

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**Asaltina<sup>®</sup> 12,5 mg, kapsule, tvrde**

**Asaltina<sup>®</sup> 25 mg, kapsule, tvrde**

**Asaltina<sup>®</sup> 37,5 mg, kapsule, tvrde**

**Asaltina<sup>®</sup> 50 mg, kapsule, tvrde**

INN: sunitinib

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Asaltina, 12,5 mg, kapsula, tvrda:

Jedna kapsula sadrži 12,5 mg sunitiniba (u obliku sunitinib-malata).

Asaltina, 25 mg, kapsula, tvrda:

Jedna kapsula sadrži 25 mg sunitiniba (u obliku sunitinib-malata).

Asaltina, 37,5 mg, kapsula, tvrda:

Jedna kapsula sadrži 37,5 mg sunitiniba (u obliku sunitinib-malata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 0,0189 mg boje Sunset yellow FCF(E110) i 0,0057 mg boje Tartrazine (E102).

Asaltina, 50 mg, kapsula, tvrda:

Jedna kapsula sadrži 50 mg sunitiniba (u obliku sunitinib-malata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Asaltina 12,5 mg, kapsula, tvrda

Tvrda kapsula sa tamnobraon, neprovdnom kapom i tamnobraon, neprovidnim telom (13,48-14,8 mm) sa odštampanim oznakama bele boje „LP“ na kapi i „650“ na telu, koja sadrži granulirani prašak žute do narandžaste boje.

Asaltina 25 mg, kapsula, tvrda

Tvrda kapsula sa svetlobraon, neprovdnom kapom i tamnobraon, neprovidnim telom (15,4-16,4 mm) sa odštampanim oznakama bele boje „LP“ na kapi i „651“ na telu, koja sadrži granulirani prašak žute do narandžaste boje.

Asaltina 37,5 mg, kapsula, tvrda

Tvrda kapsula sa žutom, neprovdnom kapom i žutim, neprovidnim telom (17,5-18,5 mm) sa odštampanim oznakama crne boje „LP“ na kapi i „652“ na telu, koja sadrži granulirani prašak žute do narandžaste boje.

Asaltina 50 mg, kapsula, tvrda

Tvrda kapsula sa svetlobraon, neprovdnom kapom i svetlobraon, neprovidnim telom (17,5-18,5 mm) sa odštampanim oznakama bele boje „LP“ na kapi i „653“ na telu, koja sadrži granulirani prašak žute do narandžaste boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

## 4.1. Terapijske indikacije

### Gastrointestinalni tumor strome (GIST)

Lek Asaltina je indikovano za lečenje neoperabilnog i/ili metastatskog malignog gastrointestinalnog tumora strome (GIST) kod odraslih pacijenata posle neuspešnog lečenja imatinibom, usled rezistencije ili intolerancije.

### Metastatski karcinom bubrežnih ćelija (MRCC)

Lek Asaltina je indikovano za lečenje uznapredovalog i/ili metastatskog karcinoma bubrežnih ćelija (MRCC) kod odraslih pacijenata.

### Neuroendokrini tumori pankreasa (pNET)

Lek Asaltina je indikovano za lečenje neoperabilnih ili metastatskih, dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora pankreasa (pNET) kod odraslih pacijenata sa progresijom bolesti.

## 4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Asaltina treba da započne lekar koji ima iskustva u primeni citotoksičnih lekova.

### Doziranje

Preporučena doza leka Asaltina za lečenje GIST i MRCC je pojedinačna oralna doza od 50 mg dnevno, tokom četiri uzastopne nedelje, nakon čega sledi dvonedeljni period odmora (režim 4/2), da bi se postigao kompletni ciklus od 6 nedelja.

Preporučena doza leka Asaltina za lečenje pNET je oralna doza od 37,5 mg dnevno, bez planiranog perioda odmora.

### Podošavanje doza

#### *Bezbednost i podnošljivost*

Za lečenje GIST i MRCC doza se može prilagođavati postepeno od po 12,5 mg na osnovu individualne bezbednosti i podnošljivosti. Dnevna doza ne treba da bude veća od 75 mg, niti da se smanji na manje od 25 mg.

Za lečenje pNET, prilagođavanje doziranja se može postići dozama od po 12,5 mg na osnovu individualne bezbednosti i podnošljivosti. Najveća doza primenjena u pNET studiji faze 3 iznosila je 50 mg dnevno.

Uzimajući u obzir individualnu bezbednost i podnošljivost mogući su prekidi doziranja.

#### *Inhibitori/induktori CYP3A4*

Treba izbegavati istovremenu primenu sunitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4 kao što je rifampicin (videti odeljke 4.4 i 4.5). Ukoliko to nije moguće, može biti potrebno da se doza sunitiniba povećava postepeno u koracima od po 12,5 mg (do 87,5 mg dnevno za lečenje GIST i MRCC ili 62,5 mg dnevno za lečenje pNET) na osnovu pažljivog praćenja podnošljivosti leka.

Treba izbegavati istovremenu primenu sunitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4, kao što je ketokonazol (videti odeljke 4.4 i 4.5). Ukoliko to nije moguće, može biti potrebno da se doza sunitiniba smanji na minimalnu dozu od 37,5 mg dnevno za lečenje GIST i MRCC ili 25 mg dnevno za lečenje pNET na osnovu pažljivog praćenja podnošljivosti leka.

Treba razmotriti izbor drugog leka za istovremenu primenu koji je bez ili sa minimalnim potencijalom za indukciju ili inhibiciju CYP3A4.

### Posebne populacije

### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost leka Asaltina kod pacijenata uzrasta do 18 godina nije utvrđena.

Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

### *Stariji pacijenti*

Približno jedna trećina ukupnog broja pacijenata u kliničkim studijama koji su lečeni sunitinibom su imali 65 godina ili više. Nije zapažena značajna razlika u bezbednosti i efikasnosti leka između mlađih i starijih pacijenata.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Ne preporučuje se prilagođavanje početne doze sunitiniba kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A i B). Sunitinib nije ispitivan kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C), pa se iz tog razloga njegova primena kod tih pacijenata ne preporučuje (videti odeljak 5.2).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno podešavanje početne doze sunitiniba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (od blagog do teškog), ili kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (engl. *End-Stage Renal Disease*, ESRD) koji su na hemodijalizi. Dalje prilagođavanje doze treba da se bazira na individualnoj bezbednosti i podnošljivosti (videti odeljak 5.2).

### Način primene

Lek Asaltina je namenjen za oralnu upotrebu. Lek Asaltina se može uzeti sa hranom ili bez nje.

Ukoliko se propusti jedna doza, pacijent ne treba da uzme dodatnu dozu leka. Pacijent treba da uzme uobičajenu, propisanu dozu sledećeg dana.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Istovremenu primenu sa snažnim induktorima CYP3A4 treba izbegavati, zato što mogu sniziti koncentraciju sunitiniba u plazmi (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Istovremenu primenu sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba izbegavati, zato što mogu povisiti koncentraciju sunitiniba u plazmi (videti odeljke 4.2 i 4.5).

### Poremećaji kože i tkiva

Pacijente treba upozoriti da depigmentacija kose ili kože može nastati tokom lečenja sunitinibom. Drugi mogući dermatološki efekti mogu biti suvoća kože, zadebljanje ili pucanje kože, plikovi ili osip na dlanovima i tabanima.

Napred navedene reakcije nisu kumulativne, obično su reverzibilne i generalno se zbog njih ne obustavlja lečenje. Prijavljivani su slučajevi gangrenozne piodermije koji su uglavnom reverzibilni nakon prekida terapije sunitinibom. Prijavljene su i teške kožne reakcije, uključujući slučajeve eritema multiforme (EM), slučajeve koji ukazuju na *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom. Ukoliko su prisutni znakovi i simptomi SJS, TEN ili EM (kao što je progresivni kožni osip sa plikovima ili lezije mukoze), terapiju sunitinibom treba obustaviti. Ukoliko se potvrdi dijagnoza SJS ili TEN, terapija sunitinibom se ne sme ponovo započinjati. U nekim slučajevima u kojima se sumnjalo na EM, pacijenti su podnosili ponovo uvođenje sunitiniba u terapiju u nižoj dozi nakon

povlačenja reakcije; neki od ovih pacijenata su istovremeno primali terapiju kortikosteroidima ili antihistaminicima (videti odeljak 4.8).

### Hemoragija i krvarenje tumora

Hemoragijski događaji, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom, zabeleženi u kliničkim studijama i tokom postmarketinškog praćenja, uključili su hemoragije gastrointestinalnog, respiratornog i urinarnog trakta, kao i cerebralne hemoragije (videti odeljak 4.8).

Rutinska procena hemoragijskih događaja treba da uključi kompletnu krvnu sliku i fizikalni pregled.

Epistaksa je najčešća hemoragijska neželjena reakcija usled primene leka, a opisana je kod otprilike polovine pacijenata sa solidnim tumorima koji su imali hemoragijske događaje. Neki od ovih slučajeva su bili teški, ali veoma retko fatalni.

Zabeleženi su i slučajevi krvarenja tumora, ponekad povezani sa nekrozom tumora; neki od ovih hemoragijskih događaja su bili fatalni.

Hemoragije tumora mogu nastati iznenada, a kada su u pitanju tumori pluća, mogu se manifestovati kao teška i po život opasna hemoptizija ili plućna hemoragija. Slučajevi hemoragije pluća, od kojih su neki imali smrtni ishod, zabeleženi su u kliničkim ispitivanjima i prijavljeni tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata koji su lečeni sunitinibom za MRCC, GIST i karcinom pluća. Lek Asaltina nije odobren za primenu kod pacijenata sa karcinomom pluća.

Kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji antikoagulansima (npr. varfarin, acenokumarol) treba periodično određivati kompletnu krvnu sliku (trombocite), faktore koagulacije (PT/INR) i izvršiti fizikalni pregled.

### Gastrointestinalni poremećaji

Dijareja, nauzeja/povraćanje, abdominalni bol, dispepsija i stomatitis/bol u ustima su najčešće prijavljivane neželjene gastrointestinalne reakcije. Takođe je prijavljena pojava ezofagitisa (videti odeljak 4.8).

Suportivna terapija gastrointestinalnih neželjenih reakcija koje zahtevaju lečenje obuhvata primenu lekova antiemetičkog dejstva, antidijaroike ili antacide.

Ozbiljne, ponekad fatalne gastrointestinalne komplikacije uključujući gastrointestinalnu perforaciju zabeležene su kod pacijenata sa intraabdominalnim malignitetima, koji su uzimali sunitinib.

### Hipertenzija

Tokom terapije sunitinibom prijavljena je hipertenzija, uključujući tešku hipertenziju (>200 mm Hg za sistolni ili 110 mm Hg za dijastolni pritisak). Pacijente treba ispitati, a ako se hipertenzija potvrdi, treba ih lečiti na odgovarajući način. Preporučuje se privremeno obustavljanje leka kod pacijenata sa teškom hipertenzijom koja se ne može kontrolisati lekovima. Lečenje se ponovo započinje onda kada je postignuta odgovarajuća kontrola hipertenzije (videti odeljak 4.8).

### Hematološki poremećaji

Prijavljeno je smanjenje apsolutnog broja neutrofila i smanjenje apsolutnog broja trombocita povezano sa primenom sunitiniba (videti odeljak 4.8). Gore navedeni događaji nisu bili kumulativni, obično su bili reverzibilni, a generalno nisu doveli do obustavljanja primene leka. Nijedan od ovih događaja u studijama faze 3 nije bio fatalan, ali retki hematološki događaji sa smrtnim ishodom, uključujući krvarenje povezano sa trombocitopenijom i infekcije uzrokovane neutropenijom, zabeleženi su tokom postmarketinškog praćenja leka.

Pojava anemije je uočena kako u ranoj tako i u kasnoj fazi lečenja sunitinibom.

Kompletna krvna slika treba da se uradi na početku svakog ciklusa lečenja kod pacijenata koji primaju sunitinib (videti odeljak 4.8).

### Kardiološki poremećaji

Kardiovaskularni događaji, uključujući srčanu insuficijenciju, kardiomiopatiju, smanjenje ejeckione frakcije leve komore ispod donje granice normalnih vrednosti, miokarditis, ishemiju i infarkt miokarda, od kojih su neki slučajevi imali smrtni ishod, zabeleženi kod pacijenata na terapiji sunitinibom. Ovi podaci ukazuju da sunitinib povećava rizik od kardiomiopatije. Nisu identifikovani dodatni faktori rizika za pojavu sunitinibom izazvane kardiomiopatije kod pacijenata na terapiji ovim lekom, osim efekta specifičnog za sam lek. Sunitinib treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji imaju rizik za razvoj ovih događaja ili koji imaju navedene događaje u anamnezi (videti odeljak 4.8).

Pacijenti koji su imali srčane događaje u toku 12 meseci pre započinjanja terapije sunitinibom, kao što su infarkt miokarda (uključujući tešku/nestabilnu anginu pektoris), *bypass* graftove koronarnih arterija/perifernih arterija, simptomatsku kongestivnu srčanu insuficijenciju, cerebrovaskularne događaje ili prolazni ishemijski napad, ili plućnu emboliju, bili su isključeni iz svih kliničkih studija sa sunitinibom. Nije poznato da li pacijenti sa tim istovremenim stanjima mogu imati veći rizik od razvoja disfunkcije leve komore povezane sa sunitinibom.

Lekarima se preporučuje da procene rizik u odnosu na potencijalnu korist od primene leka. Pacijente treba pažljivo pratiti da bi se otkrili klinički znakovi i simptomi kongestivne srčane insuficijencije tokom terapije sunitinibom, posebno kod pacijenata sa kardiološkim faktorima rizika i/ili pacijentima sa bolešću koronarnih arterija u anamnezi. Procena bazalne LVEF, kao i njeno povremeno merenje treba uzeti u obzir kod pacijenata koji uzimaju sunitinib. Kod pacijenata bez kardioloških faktora rizika, treba razmotriti merenje bazalne ejeckione frakcije.

