o primerih krvavitve tumorja, včasih povezanih z nekrozo tumorja; nekatere od teh krvavitev so se končale s smrtnim izidom.

Krvavitve tumorjev se lahko pojavijo nenadoma in se lahko v primeru pljučnih tumorjev pokažejo kot huda in življenjsko ogrožajoča hemoptiza ali pljučna krvavitev. V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so poročali o primerih krvavitev v pljučih, nekaterih s smrtnim izidom, pri bolnikih, zdravljenih s sunitinibom pri MRCC, GIST in pljučnem raku. Zdravilo LUSMOS ni odobreno za uporabo pri bolnikih s pljučnim rakom.

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z antikoagulantmi (npr. varfarin, acenokumarol), se lahko redno spremlja celotna krvna slika (trombociti) in koagulacijski faktorji (PČ/INR) ter opravi telesni pregled.

Bolezni prebavil

Najpogostejše opisane neželeni učinki na prebavilih so bili diareja, navzea/bruhanje, bolečina v trebuhu, dispepsija in stomatitis/bolečina v ustih; poročali so tudi o ezofagitisu (glejte poglavje 4.8).

Če neželeni učinki na prebavilih zahtevajo zdravljenje, lahko podporna oskrba vključuje uporabo zdravil z antiemetičnim, antidiaroičnim ali antacidnim učinkom.

Pri bolnikih z intraabdominalnimi malignomi, ki so prejeli sunitinib, so poročali o resnih zapletih na prebavilih (včasih s smrtnim izidom), vključno z gastrointestinalno perforacijo.

Hipertenzija

V povezavi s sunitinibom so poročali o hipertenziji, vključno s hudo hipertenzijo (sistolični tlak > 200 mmHg ali diastolični tlak > 110 mmHg). Pri bolnikih je treba opraviti presejanje za hipertenzijo in jo ustrezno urediti. Pri bolnikih s hudo hipertenzijo, ki je ni mogoče urediti z zdravili, je priporočljivo začasno prenehanje zdravljenja. Ko je hipertenzija ustrezno urejena, je zdravljenje mogoče nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Hematološke bolezni

V povezavi s sunitinibom so poročali o zmanjšanju absolutnega števila nevtrofilcev in zmanjšanju števila trombocitov (glejte poglavje 4.8). Opisani učinki niso bili kumulativni, so bili praviloma reverzibilni in na splošno niso povzročili prekinitve zdravljenja. Pri nobenem od teh dogodkov v študijah 3. faze ni bilo smrtnih izidov, vendar pa so o redkih hematoloških dogodkih s smrtnim izidom, vključno s krvavitvijo, povezano s trombocitopenijo in nevtropeničnimi okužbami, poročali med nadzorom v obdobju trženja zdravila.

V zgodnjem in tudi v poznejšem obdobju zdravljenja s sunitinibom so opažali pojav anemije. Bolnikom, zdravljenim s sunitinibom, je treba na začetku vsakega cikla zdravljenja pregledati celotno krvno sliko (glejte poglavje 4.8).

Srčne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih s sunitinibom, so poročali o srčno-žilnih dogodkih, vključno s srčnim popuščanjem, kardiomiopatijo, zmanjšanjem iztisnega deleža levega prekata pod spodnjo mejo normale, miokarditisom, miokardno ishemijo in miokardnim infarkt, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Ti podatki nakazujejo, da sunitinib povečuje tveganje za kardiomiopatijo. Razen učinka, značilnega za zdravilo pri zdravljenih bolnikih, niso ugotovili nobenih posebnih dodatnih dejavnikov tveganja za pojav s sunitinibom izzvane kardiomiopatije. Pri bolnikih s tveganjem za ali z anamnezo teh dogodkov, je treba sunitinib uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

V nobeno klinično študijo sunitiniba niso bili vključeni bolniki, ki so imeli v 12 mesecih pred aplikacijo sunitiniba kakšen srčni dogodek, npr. miokardni infarkt (vključno s hudo/nestabilno

angino pectoris), obvodno operacijo koronarne ali periferne arterije, simptomatsko kongestivno srčno popuščanje (CHF – *congestive heart failure*), cerebrovaskularni insult ali prehodno možgansko ishemijo ali pljučno embolijo. Ni znano, ali je pri bolnikih s temi sočasno prisotnimi boleznimi tveganje za razvoj s sunitinibom povezanega nepravilnega delovanja levega ventrikla lahko povečano.

Zdravnik mora to tveganje pretehtati v primerjavi z možnimi koristmi sunitiniba. Bolnike je treba med zdravljenjem s sunitinibom skrbno spremljati glede kliničnih znakov in simptomov CHF, zlasti bolnike s srčnimi dejavniki tveganja in/ali anamnezo koronarne bolezni. Med zdravljenjem s sunitinibom je treba razmisliti tudi o določitvi vrednosti iztisnega deleža levega prekata (LVEF – *left ventricular ejection fraction*) na začetku zdravljenja in to občasno ponoviti. Pri bolnikih brez kardialnih dejavnikov tveganja je treba razmisliti o izhodiščni oceni iztisnega deleža.

Če se pojavijo klinični znaki kongestivnega srčnega popuščanja, je priporočljivo prekiniti zdravljenje s sunitinibom. Pri bolnikih brez kliničnih znakov kongestivnega srčnega popuščanja, vendar z iztisnim deležem $< 50\%$ in $> 20\%$ pod izhodiščno vrednostjo, je treba jemanje sunitiniba prekiniti in/ali odmerek zmanjšati.

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, ki so jemali sunitinib, so opazili podaljšanje intervala QT in Torsade de pointes. Podaljšanje intervala QT lahko poveča tveganje za ventrikularne aritmije, vključno s Torsade de pointes.

Pri bolnikih z znano anamnezo podaljšanja intervala QT, bolnikih, ki jemljejo antiaritmike ali zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT, in bolnikih z relevantno obstoječo srčno boleznijo, bradikardijo ali elektrolitskimi motnjami je treba sunitinib uporabljati previdno. Sočasna uporaba sunitiniba z močnimi zaviralci CYP3A4 mora biti omejena zaradi možnega povečanja koncentracije sunitiniba v plazmi (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 4.8).

Venski trombembolični dogodki (VTE – *venous thromboembolic events*)

Pri bolnikih, ki so prejeli sunitinib, so zabeležili z zdravljenjem povezane venske trombembolične dogodke, vključno z globoko vensko trombozo in pljučno embolijo (glejte poglavje 4.8). Med nadzorom v obdobju trženja zdravila so zabeležili primere pljučne embolije s smrtnim izidom.

Arterijski trombembolični dogodki (ATE – *arterial thromboembolic events*)

Poročali so o primerih arterijskih trombemboličnih dogodkov, včasih s smrtnim izidom, pri bolnikih, ki so se zdravili s sunitinibom. Med najpogostejšimi dogodki so bili cerebrovaskularni insult, prehodna možganska ishemija in možganski infarkt. Med dejavniki tveganja, ki so povezani z ATE, so bili poleg osnovne maligne bolezni in starosti ≥ 65 let, prisotni hipertenzija, sladkorna bolezen in predhodna trombembolična bolezen.

Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev poti žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF) pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lusmose je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Trombotična mikroangiopatija (TMA – *thrombotic microangiopathy*)

Na TMA, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro (TTP – *thrombotic thrombocytopenic purpura*) in hemolitično-uremičnim sindromom (HUS), ki so v nekaterih primerih privedli do odpovedi ledvic ali smrti, je treba pomisliti ob pojavu hemolitične anemije, trombocitopenije, utrujenosti, nihajočih nevroloških manifestacij, okvare ledvic in povišane telesne temperature. Če se pri bolniku pojavi TMA, je treba zdravljenje s sunitinibom prekiniti in

nemudoma uvesti primerno zdravljenje. Ugotovili so, da TMA po prekinitvi zdravljenja izzveni (glejte poglavje 4.8).

Moteno delovanje ščitnice

Izhodiščne meritve delovanja ščitnice je priporočljivo opraviti pri vseh bolnikih. Bolnike z obstoječim hipotiroidizmom ali hipertiroidizmom je treba zdraviti v skladu z običajno medicinsko prakso še pred začetkom zdravljenja s sunitinibom. Bolnike je treba med zdravljenjem s sunitinibom vsake 3 mesece rutinsko spremljati glede delovanja ščitnice. Dodatno je treba bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati glede znakov in simptomov motenega delovanja ščitnice, in pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki in/ali simptomi, ki nakazujejo na moteno delovanje ščitnice, laboratorijsko preveriti delovanje ščitnice, kot je klinično indicirano. Bolnike, pri katerih se pojavi moteno delovanje ščitnice, je treba zdraviti v skladu z običajno medicinsko prakso.

Opažali so, da se je hipotiroidizem pojavljal v zgodnjem in tudi poznejšem obdobju zdravljenja s sunitinibom (glejte poglavje 4.8).

Pankreatitis

Pri bolnikih z različnimi čvrstimi tumorji, ki so prejeli sunitinib, so opazili povečanje aktivnosti serumske lipaze in amilaze. Povečanje aktivnosti lipaze je bilo prehodno in ga pri preskušancih z različnimi čvrstimi tumorji praviloma niso spremljali znaki ali simptomi pankreatitisa (glejte poglavje 4.8).

Opisali so primere resnih pankreatičnih pojavov, včasih s smrtnim izidom. Če se pri bolnikih pojavijo simptomi pankreatitisa, je treba zdravljenje s sunitinibom prekiniti in jim nuditi ustrezno podporno oskrbo.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, ki so se zdravili s sunitinibom, so opazili hepatotoksičnost. Primere odpovedi delovanja jeter, nekatere s smrtnim izidom, so opazili pri < 1 % bolnikov s čvrstimi tumorji, ki so se zdravili s sunitinibom. Nadzirati je treba rezultate testov jetrne funkcije (alanin transaminazo [ALT], aspartat transaminazo [AST], ravni bilirubina) pred začetkom zdravljenja, med vsakim ciklom zdravljenja, in kadar je klinično indicirano. Če se pojavijo znaki ali simptomi odpovedi jeter, je treba uporabo sunitiniba prekiniti in zagotoviti ustrezno podporno oskrbo (glejte poglavje 4.8).

Delovanje ledvic

Poročali so o primerih zmanjšane delovanja ledvic, odpovedi ledvic in/ali akutne odpovedi ledvic, v nekaterih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Dejavniki tveganja, povezani z zmanjšanim delovanjem ledvic/odpovedjo ledvic pri bolnikih, ki so prejeli sunitinib, so poleg predhodno prisotnega karcinoma ledvičnih celic (RCC – *renal cell carcinoma*) vključevali višjo starost, sladkorno bolezen, predhodno ledvično okvaro, srčno popuščanje, hipertenzijo, sepsa, dehidracijo/hipovolemijo in rabdomiolizo.

Varnosti nadaljnjega zdravljenja s sunitinibom pri bolnikih z zmerno do hudo proteinurijo niso sistematično ovrednotili.

Opisali so primere proteinurije in redke primere nefrotskega sindroma. Priporočljiva je izhodiščna analiza urina, bolnike pa je treba spremljati, da bi odkrili pojav ali poslabšanje proteinurije. Pri bolnikih z nefrotskim sindromom je treba uporabo sunitiniba prekiniti.

Fistula

Če nastane fistula, je treba zdravljenje s sunitinibom prekiniti. Podatki o nadaljnji uporabi sunitiniba pri bolnikih s fistulo so omejeni (glejte poglavje 4.8).

Slabše celjenje ran

Poročali so o primerih slabšega celjenja ran med zdravljenjem s sunitinibom.

Formalne klinične študije o vplivu sunitiniba na celjenje ran niso bile izvedene. Iz previdnostnih razlogov je pri bolnikih, pri katerih naj bi bil opravljen večji kirurški poseg, priporočljiva začasna prekinitve zdravljenja s sunitinibom. Na voljo so le omejene klinične izkušnje glede časa ponovnega začetka zdravljenja po večjem kirurškem posegu. Zato mora odločitev o ponovnem začetku zdravljenja s sunitinibom temeljiti na klinični presoji okrevanja po kirurškem posegu.

