SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Sunitinib Sandoz®; 12,5 mg; kapsule, tvrde
Sunitinib Sandoz®; 25 mg; kapsule, tvrde
Sunitinib Sandoz®; 50 mg; kapsule, tvrde

INN: sunitinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sunitinib Sandoz; 12,5 mg; kapsule, tvrde:
Jedna kapsula sadrži 12,5 mg sunitiniba.

Sunitinib Sandoz; 25 mg; kapsule, tvrde:
Jedna kapsula sadrži 25 mg sunitiniba.

Sunitinib Sandoz; 50 mg; kapsule, tvrde:
Jedna kapsula sadrži 50 mg sunitiniba.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Sunitinib Sandoz; 12,5 mg; kapsule, tvrde:
Želatinske kapsule veličine 4 sa kapicom narandžaste boje i telom narandžaste boje na kome je belim mastilom odštampana oznaka „12,5 mg“, punjene granulama žute do narandžaste boje.

Sunitinib Sandoz; 25 mg; kapsule, tvrde:
Želatinske kapsule veličine 3, sa kapicom karamel boje i telom narandžaste boje na kome je belim mastilom odštampana oznaka „25 mg“, punjene granulama žute do narandžaste boje.

Sunitinib Sandoz; 50 mg; kapsule, tvrde:
Želatinske kapsule veličine 1, sa kapicom karamel boje i telom karamel boje, na kome je belim mastilom odštampana oznaka „50 mg“, punjene granulama žute do narandžaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Gastrointestinalni tumori strome, tj. gastrointestinalni stromalni tumori (engl. *Gastrointestinal stromal tumour*, GIST)

Lek Sunitinib Sandoz je indikovan za lečenje neoperabilnih i/ili metastatskih malignih gastrointestinalnih tumora strome (GIST) kod odraslih pacijenata posle njihovog neuspešnog lečenja imatinibom, usled rezistencije ili intolerancije na njega.

Metastatski karcinomi bubrežnih ćelija (engl. *Metastatic renal cell carcinoma*, MRCC)
Lek Sunitinib Sandoz je indikovan za lečenje uznapredovalog i/ili metastatskog karcinoma bubrežnih ćelija (MRCC) kod odraslih pacijenata.

Neuroendokrini tumori pankreasa (engl. *Pancreatic neuroendocrine tumours*, pNET)
Lek Sunitinib Sandoz je indikovan za lečenje neoperabilnih ili metastatskih, dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora pankreasa (pNET) kod odraslih pacijenata sa progresijom bolesti.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje lekom Sunitinib Sandoz treba da započne lekar koji ima iskustva u primeni antineoplastičnih lekova.

Doziranje

Preporučena doza leka Sunitinib Sandoz za lečenje GIST i MRCC iznosi 50 mg oralno jednom dnevno, tokom 4 uzastopne nedelje, nakon čega sledi period odmora u trajanju od 2 nedelje (režim 4/2), da bi se postigao kompletan ciklus od 6 nedelja.

Preporučena doza leka Sunitinib Sandoz za lečenje pNET je 37,5 mg oralno jednom dnevno, bez planiranog perioda odmora.

Prilagođavanje doza

Bezbednost i podnošljivost
Za lečenje GIST i MRCC prilagođavanje doziranja se može postići dozama od po 12,5 mg na osnovu individualne bezbednosti i podnošljivosti. Dnevna doza ne sme biti veća od 75 mg, niti manja 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 dozama 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 Sunitinib Sandoz 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 osobe
Približno jedna trećina ukupnog broja pacijenata u kliničkim studijama koji su lečeni sunitinibom bila je u dobi 65 godina ili stariji. 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 pacijenata 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 prilagođavanje početne doze sunitiniba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (od blagog do teškog), ili kod pacijenata u terminalnoj fazi bolesti bubrega (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 Sunitinib Sandoz je lek za oralnu upotrebu. Može se uzimati sa hranom ili bez hrane.

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, jer može doći do smanjenja koncentracije sunitiniba u plazmi (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Istovremenu primenu sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba izbegavati, jer može doći do povećanja koncentracije 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, zadebljanje ili pucanje kože, plikovi ili osip na dlanovima i tabanima.

Prethodno 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 multiformnog eritema (engl. *erythema 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 osip kože sa plikovima ili lezije sluzokože), 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 manjoj 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, prijavljeni tokom kliničkih studija sa sunitinibom 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 događaja su bili teški, ali veoma retko sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su i slučajevi krvarenja tumora, ponekad povezani sa nekrozom tumora; neki od ovih hemoragijskih događaja su bili sa smrtnim ishodom.

Hemoragije tumora mogu nastati iznenada, a kada su u pitanju tumori pluća, mogu se manifestovati kao teška i po život ugrožavajuća 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. Sunitinib nije odobren za primenu kod pacijenata sa karcinomom pluća.

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

Gastrointestinalni poremećaji
Dijareja, mučnina/povraćanje, abdominalni bol, dispepsija i stomatitis/bol u ustima su najčešće prijavljivane gastrointestinalne neželjene reakcije; takođe je prijavljena pojava ezofagitisa (videti odeljak 4.8).