Ako postoji klinički manifestna kongestivna srčana insuficijencija, preporučuje se prekid terapije sunitinibom. Dozu leka treba smanjiti i/ili obustaviti primenu leka kod pacijenata bez klinički manifestne kongestivne srčane insuficijencije, ali kod kojih je ejeckiona frakcija promenjena (<50% i >20% u odnosu na bazalne vrednosti).

### Produženje QT intervala

Produženje QT intervala i *Torsades de pointes* zabeleženi su kod pacijenata koji su bili izloženi sunitinibu. Produženje QT intervala može dovesti do povećanog rizika od nastanka ventrikularnih aritmija uključujući *Torsades de pointes*.

Sunitinib treba pažljivo primenjivati kod pacijenata sa produženjem QT intervala u anamnezi, kod pacijenata koji se leče antiaritmicima ili lekovima koji produžavaju QT interval, ili kod pacijenata sa relevantnim prethodno-postojećim oboljenjima srca, bradikardijom ili disbalansom elektrolita. Istovremenu primenu sunitiniba i snažnih inhibitora CYP3A4 koji mogu povisiti koncentracije sunitiniba u plazmi treba ograničiti (videti odeljke 4.2, 4.5 i 4.8).

### Venski tromboembolijski događaji

Venski tromboembolijski događaji povezani sa terapijom sunitinibom zabeleženi su kod pacijenata koji su primali sunitinib, uključujući trombozu dubokih vena i plućnu emboliju (videti odeljak 4.8). Slučajevi plućne embolije sa smrtnim ishodom zabeleženi su tokom postmarketinškog praćenja.

### Arterijski tromboembolijski događaji

Slučajevi arterijskih tromboembolijskih događaja (ATD), ponekad sa fatalnim ishodom, prijavljeni su kod pacijenata lečenih sunitinibom. Događaji koji su se javljali sa najvećom učestalošću obuhvatali su: cerebrovaskularne događaje, prolazni ishemijski napad i cerebralni infarkt. Faktori rizika povezani sa ATD, uz osnovno maligno oboljenje i starost  $\geq 65$  godina, uključili su hipertenziju, dijabetes melitus i prethodno tromboembolijsko oboljenje.

### Aneurizme i disekcije arterije

Primena inhibitora VEGF (vaskularni endotelijalni faktor rasta) puta kod pacijenata sa hipertenzijom ili bez nje može podstaći stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Pre započinjanja terapije sunitinibom,

potrebno je pažljivo proceniti rizik kod pacijenata sa faktorima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

### Trombotička mikroangiopatija (TMA)

U slučaju pojave hemolitičke anemije, trombocitopenije, zamora, fluktuirajućih neuroloških manifestacija, oštećenja funkcije bubrega i povišene telesne temperature treba uzeti u obzir dijagnozu TMA, uključujući trombotičku trombocitopenijsku purpuru (TTP) i hemolitički uremijski sindrom (HUS), koji ponekad dovodi do bubrežne insuficijencije ili smrtnog ishoda. Kod pacijenata kod kojih se razvije TMA primenu sunitiniba treba obustaviti i hitno započeti terapiju. Nakon obustave primene sunitiniba zabeleženo je povlačenje simptoma TMA (videti odeljak 4.8).

### Poremećaj funkcije štitaste žlezde

Laboratorijsko merenje bazalnih vrednosti funkcije štitaste žlezde se preporučuje kod svih pacijenata. Pacijenti sa postojećim hipotireoidizmom ili hipertireoidizmom treba da se leče prema važećim medicinskim standardima kao i pre primene sunitiniba. Tokom terapije sunitinibom potrebno je rutinsko praćenje funkcije štitaste žlezde na svaka 3 meseca. Dodatno, pacijente treba pažljivo pratiti na znake i simptome oštećenja funkcije tireoidne žlezde e dok su na terapiji sunitinibom, a kod pacijenata kod kojih se jave znaci i/ili simptomi koji ukazuju na poremećaj funkcije tireoidne žlezde treba izvršiti laboratorijske analize funkcije štitaste žlezde ukoliko je klinički indikivano. Pacijente kod kojih se jave znaci i/ili simptomi koji ukazuju na poremećaj funkcije tireoidne žlezde treba lečiti prema važećim medicinskim standardima.

Zabeleženo je da se hipotireoidizam javlja kako u ranijoj fazi, tako i kasnije u toku terapije sunitinibom (videti odeljak 4.8).

### Pankreatitis

Povećanje aktivnosti lipaze i amilaze u serumu zapaženo je kod pacijenata sa raznim solidnim tumorima koji su bili na terapiji sunitinibom. Povećanje aktivnosti lipaze bilo je prolazno i nije generalno bilo praćeno znacima i simptomima pankreatitisa kod osoba sa raznim tipovima solidnih tumora (videti odeljak 4.8). Zabeleženi su i slučajevi ozbiljnih događaja povezanih sa pankreasom, od kojih neki sa smrtnim ishodom.

Ako su simptomi pankreatitisa prisutni, pacijentima treba obustaviti davanje sunitiniba i pružiti odgovarajuću suportivnu terapiju.

### Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost je zabeležena kod pacijenata lečenih sunitinibom. Slučajevi insuficijencije jetre, neki sa smrtnim ishodom, zabeleženi su kod <1% pacijenata sa solidnim tumorima koji su lečeni sunitinibom. Potrebno je praćenje funkcionalnih testova jetre (alanin transaminaza [ALT], aspartat transaminaza [AST], vrednosti bilirubina) pre započinjanja terapije, tokom svakog terapijskog ciklusa i onda kada je klinički indikivano. Ukoliko su prisutni znaci ili simptomi insuficijencije jetre, potrebno je prekinuti terapiju sunitinibom i preduzeti odgovarajuće potporne mere (videti odeljak 4.8).

### Bubrežna funkcija

Prijavljeni su slučajevi oštećenja bubrega, smanjene funkcije i/ili akutne insuficijencije bubrega, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8).

Faktori rizika povezani sa smanjenom funkcijom/insuficijencijom bubrega, kod pacijenata na terapiji sunitinibom, uključivali su, uz postojeći karcinom bubrežnih ćelija, stariju dob, diabetes mellitus, postojeće bubrežno oštećenje, srčanu insuficijenciju, hipertenziju, sepsu, dehidrataciju/hipovolemiju i rabdomiolizu.

Bezbednost kontinuirane primene sunitiniba kod pacijenata sa umerenom ili teškom proteinurijom nije sistematski ispitivana.

Prijavljeni su slučajevi proteinurije i retki slučajevi nefrotskog sindroma. Preporučuje se laboratorijska analiza urina pre započinjanja terapije, a pacijente treba pratiti da ne bi došlo do razvoja ili pogoršanja proteinurije. Treba prekinuti primenu sunitiniba kod pacijenata sa nefrotskim sindromom.

### Fistula

Ukoliko dođe do stvaranja fistule terapiju sunitinibom treba prekinuti. Postoje ograničene informacije o nastavku upotrebe sunitiniba kod pacijenata sa fistulama (videti odeljak 4.8).

### Usporeno zarastanje rana

Tokom terapije sunitinibom prijavljeni su slučajevi usporenog zarastanja rana.

Nisu sprovedena formalna klinička ispitivanja uticaja sunitiniba na zarastanje rana. Privremeni prekid terapije sunitinibom preporučuje se kao mera predostrožnosti kod pacijenata koji se podvrgavaju velikim hirurškim zahvatima. Postoji ograničeno kliničko iskustvo u pogledu vremena potrebnog za ponovno uvođenje terapije nakon velikih hirurških intervencija. Zato, odluka o nastavku terapije sunitinibom nakon velikih hirurških intervencija treba da bude zasnovana na kliničkoj proceni oporavka nakon operacije.

### Osteonekroza vilice

Kod pacijenata lečenih lekom Asaltina prijavljeni su slučajevi osteonekroze vilice. Većina slučajeva zabeležena je kod pacijenata koji su prethodno ili istovremeno primali terapiju bisfosfonatima intravenskim putem, za čiju primenu je osteonekroza poznati rizik. Iz tog razloga, lek Asaltina i bisfosfonate (intravenski) treba primenjivati sa oprezom, bilo da se primenjuju istovremeno ili jedan za drugim.

Invazivne stomatološke procedure takođe su identifikovane kao faktor rizika. Pre terapije lekom Asaltina treba sprovesti stomatološki pregled i odgovarajuće preventivne stomatološke mere. Ukoliko je moguće, invazivne stomatološke procedure treba izbegavati kod pacijenata koji su nedavno primali ili primaju bisfosfonate intravenskim putem (videti odeljak 4.8).

### Preosetljivost/angioedem

Ukoliko zbog preosetljivosti dođe do pojave angioedema treba prekinuti terapiju sunitinibom i pružiti standardnu medicinsku negu (videti odeljak 4.8).

### Konvulzije

U kliničkim studijama sunitiniba, kao i tokom postmarketinškog praćenja, zabeležena je pojava konvulzija. Pacijenti sa konvulzijama i znacima/simptomima koji odgovaraju posteriornom reverzibilnom sindromu leukoencefalopatije (RPSL), kao što su hipertenzija, glavobolja, smanjena budnost, promenjene mentalne funkcije i gubitak vida, uključujući i kortikalno slepilo, treba da se kontrolišu lekovima, uključujući i lečenje hipertenzije. Preporučuje se privremeno obustavljanje terapije. Posle popravljivanja stanja, terapija može ponovo početi na osnovu mišljenja lekara (videti odeljak 4.8).

### Sindrom lize tumora

Slučajevi sindroma lize tumora, ponekad sa smrtnim ishodom, retko su opisani u kliničkim ispitivanjima i zabeleženi su tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata koji su lečeni sunitinibom. Faktori rizika za sindrom lize tumora obuhvataju veliko opterećenje tumorom, postojeću hroničnu bubrežnu insuficijenciju, oliguriju, dehidrataciju, hipotenziju i kiseli urin. Ove pacijente treba pažljivo pratiti i lečiti ukoliko je klinički indikovano, a treba razmotriti i profilaktičku hidrataciju.

### Infekcije

Zabeležene su ozbiljne infekcije, sa ili bez neutropenije, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom. Zabeleženi su povremeni slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa, uključujući perineum, ponekad sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata kod kojih se javi nekrotizirajući fasciitis, treba prekinuti sa primenom leka Asaltana i primeniti odgovarajuću terapiju.

### Hipoglikemija

Tokom lečenja sunitinibom prijavljeno je sniženje vrednosti glukoze u krvi koje je u nekim slučajevima bilo klinički simptomatsko i zahtevalo hospitalizaciju usled gubitka svesti. U slučaju simptomatske hipoglikemije, potrebno je privremeno prekinuti primenu sunitiniba. Vrednosti glukoze u krvi kod pacijenata sa dijabetesom potrebno je redovno proveravati kako bi se procenilo da li je potrebno podesiti doziranje lekova protiv dijabetesa da bi se rizik od hipoglikemije sveo na minimum (videti odeljak 4.8).

#### Hiperamonemična encefalopatija

Hiperamonemična encefalopatija je primećena pri primeni sunitiniba (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata kod kojih se razvije neobjašnjiva letargija ili se jave promene mentalnog statusa, potrebno je izmeriti vrednost amonijaka i započeti odgovarajuće kliničko lečenje.

#### Pomoćne supstance

##### Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je "bez natrijuma".

##### Asaltina 37,5 mg, kapsula, tvrda:

Sadrži boju Sunset yellow FCF (E110) i boju Tartrazine (E102).

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Studije interakcija sa drugim lekovima sprovedene su samo kod odraslih pacijenata.

#### Lekovi koji mogu povisiti koncentracije sunitiniba u plazmi

##### Efekti CYP3A4 inhibitora

Istovremena primena pojedinačne doze sunitiniba kod zdravih dobrovoljaca, sa snažnim inhibitorom CYP3A4, ketokonazolom, dovodi do povećanja maksimalne koncentracije leka u krvi ( $C_{max}$ ) za kompleks [sunitinib + primarni metabolit] za 49%, dok je vrednost površine ispod krive ( $PIK_{0-\infty}$ ) povećana za 51%.

Primena sunitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ritonavir, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, sok od grejpfruta) može dovesti do povećanja koncentracije sunitiniba u plazmi.

Prema tome, istovremenu primenu sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba izbegavati, ili treba razmotriti primenu drugih lekova bez ili sa minimalnim potencijalom za inhibiciju CYP3A4.

Ako to nije moguće, dozu leka Asaltina treba smanjiti na minimalnu dozu od 37,5 mg dnevno za lečenje GIST i MRCC ili na 25 mg dnevno za lečenje pNET, na osnovu pažljivog praćenja podnošljivosti (videti odeljak 4.2).

##### Efekti inhibitora proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. Breast Cancer Resistance Protein - BCRP)

Klinički podaci o interakciji sunitiniba i inhibitora BCRP su ograničeni i mogućnost ove interakcije se ne može isključiti (videti odeljak 5.2).

#### Lekovi koji mogu sniziti koncentracije sunitiniba u plazmi

##### Efekti CYP3A4 induktora

Istovremena primena jedne doze sunitiniba kod zdravih dobrovoljaca, sa induktorom CYP3A4, rifampicinom, dovodi do smanjenja vrednosti  $C_{max}$  za kompleks [sunitinib + primarni metabolit] za 23%, dok je  $PIK_{0-\infty}$  vrednost smanjena za 46%.

Primena sunitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbiton, ili biljni preparati koji sadrže kantarion/*Hypericum perforatum*) može dovesti do



snižanja koncentracije sunitiniba u plazmi. Stoga, istovremenu primenu sa CYP3A4 induktorima treba izbegavati ili treba razmotriti primenu drugih lekova bez ili sa minimalnim potencijalom za indukciju CYP3A4. Ako to nije moguće, dozu leka Asaltina trebalo bi povećati u koracima od po 12,5 mg (do 87,5 mg dnevno za lečenje GIST i MRCC ili 62,5 mg dnevno za pNET), na osnovu pažljivog praćenja podnošljivosti (videti odeljak 4.2.).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Kontracepcija za muškarce i žene

Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste efikasnu kontracepciju i da ne zatrudne tokom primene leka Asaltina.