Osteonekroza čeljustnic (ONJ – *osteonecrosis of the jaw*)

Pri bolnikih, ki so se zdravili s sunitinibom, so poročali o primerih ONJ. O večini teh primerov so poročali pri bolnikih, ki so se predhodno ali sočasno zdravili z intravenskimi bisfosfonati, za katere je osteonekroza čeljustnic znano tveganje. Zato je pri sočasnem ali zaporednem dajanju sunitiniba in intravenskih bisfosfonatov potrebna previdnost.

Invazivni zobozdravstveni posegi so prav tako znani dejavnik tveganja. Pred začetkom zdravljenja s sunitinibom je treba razmisliti o pregledu zobovja in ustreznih preventivnih zobozdravstvenih posegih. Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli ali trenutno prejema intravenske bisfosfonate, se je treba, če je le mogoče, izogibati invazivnim zobozdravstvenim posegom (glejte poglavje 4.8).

Preobčutljivost/angioedem

Če se zaradi preobčutljivosti pojavi angioedem, je treba zdravljenje s sunitinibom prekiniti in uvesti standardno zdravniško oskrbo (glejte poglavje 4.8).

Konvulzije

V kliničnih študijah s sunitinibom in med nadzorom v obdobju trženja zdravila so poročali o konvulzijah. Bolniki s konvulzijami in znaki oz. simptomi, ki se skladajo s sindromom reverzibilne posterorne levkoencefalopatije (RPLS – *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*), npr. hipertenzijo, glavobolom, zmanjšano pozornostjo, duševnimi motnjami in prizadetostjo vida (vključno s kortikalno slepoto), potrebujejo medicinski nadzor, ki naj obsega tudi obvladovanje hipertenzije. Priporočljiva je začasna prekinitve uporabe sunitiniba; po izboljšanju stanja je mogoče zdravljenje po presoji lečečega zdravnika znova uvesti (glejte poglavje 4.8).

Sindrom lize tumorja (TLS – *tumour lysis syndrome*)

Primere TLS, nekatere s smrtnim izidom, so redko opazili v kliničnih preskušanjih ter o njih poročali med nadzorom v obdobju trženja zdravila pri bolnikih, zdravljenih s sunitinibom. Med dejavnike tveganja za TLS sodijo velika tumorska masa, obstoječa kronična ledvična insuficienca, oligurija, dehidracija, hipotenzija in kisel urin. Te bolnike je treba skrbno spremljati in obravnavati, kot je klinično indicirano, ter razmisliti o profilaktični hidraciji.

Okužbe

Poročali so o resnih okužbah z nevtropenijo ali brez nje, vključno z nekaterimi s smrtnim izidom. Poročali so o občasnih primerih nekrotizirajočega fasciitisa, vključno s prizadetostjo presredka, ki so bili včasih smrtni (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, pri katerih se pojavi nekrotizirajoči fasciitis, je treba zdravljenje s sunitinibom prekiniti in nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje.

Hipoglikemija

Med zdravljenjem s sunitinibom so poročali o znižanju ravni glukoze v krvi, ki je bilo v nekaterih primerih klinično simptomatsko in je zahtevalo hospitalizacijo zaradi izgube zavesti. Če se pojavi simptomatska hipoglikemija, je treba zdravljenje s sunitinibom začasno prekiniti. Pri sladkornih bolnikih je treba redno preverjati ravni glukoze v krvi, da se oceni, ali je treba za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo prilagoditi odmerke antidiabetika (glejte poglavje 4.8).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Zdravila, ki lahko povečajo koncentracijo sunitiniba v plazmi

Učinek zaviralcev CYP3A4

Sočasna uporaba posamičnega odmerka sunitiniba z močnim zaviralcem CYP3A4 ketokonazolom je pri zdravih prostovoljcih povečala sestavljeno [sunitinib + primarni presnovek] največjo koncentracijo ($C_{\max}$) za 49 % in sestavljeno površino pod krivuljo ($AUC_{0-\infty}$) za 51 %.

Uporaba sunitiniba z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. z ritonavirjem, itrakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom, sokom grenivke) lahko zviša koncentracijo sunitiniba.

Kombinaciji z zaviralci CYP3A4 se je torej treba izogibati ali pa izbrati drugo sočasno zdravljenje z minimalnim potencialom za zaviranje CYP3A4 ali brez takšnega potenciala.

Če to ni mogoče, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka sunitiniba na ne manj kot 37,5 mg na dan pri GIST in MRCC, ali na ne manj kot 25 mg na dan pri pNET, pri čemer moramo bolnikovo prenašanje stalno spremljati (glejte poglavje 4.2).

Učinek zaviralcev beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein)

Klinični podatki o medsebojnem delovanju med sunitinibom in zaviralci BCRP so omejeni; možnosti medsebojnega delovanja med sunitinibom in drugimi zaviralci BCRP ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.2).

Zdravila, ki lahko zmanjšajo koncentracijo sunitiniba v plazmi

Učinek induktorjev CYP3A4

Sočasna uporaba posamičnega odmerka sunitiniba z induktorjem CYP3A4 rifampicinom je pri zdravih prostovoljcih zmanjšala sestavljeno [sunitinib + primarni presnovek] $C_{\max}$ za 23 % in sestavljeno $AUC_{0-\infty}$ za 46 %.

Pri uporabi sunitiniba z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. z deksametazonom, fenitoinom, karbamazepinom, rifampicinom, fenobarbitalom ali z rastlinskimi pripravki, ki vsebujejo šentjanževko/*Hypericum perforatum*) se lahko koncentracija sunitiniba zmanjša. Kombinacijam z induktorji CYP3A4 se je torej treba izogibati ali pa izbrati drugo sočasno zdravljenje z minimalnim potencialom za indukcijo CYP3A4 ali brez takšnega potenciala. Če to ni mogoče, bo morda potrebno povečevanje odmerka sunitiniba po 12,5 mg (do 87,5 mg na dan pri GIST in MRCC, oziroma 62,5 mg na dan pri pNET), pri čemer moramo bolnikovo prenašanje stalno spremljati (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem s sunitinibom uporabljajo učinkovito kontracepcijo in naj ne zanosijo.

Nosečnost

Študij uporabe sunitiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno z malformacijami ploda (glejte poglavje 5.3). Sunitinib se ne sme

uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če možna korist odtehta možno tveganje za plod. Če se sunitinib uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med zdravljenjem s sunitinibom zanosi, jo moramo seznaniti z možnimi nevarnostmi za plod.

Dojenje

Sunitinib in/ali njegovi presnovki se pri podganah izločajo v mleko. Ni znano, ali se sunitinib ali njegov primarni aktivni presnovek izloča v materino mleko. Ker se učinkovine pogosto izločajo v materino mleko in ker obstaja možnost resnih neželenih reakcij pri dojenih otrocih, ženske, ki jemljejo sunitinib, ne smejo dojiti.

Plodnost

Predklinični izsledki kažejo, da lahko zdravljenje s sunitinibom poslabša plodnost samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo LUSMOSE ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, da jih med zdravljenjem s sunitinibom lahko obide omotica.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki, povezani s sunitinibom (nekateri s smrtnim izidom), so odpoved ledvic, srčno popuščanje, pljučna embolija, gastrointestinalna perforacija in krvavitve (npr. v dihalih, prebavilih, tumorju, sečilih in možganih). Najpogostejši neželeni učinki katerekoli stopnje (ki so se pojavili pri bolnikih v RCC, GIST in pNET registracijskih preskušanjih) so zmanjšan tek, motnje okušanja, hipertenzija, utrujenost, prebavne motnje (npr. diareja, navzea, stomatitis, dispepsija in bruhanje), obarvanje kože in sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske. Ti simptomi se lahko izboljšajo ob nadaljevanju zdravljenja. Med zdravljenjem se lahko pojavi hipotiroidizem. Med najpogostejšimi neželenimi učinki so hematološke motnje (npr. nevtropenija, trombocitopenija in anemija).

Med dogodki s smrtnim izidom (razen tistih, ki so naštet v poglavju 4.4 zgoraj ali v poglavju 4.8 spodaj), ki so jih ocenili kot morda povezane s sunitinibom, so bili: odpoved več organov, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIC – *disseminated intravascular coagulation*), peritonealna krvavitev, adrenalna insuficienca, pnevmotoraks, šok in nenadna smrt.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z GIST, MRCC in pNET, in sicer v skupnem naboru 7.115 bolnikov, so naštet spodaj po organskih sistemih, pogostnosti in stopnji resnosti (po merilu NCI-CTCAE). Našteti so tudi neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah v obdobju trženja zdravila. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
-----------------	--------------	---------	---------	-------	---------

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni		virusne okužbe ^a okužbe dihal ^{b,*} absces ^{c,*} glivične okužbe ^d okužbe sečil okužbe kože ^e sepsa ^{f,*}	nekrotizirajoči fasciitis* bakterijske okužbe ^g		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija trombocitopenija anemija levkopenija	limfopenija	pancitopenija	trombotična mikroangiopatija ^{h,*}	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	angiooedem	
Bolezni endokrinega sistema	hipotiroidizem		hipertiroidizem	tiroiditis	
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšanje teka ⁱ	dehidracija hipoglikemija		sindrom lize tumorja*	
Psihiatrične motnje	nespečnost	depresija			
Bolezni živčevja	omotica, glavobol motnje okušanja ^j	periferna nevropatija parestezija hipestezija hiperestezija	krvavitev v možganih* cerebrovaskularni insult* tranzitorna ishemična ataka	sindrom reverzibilne posterioorne encefalopatije*	
Očesne bolezni		periorbitalni edem edem vek močnejše solzenje			
Srčne bolezni		miokardna ishemija ^{k,*} zmanjšan iztisni delež ^l	kongestivno srčno popuščanje miokardni infarkt ^{m,*} srčno popuščanje* kardiomiopatija* perikardni izliv podaljšanje intervala QT	levostransko srčno popuščanje* Torsade de pointes	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Žilne bolezni	hipertenzija	globoka venska tromboza vročinski oblivi zardevanje	krvavitev iz tumorja*		anevrizme in disekcije arterij*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja epistaksa kašelj	pljučna embolija* plevralni izliv* hemoptiza dispneja med naporom orofaringealna bolečina ⁿ zamašenost nosu suhost nosu	krvavitev v pljučih* odpoved dihal*		
Bolezni prebavil	stomatitis ^o bolečina v trebuhu ^p bruhanje diareja dispepsija navzea zaprtje	gastroezofagealna refluksna bolezen disfagija krvavitev v prebavilih* ezofagitis* napihnjene trebuh nelagodje v trebuhu rektalna krvavitev krvavitev iz dlesni razjede v ustih proktalgija heilitis hemoroidi glosodinija bolečina v ustih suha usta flatulenca nelagodje v ustih spahovanje	gastrointestinalna perforacija ^{q,*} pankreatitis analna fistula kolitis ^r		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			odpoved delovanja jeter holecistitis ^{s,*} nenormalno delovanje jeter	hepatitis	
Bolezni kože in podkožja	obarvanje kože ^t sindrom palmarno-plantarne eritrodizeste zije izpuščaj ^u obarvanje las in dlak suha koža	luščenje kože kožne reakcije ^v ekcem mehurji eritem alopecija akne pruritus hiperpigmentacija kože kožne lezije hiperkeratoza dermatitis bolezen nohtov ^w		multiformni eritem* Stevens-Johnsonov sindrom* gangrenozna pioderma toksična epidermalna nekroliza*	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v udih artralgija bolečina v hrbtu	mišično-skeletna bolečina mišični krči mialgija mišična šibkost	osteonekroza čeljustnic fistula*	rabdomioliza* miopatija	
Bolezni sečil		odpoved ledvic* akutna odpoved ledvic* kromaturija proteinurija	krvavitev v sečilih	nefrotski sindrom	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	vnetje sluznice utrujenost ^x edem ^y pireksija	bolečina v prsnem košu bolečina gripi podobna bolezen mrzlica	slabše celjenje ran		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Preiskave		zmanjšanje telesne mase zmanjšanje števila belih krvnih celic zmanjšanje ravni lipaze zmanjšanje števila trombocitov znižanje ravni hemoglobina zvišanje ravni amilaze ^z zvišanje ravni aspartat-aminotransferaze zvišanje ravni alanin-aminotransferaze zvišanje ravni kreatinina v krvi zvišanje krvnega tlaka zvišanje ravni sečne kisline v krvi	zvišanje ravni kreatin-fosfokinaze v krvi zvišanje ravni ščitnice stimulirajoče ga hormona v krvi		