Suportivne mere gastrointestinalnih neželjenih reakcija koje se moraju lečiti obuhvataju primenu antiemetika, antidijaroika, ili antacida.

Ozbiljne, ponekad sa smrtnim ishodom gastrointestinalne komplikacije, uključujući gastrointestinalnu perforaciju prijavljene su kod pacijenata sa intraabdominalnim malignitetima, koji su uzimali sunitinib.

Hipertenzija
Tokom terapije sunitinibom prijavljena je hipertenzija, uključujući tešku hipertenziju (>200 mmHg za sistolni ili 110 mmHg 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 broja trombocita povezano sa primenom sunitiniba (videti odeljak 4.8). Prethodno 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 smrtonosan, ali retki hematološki događaji sa smrtnim ishodom, uključujući krvarenje povezano sa trombocitopenijom i infekcije uzrokovane neutropenijom, prijavljeni 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
Kod pacijenata lečenih sunitinibom prijavljeni su kardiovaskularni događaji, uključujući srčanu insuficijenciju, kardiomiopatiju, smanjenje ejekcione frakcije leve komore ispod donje granice normalnih vrednosti, miokarditis, miokardijalnu ishemiju i infarkt miokarda, od kojih su neki slučajevi imali smrtni ishod. 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 dejstva 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 primene sunitiniba, kao što su infarkt miokarda (uključujući tešku/nestabilnu anginu pektoris), *bypass* graftove koronarnih arterija/perifernih arterija, simptomatsku kongestivnu srčanu insuficijenciju (engl. *congestive heart failure* -

CHF), cerebrovaskularne događaje ili prolazni ishemijski napad, ili plućnu emboliju, bili su isključeni iz svih kliničkih studija sa sunitinibom. Nije poznato da li pacijenti koji imaju neke od ovih poremećaja u toku primene sunitiniba, mogu imati veći rizik od razvoja disfunkcije leve komore povezane sa lekom.

Lekarima se preporučuje da procene rizik u odnosu na potencijalnu korist primene sunitiniba. Pacijente treba pažljivo pratiti da bi se otkrili klinički znakovi i simptomi kongestivne srčane insuficijencije (CHF) tokom terapije sunitinibom, posebno kod pacijenata sa kardiološkim faktorima rizika i/ili pacijentima sa bolešću koronarnih arterija u anamnezi. Procena bazalne ejekcione frakcije leve komore (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF), kao i njeno povremeno merenje treba uzeti u obzir kod pacijenata koji uzimaju sunitinib. Kod pacijenata bez kardioloških faktora rizika, merenje bazalne ejekcione frakcije treba razmotriti.

Ako postoji klinički manifestna kongestivna srčana insuficijencija, preporučuje se prekid terapije sunitinibom. Primenu sunitiniba treba obustaviti ili smanjiti dozu kod pacijenata bez klinički manifestne kongestivne srčane insuficijencije, ali kod kojih je ejekciona frakcija promenjena (<50% i >20% u odnosu na početne vrednosti).

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

Sunitinib treba pažljivo primenjivati kod pacijenata sa produženjem QT intervala u anamnezi, kod pacijenata koji se leče antiaritmicima ili lekovima koji mogu produžiti QT interval, ili kod pacijenata sa relevantnim prethodno-postojećim oboljenjima srca, bradikardijom ili disbalansom elektrolita. Istovremenu primenu sunitiniba i snažnih inhibitora CYP3A4 koji mogu povećati 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 prijavljeni su kod pacijenata koji su primali sunitinib, uključujući trombozu dubokih vena i plućnu emboliju (videti odeljak 4.8). Slučajevi plućne embolije sa smrtnim ishodom prijavljeni su tokom postmarketinškog praćenja.

Arterijski tromboembolijski događaji
Slučajevi arterijskih tromboembolijskih događaja (ATD), ponekad sa smrtnim 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 životno doba ≥65 godina, uključili su hipertenziju, *diabetes mellitus* i prethodno tromboembolijsko oboljenje.

Aneurizme i disekcije arterije
Upotreba inhibitora putanje vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (engl. *vacular endotelial growth factor*, VEGF) kod pacijentata koji imaju ili nemaju hipertenziju, može podstaći formiranje anurizmi i/ili disekcija arterija. Pre započinjanja terapije sunitinibom, ovaj rizik treba pažljivo proceniti kod pacijenata sa faktorima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Trombotička mikroangiopatija (TMA)
Ako dođe do pojave hemolitičke anemije, trombocitopenije, umora, 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 primećeno je povlačenje simptoma TMA (videti odeljak 4.8).