##### Trudnoća

Ne postoje studije o primeni sunitiniba kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su da lek poseduje reproduktivnu toksičnost, uključujući izazivanje fetalnih malformacija (videti odeljak 5.3). Lek Asaltina ne treba primenjivati tokom trudnoće, kao ni kod žena koje ne koriste efikasnu kontracepciju, ukoliko potencijalna korist od primene leka ne prevazilazi potencijalni rizik za fetus. Ako se lek Asaltina primeni tokom trudnoće ili ako pacijentkinja zatrudni tokom primene leka, treba je upozoriti na potencijalni rizik za fetus.

##### Dojenje

Sunitinib i/ili njegovi metaboliti izlučuju se mlekom ženki pacova. Ne zna se da li se sunitinib ili njegov aktivni metabolit izlučuju u humano mleko. Pošto se aktivne supstance obično izlučuju u humano mleko, kao i zbog potencijala leka da izazove ozbiljna neželjena dejstva kod dojene odojčadi, žene koje su na terapiji lekom Asaltina treba da prekinu dojenje.

##### Plodnost

Na osnovu podataka iz prekliničkih ispitivanja, smatra se da primena sunitiniba može ugroziti plodnost kod muškaraca i žena (videti odeljak 5.3).

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Asaltina ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti da mogu da imaju vrtoglavicu tokom lečenja sunitinibom.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Najozbiljnije neželjene reakcije povezane sa primenom sunitiniba, od kojih neke mogu imati smrtni ishod, su bubrežna insuficijencija, srčana insuficijencija, plućna embolija, perforacija želuca i creva i hemoragije (npr. respiratornog sistema, gastrointestinalna, hemoragija tumora, urinarnog trakta i mozga). Najčešće neželjene reakcije bilo kog gradusa (javile su se kod pacijenata u RCC, GIST i pNET registracionim ispitivanjima) uključuju smanjen apetit, poremećaj čula ukusa, hipertenziju, zamor, gastrointestinalne tegobe (npr. proliv, mučnina, stomatitis, dispepsija i povraćanje), promenu boje kože i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije. Ovi simptomi se mogu smanjiti sa nastavkom terapije. Tokom lečenja se može razviti hipotireoidizam. Hematološki poremećaji (npr. neutropenija, trombocitopenija i anemija) se ubrajaju među najčešće neželjene reakcije.

U fatalne događaje, uz one koji su navedeni prethodno u odeljku 4.4 ili dalje u odeljku 4.8, za koje se smatra da mogu biti povezani sa sunitinibom spadaju: multisistemsko otkazivanje organa, diseminovana intravaskularna koagulacija, peritonealna hemoragija, insuficijencija nadbubrega, pneumotoraks, šok i iznenadna smrt.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije koje su zabeležene u zbirnim podacima kod 7115 pacijenata sa GIST, MRCC i pNET, navedene su dalje u tekstu, prema klasi organskih sistema, učestalosti i gradusu (NCI-CTCAE). Takođe su obuhvaćene i neželjene reakcije koje su zapažene u kliničkim studijama nakon stavljanja leka u promet. U svakoj grupi učestalosti, neželjeni efekti navedeni su prema opadajućoj ozbiljnosti.

Učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija definisana je na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

**Tabela 1 - Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima**

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
<b>Infekcije i infestacije</b>		Virusne infekcije <sup>a</sup> Respiratorne infekcije <sup>b*</sup> Apsces <sup>c*</sup> Gljivične infekcije <sup>d</sup> Infekcije urinarnog trakta Infekcije kože <sup>e</sup> Sepsa <sup>f*</sup>	Nekrotizirajući fasciitis* Bakterijske infekcije <sup>g</sup>		
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	Neutropenija Trombocitopenija Anemija Leukopenija	Limfopenija	Pancitopenija	Trombotička mikroangiopatija <sup>h,*</sup>	
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>			Preosetljivost	Angioedem	
<b>Endokrini poremećaji</b>	Hipotireoidizam		Hipertireoidizam	Tireoiditis	
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	Smanjen apetit <sup>i</sup>	Dehidracija Hipoglikemija		Sindrom lize tumora*	
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Nesanica	Depresija			
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Vrtoglavica Glavobolja Poremećaj čula ukusa <sup>j</sup>	Periferna neuropatija Parestezija Hipoestezija Hiperestezija	Cerebralna hemoragija* Cerebrovaskularni događaj* Tranzitorni ishemijski atak	Sindrom reverzibilne posterioarne encefalopatije*	Hiper-amonemična encefalopatija
<b>Poremećaji oka</b>		Periorbitalni edem Edem očnih kapaka Povećana lakrimacija			
<b>Kardiološki poremećaji</b>		Ishemija miokarda <sup>k,*</sup> Smanjena ejectiona frakcija <sup>l</sup>	Kongestivna srčana insuficijencija Infarkt miokarda <sup>m,*</sup> Srčana insuficijencija* Kardiomiopatija* Perikardijalna efuzija Produženje QT intervala na EKG-u	Insuficijencija leve komore* <i>Torsade de pointes</i>	

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
<b>Vaskularni poremećaji</b>	Hipertenzija	Tromboza dubokih vena Naleti vrućine Crvenilo	Hemoragija tumora*		Aneurizme i disekcije arterije*
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	Dispneja Epistaksa Kašalj	Plućna embolija* Pleuralna efuzija* Hemoptiza Dispneja u naporu Orofaringealni bol <sup>n</sup> Nazalna kongestija Suvoća nazalnog predela	Plućna hemoragija* Respiratorna insuficijencija*		
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Stomatitis <sup>o</sup> Abdominalni bol <sup>p</sup> Povraćanje Dijareja Dispepsija Mučnina Konstipacija	Gastro-efezofagealna refluksna bolest Disfagija Gastrointestinalna hemoragija* Ezofagitis* Distenzija abdomena Nelagodnost u abdomenu Hemoragija u rektumu Krvarenje iz desni Ulceracije u ustima Proktalgija Heilitis Zapaljenje usana Hemoroidi Glosodinija Bol u ustima Suvoća usta Flatulencija Nelagodnost u ustima Podrigivanje	Gastrointestinalna perforacija <sup>q,*</sup> Pankreatitis Analna fistula Kolitis <sup>f</sup>		
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>			Insuficijencija jetre* Holecistitis <sup>s,*</sup> Poremećaj funkcije jetre	Hepatitis	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Promena boje kože <sup>t</sup> Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske Osip <sup>u</sup> Promena boje kose Suvoća kože	Eksfolijacija kože Kožna reakcija <sup>v</sup> Ekcem Plikovi Eritem Alopecija Akne Pruritus Hiperpigmentacija kože Kožne lezije Hiperkeratoza Dermatitis Poremećaj noktiju <sup>w</sup>		Eritema multiforme* Stevens-Johnson-ov sindrom* Gangrenozna piodermija Toksična epidermalna nekroliza*	
<b>Poremećaji mišićno-kožnog sistema i vezivnog tkiva</b>	Bol u ekstremitetima Artralgijska Bol u leđima	Bol u mišićima i kostima Spazam mišića Mijalgija Slabost mišića	Osteonekroza vilice Fistula*	Rabdomioliza* Miopatija	

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>		Bubrežna insuficijencija* Akutna bubrežna insuficijencija* Hromaturija Proteinurija	Krvarenje u urinarnom traktu	Nefrotski sindrom	
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Inflamacija mukoze Zamor <sup>x</sup> Edem <sup>y</sup> Pireksija	Bol u grudima Bol Bolest slična gripu Jeza	Usporeno zarastanje		
<b>Ispitivanja</b>		Smanjenje telesne mase Smanjen broj belih krvnih ćelija Povećana koncentracija lipaze Smanjen broj trombocita Smanjena koncentracija hemoglobina Povećana koncentracija amilaze <sup>z</sup> Povećana koncentracija aspartat aminotransferaze Povećana koncentracija alanin aminotransferaze Povećana koncentracija kreatinina u krvi Povišen krvni pritisak Povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi	Povećana koncentracija kreatinin fosfokinaze u krvi Povećana koncentracija tireostimulirajućeg hormona		

\*Uključujući događaje sa smrtnim ishodom.

Kombinovani su sledeći termini:

- <sup>a</sup> Nazofaringitis i oralni herpes.
- <sup>b</sup> Bronhitis, infekcija donjeg respiratornog trakta, pneumonija i infekcija respiratornog trakta.
- <sup>c</sup> Apsces, apsces ekstremiteta, analni apsces, apsces desni, apsces jetre, apsces pankreasa, perinealni apsces, perirektalni apsces, rektalni apsces, subkutani apsces i apsces zuba.
- <sup>d</sup> Ezofagealna i oralna kandidijaza.
- <sup>e</sup> Celulitis i infekcije kože.
- <sup>f</sup> Sepsa i septički šok.
- <sup>g</sup> Abdominalni apsces, abdominalna sepsa, divertikulitis i osteomijelitis.
- <sup>h</sup> Trombotička mikroangiopatija, trombotička trombocitopenijska purpura i hemolitički uremijski sindrom.
- <sup>i</sup> Anoreksija i oslabljeni apetit.
- <sup>j</sup> Disgeuzija, ageuzija i poremećaj čula ukusa.
- <sup>k</sup> Akutni koronarni sindrom, angina pectoris, nestabilna angina, okluzija koronarnih arterija i ishemija miokarda.
- <sup>l</sup> Smanjena/izmenjena ejakciona frakcija.
- <sup>m</sup> Akutni infarkt miokarda, infarkt miokarda i "tihi" infarkt miokarda.
- <sup>n</sup> Orofaringealni i faringolaringealni bol.
- <sup>o</sup> Stomatitis i aftozni stomatitis.
- <sup>p</sup> Abdominalni bol, bol u donjem delu abdomena i bol u gornjem delu abdomena.
- <sup>q</sup> Gastrointestinalna perforacija i intestinalna perforacija.
- <sup>r</sup> Kolitis i ishemijski kolitis
- <sup>s</sup> Holecistitis i akalkulozni holecistitis.
- <sup>t</sup> Žuta prebojenost kože, diskoloracija kože i poremećaj pigmenta.

- <sup>u</sup> Psorijaznoformni dermatitis, ekfolijativni osip, osip, eritematozni osip, folikularni osip, generalizovani osip, makularni osip, makulo-papularni osip, papularni osip i osip sa svrabom.
- <sup>v</sup> Kožna reakcija i poremećaj kože.
- <sup>w</sup> Poremećaj noktiju i diskoloracija noktiju.
- <sup>x</sup> Zamor i astenija.
- <sup>y</sup> Edem lica, edem i periferni edem.
- <sup>z</sup> Amilaza i povišena amilaza.

## Opis odabranih neželjenih reakcija

### *Infekcije i infestacije*

Prijavljivani su slučajevi ozbiljnih infekcija (sa ili bez neutropenije), uključujući slučajeve sa fatalnim ishodom. Slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa (uključujući perineum) su takođe zabeleženi, neki sa fatalnim ishodom (videti takođe odeljak 4.4).

### *Poremećaji krvi i limfnog sistema*

Prijavljeno je smanjenje apsolutnog broja neutrofila gradusa 3 i gradusa 4 kod 10% odnosno 1,7% pacijenata u GIST studiji faze 3, kod 16% odnosno 1,6% pacijenata u MRCC studiji faze 3 i kod 13% odnosno 2,4% pacijenata u pNET studiji faze 3. Smanjenje broja trombocita gradusa 3 i gradusa 4 zabeleženo je kod 3,7% odnosno 0,4% pacijenata u GIST studiji faze 3, kod 8,2% odnosno 1,1% pacijenata u MRCC studiji faze 3, kao i kod 3,7% odnosno 1,2% pacijenata u pNET studiji faze 3 (videti odeljak 4.4).

Događaji krvarenja su zabeleženi kod 18% pacijenata koji su primali sunitinib u GIST studiji faze 3, u poređenju sa 17% pacijenata lečenih placebo. Kod pacijenata koji su primali sunitinib za lečenje do tada nelečenog (tzv. "naive") MRCC, 39% je imalo krvarenje u poređenju sa 11% pacijenata koji su lečeni interferonom- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ). Sedamnaest (4,5%) pacijenata koji su bili lečeni sunitinibom prema 5 (1,7%) pacijenata koji su bili na INF- $\alpha$  su imali krvarenja gradusa 3 ili većeg. Od pacijenata koji su primali sunitinib za lečenje MRCC refraktornog na citokine, 26% imalo je krvarenja. Hemoragijski događaji, isključujući epistaksu, javili su se kod 21,7% pacijenata koji su primali sunitinib u pNET studiji faze 3, u poređenju sa 9,85% pacijenata koji su primali placebo (videti odeljak 4.4).

U kliničkim studijama, hemoragija tumora javila se kod približno 2% pacijenata sa GIST.

### *Poremećaji imunskog sistema*

Prijavljivani su slučajevi reakcija preosetljivosti, uključujući angioedem (videti odeljak 4.4).

### *Endokrini poremećaji*

Hipotireoidizam je zabeležen kao neželjena reakcija kod 7 pacijenata (4%) koji su primali sunitinib u dve studije sa MRCC refraktornim na citokine; kod 61 pacijenta (16%) koji su uzimali sunitinib i kod 3 pacijenta (<1%) lečenih INF- $\alpha$  u studiji do tada nelečenog (tzv. "naive") MRCC.

Dodatno, elevacija TSH opisana je kod 4 pacijenta sa MRCC refraktornim na citokine (2%). Ukupno, 7% pacijenata u MRCC populaciji imalo je bilo kliničke bilo laboratorijske dokaze o hipotireoidizmu koji je nastao kao posledica terapije. Stečeni hipotireoidizam je zabeležen kod 6,2% GIST pacijenata koji su lečeni sunitinibom, u poređenju sa 1% pacijenata koji su primali placebo. U pNET studiji faze 3 hipotireoidizam je zabeležen kod 6 pacijenata (7,2%) koji su primali sunitinib i kod 1 pacijenta (1,2%) koji je primao placebo.