* vključno s smrtnimi primeri

Združeni so naslednji izrazi:

- a nazofaringitis in oralni herpes,
- b bronhitis, okužba spodnjih dihal, pljučnica in okužba dihal,
- c absces, absces na udu, analni absces, gingivalni absces, jetrni absces, absces trebušne slinavke, perinealni absces, perirektalni absces, rektalni absces, podkožni absces in zobni absces,
- d kandidoza požiralnika in oralna kandidoza,
- e celulitis in okužba kože,
- f sepsa in septični šok,
- g abdominalni absces, abdominalna sepsa, divertikulitis in osteomielitis,
- h trombotična mikroangiopatija, trombotična trombocitopenična purpura in hemolitično-uremični sindrom,
- i zmanjšanje teka in anoreksija,
- j disgevzija, agevzija in motnje okusa,
- k akutni koronarni sindrom, angina pectoris, nestabilna angina pectoris, zamašitev koronarnih arterij in miokardna ishemija,
- l zmanjšan/nenormalen iztisni delež,

akutni miokardni infarkt, miokardni infarkt in tihi miokardni infarkt,
 ustno-žrelna bolečina ter bolečina v žrelu in grlu,
 stomatitis in aftozni stomatitis,
 bolečina v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha in bolečina v zgornjem delu trebuha,
 perforacija prebavil in perforacija črevesa,
 kolitis, ishemični kolitis,
 holecistitis in akalkulozni holecistitis,
 rumena koža, obarvanje kože in motnje pigmentacije,
 psoriaziformni dermatitis, eksfoliativni izpuščaj, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, folikularni
 izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni
 izpuščaj in srbeči izpuščaj,
 kožne reakcije in bolezni kože,
 bolezni in obarvanje nohtov,
 utrujenost in astenija,
 edem obraza, edem in periferni edem,
 amilaza in zvišana raven amilaze.

Opis izbranih neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni

Poročali so o primerih resnih okužb (z nevtropenijo ali brez nje), vključno s primeri s smrtnim izidom. Poročali so o primerih nekrotizirajočega fasciitisa, vključno s prizadetostjo presredka, včasih s smrtnim izidom (glejte tudi poglavje 4.4).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

V študiji 3. faze pri GIST so o zmanjšanju absolutnega števila nevtrofilcev 3. stopnje poročali pri 10 % bolnikov, 4. stopnje pa pri 1,7 % bolnikov; v študiji 3. faze pri MRCC o zmanjšanju 3. stopnje pri 16 % bolnikov in 4. stopnje pri 1,6 % bolnikov, in v študiji 3. faze pri pNET o zmanjšanju 3. stopnje pri 13 % in 4. stopnje pri 2,4 % bolnikov. V študiji 3. faze pri GIST so o zmanjšanju števila trombocitov 3. stopnje poročali pri 3,7 % bolnikov, 4. stopnje pa pri 0,4 % bolnikov; v študiji 3. faze pri MRCC o zmanjšanju 3. stopnje pri 8,2 % bolnikov in 4. stopnje pri 1,1 % bolnikov, in v študiji 3. faze pri pNET o zmanjšanju 3. stopnje pri 3,7 % in 4. stopnje pri 1,2 % bolnikov (glejte poglavje 4.4).

V študiji 3. faze pri GIST so o pojavih krvavitev poročali pri 18 % bolnikov, ki so prejeli sunitinib, in pri 17 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Med bolniki, ki so prejeli sunitinib za še nezdravljen MRCC, je imelo pojave krvavitev 39 % bolnikov, med bolniki, ki so prejeli interferon-alfa (IFN-alfa), pa 11 %. Krvavitve 3. ali višje stopnje so se pojavile pri 17 bolnikih (4,5 %), ki so prejeli sunitinib, in pri 5 bolnikih (1,7 %), ki so prejeli IFN-alfa. Krvavitve so se pojavile pri 26 % bolnikov, ki so sunitinib prejeli za zdravljenje MRCC, odpornega proti citokinom. Krvavitve, z izjemo epistakse, so se pojavljale pri 21,7 % bolnikov, ki so sunitinib prejeli v študiji 3. faze pri pNET, v primerjavi z 9,85 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih so o krvavitvah tumorjev poročali pri približno 2 % bolnikov z GIST.

Bolezni imunskega sistema

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angioedemom (glejte poglavje 4.4).

Bolezni endokrinega sistema

V dveh študijah MRCC, odpornega proti citokinom, so o hipotiroidizmu kot o neželenem učinku poročali pri 7 bolnikih (4 %), ki so prejeli sunitinib; v študiji še nezdravljenega MRCC pa pri 61 bolnikih (16 %) v skupini s sunitinibom in pri 3 bolnikih (< 1 %) v skupini z IFN-alfa.

Poleg tega so pri 4 bolnikih (2 %) z MRCC, odpornim proti citokinom, zabeležili zvišanje ravni ščitnico stimulirajočega hormona (TSH). V celoti je imelo 7 % populacije z MRCC bodisi klinične bodisi laboratorijske znake hipotiroidizma zaradi zdravljenja. Hipotiroidizem so opazili pri 6,2 % bolnikov z GIST, ki so prejeli sunitinib, in pri 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V študiji 3. faze pri pNET so o hipotiroidizmu poročali pri 6 bolnikih (7,2 %), ki so prejeli sunitinib, in pri 1 bolniku (1,2 %), ki je prejel placebo.

Delovanje ščitnice so opazovali prospektivno v 2 študijah pri bolnikih z rakom dojke; sunitinib ni odobren za uporabo pri raku dojke. V 1 študiji so o hipotiroidizmu poročali pri 15 bolnikih (13,6 %), ki so prejeli sunitinib, in pri 3 bolnikih (2,9 %), ki so prejeli standardno zdravljenje. O zvišanju ravni TSH v krvi so poročali pri 1 bolniku (0,9 %), ki je prejel sunitinib, pri bolnikih, ki so prejeli standardno zdravljenje, pa tovrstnih poročil ni bilo. O hipertiroidizmu pri bolnikih, ki so prejeli sunitinib, niso poročali, so pa o njem poročali pri 1 bolniku (1 %), ki je prejel standardno zdravljenje. V drugi študiji so o hipotiroidizmu poročali pri skupno 31 bolnikih (13 %), ki so prejeli sunitinib, in pri 2 bolnikih (0,8 %), ki sta prejela kapecitabin. O zvišanju ravni TSH v krvi so poročali pri 12 bolnikih (5 %), ki so prejeli sunitinib, pri bolnikih, ki so prejeli kapecitabin, pa tovrstnih poročil ni bilo. O hipertiroidizmu so poročali pri 4 bolnikih (1,7 %), ki so prejeli sunitinib, pri bolnikih, ki so prejeli kapecitabin, pa tovrstnih poročil ni bilo. O znižanju ravni TSH v krvi so poročali pri 3 bolnikih (1,3 %), ki so prejeli sunitinib, pri bolnikih, ki so prejeli kapecitabin, pa tovrstnih poročil ni bilo. O zvišanju ravni T4 so poročali pri 2 bolnikih (0,8 %), ki sta prejela sunitinib, in pri 1 bolniku (0,4 %), ki je prejel kapecitabin. O zvišanju ravni T3 so poročali pri 1 bolniku (0,8 %), ki je prejel sunitinib, pri bolnikih, ki so prejeli kapecitabin, pa tovrstnih poročil ni bilo. Vsi s ščitnico povezani dogodki, o katerih so poročali, so bili 1.–2. stopnje (glejte poglavje 4.4).

Presnovne in prehranske motnje

Pri bolnikih s pNET so v primerjavi z bolniki z MRCC in GIST poročali o večji incidenci hipoglikemije. Kljub temu so ocenili, da večina teh neželenih učinkov, opaženih v kliničnih študijah, ni bila povezana z zdravilom v študiji (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja

V kliničnih študijah sunitiniba in med nadzorom v obdobju trženja zdravila so poročali o nekaj primerih (< 1 %) preskušancev s konvulzijami in radiološkimi znaki sindroma RPLS, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Konvulzije so opazili pri bolnikih z radiološkimi znaki metastaz v možganih ali brez njih (glejte poglavje 4.4).

Srčne bolezni

V kliničnih preskušanjih se je zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF) ≥ 20 % in pod spodnjo mejo normale pojavilo pri približno 2 % bolnikov z GIST, ki so prejeli sunitinib, in 4 % bolnikov z MRCC, odpornim proti citokinom, med uporabo placeba pa pri 2 % bolnikov z GIST. Zmanjšanja LVEF niso napredovala in so se med nadaljevanjem zdravljenja pogosto izboljšala. V študiji še nezdravljenega MRCC je imelo LVEF pod spodnjo mejo normale 27 % bolnikov, ki so prejeli sunitinib, in 15 % bolnikov, ki so prejeli IFN-alfa. Pri dveh bolnikih (< 1 %), ki sta prejela sunitinib, so diagnosticirali kongestivno srčno popuščanje.

Pri bolnikih z GIST so o “srčnem popuščanju”, “kongestivnem srčnem popuščanju” oz. “levostranskem srčnem popuščanju” poročali pri 1,2 % bolnikov, ki so prejeli sunitinib, in pri 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Z zdravljenjem povezani učinki na srce s smrtnim izidom so se v ključni študiji 3. faze pri GIST (n = 312) v obeh skupinah (tj. skupini s sunitinibom in skupini s placebom) pojavili pri 1 % bolnikov. V študiji 2. faze pri bolnikih z MRCC, odpornim proti citokinom, je imelo z zdravljenjem povezan smrten miokardni infarkt 0,9 % bolnikov, v študiji 3. faze pri bolnikih s še nezdravljenim MRCC pa so se srčni dogodki s smrtnim izidom pojavili pri 0,6 % bolnikov v skupini z IFN-alfa ter pri nobenem bolniku v skupini s sunitinibom. V študiji 3. faze pri pNET je pri 1 bolniku (1 %), ki je prejel sunitinib, prišlo do z zdravljenjem povezanega srčnega popuščanja s smrtnim izidom.

Žilne bolezni

Hipertenzija

V kliničnih preskušanjih so o hipertenziji kot neželenem učinku poročali zelo pogosto. Odmerek sunitiniba so zmanjšali ali začasno odložili dajanje pri približno 2,7 % bolnikov s hipertenzijo. Pri nobenem od teh bolnikov zdravljenja s sunitinibom niso trajno prekinili. Huda hipertenzija (sistolični tlak > 200 mmHg ali diastolični tlak > 110 mmHg) se je pojavila pri 4,7 % bolnikov s čvrstimi tumorji. O hipertenziji so poročali pri približno 33,9 % bolnikov, ki so prejeli sunitinib za še nezdravljen MRCC, in pri 3,6 % bolnikov, ki so prejeli IFN-alfa. O hudi hipertenziji so poročali pri 12 % predhodno nezdravljenih bolnikov, ki so prejeli sunitinib, ter pri < 1 % bolnikov, ki so prejeli IFN-alfa. V študiji 3. faze pri pNET so o hipertenziji poročali pri 26,5 % bolnikov, ki so prejeli sunitinib, in pri 4,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. O hudi hipertenziji so poročali pri 10 % bolnikov s pNET, ki so prejeli sunitinib, in pri 3 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Venski trombembolični dogodki

Z zdravljenjem povezane venske trombembolične dogodke so zabeležili pri približno 1 % bolnikov s čvrstimi tumorji, ki so prejeli sunitinib v kliničnih preskušanjih, vključno z GIST in RCC.

V študiji 3. faze pri GIST so se venski trombembolični dogodki pojavili pri sedmih bolnikih (3 %), ki so prejeli sunitinib, in pri nobenem od tistih, ki so prejeli placebo; v 5 od teh 7 primerov je šlo za globoko vensko trombozo 3. stopnje, v 2 pa 1. oz. 2. stopnje. Pri štirih od teh 7 bolnikov z GIST so zdravljenje prekinili po prvih znakih globoke venske tromboze.

O venskih trombemboličnih dogodkih so poročali pri 13 bolnikih (3 %), ki so sunitinib prejeli v 3. fazi študije pri še nezdravljenem MRCC, in pri 4 bolnikih (2 %) v 2 študijah MRCC, odpornega proti citokinom. Devet od teh bolnikov je imelo pljučno embolijo: pri 1 bolniku je bila 2. stopnje in pri 8 bolnikih 4. stopnje. Osem od teh bolnikov je imelo globoko vensko trombozo: pri 1 bolniku je bila 1. stopnje, pri 2 bolnikih 2. stopnje, pri 4 bolnikih 3. stopnje in pri 1 bolniku 4. stopnje. Pri 1 bolniku s pljučno embolijo v študiji MRCC, odpornega proti citokinom, je prišlo do prekinitve zdravljenja.

Med bolniki s še nezdravljenim MRCC, ki so prejeli IFN-alfa, se je pojavilo 6 (2 %) venskih trombemboličnih dogodkov; pri 1 bolniku (< 1 %) je šlo za globoko vensko trombozo 3. stopnje, 5 bolnikov (1 %) pa je imelo pljučno embolijo 4. stopnje.

V študiji 3. faze pri pNET so o venskih trombemboličnih dogodkih poročali pri 1 bolniku (1,2 %), ki je prejel sunitinib, in pri 5 bolnikih (6,1 %), ki so prejeli placebo. Dva od bolnikov v skupini s placebom sta imela globoko vensko trombozo, eden 2. stopnje in drugi 3. stopnje.

V registracijskih študijah GIST, MRCC in pNET niso poročali o smrtnih izidih. Smrtne izide so zabeležili v obdobju trženja.

Primere pljučne embolije so opazili pri približno 3,1 % bolnikov z GIST in približno 1,2 % bolnikov z MRCC, ki so prejeli sunitinib v študijah 3. faze. Pri bolnikih s pNET, ki so v študiji 3. faze prejeli sunitinib, niso poročali o pljučni emboliji. Med nadzorom v obdobju trženja zdravila so opazili redke primere s smrtnim izidom.

V klinične študije s sunitinibom niso vključili bolnikov, ki so imeli pljučno embolijo v zadnjih 12 mesecih.

Pri bolnikih, ki so prejeli sunitinib v registracijskih študijah 3. faze, so o pljučnih dogodkih (tj. dispneji, plevralnem izlivu, pljučni emboliji ali pljučnem edemu) poročali pri približno 17,8 % bolnikov z GIST, pri približno 26,7 % bolnikov z MRCC in pri 12 % bolnikov s pNET.

Pljučni dogodki so se pojavili pri približno 22,2 % bolnikov s čvrstimi tumorji, vključno z GIST in MRCC, ki so prejeli sunitinib v kliničnih preskušanjih.

Bolezni prebavil

Pankreatitis so opazili občasno (< 1 %) pri bolnikih, ki so prejeli sunitinib za GIST ali MRCC. V študiji 3. faze pri pNET niso poročali o nobenem primeru pankreatitisa, ki bi bil povezan z zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

V študiji 3. faze pri GIST so poročali o smrtnih krvavitvah v prebavilih pri 0,98 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Poročali so o nepravilnem delovanju jeter, kar lahko vključuje nenormalnosti v rezultatih testov jetrne funkcije, hepatitis ali odpoved jeter (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja

Poročali so o primerih gangrenozne pioderme, ki je bila po prekinitvi zdravljenja s sunitinibom običajno reverzibilna (glejte tudi poglavje 4.4).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Poročali so o primerih miopatije in/ali rabdomiolize, v nekaterih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Bolnike z znaki ali simptomi toksičnih učinkov na mišice je treba obravnavati v skladu z običajno medicinsko prakso (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o primerih nastanka fistule, ki so bili včasih povezani z nekrozo in regresijo tumorja, v nekaterih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih s sunitinibom, so poročali o primerih osteonekroze čeljustnic, večinoma pri bolnikih s prisotnimi znanimi dejavniki tveganja za osteonekrozo čeljustnic, zlasti izpostavljenostjo intravenskim bisfosfonatom in/ali anamnezo zobne bolezni, ki je zahtevala invazivne zobozdravstvene posege (glejte tudi poglavje 4.4).

Preiskave

Podatki iz predkliničnih študij (*in vitro* in *in vivo*) z odmerki, večjimi od priporočenega odmerka za človeka, kažejo, da lahko sunitinib zavre repolarizacijsko fazo srčnega akcijskega potenciala (npr. podaljšanje intervala QT).

O podaljšanju intervala QTc, daljšemu kot 500 milisekund, so poročali pri 0,5 %, o spremembah od izhodišča, večjih od 60 milisekund, pa pri 1,1 % od 450 bolnikov s čvrstimi tumorji; oba parametra veljata za potencialno pomembni spremembi. Dokazali so, da sunitinib v približno dvakratni terapevtski koncentraciji podaljša interval QTcF (interval QT s popravkom Fridericia).

Podaljšanje intervala QTc so preučevali v študiji pri 24 bolnikih z napredovalim rakom, starih od 20 do 87 let. Rezultati te študije so pokazali, da sunitinib vpliva na interval QTc (opredeljeno kot povprečna, glede na placebo korigirana sprememba za > 10 milisekund in z zgornjo mejo 90-% intervala zaupanja [IZ] > 15 milisekund); vpliv se je izkazal pri terapevtski koncentraciji (3. dan), z uporabo znotrajdnevnega postopka korekcije glede na izhodišče, ter pri več kot terapevtski koncentraciji (9. dan), z uporabo obeh postopkov korekcije glede na izhodišče. Noben bolnik ni imel vrednosti intervala QTc > 500 milisekund. Tretji dan so 24 ur po odmerku (tj. pri terapevtski plazemski koncentraciji, ki je pričakovana po priporočenem začetnem odmerku 50 mg) ugotovili učinek na interval QTcF z uporabo znotrajdnevnega postopka korekcije glede na izhodišče, vendar klinični pomen te ugotovitve ni jasen.

Za ovrednotenje je bilo uporabljeno izčrpno zaporedno ocenjevanje z EKG ob časih, ki so ustrezali terapevtskim izpostavljenostim ali izpostavljenostim nad terapevtskimi. Med tem ovrednotenjem

pri nobenem bolniku v ocenljivi populaciji ali populaciji z namenom zdravljenja (ITT – *Intent-To-Treat*) niso opazili podaljšanja intervala QTc, ki bi veljalo za “hudo” (tj. enako ali večje od 3. stopnje po merilih za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov [CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*], različica 3.0).

Pri terapevtski koncentraciji v plazmi je bila največja povprečna sprememba intervala QTcF (popravek Fridericia) od izhodišča 9 milisekund (90-% IZ, 15,1 milisekunde). Pri približno dvakratni terapevtski koncentraciji je bila največja sprememba intervala QTcF od izhodišča 15,4 milisekunde (90-% IZ: 22,4 milisekunde). Med uporabo moksifloksacina (400 mg) kot pozitivne kontrole so ugotovili največjo povprečno spremembo intervala QTcF od izhodišča 5,6 milisekunde. Pri nobenem preskušancu niso ugotovili učinka na interval QTc, ki bi bil večji od 2. stopnje (CTCAE, različica 3.0) (glejte poglavje 4.4).

Dolgoročna varnost pri MRCC

Dolgoročno varnost sunitiniba pri bolnikih z MRCC so analizirali v 9 dokončanih kliničnih študijah, izvedenih v okviru prve linije zdravljenja MRCC, odpornega proti bevacizumabu, in zdravljenja MRCC, odpornega proti citokinom, pri 5.739 bolnikih, od katerih se je 807 (14 %) zdravilo ≥ 2 leti do največ 6 let. Pri 807 bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili s sunitinibom, se je večina z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov najprej pojavila v obdobju prvih 6 mesecev do 1 leta, ki so nato ostali nespremenjeni oziroma se je njihova pogostnost s časom zmanjševala, z izjemo hipotiroidizma, katerega pogostnost se je s časom postopno povečala, saj so se v 6-letnem obdobju pojavili novi primeri. Podaljšano zdravljenje s sunitinibom ni bilo povezano z novimi vrstami z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov.

Pediatrična populacija

Varnostni profil sunitiniba so pridobili iz študije s povečevanjem odmerka 1. faze, odprte študije 2. faze, študije z eno skupino 1./2. faze in iz objav, kot je opisano v nadaljevanju.

Študija s povečevanjem odmerka peroralnega sunitiniba 1. faze je potekala pri 35 bolnikih, od katerih je bilo 30 pediatričnih bolnikov (starih od 3 let do 17 let) in 5 mlajših odraslih bolnikov (starih od 18 do 21 let) z neodzivnimi čvrstimi tumorji, med katerimi je imela večina primarno diagnozo možganskega tumorja. Pri vseh preskušancih so se pojavili neželeni učinki zdravila; večina neželenih učinkov je bila hudih (stopnja toksičnosti ≥ 3) in so vključevali kardiotoksičnost. Najpogostejši neželeni učinki zdravila so bili gastrointestinalna (GI) toksičnost, nevtropenija, utrujenost in zvišanje ravni ALT. Tveganje za pojav s srcem povezanih neželenih učinkov zdravila je bilo večje pri pediatričnih bolnikih s predhodno izpostavljenostjo obsevanju srca ali antraciklinu v primerjavi s pediatričnimi bolniki brez predhodne izpostavljenosti. Pri teh pediatričnih bolnikih brez predhodne izpostavljenosti antraciklinom ali obsevanju srca so ugotovili največji odmerek, ki ga bolniki še prenašajo (MTD – *maximum tolerated dose*) (glejte poglavje 5.1).

Odprta študija 2. faze je potekala pri 29 bolnikih, od katerih je bilo 27 pediatričnih bolnikov (starih od 3 do 16 let) in 2 mlajša odrasla bolnika (stara od 18 do 19 let) s ponovljenim/napredujočim/neodzivnim gliomom visoke stopnje malignosti (HGG – *high-grade glioma*) ali ependimomom. V nobeni skupini ni bilo neželenih učinkov 5. stopnje. Najpogostejša (≥ 10 %) z zdravljenjem povezana neželena učinka sta bila zmanjšanje števila nevtrofilcev (6 [20,7 %] bolnikov) in intrakranialna krvavitev (3 [10,3 %] bolniki).

Študija z eno skupino 1./2. faze je potekala pri 6 pediatričnih bolnikih (starih od 13 do 16 let) z napredujočim neizrezljivim GIST. Najpogostejši neželeni učinki zdravila so bili diareja, navzea, zmanjšanje števila belih krvnih celic, nevtropenija in glavobol, pri čemer se je vsak pojavil pri 3 (50 %) bolnikih, po resnosti pa so bili predvsem 1. ali 2. stopnje. Pri 4 od 6 bolnikov (66,7 %) so se pojavili z zdravljenjem povezani neželeni učinki 3.–4. stopnje (hipofosfatemija, nevtropenija in trombocitopenija 3. stopnje, vsaka pri 1 bolniku, in nevtropenija 4. stopnje pri 1 bolniku). V tej študiji niso poročali o resnih neželenih učinkih ali neželenih učinkih 5. stopnje. Tako v klinični študiji kot tudi objavah se je varnostni profil ujemal s poznanim varnostnim profilom pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje sunitiniba ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora obsegati splošne podpirne ukrepe. Izločanje neabsorbirane učinkovine je mogoče doseči z emezo ali izpiranjem želodca, če je to indicirano. Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja; nekateri primeri so bili povezani z neželenimi učinki, ki so se ujemali z znanim varnostnim profilom sunitiniba.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EX01

Mehanizem delovanja

Sunitinib zavira več receptorskih tirozin-kinaz (RTK), vpletenih v rast tumorja, neoangiogenezo in metastatsko napredovanje raka. Ugotovili so, da sunitinib zavira receptorja rastnega faktorja iz trombocitov (PDGFR-alfa in PDGFR-beta), receptorje za vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGFR1, VEGFR2 in VEGFR3), receptor faktorja matičnih celic (KIT), Fms-ju podobno tirozin-kinazo-3 (FLT3), receptor kolonijo stimulirajočega faktorja (CSF-1R) in receptor nevrotrofičnega faktorja iz celic glije (RET). Primarni presnovek ima v biokemičnih in celičnih preskusih podobno jakost kot sunitinib.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinično varnost in učinkovitost sunitiniba so raziskali pri zdravljenju bolnikov z GIST, ki so bili odporni proti imatinibu (tj. tistih, pri katerih je bolezen med zdravljenjem z imatinibom ali po njem napredovala) ali imatiniba niso prenašali (tj. tistih, ki so med zdravljenjem z njim imeli pomembne toksične učinke, ki so preprečili nadaljnjo zdravljenje), zdravljenju bolnikov z MRCC in zdravljenju bolnikov s pNET.