Funkcija štitaste žlezde prospektivno je praćena u dve studije kod pacijenata sa karcinomom dojke. Lek Asaltina nije odobren za lečenje karcinoma dojke. U jednoj studiji hipotireoidizam je zabeležen kod 15 (13,6%) pacijenata na terapiji sunitinibom i 3 (2,9%) pacijenata na standardnoj terapiji. Povećanje vrednosti TSH u krvi je zabeleženo kod 1 (0,9%) pacijenta na terapiji sunitinibom i ni kod jednog pacijenta na standardnoj terapiji. Hipertireoidizam nije zabeležen kod pacijenata na terapiji sunitinibom, a zabeležen je kod 1 (1,0%) pacijenata na standardnoj terapiji. U drugoj studiji hipotireoidizam je zabeležen kod ukupno 31 (13%) pacijenata na terapiji sunitinibom i 2 (0,8%) ispitanika na terapiji kapecitabinom. Povećanje vrednosti

TSH u krvi je zabeleženo kod 12 (5,0%) pacijenata na terapiji sunitinibom, a ni kod jednog pacijenta na terapiji kapecitabinom. Hipertireoidizam je zabeležen kod 4 (1,7%) pacijenata na terapiji sunitinibom i ni kod jednog pacijenta na terapiji kapecitabinom. Sniženje vrednosti TSH u krvi je zabeleženo kod 3 (1,3%) pacijenta na terapiji sunitinibom, a ni kod jednog pacijenta na terapiji kapecitabinom. Povećanje vrednosti T4 je zabeleženo kod 2 (0,8%) pacijenta na terapiji sunitinibom i kod 1 (0,4%) pacijenta na terapiji kapecitabinom. Povećanje vrednosti T3 je zabeleženo kod 1 (0,8%) pacijenta na terapiji sunitinibom, a ni kod jednog pacijenta na terapiji kapecitabinom. Svi zabeleženi događaji povezani sa štitastom žlezdom su bili gradusa 1-2 (videti odeljak 4.4).

#### *Poremećaji metabolizma i ishrane*

Prijavljena je veća stopa incidence hipoglikemijskih događaja kod pacijenata sa pNET u poređenju sa pacijentima sa MRCC i GIST. Uprkos tome, smatra se da većina tih neželjenih događaja u kliničkim studijama nije povezana sa lečenjem u studiji (videti odeljak 4.4).

#### *Poremećaji nervnog sistema*

U kliničkim studijama sunitiniba, kao i tokom postmarketinškog praćenja, zabeleženo je nekoliko slučajeva (< 1%), od kojih su neki bili sa fatalnim ishodom, ispitanika koji su imali konvulzije i radiološke dokaze sindroma reverzibilne posteriorne encefalopatije (RPLS). Konvulzije su zabeležene kod pacijenata sa ili bez radioloških dokaza o metastazama u mozgu (videti odeljak 4.4).

#### *Kardiološki poremećaji*

U kliničkim studijama, smanjenje ejskione frakcije leve komore (LVEF) od  $\geq 20\%$  i ispod donje granice normalnih vrednosti, zabeleženo je kod približno 2% pacijenata sa GIST koji su primali sunitinib, kod 4% pacijenata sa MRCC refraktornim na citokine i kod 2% pacijenata sa GIST koji su primali placebo. Ta smanjenja LVEF izgleda da nisu bila progresivna i često se stanje popravljalo tokom daljeg lečenja. U studiji kod do tada nelečenog (tzv. "naive") MRCC, 27% pacijenata koji su primali sunitinib i 15% pacijenata koji su lečeni INF- $\alpha$  imalo je vrednosti LVEF ispod donje granice normalnih vrednosti tog parametra. Kod dva pacijenta (<1%) koji su primali sunitinib postavljena je dijagnoza kongenitivne srčane insuficijencije.

Kod pacijenata sa GIST, 'srčana insuficijencija', 'kongenitivna srčana insuficijencija' ili 'insuficijencija leve komore', prijavljeni su kod 1,2% pacijenata koji su lečeni sunitinibom i kod 1% pacijenata koji su primali placebo. U pivotalnoj GIST studiji faze 3 (N=312) fatalni srčani događaji povezani sa terapijom zabeleženi su kod 1% pacijenata u obe terapijske grupe (sunitinib i placebo grupa). U studiji faze 2 kod pacijenata sa MRCC refraktornim na citokine, kod 0,9% pacijenata došlo je do pojave fatalnog infarkta miokarda kao posledice lečenja. U studiji faze 3 kod do tada nelečenog (tzv. "naive") MRCC, 0,6% pacijenata koji su lečeni INF- $\alpha$  i 0% pacijenata koji su primali sunitinib su imali fatalne srčane događaje. U pNET studiji faze 3 jedan (1%) pacijent koji je primao sunitinib imao je fatalnu insuficijenciju srca povezanu sa terapijom.

#### *Vaskularni poremećaji*

##### Hipertenzija

Hipertenzija je bila vrlo česta neželjena reakcija koja je prijavljena u kliničkim studijama. Doze sunitiniba bile su smanjene ili je uzimanje leka bilo privremeno prekinuto kod približno 2,7% pacijenata sa hipertenzijom. Terapija sunitinibom nije trajno prekinuta ni kod jednog od tih pacijenata. Teška hipertenzija (>200 mm Hg za sistolni ili 110 mm Hg za dijastolni pritisak) zabeležena je kod 4,7% pacijenata sa solidnim tumorima. Hipertenzija je zabeležena kod približno 33,9% pacijenata koji su uzimali sunitinib za lečenje do tada nelečenog (tzv. "naive") MRCC u poređenju sa 3,6% pacijenata lečenih sa INF- $\alpha$ . Teška hipertenzija zabeležena je kod 12% prethodno nelečenih pacijenata koji su primali sunitinib i kod <1% pacijenata lečenih INF- $\alpha$ . Hipertenzija je prijavljena kod 26,5% pacijenata koji su primali sunitinib u pNET studiji faze 3, u poređenju sa 4,9% pacijenata koji su primali placebo. Teška hipertenzija je zabeležena kod 10% pacijenata sa pNET koji su primali sunitinib i kod 3% pacijenata koji su primali placebo.

##### Venski tromboembolijski događaji

Venski tromboembolijski događaji povezani sa terapijom sunitinibom zabeleženi su kod približno 1,0% pacijenata sa solidnim tumorima koji su primali sunitinib tokom kliničkih studija, uključujući GIST i RCC.

Sedam pacijenata (3%) koji su primali sunitinib (i ni jedan pacijent koji je lečen placebom) u toku GIST studije faze 3 imalo je venske tromboembolijske događaje; 5 od 7 pacijenata imalo je trombozu dubokih vena gradusa 3, a 2 su imala gradus 1 ili 2. Četiri od tih 7 GIST pacijenata prekinulo je lečenje posle prve opservacije tromboze dubokih vena.

Trinaest pacijenata (3%) koji su primali sunitinib u studiji faze 3 sa do tada nelečenim (tzv. "naive") MRCC i 4 pacijenta (2%) u 2 studije sa MRCC refraktornim na citokine, imalo je venske tromboembolijske događaje. Devet od tih pacijenata imalo je plućnu emboliju, 1 gradusa 2, a 8 gradusa 4. Osam pacijenata je imalo trombozu dubokih vena: 1 pacijent gradusa 1, 2 pacijenta gradusa 2, 4 pacijenta gradusa 3 i 1 pacijent gradusa 4. U studiji sa MRCC koji je bio refraktoran na citokine, 1 pacijent koji je imao plućnu emboliju morao je da prekine lečenje.

Tokom lečenja do tada nelečenog (tzv. "naive") MRCC, 6 pacijenata (2%) koji su lečeni INF- $\alpha$  imalo je trombozu dubokih vena: 1 pacijent (< 1%) imao je trombozu dubokih vena gradusa 3, a 5 pacijenata (1%) imalo je plućnu emboliju, svi gradusa 4.

U pNET studiji faze 3, venski tromboembolijski događaji prijavljeni su kod 1 pacijenta (1,2%) u grupi koja je primala sunitinib i kod 5 pacijenata (6,1%) u grupi koja je primala placebo. Dva pacijenta u grupi koja je lečena placebom imalo je trombozu dubokih vena, jedan gradusa 2, a drugi gradusa 3.

Nije prijavljen nijedan slučaj sa smrtnim ishodom u GIST, MRCC i pNET registracionim studijama. Slučajevi sa smrtnim ishodom zabeleženi su tokom postmarketinškog praćenja.

Slučajevi plućne embolije zabeleženi su kod približno 3,1% pacijenata sa GIST i kod približno 1,2% pacijenata sa MRCC, koji su primali sunitinib u kliničkim studijama faze 3. Kod pacijenata sa pNET koji su primali sunitinib u studiji faze 3, nije zabeležena embolija pluća. Retki slučajevi sa smrtnim ishodom zabeleženi su tokom postmarketinškog praćenja.

Pacijenti koji su imali plućnu emboliju u prethodnih 12 meseci bili su isključeni iz kliničkih studija sa sunitinibom.

Plućni događaji (npr. dispneja, pleuralna efuzija, plućna embolija ili plućni edem) opisani su kod približno 17,8% pacijenata sa GIST, kod približno 26,7% pacijenata sa MRCC i kod 12% pacijenata sa pNET koji su primali sunitinib u toku kliničkih registracionih studija faze 3.

Plućni događaji opisani su kod približno 22,2% pacijenata sa solidnim tumorima, uključujući GIST i MRCC, koji su primali sunitinib u toku kliničkih studija.

#### *Gastrointestinalni poremećaji*

Pankreatitis je opisan povremeno (<1%) kod pacijenata koji su primali sunitinib za GIST ili MRCC. Pankreatitis povezan sa primenom leka nije zabeležen u pNET studiji faze 3 (videti odeljak 4.4).

Fatalno gastrointestinalno krvarenje zabeleženo je kod 0,98% pacijenata koji su primali placebo u GIST studiji 3 faze.

#### *Hepatobilijarni poremećaji*

Prijavljena je disfunkcija jetre, koja može uključivati poremećaj funkcionalnih testova jetre, hepatitis ili insuficijenciju jetre (videti 4.4).

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Prijavljivani su slučajevi gangrenozne pioderrije, koji se obično povlače nakon prekida terapije sunitinibom (videti takođe odeljak 4.4).

#### *Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*

Prijavljivani su slučajevi miopatije i/ili rabdomiolize, ponekad sa pridruženom akutnom insuficijencijom bubrega. Pacijenti sa znacima i simptomima mišićne toksičnosti trebalo bi da budu lečeni standardnom medicinskom terapijom za ovakva stanja (videti odeljak 4.4).

Prijavljivani su slučajevi formiranja fistule, ponekad praćeni nekrozom i regresijom tumora, u nekim slučajevima sa fatalnim ishodom (videti odeljak 4.4).

Slučajevi osteonekroze vilice prijavljeni su kod pacijenata lečenih lekom Asaltana, od kojih se većina javila kod pacijenata koji su imali identifikovane faktore rizika za pojavu osteonekroze vilice, naročito izloženost intravenskim bisfosfonatima i/ili stomatološko oboljenje u anamnezi koje je zahtevalo invazivne stomatološke procedure (takode videti odeljak 4.4).

### *Ispitivanja*

Podaci iz prekliničkih (*in vitro* i *in vivo*) studija, sa dozama većim od preporučenih za humanu upotrebu, ukazuju da sunitinib ima potencijal da inhibira proces repolarizacije srčanog akcionog potencijala (npr. produženje QT intervala).

Produženje QTc intervala preko 500 msec zabeleženo je kod 0,5% pacijenata, a promene u odnosu na početne vrednosti veće od 60 msec zabeležene su kod 1,1% od 450 pacijenata sa solidnim tumorima. Oba ova parametra prepoznata su kao potencijalno značajne promene. U koncentracijama otprilike dva puta većim od terapijskih pokazano je da sunitinib produžava interval QTcF (*Fridericia corrected QT interval*).

Produženje QTc intervala ispitivano je u kliničkoj studiji na 24 pacijenta, starosti 20-87 godina, koji su imali uznapredovalu malignu bolest. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je sunitinib imao dejstvo na QTc interval (definisano kao srednja promena podešena za placebo >10 msec sa gornjom granicom 90% intervala pouzdanosti >15 msec) pri terapijskim koncentracijama (3. dana) korišćenjem metode korekcije osnovne vrednosti istog dana, i pri koncentracijama većim od terapijskih (9. dana) korišćenjem obe metode korekcije osnovnih vrednosti. Nijedan pacijent nije imao vrednosti QTc intervala >500 msec. Iako je dejstvo na QTcF interval zabeleženo 3. dana 24 časa po davanju doze (tj. pri terapijskim koncentracijama u plazmi koje se očekuju posle preporučene početne doze od 50 mg) sa metodom korekcije osnovne vrednosti istog dana, klinički značaj ovog nalaza nije jasan.

Korišćenjem sveobuhvatnih serijskih EKG procena u vremenskim momentima koji odgovaraju izloženosti terapijskim dozama ili dozama koje su veće od terapijskih, ni kod jednog od pacijenata u analiziranoj populaciji i populaciji koja je trebalo da se leči (engl. *intent to treat – ITT*) nije došlo do produženja QTc intervala koje bi se smatralo „teškim“ (tj. gradusa 3 ili većem po verziji 3.0 vodiča Zajedničkih kriterijuma za terminologiju neželjenih reakcija (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE).