Učinkovitost temelji na času do napredovanja tumorja (TTP – *time-to-tumour progression*) in podaljšanju preživetja pri GIST, na preživetju brez napredovanja bolezni (PFS – *progression-free survival*) pri še nezdravljenem MRCC, na objektivnem odzivu (ORR – *objective response rates*) na zdravljenje pri MRCC, odpornemu proti citokinom, in na PFS pri pNET.

Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST)

Pri bolnikih z GIST, pri katerih je bilo zdravljenje z imatinibom zaradi odpornosti ali neprenašanja neuspešno (mediana največjega dnevnega odmerka 800 mg), so opravili uvodno, odprto študijo s

povečevanjem odmerka. Vključenih je bilo sedemindvetdeset bolnikov z različnimi odmerki in shemami; 55 bolnikov je prejelo 50 mg po priporočeni terapevtski shemi 4 tedne da / 2 tedna ne ("shema 4/2").

V tej študiji je bil mediani TTP 34 tednov (95-% IZ: 22, 46).

Pri bolnikih z GIST, ki so bili odporni proti imatinibu ali pri katerih je bolezen med zdravljenjem ali po zdravljenju z njim napredovala (mediana največjega dnevnega odmerka 800 mg), so opravili randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo 3. faze s sunitinibom. V tej študiji so 312 bolnikov randomizirali (2 : 1) na peroralno uporabo 50 mg sunitiniba ali placebo enkrat na dan po shemi 4/2; bolnike so spremljali do napredovanja bolezni ali do umika iz študije zaradi drugega razloga (sunitinib je prejelo 207 bolnikov in placebo 105 bolnikov). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v tej študiji je bil TTP, opredeljen kot čas od randomizacije do prvega dokumentiranega objektivnega napredovanja tumorja. Pri vnaprej določeni vmesni analizi je mediana TTP s sunitinibom znašal 28,9 tedna (95-% IZ: 21,3; 34,1), kot ga je ocenil raziskovalec, in 27,3 tedna (95-% IZ: 16; 32,1), kot je bil ocenjen pri neodvisnem pregledu, in je bil statistično pomembno daljši kot TTP s placebom pri 5,1 tedna (95-% IZ: 4,4; 10,1), kot ga je ocenil raziskovalec, in 6,4 tedna (95-% IZ: 4,4; 10), kot je bil ocenjen pri neodvisnem pregledu. Razlika v celokupnem preživetju je bila statistično v prid sunitinibu [razmerje ogroženosti (HR – *hazard ratio*): 0,491; 95-% IZ: 0,290; 0,831]; tveganje za smrt je bilo v skupini s placebom 2-krat večje kot v skupini s sunitinibom.

Po vmesni analizi učinkovitosti in varnosti, je bila na priporočilo neodvisnega odbora za spremljanje podatkov o varnosti (DSMB – *Data and Safety Monitoring Board*) študija razkrita, bolnikom v skupini s placebom pa so ponudili odprto zdravljenje s sunitinibom.

V fazi odprtega zdravljenja je skupaj 255 bolnikov prejelo sunitinib, vključno z 99 bolniki, ki so bili prvotno zdravljeni s placebom.

Analize primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov v fazi odprte študije so potrdile rezultate, pridobljene v času vmesne analize, kot je prikazano v spodnji Preglednici 2:

Preglednica 2. Povzetek opazovanih dogodkov učinkovitosti pri GIST (populacija ITT)

Dvojno slepo zdravljenje ^a					
Opazovan i dogodek	Mediana (95-% IZ)		Razmerje ogroženosti		Skupina, ki je prešla z zdravljenja s placebom ^b
	Sunitinib	Placebo	(95-% IZ)	p-vrednost	
Primarni					
TTP (tedni)					
Vmesni	27,3 (16,0, 32,1)	6,4 (4,4, 10,0)	0,329 (0,233, 0,466)	< 0,001	-
Končni	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)
Sekundarni:					
PFS (tedni) ^c					
Vmesni	24,1 (11,1, 28,3)	6,0 (4,4, 9,9)	0,333 (0,238, 0,467)	< 0,001	-
Končni	22,9 (10,9, 28,0)	6,0 (4,4, 9,7)	0,347 (0,253, 0,475)	< 0,001	-
ORR (%) ^d					
Vmesni	6,8 (3,7, 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-

Končni	6,6 (3,8, 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0, 17,8)
OS (tedni) ^e					
Vmesni	-	-	0,491 (0,290, 0,831)	0,007	-
Končni	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7, 96,0)	0,876 (0,679, 1,129)	0,306	-

Okrajšave: IZ = interval zaupanja, ITT = populacija z namenom zdravljenja, NA = navedba smiselno ni potrebna, ORR = objektivni odziv na zdravljenje, OS = celokupno preživetje, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni, TTP = čas do napredovanja tumorja

- ^a Rezultati dvojno slepega zdravljenja so iz populacije ITT in z uporabo centralne radiološke meritve, kot je primerno.
- ^b Rezultati učinkovitosti za 99 bolnikov, ki so po razkritju zamenjali placebo s sunitinibom. Izhodišče je bilo ponastavljeno ob prehodu s placeba na zdravilo, analizi učinkovitosti pa temeljita na oceni raziskovalcev.
- ^c Vmesne vrednosti PFS so bile posodobljene na podlagi preračunanih originalnih podatkov.
- ^d Rezultati za ORR so podani kot odstotek bolnikov s potrjenim odzivom s 95-% IZ.
- ^e Mediana ni bila dosežena, ker podatki še niso bili popolni.

Mediano OS v populaciji ITT je bilo 72,7 tedna v skupini s sunitinibom in 64,9 tedna v skupini s placebom (HR: 0,876; 95- IZ: 0,679; 1,129, p = 0,306). V tej analizi skupina s placebom vključuje tudi tiste randomizirane bolnike s placebom, ki so v odprti študiji naknadno prejeli zdravljenje s sunitinibom.

Še nezdravljeni metastatski karcinom ledvičnih celic (MRCC)

Pri bolnikih s še nezdravljenim MRCC so opravili randomizirano, multicentrično mednarodno študijo 3. faze za oceno učinkovitosti in varnosti sunitiniba v primerjavi z interferonom IFN-alfa. V obe skupini zdravljenja so v razmerju 1 : 1 randomizirali sedemsto petdeset bolnikov, ki so prejeli bodisi sunitinib bodisi IFN-alfa. Zdravljenje s sunitinibom je potekalo v ponavljajočih se 6-tedenskih ciklih, ki so obsegali 4-tedensko peroralno uporabo 50 mg na dan, ki sta ji sledila 2 tedna premora (shema 4/2). Zdravljenje z IFN- α je potekalo s subkutanim injiciranjem 3 milijonov enot (ME) prvi teden, 6 ME drugi teden, 9 ME tretji teden, potem pa vsak teden na 3 nezaporedne dni.

Mediano trajanje zdravljenja je bilo 11,1 meseca (razpon: 0,4–46,1) za zdravljenje s sunitinibom in 4,1 meseca (razpon: 0,1–45,6) za zdravljenje z IFN-alfa. O resnih neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem (TRSAEs – *treatment-related serious adverse events*), so poročali pri 23,7 % bolnikov, ki so prejeli sunitinib, in pri 6,9 % bolnikov, ki so prejeli IFN-alfa. Vendar so zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinili pri 20 % bolnikov, ki so prejeli sunitinib, in pri 23 % bolnikov, ki so prejeli IFN-alfa. Do izpuščenja odmerkov je prišlo pri 202 bolnikih (54 %), ki so prejeli sunitinib, in pri 141 bolnikih (39 %), ki so prejeli IFN-alfa. Do zdravljenja z manjšimi odmerki je prišlo pri 194 bolnikih (52 %), ki so prejeli sunitinib, in pri 98 bolnikih (27 %), ki so prejeli IFN-alfa. Bolnike so zdravili, dokler bolezen ni napredovala ali do umika iz študije. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil PFS. Načrtovana vmesna analiza je pokazala statistično pomembno prednost sunitiniba v primerjavi z IFN-alfa, v tej študiji je mediano PFS v skupini, zdravljeni s sunitinibom, znašalo 47,3 tedna, in v skupini, zdravljeni z IFN-alfa, 22,0 tedna; HR je bilo 0,415 (95-% IZ: 0,320; 0,539; p-vrednost < 0,001). Drugi opazovani dogodki so bili ORR, OS in varnost. Centralno ocenjevanje radioloških izvidov so prekinili, ko je bil dosežen primarni opazovani dogodek. Pri končni oceni je bil ORR, kot so ga določili raziskovalci, v skupini s sunitinibom 46 % (95-% IZ: 41 %, 51 %) in 12 % (95-% IZ: 9 %, 16 %) v skupini z IFN-alfa (p < 0,001).

Zdravljenje s sunitinibom je bilo v primerjavi z IFN-alfa povezano z daljšim preživetjem. Mediano OS je bilo 114,6 tedna v skupini s sunitinibom (95-% IZ: 100,1; 142,9) in 94,9 tedna v skupini z IFN-alfa (95-% IZ: 77,7; 117) z razmerjem ogroženosti 0,821 (95-% IZ: 0,673; 1,001, z nestratificirano log-rang vrednostjo $p = 0,0510$).

Skupni podatki o PFS in OS pri populaciji ITT, ugotovljeni pri centralnem ocenjevanju radioloških izvidov, so povzeti v Preglednici 3:

Preglednica 3. Povzetek opazovanih dogodkov učinkovitosti pri še nezdravljenem MRCC (populacija ITT)

Povzetek pri preživetju brez napredovanja bolezni	Sunitinib (n = 375)	IFN-alfa (n = 375)
Pri preskušancu bolezen ni napredovala ali ni umrl [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Pri preskušancu je bolezen napredovala ali je umrl [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (tedni)		
Kvartil (95-% IZ)		
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)
Nestratificirana analiza		
Razmerje ogroženosti (sunitinib proti IFN-alfa)	0,5268	
95-% IZ za razmerje ogroženosti	(0,4316; 0,6430)	
p-vrednost ^a	< 0,0001	
Povzetek pri celokupnem preživetju		
Preskušanec, za katerega ne vemo, ali je umrl [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Preskušanec, za katerega vemo, da je umrl [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (tedni)		
Kvartil (95-% IZ)		
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)
Nestratificirana analiza		
Razmerje ogroženosti (sunitinib proti IFN-alfa)	0,8209	
95-% IZ za razmerje ogroženosti	(0,6730; 1,0013)	

p-vrednost ^a	0,0510
-------------------------	--------

Okrajšave: IZ = interval zaupanja, IFN-alfa = interferon alfa, ITT = populacija z namenom zdravljenja, n = število bolnikov, NA = navedba smiselno ni potrebna (not applicable), OS = celokupno preživetje, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni.

a iz dvostranskega log-rang testa

Proti citokinom odporni metastatski karcinom ledvičnih celic (MRCC)

Pri bolnikih, odpornih proti prejšnjemu citokinskemu zdravljenju z interlevkinom-2 ali IFN-alfa, so opravili študijo 2. faze s sunitinibom. Triinšestdeset bolnikov je prejelo začetni odmerek 50 mg sunitiniba peroralno enkrat na dan 4 tedne zapored, čemur je sledil 2-tedenski premor, tako da je celotni cikel trajal 6 tednov (shema 4/2). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil objektivni odziv na zdravljenje (ORR), ocenjen po merilih RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

V tej študiji je objektivni odziv na zdravljenje znašal 36,5 % (95-% IZ: 24,7 %; 49,6 %) in mediani TTP 37,7 tedna (95-% IZ: 24,0, 46,4).

Potrditveno odprto multicentrično študijo z eno skupino za oceno učinkovitosti in varnosti sunitiniba so opravili pri bolnikih z MRCC, odpornih proti prejšnjemu citokinskemu zdravljenju. Sto šest bolnikov je dobilo vsaj en 50-mg odmerek sunitiniba po shemi 4/2.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v tej študiji je bil ORR. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki so bili TTP, trajanje odziva (DR – *duration of response*) in OS. ORR v tej študiji je znašal 35,8 % (95-% IZ: 26,8%, 47,5%). Mediani DR in OS še nista doseženi.

Nevroendokrini tumorji trebušne slinavke (pNET)

Pri bolnikih z neizrekljivim pNET so opravili podporno, odprto, multicentrično študijo 2. faze za oceno učinkovitosti in varnosti samostojno uporabljanega zdravila sunitinib v odmerku 50 mg na dan po shemi 4/2. V kohorti 66 bolnikov s tumorjem otočkov trebušne slinavke je primarni opazovani dogodek odziva na zdravljenje znašal 17 %.

Pri bolnikih z neizrekljivim pNET so opravili ključno, multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo 3. faze samostojno uporabljane učinkovine sunitiniba.

Pri bolnikih je moralo biti prisotno dokumentirano napredovanje bolezni, ocenjeno po merilih RECIST, v predhodnih 12 mesecih. Bolniki so bili v razmerju 1 : 1 randomizirani v skupino, ki je prejela 37,5 mg sunitiniba enkrat na dan brez načrtovanega obdobja premora (n = 86), oziroma placebo (n = 85).

Primarni cilj je bil primerjati PFS pri bolnikih, ki so prejeli sunitinib, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Drugi opazovani dogodki so vključevali OS, ORR, izide, o katerih so poročali bolniki (PRO – *patient-reported outcomes*), in varnost.

Demografski podatki so bili med skupinama, ki sta prejeli sunitinib oziroma placebo, primerljivi. Poleg tega je 49 % bolnikov, ki so prejeli sunitinib, imelo nedelujoče tumorje v primerjavi z 52 % bolnikov, ki so prejeli placebo, 92 % bolnikov v obeh skupinah pa je imelo jetrne metastaze.

V študiji je bila dovoljena uporaba analogov somatostatina.

Skupno 66 % s sunitinibom zdravljenih bolnikov je bilo deležnih predhodnega sistemskega zdravljenja, v skupini s placebom pa je bilo takega zdravljenja deležnih 72 % bolnikov. Poleg tega je 24 % s sunitinibom zdravljenih bolnikov prejelo analoge somatostatina, v primerjavi z 22 % bolnikov iz skupine s placebom.

V primerjavi s placebom je bila pri PFS, ki ga je ugotovil raziskovalec, ugotovljena klinično pomembna prednost sunitiniba. Mediana vrednost PFS je znašala 11,4 meseca pri skupini, ki je

prejemala sunitinib, v primerjavi s 5,5 meseci pri skupini, ki je prejemala placebo [razmerje ogroženosti: 0,418 (95-% IZ: 0,263; 0,662), p-vrednost = 0,0001]; podobne rezultate so opazali, kadar so bila za določitev napredovanja bolezni uporabljena izpeljana ocenjevanja odziva tumorja, izvedena po merilih RECIST pri meritvah tumorja s strani raziskovalcev, kot je prikazano v Preglednici 4. Pri vseh podskupinah, pri katerih so bile ovrednotene izhodiščne značilnosti, vključno z analizo števila predhodnih sistemskih zdravljenj, so opazali razmerje ogroženosti v prid zdravlju sunitinib. Skupno 29 bolnikov v skupini, ki je prejemala sunitinib, in 24 bolnikov v skupini, ki je prejemala placebo, ni bilo deležnih nobenega predhodnega sistemskega zdravljenja; med temi bolniki je razmerje ogroženosti za PFS znašalo 0,365 (95-% IZ: 0,156; 0,857), $p = 0,0156$. Podobno je med bolniki razmerje ogroženosti za PFS znašalo 0,456 (95-% IZ: 0,264; 0,787), $p = 0,0036$, in sicer med 57 bolniki v skupini, ki je prejemala sunitinib (vključno z 28, ki so bili deležni enega predhodnega sistemskega zdravljenja, in 29, ki so bili deležni dveh ali več predhodnih sistemskih zdravljenj) in 61 bolniki v skupini, ki je prejemala placebo (vključno s 25, ki so bili deležni enega predhodnega sistemskega zdravljenja, in 36, ki so bili deležni dveh ali več predhodnih sistemskih zdravljenj).

Opravili so občutljivostno analizo PFS, pri čemer je napredovanje temeljilo na merjenjih tumorja, o katerih so poročali raziskovalci, in kjer so bile vse osebe, pri katerih je bilo zdravljenje prekinjeno iz vzrokov, ki niso predstavljali zaključka študije, obravnavane, kot da je pri njih šlo za PFS dogodke. Ta analiza je prispevala konzervativno oceno učinka zdravljenja s sunitinibom in podprla primarno analizo, pri čemer je izkazovala razmerje ogroženosti 0,507 (95-% IZ: 0,350; 0,733), $p = 0,000193$. Ključna študija pri nevroendokrinih tumorjih trebušne slinavke je bila predčasno zaključena na priporočilo neodvisnega odbora za nadzor zdravil, primarni opazovani dogodek pa je temeljil na oceni raziskovalca, obe pa sta lahko vplivali na ocene učinkovitosti zdravljenja. Da bi izključili pristranskost pri ocenjevanju PFS, ki so ga izvajali raziskovalci, so opravili slepo neodvisno centralno preverjanje pregledov; to preverjanje je podprlo ocene raziskovalcev, kot je prikazano v Preglednici 4.

Preglednica 4 – Rezultati učinkovitosti pri pNET v študiji 3. faze

Parameter učinkovitosti	Sunitinib (n = 86)	Placebo (n = 85)	Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	p-vrednost
Preživetje brez napredovanja bolezni [mediana, meseci (95-% IZ)] po oceni raziskovalca	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Preživetje brez napredovanja bolezni [mediana, meseci (95-% IZ)] po izpeljani oceni odziva tumorja na temelju uporabe meril RECIST pri ocenah tumorjev s strani	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^a

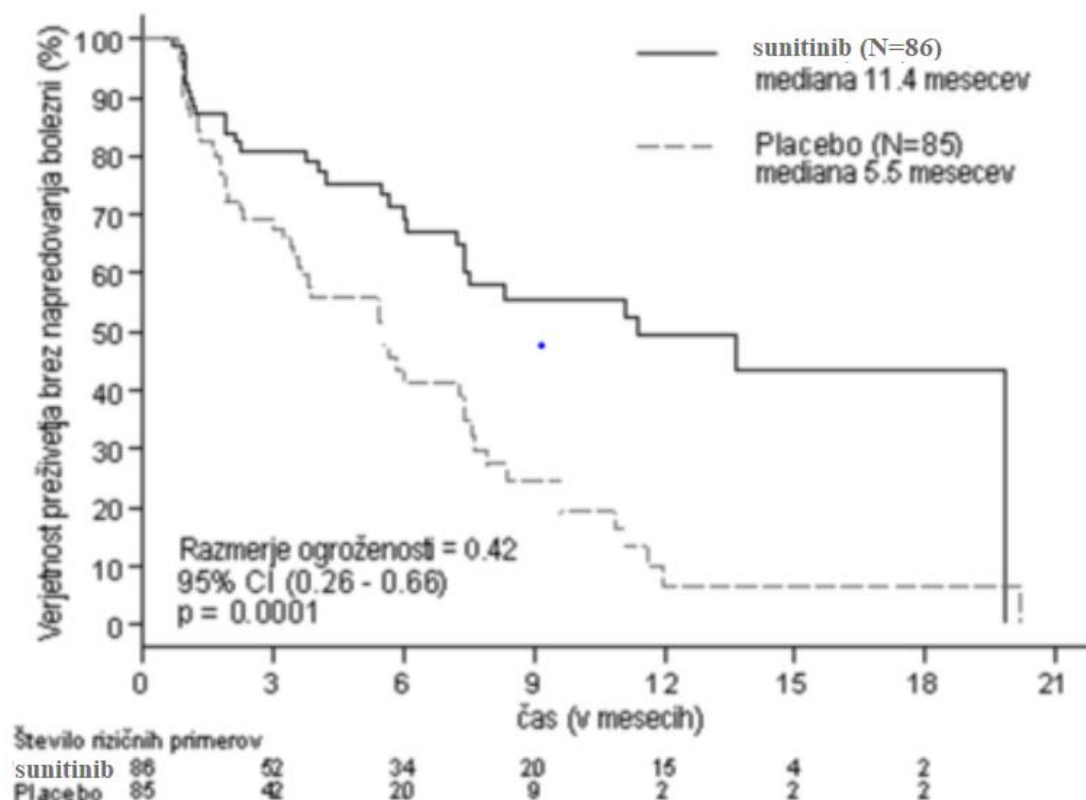
raziskovalcev				
Preživetje brez napredovanja bolezni [mediana, meseci (95-% IZ)] pri slepem, neodvisnem, centralnem pregledu ocenjevanja tumorja	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 ^a
Celokupno preživetje [5-letno spremljanje] [mediana, meseci (95-% IZ)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 ^a
Objektivni odziv na zdravljenje [%; (95-% IZ)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

Okrajšave: IZ = interval zaupanja, n = število bolnikov, NA = navedba smiselno ni potrebna, pNET = nevroendokrini tumorji trebušne slinavke, RECIST = merila za ocenjevanje odziva pri čvrstih tumorjih (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)

^a 2-stranski nestratificiran log-rang test

^b Fisherjev eksaktni test

Slika 1 Kaplan-Meierjev graf preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) v študiji 3. faze pri pNET



Okrajšave: IZ = interval zaupanja, n = število bolnikov, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni, pNET = nevroendokrini tumorji trebušne slinavke.

Podatki o celokupnem preživetju (OS) v času zaključka študije še niso bili popolni [20,6 meseca (95%-I: 20,6, NR (ni doseženo)) v skupini, ki je prejela sunitinib, v primerjavi z NR (95%-I: 15,5, NR) za skupino, ki je prejela placebo; razmerje ogroženosti: 0,409 (95%-I: 0,187; 0,894), p-vrednost = 0,0204]. V skupini, ki je prejela sunitinib, je bilo 9 primerov smrti, v skupini, ki je prejela placebo, pa je bilo 21 primerov smrti.

V primeru napredovanja bolezni so pri bolnikih šifro razkrili, in bolnikom, ki so prejeli placebo, ponudili vključitev v ločeno razširjeno študijo z odprtim dajanjem zdravila sunitinib. Zaradi zgodnjega zaključka študije so tudi pri preostalih bolnikih šifro razkrili in jim ponudili vključitev v ločeno razširjeno študijo z odprtim dajanjem zdravila sunitinib. Skupno se je 59 od 85 bolnikov (69,4 %) iz skupine, ki je prejela placebo, ob napredovanju bolezni ali razkritju šifre ob koncu študije vključilo v odprto študijo s sunitinibom. Celokupno preživetje po 5-letnem spremljanju bolnikov v razširjeni študiji je pokazalo razmerje ogroženosti 0,730 (95%-I: 0,504, 1,057).