Pri terapijskim koncentracijama u plazmi, maksimalna srednja promena QTcF intervala (*Fridericia's correction*) u odnosu na početne vrednosti je bila 9 msec (90% CI: 15,1 msec). Pri koncentracijama otprilike dva puta većim od terapijskih, maksimalna promena QTcF intervala u odnosu na početne vrednosti iznosila je 15,4 msec (90% CI: 22,4 msec). Moksifloksacin (400 mg) koji je korišćen kao pozitivna kontrola, pokazao je maksimalnu srednju promenu QTcF intervala od 5,6 msec u odnosu na početne vrednosti. Nijedan ispitanik nije iskusio veći efekat na QTc interval od gradusa 2 (prema verziji 3.0 CTCAE) (videti odeljak 4.4).

### Dugoročna bezbednost kod MRCC

Dugoročna bezbednost primene sunitiniba analizirana je na osnovu podataka iz 9 završenih kliničkih studija sprovedenih na 5739 pacijenata sa MRCC refraktornim na terapiju bevacizumabom i citokinima kao prvom linijom terapije, od kojih je 807 (14%) lečeno u periodu  $\geq 2$  godine do 6 godina. Kod 807 pacijenata koji su primali dugoročnu terapiju sunitinibom, većina neželjenih reakcija povezanih sa terapijom inicijalno se javila tokom prvih 6 meseci – godinu dana, a zatim se tokom vremena njihova učestalost stabilizovala ili smanjivala, sa izuzetkom hipotireoidizma koji se postepeno pojačavao tokom vremena, sa novim slučajevima zabeleženim tokom perioda od 6 godina. Produžena primena sunitiniba nije se mogla povezati sa novim vrstama neželjenih reakcija prouzrokovanih terapijom.



## Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil sunitiniba dobijen je iz ispitivanja povećanja doze faze 1, otvorenog ispitivanja faze 2, ispitivanja faze 1/2 sa jednom grupom pacijenata i iz publikacija, kao što je opisano u nastavku.

Ispitivanje povećanja doze faze 1 za oralni oblik sunitiniba sprovedeno je kod 35 pacijenata od kojih je bilo 30 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta 3 do 17 godina) i 5 mladih odraslih pacijenata (uzrasta 18 do 21 godine), sa refraktornim solidnim tumorima, od kojih je većina imala tumor na mozgu kao primarnu dijagnozu. Svi učesnici u ispitivanju su imali neželjene reakcije na lek. Većina ovih neželjenih reakcija je bila teška (gradus toksičnosti  $\geq 3$ ) i uključivala je kardiološku toksičnost. Najčešće neželjene reakcije na lek su bile gastrointestinalna toksičnost, neutropenija, zamor i povećanje ALT. Rizik od kardioloških neželjenih reakcija je bio veći kod pedijatrijskih pacijenata koji su prethodno bili izloženi zračenju srca ili antraciklinima, u poređenju sa pedijatrijskim pacijentima bez prethodne izloženosti. Kod ovih pedijatrijskih pacijenata bez prethodne izloženosti antraciklinima ili zračenju srca određena je maksimalna podnošljiva doza (videti odeljak 5.1).

Otvoreno ispitivanje faze 2 je sprovedeno na 29 pacijenata od kojih je bilo 27 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 3 do 16 godina) i 2 mlađa odrasla pacijenta (uzrasta od 18 do 19 godina) sa rekurentnim/progresivnim/refraktornim gliomom visokog gradusa (engl. *high grade glioma* – HGG) ili ependimomom. Ni u jednoj grupi nije bilo neželjenih reakcija gradusa 5. Najčešći ( $\geq 10\%$ ) neželjeni događaji povezani sa terapijom su smanjenje broja neutrofila (6 [20,7%] pacijenata) i intrakranijalno krvarenje (3 [10,3%] pacijenata).

Ispitivanje faze 1/2 sa jednom grupom pacijenata je sprovedeno kod 6 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 13 do 16 godina) sa uznapredovalim neoperabilnim GIST. Najčešće neželjene reakcije, gradusa 1 i 2, su bile dijareja, mučnina, smanjenje broja belih krvnih ćelija, neutropenija i glavobolja i svaka se javila kod 3 pacijenata (50,0 %). Kod 4 od 6 pacijenata (66,7%) javili su se neželjeni događaji gradusa 3 i 4 povezani sa terapijom (kod po 1 pacijenta javili su se hipofosfatemija, neutropenija i trombocitopenija gradusa 3 i kod 1 pacijenta javila se neutropenija gradusa 4). U ispitivanju nisu bili prijavljeni ozbiljni neželjeni događaji ili neželjene reakcije gradusa 5. Bezbednosni profil u kliničkim ispitivanjima i u publikacijama je bio u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom kod odraslih.

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Nema specifičnog antidota za lečenje predoziranja lekom Asaltina. Lečenje treba da se sastoji od opštih suportivnih mera. Ako je indikovano, eliminacija neresorbovanog leka može se postići indukcijom povraćanja ili lavažom želuca. Prijavljeni su slučajevi predoziranja; neki slučajevi bili su povezani sa neželjenim reakcijama koje su u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom sunitiniba.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antineoplastici, inhibitori protein kinaze

**ATC šifra:** L01EX01

#### Mehanizam dejstva

Sunitinib inhibira višestruke receptore tirozin kinaze (RTKs), koji su uključeni u rast tumora, patološku angiogenezu i metastatsku progresiju karcinoma. Sunitinib je identifikovan kao inhibitor receptora za faktor rasta poreklom od trombocita (PDGFR $\alpha$  i PDGFR $\beta$ ), receptora za vaskularni endotelni faktor rasta (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptora za faktor rasta matičnih ćelija (KIT), Fms-slične tirozinske kinaze-3 (FLT3), receptora za faktor stimulacije kolonija (CSF-1R) i receptora neurotrofnog faktora dobijenog iz glija ćelija (RET). Primarni metabolit u biohemijskim i ćelijskim testovima ima sličnu potentnost kao i sunitinib.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

Klinička bezbednost i efikasnost sunitiniba ispitivana je u lečenju pacijenata sa GIST koji su bili rezistentni na imatinib (tj. koji su imali progresiju bolesti tokom ili nakon lečenja imatinibom) ili koji nisu podnosili imatinib (tj. kod kojih je imatinib ispoljio značajnu toksičnost što je isključilo njegovu dalju primenu), kod pacijenata sa MRCC i kod pacijenata obolelih od neoperabilnih pNET.

Efikasnost se zasnivala na vremenu do progresije tumora (engl. *Time To Tumour Progression*, TTP) i produženju preživljavanja (engl. *Increase in Survival*) kod GIST pacijenata, na preživljavanju bez progresije bolesti (engl. *Progression Free Survival*, PFS) i stopi objektivnog odgovora (engl. *Objective Response Rate*, ORR) kod pacijenata sa do tada nelečenim (tzv. "naive") MRCC i kod pacijenata sa MRCC refraktornim na citokine, kao i na pPFS kod pNET.

#### *Gastrointestinalni tumori strome*

Inicijalna, otvorena studija, sa eskalacijom doze sprovedena je kod GIST pacijenata posle neuspeha lečenja imatinibom (medijana maksimalne dnevne doze 800 mg) usled rezistencije ili intolerancije. Devedest i sedam (97) pacijenata uključeno je u studiju sa primenom raznih doza i režima doziranja; 55 pacijenata primilo je 50 mg tokom preporučenog režima lečenja u trajanju od 4 nedelje/2 nedelje pauze bez leka (režim 4/2).

U ovoj studiji medijana TTP bila je 34,0 sedmice (95% CI = 22,0;46,0).

Randomizovana, placebom kontrolisana, dvostruko-slepa studija faze 3, sprovedena je kod GIST pacijenata koji nisu podnosili imatinib, ili su imali progresiju bolesti tokom ili posle lečenja imatinibom (medijana maksimalne dnevne doze 800 mg). U ovoj studiji, 312 pacijenata podvrgnuto je randomizaciji (2:1); sunitinib 50 mg ili placebo, oralno, jedanput dnevno po režimu 4/2 do progresije bolesti ili isključenja iz studije usled nekog drugog razloga (207 pacijenata bilo je na terapiji sunitinibom, dok je 105 pacijenata lečeno placebom). Primarni cilj efikasnosti studije bio je TTP, definisan kao vreme od randomizacije do prve objektivne potvrde progresije tumora. U vreme unapred definisane privremene interim analize (međuanalize) medijana TTP kod pacijenata na terapiji sunitinibom iznosila je 28,9 nedelja (95% CI = 21,3;34,1), kako je procenjeno od strane istraživača, i 27,3 nedelja (95% CI = 16,0;32,1), kako je procenjeno od strane nezavisne recenzije, i bila je statistički značajno duža nego TTP kod pacijenata koji su primali placebo i kod kojih je iznosila 5,1 nedelju (95% CI = 4,4;10,1), procenjeno od strane istraživača, i 6,4 nedelje (95% CI = 4,4;10,0), procenjeno od strane nezavisne recenzije. Razlika u ukupnom preživljavanju (engl. *Overall Survival*, OS) bila je statistički povoljna za sunitinib [*hazard ratio* (HR): 0,491 (95% CI = 0,290;0,831)]; rizik od smrti je bio dvaput veći kod pacijenata lečenih placebom u poređenju sa pacijentima na terapiji sunitinibom.

Nakon izvršene interim analize efikasnosti i bezbednosti, po preporuci nezavisnog komiteta za praćenje bezbednosti i podataka (engl. *independent Data and Safety Monitoring Board*, DSMB) studija je postala otvorena i pacijentima koji su bili na placebo je omogućeno da primaju sunitinib.

Ukupno 255 pacijenata je primilo sunitinib u otvorenom delu studije, uključujući 99 pacijenata koji su u početku primali placebo.

Analiza primarnih i sekundarnih ciljeva u toku otvorene faze studije su potvrdile rezultate dobijene interim analizom, kao što je prikazano u tabeli 2:

**Tabela 2 - Kratak pregled krajnjih ciljeva koje se odnose na efikasnost kod GIST (ITT populacija)**

Krajnji cilj	Dvostruko slepa terapija <sup>a</sup>				Grupa koja je prešla sa placeba na terapiju <sup>b</sup>
	Medijana (95% CI)		Hazard ratio (HR)	p-vrednost	
	Asaltina	Placebo	(95% CI)		
<b>Primarni</b>					
<b>TTP (nedelje)</b>					
<i>međuanaliza</i>	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	<0,001	-
<i>finalna analiza</i>	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)
<b>Sekundarni</b>					
<b>PFS (nedelje) <sup>c</sup></b>					
<i>međuanaliza</i>	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	<0,001	-
<i>finalna analiza</i>	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	<0,001	-
<b>ORR (%) <sup>d</sup></b>					
<i>međuanaliza</i>	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
<i>finalna analiza</i>	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
<b>OS (nedelje) <sup>e</sup></b>					
<i>međuanaliza</i>	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
<i>finalna analiza</i>	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Skraćenice: CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); ITT= planirana populacija koja je trebalo da prima terapiju (engl. *intent-to-treat*); NA=nije primenljivo (engl. *not applicable*); ORR=stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*); OS=ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*); PFS=preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*); TTP=vreme do progresije tumora (engl. *time-to-tumour progression*).

<sup>a</sup> Rezultati dvostruko slepe terapije su iz ITT populacije i dobijeni su primenom centralnog radiološkog merenja, kako je odgovarajuće.

<sup>b</sup> Rezultati efikasnosti za 99 ispitanika koji su prešli sa terapije placebo na terapiju lekom Asaltina nakon završetka slepe faze studije. Tačka prelaska na terapiju lekom Asaltina je uzeta kao polazna tačka i analize efikasnosti su zasnovane na proceni istraživača.

<sup>c</sup> Vrednosti PFS korišćene u međuanalizi su ažurirane u skadu sa ponovo izračunatim originalnim podacima.

<sup>d</sup> Rezultati za ORR su prikazani kao procenat ispitanika sa potvrđenim odgovorom sa 95% intervalom pouzdanosti.

<sup>e</sup> Medijana nije postignuta zato što podaci još nisu upotpunjeni.

Medijana OS u ITT populaciji je iznosila, redom, 72,7 nedelja i 64,9 nedelja (HR 0,876; 95% CI = 0,679; 1,129; p=0,306) za pacijente koji su primali sunitinib i one koji su primali placebo. U ovoj analizi, grupa koja je primala placebo uključivala je i one pacijente koji su randomizovani da primaju placebo, a koji su nakon toga primali terapiju sunitinibom u otvorenom delu ispitivanja.

#### *Prethodno nelečen metastatski karcinom bubrežnih ćelija (MRCC)*

U multicentričnoj, internacionalnoj, randomizovanoj studiji faze 3 ispitivana je efikasnost i bezbednost sunitiniba u poređenju sa terapijom INF- $\alpha$  kod pacijenata sa do tada nelečenim (tzv. "naive") MRCC. Sedam stotina i pedeset pacijenata randomizovano je u odnosu 1:1; oni su lečeni ili sunitinibom u ponovljenim ciklusima od 6 nedelja, a ciklus se sastojao od 4 nedelje terapije sa 50 mg leka oralno, jedanput dnevno, a zatim je nastupila pauza od 2 nedelje (režim 4/2) ili INF- $\alpha$ , koji je primenjivan s.c. u dozi od 3 miliona

jedinica tokom prve nedelje, 6 miliona jedinica tokom druge nedelje i 9 miliona jedinica treće nedelje i nadalje, tokom 3 neuzastopna dana svake nedelje.