Rezultati iz vprašalnika Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje rakavih bolezni, ki se je nanašal na kakovost življenja (EORTC QLQ-C30 – *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), so pokazali, da so se ohranili celokupna, s splošnim zdravstvenim stanjem povezana kakovost življenja in 5 življenjskih področij (fizično, funkcijsko, kognitivno, čustveno in socialno) pri bolnikih, ki so se zdravili s sunitinibom, v primerjavi s placebom, z omejenimi neželenimi simptomatskimi učinki.

Pri bolnikih s progresivnim, napredovalim/metastatskim, dobro diferenciranim, neizrekljivim pNET so opravili mednarodno, multicentrično, odprto študijo 4. faze z eno skupino za oceno učinkovitosti in varnosti sunitiniba.

Sto šest bolnikov (61 bolnikov v predhodno nezdravljeni kohorti in 45 bolnikov v kohorti z zdravljenjem kasnejše izbire) je prejelo peroralno zdravljenje s sunitinibom v odmerku 37,5 mg enkrat na dan po shemi neprekinjenega dnevnega odmerjanja (CDD – *Continuous Daily Dosing*). Mediano PFS po oceni raziskovalca je bilo 13,2 meseca pri celotni populaciji (95-% IZ: 10,9; 16,7) kot tudi pri predhodno nezdravljeni kohorti (95-% IZ: 7,4; 16,8).

Pediatrična populacija

Izkušnje z uporabo sunitiniba pri pediatričnih bolnikih so omejene (glejte poglavje 4.2).

Študija s povečevanjem odmerka peroralnega sunitiniba 1. faze je potekala pri 35 bolnikih, od katerih je bilo 30 pediatričnih bolnikov (starih od 3 let do 17 let) in 5 mlajših odraslih bolnikov (starih od 18 do 21 let) z neodzivnimi čvrstimi tumorji, med katerimi je imela večina primarno diagnozo možganskega tumorja. V prvem delu študije so opazili kardiotsičnost, ki je omejevala odmerke, zato so iz študije izključili bolnike, ki so bili predhodno izpostavljeni potencialno kardiotsičnemu zdravljenju (vključno z antraciklini) ali obsevanju srca. V drugem delu študije, ki je vključevala bolnike, ki so predhodno prejeli zdravila za zdravljenje raka in niso imeli dejavnikov tveganja za kardiotsičnost, so bolniki sunitinib na splošno dobro prenašali in je bil klinično obvladljiv v odmerku 15 mg/m² na dan (MTD) pri shemi 4/2. Noben preskušane ni dosegel popolnega ali delnega odziva na zdravljenje. Nespremenjeno stanje bolezni so opazili pri 6 bolnikih (17 %). En bolnik z GIST je bil v študijo vključen pri odmerku 15 mg/m² brez znakov koristi. Opaženi neželeni učinki zdravila so bili na splošno podobni tistim pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

Odporna študija 2. faze je potekala pri 29 bolnikih, od katerih je bilo 27 pediatričnih bolnikov (starih od 3 do 16 let) in 2 mlajša odrasla bolnika (stara od 18 do 19 let) z gliomom visoke stopnje malignosti (HGG – *high-grade glioma*) ali ependimomom. Študijo so v času načrtovane vmesne analize zaključili zaradi pomanjkanja nadzora nad boleznijo. Mediano PFS je bilo 2,3 meseca v skupini s HGG in 2,7 meseca v skupini z ependimomom. Mediano celokupno OS je bilo 5,1 meseca v skupini s HGG in 12,3 meseca v skupini z ependimomom. Najpogostejša (≥ 10 %) z zdravljenjem povezana neželena učinka, o katerih so poročali pri bolnikih v obeh skupinah skupaj, sta bila zmanjšanje števila nevtrofilcev (6 bolnikov [20,7 %]) in intrakranialna krvavitev (3 bolniki [10,3 %]) (glejte poglavje 4.8).

Dokazi iz študije 1./2. faze s peroralnim sunitinibom, ki je potekala pri 6 pediatričnih bolnikih z GIST, starih od 13 do 16 let, ki so prejeli sunitinib po shemi 4/2 v odmerkih v razponu med 15 mg/m² na dan in 30 mg/m² na dan, ter razpoložljivi objavljeni podatki (pri 20 pediatričnih ali mlajših odraslih bolnikih z GIST) so pokazali, da je zdravljenje s sunitinibom stabiliziralo bolezen pri 18 od 26 (69,2 %) bolnikov, bodisi po neuspešnem zdravljenju z imatinibom ali neprenašanju imatiniba (16 bolnikov s stabilno boleznijo od 21 bolnikov) ali pri bolezni *de novo*/po kirurškem posegu (2 bolnika s stabilno boleznijo od 5 bolnikov). V študiji 1./2. faze so tako stabilno bolezen kot napredovanje bolezni opazili pri 3 od 6 bolnikov (1 bolnik je prejel neoadjuvantno, 1 bolnik pa adjuvantno zdravljenje z imatinibom). V isti študiji so se pri 4 od 6 bolnikov (66,7 %) pojavili z zdravljenjem povezani neželeni učinki 3.–4. stopnje (hipofosfatemija, nevtropenija in trombocitopenija 3. stopnje, vsaka pri 1 bolniku, in nevtropenija 4. stopnje pri 1 bolniku). Poleg tega so v objavah poročali o naslednjih neželenih učinkih zdravila 3. stopnje, ki so se pojavili pri 5 bolnikih: utrujenost (2), gastrointestinalni neželeni učinki zdravila (vključno z diarejo) (2), hematološki neželeni učinki zdravila (vključno z anemijo) (2), holecistitis (1), hipertiroidizem (1) in mukozitis (1).

Izvedena je bila analiza populacijske farmakokinetike (FK) in farmakokinetike/farmakodinamike (FK/FD) z namenom ekstrapolacije FK in ključnih opazovanih dogodkov glede varnosti in učinkovitosti sunitiniba pri pediatričnih bolnikih z GIST (starih od 6 do 17 let). Ta analiza je temeljila na podatkih, pridobljenih pri odraslih z GIST ali čvrstimi tumorji ter pri pediatričnih bolnikih s čvrstimi tumorji. Analize modelov so pokazale, da nižja starost in manjša velikost telesa nimata negativnega vpliva na odzive glede varnosti in učinkovitosti na izpostavljenosti sunitinibu v

plazmi. Nižja starost in manjša velikost telesa nimata negativnega vpliva na razmerje med koristmi in tveganji sunitiniba, na katerega vpliva predvsem izpostavljenost sunitinibu v plazmi.

EMA je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s sunitinibom za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju rakavih bolezni ledvic ali ledvičnega meha (pelvis renalis) (z izjemo nefroblastoma, nefroblastomatoze, svetloceličnega sarkoma, mezoblastnega nefroma, raka ledvične sredice in rabdoidnega tumorja ledvice) (glejte poglavje 4.2).

EMA je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s sunitinibom za vse podskupine pediatrične populacije pri gastroenteropankreatičnih nevroendokrinih tumorjih (z izjemo neuroblastoma, neuroganglioblastoma, feokromocitoma) (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

FK sunitiniba so ocenili pri 135 zdravih prostovoljcih in 266 bolnikih s čvrstimi tumorji. FK je bila pri vseh testiranih populacijah s čvrstimi tumorji in pri zdravih prostovoljcih podobna.

Površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) in C_{max} v odmernem območju od 25 do 100 mg naraščata sorazmerno z odmerkom. S ponavljajočo se dnevno uporabo se sunitinib nakopiči 3- do 4-kratno, njegov primarni aktivni presnovek pa 7- do 10-kratno. Sunitinib in njegov primarni aktivni presnovek dosežeta koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v 10 do 14 dneh. Do 14. dneva je kombinirana koncentracija sunitiniba in njegovega aktivnega presnovka v plazmi 62,9–101 ng/ml. To je ciljna koncentracija, ki glede na predklinične podatke predvidoma *in vitro* zavre fosforilacijo receptorjev, *in vivo* pa povzroči stazo oz. zmanjšanje rasti tumorja. Primarni aktivni presnovek predstavlja od 23 % do 37 % celotne izpostavljenosti. Med ponavljajočo se vsakodnevno uporabo in med ponavljanjem ciklov z uporabo testiranih odmernih shem niso opazili pomembnih sprememb v FK sunitiniba ali njegovega primarnega aktivnega presnovka.

Absorpcija

Po peroralni uporabi sunitinib na splošno doseže C_{max} od 6 do 12 ur do največje koncentracije (t_{max}) po aplikaciji.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost sunitiniba.

Porazdelitev

V preskusih *in vitro* je bila vezava sunitiniba na beljakovine v človeški plazmi 95 %, vezava njegovega primarnega aktivnega presnovka pa 90 %; vezavi nista bili odvisni od koncentracije. Navidezni volumen porazdelitve (V_d) za sunitinib je bil velik – 2.230 l – kar kaže, da se sunitinib porazdeli v tkiva.

Interakcije pri presnovi

Na podlagi izračunanih *in vitro* vrednosti K_i za vse testirane izooblike citokromov P450 – CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 in CYP4A9/11) je malo verjetno, da bi sunitinib in njegov primarni aktivni presnovek imela klinično pomemben vpliv na indukcijo presnove učinkovin, ki se presnavljajo s temi encimi.

Biotransformacija

Sunitinib se presnavlja predvsem preko CYP3A4, izooblike CYP, ki tvori njegov primarni aktivni presnovek, desetil sunitinib; ta se potem presnavlja naprej preko istega izoencima.

Sočasni uporabi sunitiniba z močnimi induktorji ali zaviralci CYP3A4 se je treba izogibati, ker se lahko koncentracija sunitiniba v plazmi spremeni (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Izločanje

Izloča se predvsem z blatom (61 %); skozi ledvice se v obliki nespremenjene učinkovine in presnovkov izloči 16 % uporabljenega odmerka. Sunitinib in njegov primarni aktivni presnovek sta

glavni spojini v plazmi, urinu in blatu ter predstavljata 91,5 % (plazma), 86,4 % (urin) oz. 73,8 % (blato) radioaktivnosti v kumuliranih vzorcih. V urinu in blatu so odkrili nekaj manj pomembnih presnovkov, ki pa jih na splošno ni bilo mogoče najti v plazmi. Celotni peroralni očistek (CL/F) je bil 34–62 l/uro. Razpolovni čas izločanja sunitiniba po peroralni uporabi pri zdravih prostovoljcih je približno 40–60 ur, njegovega primarnega aktivnega desetil-presnovka pa približno 80–110 ur.

Sočasna uporaba z zdravili, ki zavirajo BCRP

Sunitinib je *in vitro* substrat izločevalnega prenašalca BCRP. V študiji A6181038 sočasna uporaba gefitiniba, zaviralca BCRP, ni povzročila klinično pomembnega učinka na vrednosti C_{max} in AUC sunitiniba ali celotnega zdravila (sunitinib + presnovek) (glejte poglavje 4.5). To je bila multicentrična, odprta študija 1./2. faze, v kateri so preučevali varnost/prenašanje, največji odmerek, ki ga bolniki še prenašajo, in protitumorsko delovanje sunitiniba v kombinaciji z gefitinibom pri preskušancih z MRCC. FK sočasno uporabljenih gefitiniba (250 mg na dan) in sunitiniba (37,5 mg [kohorta 1, n = 4] ali 50 mg [kohorta 2, n = 7] na dan po shemi 4-tedenskega jemanja zdravila, čemur sledi 2-tedenski premor) so ocenjevali kot sekundarni cilj študije. Spremembe FK parametrov sunitiniba niso bile klinično pomembne in niso kazale na medsebojno delovanje zdravil, vendar je, glede na sorazmerno majhno število preskušancev (tj. n = 7 + 4) in zmerno do veliko variabilnost FK parametrov med bolniki, pri interpretaciji izsledkov o FK medsebojnem delovanju zdravil iz te študije potrebna previdnost.

Posebne populacije

Okvara jeter

Sunitinib in njegov primarni presnovek se pretežno presnavljata v jetrih. Sistemska izpostavljenost po enem samem odmerku sunitiniba je v primerjavi z bolniki z normalno jetrno funkcijo pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (razred A in B po Child-Pughu) podobna. Sunitiniba niso raziskali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu).

V študije pri bolnikih z rakom niso bili vključeni bolniki z ALT ali AST > 2,5 x ZMN (zgornjo mejo normale) oz. > 5,0 x ZMN, če je šlo za posledico jetrnih metastaz.

Okvara ledvic

Analize populacijske FK so pokazale, da na navidezni očistek sunitiniba (CL/F) v območju ocenjevanega delovanja ledvic (42–347 ml/min) očistek kreatinina (CL_{Cr}) ne vpliva. Sistemske izpostavljenosti po enkratnem odmerku sunitiniba so podobne pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (CL_{Cr} < 30 ml/min) v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic (CL_{Cr} > 80 ml/min). Čeprav se sunitinib in njegov glavni presnovek ne izločata s hemodializo, je pri bolnikih z ESRD celotna sistemska izpostavljenost manjša za 47 % pri sunitinibu in za 31 % pri njegovem glavnem presnovku v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic.

Telesna masa in stanje zmogljivosti

Populacijske FK analize demografskih podatkov kažejo, da začetnega odmerka ni treba prilagajati glede na telesno maso ali stanje zmogljivosti, ocenjeni po lestvici ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Spol

Razpoložljivi podatki kažejo, da imajo ženske lahko za približno 30 % manjši navidezni očistek (CL/F) sunitiniba kot moški; ta razlika pa ne zahteva prilagajanja odmerka.

Pediatrična populacija

Izkušnje z uporabo sunitiniba pri pediatričnih bolnikih so omejene (glejte poglavje 4.2). Izvedli so populacijske FK analize združenih zbirk podatkov, pridobljenih pri odraslih bolnikih z GIST in čvrstimi tumorji ter pediatričnih bolnikih s čvrstimi tumorji. Za ovrednotenje vpliva starosti in velikosti telesa (skupne telesne mase ali telesne površine), kot tudi drugih sopspremenljivk, na pomembne FK parametre sunitiniba in njegovega aktivnega presnovka so izvedli analize

postopnega modeliranja sočasnih spremenljivk. Med testiranimi sospremenljivkami, povezanimi s starostjo in velikostjo telesa, je bila starost pomembna sospremenljivka navideznega očistka sunitiniba (nižja kot je bila starost pediatričnega bolnika, manjši je bil navidezni očistek). Podobno je bila telesna površina pomembna sospremenljivka navideznega očistka aktivnega presnovka (manjša kot je bila telesna površina, manjši je bil navidezni očistek).

Nadalje je bila na podlagi celovite populacijske FK analize združenih podatkov iz 3 pediatričnih študij (2 študij pri pediatričnih bolnikih s čvrstimi tumorji in 1 študije pri pediatričnih bolnikih z GIST; starost od 6 do 11 let in od 12 do 17 let) izhodiščna telesna površina (BSA – *body surface area*) pomembna sospremenljivka navideznega očistka sunitiniba in njegovega aktivnega presnovka. Na podlagi te analize je pričakovati, da bo odmerek približno 20 mg/m² na dan pri pediatričnih bolnikih z BSA med 1,10 m² in 1,87 m² povzročil izpostavljenosti sunitinibu in njegovemu aktivnemu presnovku v plazmi, ki so primerljive (med 75 in 125 % AUC) z izpostavljenostmi pri odraslih z GIST, ki prejema 50 mg sunitiniba na dan po shemi 4/2 (AUC 1.233 ng.hr/ml). V pediatričnih študijah je bil začetni odmerek sunitiniba 15 mg/m² (na podlagi MTD, ugotovljenega v študiji s povečevanjem odmerka 1. faze, glejte poglavje 5.1), ki so ga pri pediatričnih bolnikih z GIST povečali na 22,5 mg/m² in kasneje na 30 mg/m² (odmerki niso presegli celokupnega odmerka 50 mg/dan) glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku. Nadalje je skladno z objavljeno literaturo pri pediatričnih bolnikih z GIST izračunani začetni odmerek znašal od 16,6 mg/m² do 36 mg/m², ki so ga povečali celo do odmerka 40,4 mg/m² (odmerki niso presegli celokupnega odmerka 50 mg/dan).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah in opicah, ki so trajale do 9 mesecev, so ugotovile učinke na primarnih tarčnih organih v prebavilih (bruhanje in diareja pri opicah); nadledvičnih žlezah (kortikalna kongestija in/ali krvavitev pri podganah in opicah, pri podganah z nekrozo, ki ji je sledila fibroza); hematolimfopoetskem sistemu (hipercelularnost kostnega mozga ter limfoidno izčrpanje timusa, vranice in bezgavk); eksokrinem pankreasu (degranulacija acinarnih celic z nekrozo posamičnih celic); žlezah slinavkah (acinarna hipertrofija); kosteh in sklepih (zadebelitev rastne ploščice); maternici (atrofija) in jajčnikih (zmanjšano nastajanje foliklov). Vsi izsledki so se pojavili pri izpostavljenosti klinično pomembnim količinam sunitiniba v plazmi. Med dodatnimi učinki, opaženimi v drugih študijah, so bili: podaljšanje intervala QTc, zmanjšanje LVEF in atrofija tubulov v modih, povečanje mezangijskega matriksa v ledvicah, krvavitve iz prebavil in ustne sluznice ter hipertrofija celic v sprednjem delu hipofize. Spremembe na maternici (atrofija endometrija) in kostni rastni ploščici (zadebelitev fize ali displazija hrustanca) so domnevno povezane s farmakološkim delovanjem sunitiniba. Večina teh ugotovitev je bila po 2 do 6 tednih brez zdravljenja reverzibilna.

Genotoksičnost

Genotoksični potencial sunitiniba so ocenili *in vitro* in *in vivo*. Ob presnovni aktivaciji, kakršna je dosežena v podganjih jetrih, sunitinib za bakterije ni bil mutagen. V limfocitih iz človeške periferne krvi sunitinib *in vitro* ni povzročil strukturnih kromosomskih aberacij. V limfocitih iz človeške periferne krvi so *in vitro* tako v prisotnosti presnovne aktivacije kot brez nje opazili poliploidijo (aberracije števila kromosomov). Sunitinib v podganjem kostnem mozgu *in vivo* ni bil klastogen. Genotoksičnega potenciala glavnega aktivnega presnovka niso ovrednotili.

Kancerogenost

V 1-mesečni študiji z gastrično sondo za določitev razpona odmerkov (0, 10, 25, 75, ali 200 mg/kg/dan) s CDD pri rasH2 transgenskih miših, so opazili karcinom in hiperplazijo Brunnerjevih žlez dvanajstnika pri največjem preskušnem odmerku (200 mg/kg/dan).

Pri rasH2 transgenskih miših so izvedli 6-mesečno študijo rakotvornosti ob uporabi gastrične sonde z dnevnim odmerjanjem (0, 8, 25, 75 [zmanjšano na 50] mg/kg/dan). Pri odmerkih ≥ 25 mg/kg/dan, ki so jih dajali 1 mesec ali 6 mesecev ($\geq 7,3$ -kratnik vrednosti AUC pri bolnikih, ki prejema

priporočene dnevne odmerke RDD – *recommended daily dose*), so opazili karcinome na želodcu in dvanajstniku, povečano pogostnost pojavljanja hemangiosarkomov v ozadju in/ali hiperplazijo želodčne sluznice.

Rezultati 2-letne študije kancerogenosti pri podganah (0, 0,33, 1 ali 3 mg/kg/dan), z dajanjem sunitiniba v 28-dnevnih ciklih, katerim je sledilo 7-dnevno obdobje brez odmerkov, so pokazali povečanje pojavnosti feokromocitoma in hiperplazije sredice nadledvične žleze pri samcih podgan, ki so prejeli odmerke 3 mg/kg/dan po > 1 letu odmerjanja ($\geq 7,8$ -kratnik vrednosti AUC pri bolnikih, ki prejema RDD). Karcinom Brunnerjevih žlez v dvanajstniku se je pojavil pri odmerjanju ≥ 1 mg/kg/dan pri samicah in pri 3 mg/kg/dan pri samcih, zasledili so hiperplazijo želodčne sluznice pri odmerjanju 3 mg/kg/dan pri samcih, ki se je pojavila pri $\geq 0,9$ -, 7,8- in 7,8-kratniku vrednosti AUC bolnikov, ki prejema RDD. Pomen ugotovitev, ki se nanašajo na neoplastične spremembe opažene pri miših (rasH2 transgenskih) in študije kancerogenosti na podganah, zdravljenih s sunitinibom, za človeka ni jasan.

Reprodukcijska in razvojna toksičnost

Pri samcih in samicah v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja niso opazili učinkov na plodnost. So pa v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganah in opicah, ob klinično pomembni sistemski izpostavljenosti, ugotovili učinke na plodnost samic, ki so se kazali kot atrezija foliklov, degeneracija rumenih teles, spremembe endometrija v maternici in zmanjšanje mase maternice in jajčnikov.

Pri plazemski izpostavljenosti, ki je bila 25-krat večja od sistemske izpostavljenosti pri ljudeh, so ugotovili učinke na plodnost podganih samcev, ki so se kazali kot atrofija tubulov v modih, manjše število semenčic v obodkih ter koloidno izčrpanje prostate in seminalnih vezikul.

Pri podganah se je embrio-fetalna umrljivost kazala s pomembno manjšim številom živih plodov, večjim številom resorpcij, večjimi poimplantacijskimi izgubami ter popolno izgubo legla pri 8 od 28 brejih samic, in sicer pri plazemski izpostavljenosti, ki je bila 5,5-krat večja od sistemske izpostavljenosti pri ljudeh. Pri kuncih sta bila zmanjšanje gravidne uterine mase in števila živih plodov posledica večjega števila resorpcij, večje poimplantacijske izgube in popolne izgube legla pri 4 od 6 brejih samic, in sicer pri plazemski izpostavljenosti, ki je bila 3-krat večja od sistemske izpostavljenosti pri ljudeh. Pri podganah je zdravljenje s sunitinibom med organogenezo, pri odmerkih ≥ 5 mg/kg/dan, povzročilo učinke na razvoj, ki so vključevali večjo incidenco skeletnih malformacij pri plodu, ki so se kazale predvsem kot zapoznelo zakostenevanje prsnih in ledvenih vretenc, pojavile pa so se pri plazemski izpostavljenosti, ki je bila 5,5-krat večja od sistemske izpostavljenosti pri ljudeh. Pri kuncih so učinki na razvoj obsegali večjo incidenco heiloshize (ob plazemski izpostavljenosti, ki je bila približno enaka kot med klinično uporabo) ter heilognatoshize (ob plazemski izpostavljenosti, ki je bila približno 2,7-krat večja od sistemske izpostavljenosti pri ljudeh).

Sunitinib (0,3, 1, 3 mg/kg/dan) so ocenili v študiji pre- in postnatalnega razvoja pri brejih podganah. Pridobivanje telesne mase pri samicah se je zmanjšalo v obdobju brejosti in laktacije pri odmerkih ≥ 1 mg/kg/dan, nobenega toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja samic pa niso opazili pri odmerkih do 3 mg/kg/dan (ocena izpostavljenosti $\geq 2,3$ -kratnik vrednosti AUC pri bolnikih, ki prejema RDD). Zmanjšano telesno maso mladičev so opazili v času pred in po odstavitvi pri odmerku 3 mg/kg/dan. Pri odmerku 1 mg/kg/dan (približna izpostavljenost $\geq 0,9$ -kratnik vrednosti AUC pri bolnikih, ki prejema RDD) niso opazili nobene razvojne toksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)

premreženi natrijev karmelozat

povidon K-30
magnezijev stearat

ovojnica kapsule

Lusmose 12,5 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)
želatina
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Lusmose 25 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
želatina
rdeči železov oksid (E172)

Lusmose 50 mg trde kapsule

titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

28 kapsul v pretisnem omotu iz PVC/Aclar/Al ali 30 kapsul v plastenki iz HDPE z za otroke varno navojno zaporko iz polipropilena.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Madžarska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02818/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24.5.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.3.2021