Medijana trajanja terapije iznosila je 11,1 mesec (raspon: 0,4; 46,1) za terapiju sunitinibom i 4,1 mesec (raspon: 0,1; 45,6) za terapiju sa IFN- $\alpha$ . Ozbiljni neželjeni događaji povezani sa terapijom (TRSAEs – *Treatment-related serious adverse events*) prijavljeni su kod 23,7% pacijenata koji su primali sunitinib i kod 6,9% pacijenata koji su primali IFN- $\alpha$ . Međutim, procenat prekida terapije zbog neželjenih događaja iznosio je 20% za sunitinib i 23% za IFN- $\alpha$ . Prekidi doziranja javili su se kod 202 pacijenta (54%) koji su primali sunitinib i kod 141 pacijenta (39%) koji su primali IFN- $\alpha$ . Doze su smanjene kod 194 pacijenta (52%) koji su primali sunitinib i kod 98 pacijenata (27%) koji su primali IFN- $\alpha$ . Pacijenti su dobijali terapiju do progresije bolesti ili do povlačenja iz ispitivanja. Primarni cilj efikasnosti bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS). Planirana međuanaliza u toku ispitivanja pokazala je statistički značajnu prednost sunitiniba u odnosu na IFN- $\alpha$ . U ovoj studiji, medijana PFS za grupu pacijenata lečenih sunitinibom bila je 47,3 nedelje prema 22,0 nedelje kod pacijenata lečenih IFN- $\alpha$ ; *hazard ratio* bio je 0,415 (95% CI = 0,320-0,539,  $p < 0,001$ ). Drugi ciljevi efikasnosti uključivali su stopu objektivnog odgovora (engl. *Objective Response Rate*, ORR), ukupno preživljavanje (engl. *Overall Survival*, OS) i bezbednost. Ključna radiološka procena (engl. *core radiology assessment*) prekinuta je nakon postizanja primarnog cilja efikasnosti. Prilikom konačne analize, ORR utvrđen na osnovu procene istraživača iznosio je 46% (95% CI: 41%; 51%) za grupu koja je primala sunitinib i 12,0% (95% CI: 9%; 16%) za grupu koja je primala IFN- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ).

Terapija sunitinibom povezana je sa dužim preživljavanjem u poređenju sa IFN- $\alpha$ . Medijana OS iznosila je 114,6 nedelja za grupu koja je primala sunitinib (95% CI : 100,1 ; 142,9) i 94,9 nedelja za grupu koja je primala IFN- $\alpha$  (95% CI : 77,7; 117,0), pri čemu je *hazard ratio* iznosio 0,821 (95% CI : 0,673 – 1,001;  $p=0,0510$ , za nestratifikovani *log-rank* test).

Ukupni PFS i OS, zabeleženi u ITT populaciji, utvrđeni pomoću ključne radiološke laboratorijske procene, su sažeto izloženi u tabeli 3:

**Tabela 3 - Pregled krajnjih ciljeva za efikasnost kod "naive" mRCC (ITT populacija)**

<b>Pregled preživljavanja bez progresije bolesti</b>	<b>Sunitinib (N=375)</b>	<b>IFN-<math>\alpha</math> (N=375)</b>
Ispitanici kod kojih nije došlo do progresije bolesti ili smrti [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Ispitanici kod kojih je došlo do progresije bolesti ili smrti [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (nedelje)		
Kvartil (95% CI)		
25%	22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
50%	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
75%	84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
Nestratifikovana analiza		
<i>Hazard rRatio</i> (sunitinib prema IFN- $\alpha$ )		0,5268
95% CI za <i>Hazard ratio</i>		(0,4316; 0,6430)
p-vrednost <sup>a</sup>		<0,0001
<sup>a</sup> Iz dvostranog <i>log-rank</i> testa.		
<b>Pregled ukupnog preživljavanja</b>	<b>Sunitinib (N = 375)</b>	<b>IFN-<math>\alpha</math> (N = 375)</b>
Ispitanici za koje nije poznato da li su umrli [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Ispitanici za koje je zabeleženo da su umrli [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (nedelje)		
Kvartil (95% CI)		
25%	56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
50%	114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
75%	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Nestratifikovana analiza		
<i>Hazard ratio</i> (sunitinib prema IFN- $\alpha$ )		0,8209
95% CI za <i>Hazard ratio</i>		(0,6730; 1,0013)
p-vrednost <sup>a</sup>		0,0510

Skraćenice: CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); INF- $\alpha$ =interferon-alfa; ITT=populacija koja je trebalo da prima terapiju (engl. *intent-to-treat*); N=broj pacijenata; NA=nije primenljivo (engl. *not applicable*); OS=ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*); PFS=preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*).

<sup>a</sup> Iz dvostranog *log-rank* testa.

### *Metastatski karcinom bubrežnih ćelija (MRCC) refraktoran na citokine*

Studija faze 2 sa sunitinibom sprovedena je na pacijentima koji nisu reagovali na prethodnu terapiju citokinima interleukinom-2 ili IFN- $\alpha$ . Šezdeset tri pacijenta primalo je početnu dozu od 50 mg sunitiniba oralno, jednom dnevno tokom 4 uzastopne nedelje, a zatim je terapija obustavljena naredne 2 nedelje da bi se završio ciklus od 6 nedelja (režim 4/2). Primarni cilj efikasnosti u ovoj studiji bila je stopa objektivnog odgovora (ORR), zasnovana na RECIST kriterijumima za procenu odgovora solidnih tumora (RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

U ovoj studiji stopa objektivnog odgovora (ORR) iznosila je 36,5% (95% CI = 24,7%;49,6%) i medijana TTP iznosila je 37,7 nedelja (95% CI = 24,0; 46,4).

Potvrдна, otvorena, multicentrična studija sa ispitanicima u jednoj grupi, koja je ispitivala efikasnost i bezbednost sunitiniba, sprovedena je kod pacijenata sa MRCC refraktornim na citokine. Sto šest (106) pacijenata primalo je najmanje jednu dozu leka od 50 mg prema režimu 4/2.

Primarni cilj efikasnosti u ovoj studiji bio je ORR. Sekundarni cilj uključio je TTP, trajanje odgovora (engl. *Duration of Response, DR*) i OS.

U ovoj studiji, ORR je iznosio 35,8% (95% CI = 26,8%; 47,5%). Medijana DR i OS još nije bila postignuta.

### *Neuroendokrini tumori pankreasa*

U suportivnoj, otvorenoj, multicentričnoj studiji faze 2 procenjivana je efikasnost i bezbednost sunitiniba, primenjenog kao monoterapija u dozi od 50 mg dnevno prema režimu 4/2 kod pacijenata sa neoperabilnim pNET. U kohorti sa 66 pacijenata sa tumorom ostrvskih ćelija pankreasa, stopa primarnog odgovora iznosila je 17%.

Pivotalna, multicentrična, internacionalna, randomizovana, dvostruko slepa, placebom kontrolisana studija faze 3 sprovedena je kod pacijenata sa neoperabilnim pNET primenom sunitiniba u monoterapiji.

Pacijenti su morali da imaju dokumentovane podatke o progresiji bolesti, na osnovu RECIST kriterijuma, u okviru proteklih 12 meseci, i randomizovani su (1:1) tako da primaju ili 37,5 mg sunitiniba jednom dnevno bez planiranog perioda odmora (N=86) ili da primaju placebo (N=85).

Primarni cilj bio je poređenje PFS kod pacijenata koji su primali sunitinib u odnosu na pacijente koji su primali placebo. Ostali ciljevi uključivali su OS, ORR, ishode prijavljene od strane pacijenata (engl. *Patient-reported Outcomes, PRO*) i bezbednost.

Demografski podaci između grupa pacijenata koji su primali sunitinib u odnosu na pacijente koji su primali placebo bili su slični. Uz to, 49% pacijenata koji su primali sunitinib imali su nefunkcionalne tumore u odnosu na 52% pacijenata koji su primali placebo, a 92% pacijenata u obe grupe imalo je metastaze na jetri.

Tokom ispitivanja bila je dozvoljena primena analoga somatostatina.

Ukupno 66% pacijenata koji su primali sunitinib prethodno su primali sistemsku terapiju, u poređenju sa 72% pacijenata koji su primali placebo. Uz to, 24% pacijenata koji su primali sunitinib su primali analoge somatostatina, u poređenju sa 22% pacijenata koji su primali placebo.

Zabeležena je klinički značajna prednost sunitiniba u poređenju sa placebom u PFS procenjenog od strane istraživača. Medijana PFS iznosila je 11,4 meseca za grupu koja je primala sunitinib u poređenju sa 5,5 meseci za grupu koja je primala placebo [*hazard ratio*: 0,418 (95% CI: 0,263; 0,662), *p*-vrednost =0,0001]; slični rezultati su zabeleženi kada su za utvrđivanje progresije bolesti korišćene izvedene procene odgovora tumora, zasnovane na primeni RECIST kriterijuma na merenja tumora od strane istraživača, kao što je pokazano u Tabeli 4. *Hazard ratio* (odnos rizika) u korist sunitiniba zabeležen je u svim podgrupama procenjivanih osnovnih karakteristika, uključujući analizu prema broju prethodnih sistemskih terapija. Ukupno 29 pacijenata u grupi koja je primala sunitinib i 24 pacijenta u grupi koja je primala placebo nije

prethodno primalo sistemsku terapiju; među ovim pacijentima *hazard ratio* za PFS iznosio je 0,365 (95% CI 0,156; 0,857),  $p=0,0156$ . Kod ukupno 57 pacijenata u grupi koja je primala sunitinib (uključujući 28 sa jednom prethodnom sistemskom terapijom i 29 sa dve ili više prethodnih sistemskih terapija), kao i kod 61 pacijenta u grupi koja je primala placebo (uključujući 25 sa jednom prethodnom sistemskom terapijom i 36 sa dve ili više prethodnih sistemskih terapija), *hazard ratio* za PFS iznosio je 0,456 (95% CI : 0,264; 0,787),  $p=0,0036$ .

Analiza osetljivosti PFS sprovedena je tamo gde je progresija zasnovana na merenjima tumora koja je zabeležio istraživač i gde su svi ispitanici izostavljeni zbog razloga koji nisu prekid studije, tretirani kao da se kod njih radi o PFS događajima. Ova analiza pružila je konzervativnu procenu terapijskog efekta sunitiniba i podržala je primarnu analizu, pokazujući *hazard ratio* od 0,507 (95% CI : 0,350; 0,733),  $p=0,000193$ . Pivotalna pNET studija prevremeno je prekinuta po preporuci nezavisne Komisije za praćenje leka, a primarni cilj je zasnovan na proceni istraživača, i oba su mogla da utiču na procenu terapijskog efekta.

Da bi se isključila pristrasnost u proceni PFS od strane istraživača, sproveden je centralni pregled snimaka na slep i nezavisan način; taj pregled je podržao procenu istraživača, kao što je prikazano u Tabeli 4.

**Tabela 4 - Rezultati u pogledu efikasnosti iz pNET studije faze 3**

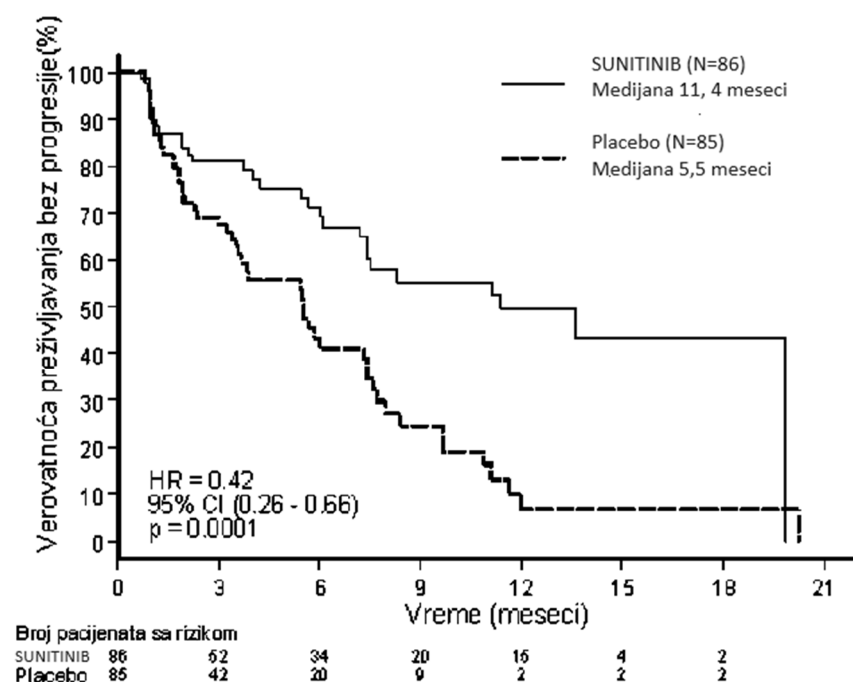
Parametar efikasnosti	Asaltina (N=86)	Placebo (N=85)	<i>Hazard Ratio</i> (95% CI)	p-vrednost
Preživljavanje bez progresije bolesti [medijana, meseci (95% CI)] prema proceni istraživača	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
Preživljavanje bez progresije bolesti [medijana, meseci (95% CI)] prema proceni odgovora tumora primenom RECIST kriterijuma na merenja tumora od strane istraživača	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 <sup>a</sup>
Preživljavanje bez progresije bolesti [medijana, meseci (95% CI)] prema slepoj, nezavisnoj centralnoj proceni tumora	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 <sup>a</sup>
Ukupno preživljavanje [5 godina praćenja] [medijana, meseci (95% CI)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 <sup>a</sup>
Stopa objektivnog odgovora [% (95% CI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

Skraćenice: CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); N=broj pacijenata; NA=nije primenljivo (engl. *not applicable*); pNET=neuroendokrini tumori pankreasa (engl. *pancreatic neuroendocrine tumours*); RECIST=kriterijumima za procenu odgovora solidnih tumora (RECIST – (engl. *response evaluation criteria in solid tumours*)).

<sup>a</sup> dvostrani nestratifikovani *log-rank* test

<sup>b</sup> Fišerov egzaktni test

Slika 1. Kaplan-Meier-ova kriva PFS u ispitivanju pNET faze 3



Skraćenice: CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); N=broj pacijenata; PFS=preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*); pNET=neuroendokrini tumori pankreasa (engl. *pancreatic neuroendocrine tumours*)

Podaci o OS nisu bili potpuni u trenutku zatvaranja studije [20,6 meseci (95% CI: 20,6; nije postignuto) u grupi koja je primala sunitinib u poređenju sa „nije postignuto” (95% CI: 15,5; nije postignuto) u grupi koja je primala placebo, *hazard ratio*: 0,409 (95% CI: 0,187; 0,894), p-vrednost = 0,0204]. Bilo je 9 smrtnih ishoda u grupi koja je primala sunitinib i 21 smrtni ishod u grupi koja je primala placebo.

Nakon progresije bolesti, pacijenti su saznali koju su terapiju primali i pacijentima koji su primali placebo ponuđeno je otvoreno lečenje sunitinibom u odvojenoj produženoj studiji. Kao rezultat ranog zatvaranja ispitivanja, preostali pacijenti su saznali koju su terapiju primali i ponuđeno im je otvoreno lečenje sunitinibom u produženoj studiji. Ukupno 59 od 85 pacijenata (69,4%) iz grupe koja je primala placebo prebačeno je na otvoreno lečenje sunitinibom nakon progresije bolesti odnosno nakon otvaranja šifre na završetku studije. *Hazard ratio* za ukupno preživljavanje nakon 5 godina praćenja u produženoj studiji iznosio je 0,730 (95% CI: 0,504; 1,057).

Rezultati Upitnika o kvalitetu života Evropske organizacije za istraživanje i lečenje karcinoma (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQC-30) pokazali su da se sveukupni globalni kvalitet života u vezi sa zdravljem i 5 životnih aspekata (fizički, funkcionalni, kognitivni, emotivni i socijalni) održali kod pacijenata koji su primali terapiju sunitinibom u poređenju sa placebo, uz ograničene neželjene simptomatske efekte.

Multinacionalna, multicentrična, otvorena studija faze 4 sa jednom grupom, u kojoj je procenjivana efikasnost i bezbednost sunitiniba, sprovedena je kod pacijenata sa progresivnim, uznapredovalim/metastatskim, dobro diferenciranim, neoperabilnim pNET.

Sto šest pacijenata (od kojih 61 u kohorti prethodno nelečenih pacijenata i 45 u kohorti sa više linija terapije) dobijali su terapiju sunitinibom oralno, u dozi od 37,5 mg jednom dnevno, u vidu kontinuiranog dnevnog režima doziranja.

Medijana PFS procenjena od strane istraživača iznosila je 13,2 meseca, kako u ukupnoj populaciji (95% CI: 10,9; 16,7), tako i u kohorti prethodno nelečenih pacijenata (95% CI: 7,4; 16,8).

### Pedijatrijska populacija

Iskustvo sa primenom sunitiniba kod pedijatrijskih pacijenata je ograničeno (videti odeljak 4.2).

Ispitivanje povećanja doze faze 1 za oralni oblik sunitiniba sprovedeno je na 35 pacijenata od kojih je bilo 30 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta 3 do 17 godina) i 5 mlađih odraslih pacijenata (uzrasta 18 do 21 godine) sa refraktornim solidnim tumorima, od kojih je većina imala tumor na mozgu kao primarnu dijagnozu. Kardiološka toksičnost koja ograničava dozu je uočena u prvoj polovini ispitivanja koje je iz tog razloga izmenjeno kako bi se isključili pacijenti koji su prethodno bili izloženi potencijalno kardiotoksičnim terapijama (uključujući antracikline) ili zračenju srca. U drugom delu ispitivanja koje je uključivalo pacijente sa prethodnom antikancerskom terapijom, ali bez rizika za pojavu kardiološke toksičnosti, sunitinib je uglavnom bio podnošljiv i klinički se mogao primenjivati u dozi od 15 mg/m<sup>2</sup> dnevno po režimu 4/2. Nijedan od ispitanika nije postigao potpuni odgovor ili delimični odgovor. Stabilna bolest je uočena kod 6 pacijenata (17%). Jedan pacijent sa GIST je uključen u ispitivanje sa dozom 15 mg/m<sup>2</sup> bez dokaza o koristi. Uočene neželjene reakcije sveukupno su bile slične onima koje su zabeležene kod odraslih (videti odeljak 4.8).

Otvoreno ispitivanje faze 2 je sprovedeno na 29 pacijenata od kojih je bilo 27 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta 3 do 16 godina) i 2 mlađa odrasla pacijenta (uzrasta 18 do 19 godina) sa HGG ili ependimomom. Ovo ispitivanje je završeno u toku planirane interim analize usled nedovoljne kontrole bolesti. Medijana PFS je bila 2,3 meseca u grupi sa HGG i 2,7 meseci u grupi sa ependimomom. Medijana ukupnog OS je bila 5,1 mesec u grupi sa HGG i 12,3 meseci u grupi sa ependimomom. Najčešći (≥10%) prijavljeni neželjeni događaji povezani sa terapijom kod pacijenata u obe grupe su bili smanjenje broja neutrofila (6 pacijenata [20,7%]) i intrakranijalno krvarenje (3 pacijenta [10,3%]) (videti odeljak 4.8).

Dokazi iz ispitivanja faze 1/2 za oralni oblik sunitiniba koje je sprovedeno kod 6 pedijatrijskih pacijenata sa GIST uzrasta 13 do 16 godina koji su lečeni po režimu 4/2 sa dozama u opsegu od 15 mg/m<sup>2</sup> do 30 mg/m<sup>2</sup> dnevno i dostupni objavljeni podaci (20 pedijatrijskih ili mlađih odraslih pacijenata sa GIST) pokazali su da je lečenje sunitinibom dovelo do stabilizacije bolesti kod 18 od 26 pacijenata (69,2%) nakon neuspeha terapije imatinibom ili intolerancije na imatinib (16 od 21 pacijenta sa stabilnom bolešću) ili de novo/nakon operacije (2 od 5 pacijenta sa stabilnom bolešću). U ispitivanju faze 1/2 stabilna bolest i progresija bolesti su zabeleženi kod po 3 od 6 pacijenata (1 pacijent je primio neoadjuvantnu terapiju i 1 pacijent je primio adjuvantnu terapiju imatinibom). U istom ispitivanju kod 4 od 6 pacijenata (66,7%) javili su se neželjeni događaji gradusa 3 i 4 povezani sa terapijom (kod po 1 pacijenta javili su se hipofosfatemija, neutropenija i trombocitopenija gradusa 3 i kod 1 pacijenta javila se neutropenija gradusa 4). Dodatno, u publikacijama su prijavljene sledeće neželjene reakcije gradusa 3 kod 5 pacijenata: zamor (2), gastrointenstinalna neželjena dejstva (uključujući dijareju) (2), hematološke neželjene reakcije (uključujući anemiju) (2), holecistitis (1), hipertireoidizam (1) i mukozitis (1).

Populaciona farmakokinetička (PK) i farmakokinetička/farmakodinamska (PK/PD) analiza je sprovedena sa ciljem da se ekstrapolira PK i ključne krajnje tačke za bezbednost i efikasnost sunitiniba kod pedijatrijskih pacijenata sa GIST (uzrasta 6 do 17 godina). Ova analiza je zasnovana na podacima koji su prikupljeni od odraslih osoba sa GIST ili solidnim tumorima i pedijatrijskih pacijenata sa solidnim tumorima. Na osnovu analiza modelovanjem, mlađi uzrast i manja telesna veličina nisu negativno uticali na bezbednost i efikasnost izloženosti sunitinibu u plazmi. Na odnos koristi/rizika za sunitinib nije negativno uticao mlađi uzrast ili manja telesna veličina i uglavnom je zavisio od izloženosti leka u plazmi.

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu predaje rezultata ispitivanja leka Asaltina kod svih podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji karcinoma bubrega ili bubrežne karlice (izuzev nefroblastoma, nefroblastomatoze, "clear cell" sarkoma, mezoblastičnog nefroma, renalnog medularnog karcinoma i rabdoidnog tumora bubrega) (videti odeljak 4.2).

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu predaje rezultata ispitivanja leka Asaltina kod svih podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji gastroenteropankreasnih neuroendokrinih tumora (izuzev neuroblastoma, neuroanglioblastoma, feohromocitoma) (videti odeljak 4.2).



## 5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika sunitiniba ispitana je kod 135 zdravih dobrovoljaca i 266 pacijenata sa solidnim tumorima. Farmakokinetički parametri bili su slični kod ispitivanih pacijenata sa svim tipovima solidnih tumora i zdravih dobrovoljaca.

U opsegu doza sunitiniba od 25 do 100 mg, vrednosti PIK i  $C_{max}$  rastu proporcionalno primenjenoj dozi. Posle ponovljenih dnevnih doza, sunitinib se akumulira 3-4 puta, a njegov primarni aktivni metabolit 7-10 puta. Koncentracije u ravnotežnom stanju sunitiniba i njegovog primarnog aktivnog metabolita postižu se za 10 do 14 dana. Četrnaestog dana, kombinovane koncentracije sunitiniba i njegovog aktivnog metabolita u plazmi su 62,9-101 nanograma/mL: to su ciljne koncentracije, predviđene na osnovu prekliničkih podataka, koje inhibiraju fosforilaciju receptora *in vitro* i dovode do staze tumora/redukcije njegovog rasta u *in vivo* uslovima. Na primarni aktivni metabolit otpada 23% do 37% ukupne izloženosti leku. Nisu opisane značajne promene u farmakokinetici sunitiniba ili primarnog, aktivnog metabolita posle ponovljene dnevne primene leka ili posle ponovljenih ciklusa u testiranim doznim režimima.

### Resorpcija

Posle oralne primene sunitiniba, vreme do postizanja maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) generalno iznosi 6 do 12 sati ( $t_{max}$ ) posle primene doze.

Hrana nema uticaja na biološku raspoloživost sunitiniba.

### Distribucija

Vezivanje sunitiniba i njegovog primarnog aktivnog metabolita za proteine humane plazme u *in vitro* testovima bilo je 95% za sunitinib, odnosno 90% za njegov primarni aktivni metabolit: vezivanje nije bilo zavisno od koncentracije. Pravidni volumen distribucije ( $V_d$ ) za sunitinib bio je veliki – 2230 litara, što ukazuje na njegovu distribuciju u tkiva.

### Metaboličke interakcije

Preračunate *in vitro* vrednosti  $K_i$  za sve testirane citohrom P450 (CYP) izoforme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 i CYP4A9/11) ukazuju da je malo verovatno da sunitinib i njegov primarni aktivni metabolit indukuju metabolizam, u bilo kom klinički relevantnom stepenu, drugih aktivnih supstanci koje se metabolišu pomoću ovih nabrojanih izoenzima.

### Biotransformacija

Sunitinib se primarno metaboliše pomoću CYP3A4 (izoforne enzima citohrom P450) i tom prilikom se stvara njegov primarni aktivni metabolit dezetil-sunitinib, koji se dalje metaboliše pomoću istog izoenzima.

Istovremenu primenu sunitiniba sa snažnim induktorima ili inhibitorima CYP3A4 treba izbegavati zato što koncentracija sunitiniba u plazmi može biti izmenjena (videti odeljke 4.4 i 4.5).

### Eliminacija

Izlučivanje je primarno fecesom (61%), dok renalno izlučivanje nepromenjenog leka i njegovih metabolita iznosi 16% od primenjene doze. Sunitinib i njegov primarni aktivni metabolit bili su glavne supstance identifikovane u plazmi, urinu i fecesu. Radioaktivnost otkrivena u pulovanim (*pooled*) uzorcima plazme iznosila je 91,5%, dok je u urinu bila 86,4%, a u fecesu 73,8%. Sporedni metaboliti identifikovani su u urinu i fecesu, ali generalno uzevši, nisu otkriveni u plazmi. Totalni oralni klirens bio je 34-62 L/h. Posle oralne primene kod zdravih dobrovoljaca, poluvreme eliminacije sunitiniba i njegovog primarnog aktivnog metabolita, je približno 40-60 sati za sunitinib i 80-110 sati za primarni aktivni metabolit.

### Istovremena primena sa lekovima koji su inhibitori BCRP

*In vitro*, sunitinib je supstrat BCRP efluks transportera. U studiji A6181038 istovremena primena gefitiniba, inhibitora BCRP, nije dovela do klinički značajnog efekta na  $C_{max}$  i PIK sunitiniba ili ukupnog leka (sunitinib + metabolit) (videti odeljak 4.5). Ova otvorena, multicentrična studija faze 1/2 je ispitivala

bezbednost/podnošljivost, maksimalnu podnošljivu dozu i antitumorsku aktivnost sunitiniba u kombinaciji sa gefitinibom kod ispitanika sa MRCC. Farmakokinetika gefitiniba (250 mg dnevno) i sunitiniba (37,5 mg [Kohorta 1, n=4] ili 50 mg [Kohorta 2, n=7] dnevno tokom 4 nedelje, praćeno dvonedeljnim prekidom terapije) kada se istovremeno primenjuju procenjuje se kao sekundarni cilj terapije. Promene farmakokinetičkih parametara sunitiniba nisu bile klinički značajne i nisu ukazivale na lek-lek interakcije. Međutim, kako je broj ispitanika bio relativno mali (npr. N=4+7), a varijabilnost farmakokinetičkih parametara među pacijentima umereno velika, potreban je oprez kada se interpretiraju farmakokinetičke lek-lek interakcije iz ove studije.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Sunitinib i njegov primarni metabolit se uglavnom metabolišu u jetri. Sistemska izloženost posle jedne doze sunitiniba bila je slična kod osoba sa blago do umereno izraženim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A i B) u poređenju sa osobama koji su imale normalnu funkciju jetre. Sunitinib nije ispitivan kod osoba sa teško oštećenom funkcijom jetre (*Child-Pugh* klasa C).

U ispitivanju pacijenata sa kancerom nisu bili uključeni pacijenti kod kojih su vrednosti ALT ili AST bile >2,5 x od gornjih granica normalnih vrednosti (engl. *Upper Limit of Normal, ULN*), ili zbog metastaza u jetri >5,0 x ULN.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Populaciona PK analiza ukazuje da se prividni klirens (CL/F) sunitiniba ne menja sa klirensom kreatinina u procenjenom opsegu (42-347 mL/min). Sistemska izloženost nakon pojedinačne doze sunitiniba bila je slična kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega ( $CL_{cr} < 30$  mL/min) u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega ( $CL_{cr} > 80$  mL/min). Iako se sunitinib i njegov primarni metabolit ne eliminišu hemodijalizom kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (ESRD), ukupna sistemska izloženost bila je smanjena za 47% za sunitinib, odnosno 31% za njegov primarni metabolit, u poređenju sa pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom.

#### *Telesna masa, performans skor*

Populaciona PK analiza demografskih podataka ukazuje da nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu telesne mase ili performans ECOG skora (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*).

#### *Pol*

Dostupni podaci pokazuju da žene mogu imati otprilike 30% niži klirens (CL/F) sunitiniba od muškaraca: ova razlika ne zahteva prilagođavanje doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Iskustvo o upotrebi sunitiniba kod pedijatrijske populacije je ograničeno (videti odeljak 4.2). Završene su populaciona PK analiza za pulovane (*pooled*) podatke kod odraslih pacijenata sa GIST i solidnim tumorima i pedijatrijske pacijenate sa solidnim tumorima. Izvršena je postepena modeling analiza varijabli kako bi se procenio značaj uzrasta i veličine tela (ukupna telesna masa ili površina tela) kao i ostalih varijabli za važne PK parametre sunitiniba i njegovih aktivnih metabolita. Od ispitivanih varijabli povezanih sa uzrastom i veličinom tela, uzrast je bio značajnija varijabla za prividni klirens sunitiniba (što je mlađi uzrast pedijatrijskih pacijenata niži je prividni klirens). Slično, površina tela je bila značajna varijabla za prividni klirens aktivnog metabolita (što je manja površina tela niži je prividni klirens).

Dalje, na osnovu integrisane populacione PK analize podataka dobijenih iz 3 pedijatrijska ispitivanja (2 pedijatrijska ispitivanja solidnih tumora i 1 pedijatrijsko GIST ispitivanje; uzrasta 6 do 11 godina i 12 do 17 godina), početna površina tela je bila značajna kovarijanta za prividni klirens sunitiniba i njegovih aktivnih metabolita. Na osnovu analize očekivano je da doza od približno 20 mg/m<sup>2</sup> dnevno kod pedijatrijskih pacijenata sa početnom površinom tela između 1,10 i 1,87 m<sup>2</sup> daje uporedive izloženosti sunitinibu i njegovom aktivnom metabolitu u plazmi (između 75 i 125 % PIK) onima koji se dobiju kod odraslih

pacijenata sa GIST koji primaju 50 mg sunitiniba dnevno po režimu 4/2 (PIK je 1233 nanograma·hr/mL). U pedijatrijskim ispitivanjima početna doza sunitiniba je bila 15 mg/m<sup>2</sup> (na osnovu maksimalne podnošljive doze definisane u fazi 1 ispitivanja povećanja doze, videti odeljak 5.1), koja je kod pedijatrijskih pacijenata sa GIST povećana do 22,5 mg/m<sup>2</sup> i naknadno do 30 mg/m<sup>2</sup> (ukupna doza ne prelazi 50 mg dnevno) na osnovnu individualne bezbednosti/podnošljivosti pacijenata. Dodatno, na osnovu objavljenih literaturnih podataka kod pedijatrijskih pacijenata sa GIST izračunata početna doza je bila između 16,6 mg/m<sup>2</sup> i 36 g/m<sup>2</sup>, povećana do 40,4 mg/m<sup>2</sup> (ukupna doza ne prelazi 50 mg dnevno).

### 5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Kod studija toksičnosti sa ponovljenim dozama leka na pacovima i majmunima u trajanju do 9 meseci, kao primarni ciljni organ za dejstvo leka identifikovani su gastrointestinalni trakt (povraćanje i proliv kod majmuna), nadbubrežne žlezde (kongestija korteksa i/ili hemoragija kod pacova i majmuna, sa nekrozom i posledičnom fibrozom samo kod pacova), hematolimfopoetski sistem (hipocelularnost koštane srži i limfoidna deplecija timusa, slezine i limfnih čvorova), egzokrini pankreas (degranulacija acinusnih ćelija sa nekrozom pojedinačnih ćelija), pljuvačne žlezde (acinusna hipertrofija), zglobovi (zadebljanje ploče rasteinja), uterus (atrofija) i jajnici (smanjen razvoj folikula). Sve promene odigrale su se pri klinički relevantnim koncentracijama sunitiniba u plazmi. Dodatni efekti, opisani u drugim studijama su produženje QTc intervala, smanjenje LVEF, atrofija tubula testisa, povećanje mezengijalnih ćelija u bubrezima, hemoragija u GIT i oralnoj mukozi, kao i hipertrofija ćelija prednjeg režnja hipofize. Za promene uterusa (atrofija endometrija) i zglobova (zadebljanje fize ili displazija hrskavice) smatra se da su u vezi, tj. da su posledica farmakološkog dejstva leka. Najveći broj ovih promena bio je reverzibilan tokom 2 do 6 nedelja bez terapije.

#### Genotoksičnost

Genotoksični potencijal sunitiniba ispitivan je u uslovima *in vitro* i *in vivo*. Sunitinib nije bio mutagen u bakterijskim testovima sa metaboličkom aktivacijom uz pomoć jetre pacova. Takođe, sunitinib nije izazivao strukturne aberacije hromozoma na humanim limfocitima periferne krvi u uslovima *in vitro*. Poliploidija (numeričke aberacije hromozoma) opisana je na humanim limfocitima dobijenim iz periferne krvi u uslovima *in vitro*, kako u prisustvu, tako i u odsustvu metaboličke aktivacije. Sunitinib nije imao klastogeno dejstvo na koštanoj srži pacova u uslovima *in vivo*. Nije ispitana genotoksičnost glavnog aktivnog metabolita.

#### Kancerogenost

U jednomesečnoj studiji određivanja doze (0, 10, 25, 75 ili 200 mg/kg/dnevno) kontinuiranom dnevnom doziranju putem gastrične sonde kod rasH2 transgenih miševa zabeleženi su karcinom i hiperplazija Brunerovih žlezda duodenuma pri primeni najviše doze (200 mg/kg/dnevno).

Šestomesečna studija kancerogenosti (0, 8, 25, 75 [smanjeno na 50] mg/kg/dnevno) sprovedena je svakodnevnom primenom putem gastrične sonde kod rasH2 transgenih miševa. Gastroduodenalni karcinomi, povećana incidenca pratećeg hemangiosarkoma i/ili hiperplazija gastrične mukoze zabeleženi su pri dozama od  $\geq 25$  mg/kg/dnevno nakon jednomesečnog ili šestomesečnog trajanja terapije ( $\geq 7,3$  puta PIK kod pacijenata koji su primali preporučenu dnevnu dozu).

U dvogodišnjoj studiji kancerogenosti sprovedenoj na pacovima (0; 0,33; 1 ili 3 mg/kg/dnevno), primena sunitiniba u ciklusima od 28 dana nakon čega je sledio sedmodnevni period bez primene leka dovela je do povećanja incidence feohromocitoma i hiperplazije srži nadburega kod mužjaka pacova koji su primali 3 mg/kg/dan nakon  $> 1$  godine primene ( $\geq 7,8$  puta PIK kod pacijenata koji su primali preporučenu dnevnu dozu). Karcinom Brunerovih žlezda duodenuma javljao se pri dozama  $\geq 1$  mg/kg/dan kod ženki i dozama 3 mg/kg/dnevno kod mužjaka, dok je hiperplazija mukoznih ćelija bila uočljiva u žlezdama želuca pri dozama od 3 mg/kg/dnevno kod mužjaka. Ove promene javljale su se pri vrednostima PIK koje su bile  $\geq 0,9$ ; 7,8 i 7,8 puta veće od onog kod pacijenata koji su primali preporučenu dnevnu dozu, redom. Nije jasna relevantnost nalaza o neoplastičnim promenama kod rasH2 transgenih miševa i pacova u studijama kancerogenosti za humanu populaciju.

#### Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu opisani efekti na fertilitet mužjaka ili ženki u studijama reproduktivne toksičnosti. Ipak, u studijama toksičnosti sa ponovljenim dozama izvedenim na pacovima i majmunima, bili su zapaženi efekti na fertilitet ženki u obliku folikularne atrezije, degeneracije *corpora lutea*, promena endometrijuma i smanjenja težine uterusa i jajnika pri nivoima klinički relevantne ekspozicije. Efekti na fertilitet mužjaka kod pacova opisani su kao tubularna atrofija testisa, redukcija spermatozoida u epididimisima, kao i koloidna deplecija u prostati i semenim vezikulama. Ovi efekti su opisani pri izloženosti leka u plazmi koja je bila 25 puta veća od sistemske izloženosti kod ljudi.

Kod pacova, embriofetalni moratlitet bio je manifestovan kao značajno smanjenje broja živih fetusa, povećanje broja resorpcija, povećanje broja postimplantacionih gubitaka, kao i ukupni broj gubitaka potomaka kod 8 od 28 skotnih ženki pri ekspoziciji koja je bila 5,5 puta veća od sistemske izloženosti kod ljudi. Kod kunića, smanjenje težine gravidnog uterusa i broja živih fetusa bilo je posledica povećanja broja resorpcija, povećanja postimplantacionog gubitka i ukupnog broja izgubljenih potomaka kod 4 od 6 skotnih ženki pri plazmatskoj ekspoziciji koja je bila 3 puta veća od sistemske izloženosti kod ljudi. Primena sunitiniba u dozama  $\geq 5$  mg/kg/dnevno kod pacova tokom organogeneze izaziva defekte u razvoju koji se manifestuju kao povećanje incidence malformacija fetalnog skeleta, predominantno kao usporena osifikacija torakalnih/lumbalnih pršljenova i odigrava se pri plazmatskoj ekspoziciji koja je bila 5,5 puta veća od sistemske izloženosti kod ljudi. Kod kunića, defekti u razvoju manifestovali su se kao povećana incidenca rascepa usne pri plazmatskoj ekspoziciji koja je bila 2,7 puta veća od sistemske izloženosti kod ljudi.

Primena sunitiniba (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/dnevno) ispitivana je u studijama pre i post-natalnog razvoja kod skotnih ženki pacova. Povećanje telesne mase majke bilo je smanjeno tokom perioda gestacije i laktacije pri dozama  $\geq 1$  mg/kg/dnevno ali nije uočena reproduktivna toksičnost po majku pri dozama do 3 mg/kg/ dnevno (očekivana izloženost  $\geq 2,3$  puta PIK kod pacijenata koji su primali preporučenu dnevnu dozu). Smanjena telesna masa novorođenčadi primećena je u periodu pre i posle prestanka dojenja pri dozama od 3 mg/kg/dnevno. Nije uočena toksičnost na proces razvoja pri dozama od 1 mg/kg/ dnevno (približna izloženost  $\geq 0,9$  puta PIK kod pacijenata koji su primali preporučenu dnevnu dozu).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### **Asaltina 12,5 mg kapsula, tvrda**

*Sastav pomoćnih supstanci u kapsuli:*

povidon K-25;  
manitol;  
kroskarmeloza-natrijum;  
magnezijum-stearat.

*Sastav kapsule:*

želatin;  
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);  
titan-dioksid (E171);  
gvožđe(III)-oksid, crni (E172).

*Sastav belog mastila za štampu na kapsuli:*

šelak;  
propilenglikol;  
natrijum-hidroksid;  
povidon (K-17);  
titan-dioksid.

### **Asaltina 25 mg kapsula, tvrda**

#### *Sastav pomoćnih supstanci u kapsuli:*

povidon K-25;  
manitol;  
kroskarmeloza-natrijum;  
magnezijum-stearat.

#### *Sastav kapsule:*

želatin;  
titan-dioksid (E171);  
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);  
gvožđe(III)-oksid, crni (E172);  
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

#### *Sastav belog mastila za štampu na kapsuli:*

šlak;  
propilenglikol;  
natrijum-hidroksid;  
povidon (K-17);  
titan-dioksid.

### **Asaltina 37,5 mg kapsula, tvrda**

#### *Sastav pomoćnih supstanci u kapsuli:*

povidon K-25;  
manitol;  
kroskarmeloza-natrijum;  
magnezijum-stearat.

#### *Sastav kapsule:*

želatin;  
titan-dioksid (E171);  
Sunset Yellow FCF (E110);  
Tartrazine (E102)

#### *Sastav crnog mastila za štampu na kapsuli:*

šlak;  
propilenglikol;  
amonijum hidroksid;  
gvožđe(III)-oksid, crni;  
kalijum-hidroksid.

### **Asaltina 50 mg kapsula, tvrda**

#### *Sastav pomoćnih supstanci u kapsuli:*

povidon K-25;  
manitol;  
kroskarmeloza-natrijum;  
magnezijum-stearat.

#### *Sastav kapsule:*

želatin;  
titan-dioksid (E171);  
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);  
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);  
gvožđe(III)-oksid, crni (E172).

*Sastav belog mastila za štampu na kapsuli:*

šelak;  
propilenglikol;  
natrijum-hidroksid;  
povidon (K-17);  
titan-dioksid.

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

30 meseci.

## **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

## **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Unutrašnje pakovanje: beli polivinilhlorid (PVC)/polihlorotrifluoroetilen (PCTFE)-Aluminijumski blisteri.

Spoljašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 7 kapsula, tvrdih jačine 12,5 mg ili 25 mg, ili 37,5 mg ili 50 mg (ukupno 28 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ZENTIVA PHARMA D.O.O.  
Milentija Popovića 5V, 2 sprat, Beograd-Novu Beograd

## **8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Asaltina kapsula, tvrda; blister; 28 x 12,5 mg: 000461922 2023

Asaltina kapsula, tvrda; blister; 28 x 25 mg: 000461923 2023

Asaltina kapsula, tvrda; blister; 28 x 37,5 mg: 000461924 2023

Asaltina kapsula, tvrda; blister; 28 x 50 mg: 000461925 2023

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 05.07.2024.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jul, 2024.