Poremećaj funkcije štitaste žlezde
Preporučuju se laboratorijska kontrola parametara funkcije štitaste žlezde pre početka lečenja kod svih pacijenata. Pacijenti sa postojećim hipotireoidizmom ili hipertireoidizmom treba da se leče prema važećim

medicinskim standardima kao i pre terapije sunitinibom. Tokom terapije sunitinibom potrebna je rutinska kontrola funkcije štitaste žlezde na svaka 3 meseca. Dodatno, pacijente treba pažljivo pratiti na znake i simptome poremećaja funkcije štitaste žlezde dok su na terapiji sunitinibom, a kod pacijenata kod kojih se jave znaci i/ili simptomi koji ukazuju na poremećaje funkcije štitaste žlezde treba izvršiti laboratorijske analize funkcije štitaste žlezde ukoliko je klinički indikovano. Pacijente kod kojih se jave znaci i/ili simptomi koji ukazuju na poremećaj funkcije štitaste žlezde treba lečiti prema važećim medicinskim standardima.

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

Pankreatitis
Povećana aktivnost lipaza u serumu i amilaza zapaženo je kod pacijenata sa raznim solidnim tumorima koji su bili na terapiji sunitinibom. Porast aktivnosti lipaze bio je prolazan i uglavnom nije bio praćen znacima i simptomima pankreatitisa kod pacijenata sa različitim solidnim tumorima (videti odeljak 4.8).

Prijavljeni su i slučajevi ozbiljnih događaja povezanih sa pankreasom, od kojih su neki imali smrtni ishod. Ako su simptomi pankreatitisa prisutni, pacijentima treba obustaviti primenu 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 testova funkcije jetre (alanin-transaminaza [ALT], aspartat-transaminaza [AST], koncentracija bilirubina) pre početka lečenja, tokom svakog ciklusa lečenja i onda kada je klinički indikovano. Ukoliko se pojave znaci ili simptomi insuficijencije jetre, potrebno je prekinuti terapiju sunitinibom i preduzeti odgovarajuće suportivne mere (videti odeljak 4.8).

Funkcija bubrega
Prijavljeni su slučajevi oštećenja funkcije 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 ćelija bubrega (engl. *renal cell carcinoma,* RCC), starije životno doba, *diabetes mellitus*, postojeće oštećenje funkcije bubrega, 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 početka lečenja, 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 primene 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 predostrožnost 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 (engl. *osteonecrosis of the jaw - ONJ*)
Kod pacijenata lečenih sunitinibom prijavljeni su slučajevi osteonekroze vilice (ONJ). Većina slučajeva zabeležena je kod pacijenata koji su prethodno ili istovremeno primali terapiju bisfosfonatima intravenskim putem, za čiju primenu je ONJ poznat rizik. Iz tog razloga, sunitinib 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 sunitinibom, treba sprovesti stomatološki pregled i odgovarajuće preventivne stomatološke mere. Ukoliko je moguće, invanzivne 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, prijavljeni su slučajevi konvulzija. Pacijenti sa konvulzijama i znacima/simptomima koji odgovaraju posteriornom reverzibilnom sindromu leukoencefalopatije (engl. *posterior reversible leukoencephalopathy syndrome*, 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 sunitinibom; posle stabilizacije stanja, terapija se može ponovo započeti na osnovu mišljenja lekara (videti odeljak 4.8).

Sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome,* TLS)
Slučajevi sindroma lize tumora, ponekad sa smrtnim ishodom, retko su opisani u kliničkim ispitivanjima i prijavljeni su tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata koji su lečeni sunitinibom. Faktori rizika za sindrom lize tumora obuhvataju veliku rasprostranjenost tumora, postojeću hroničnu insuficijenciju bubrega, oliguriju, dehidrataciju, hipotenziju i kiselu reakciju urina. 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, od kojih neki mogu imati smrtni ishod (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata kod kojih se javi nekrotizirajući fasciitis, treba prekinuti terapiju sunitinibom i primeniti odgovarajuću terapiju.

Hipoglikemija
Tokom lečenja sunitinibom prijavljeno je smanjenje koncentracije 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. Koncentraciju glukoze u krvi kod pacijenata sa dijabetesom potrebno je redovno kontrolisati kako bi se procenilo da li je potrebno prilagođavati doziranje lekova protiv dijabetesa da bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljak 4.8).

Hiperamonemijska encefalopatija
Hiperamonemijska encefalopatija je zabeležena kod pacijenata koji uzimaju sunitinib (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata kod kojih se razvije neobjašnjiva letargija ili se jave promene u mentalnom statusu, potrebno je izmeriti koncentraciju amonijaka i započeti odgovarajuće kliničko lečenje.

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija sa drugim lekovima sprovedene su samo na odraslim pacijentima.

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

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

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 Sunitinib Sandoz treba smanjiti na minimalnu dozu od 37,5 mg dnevno za lečenje GIST i MRCC ili na 25 mg dnevno za lečenje pNET, bazirano na pažljivom praćenju podnošljivosti (videti odeljak 4.2).

*Uticaj inhibitora proteina rezistencije karcinoma dojke (*engl*. Breast Cancer Resistance Protein,* BCRP*)*
Klinički podaci o interakciji sunitiniba i inhibitora BCRP su ograničeni i mogućnost interakcije sunitiniba i drugih inhibitora BCRP se ne može isključiti (videti odeljak 5.2).

Lekovi koji mogu smanjiti koncentracije sunitiniba u plazmi
Uticaj CYP3A4 induktora
Istovremena primena jedne doze sunitiniba kod zdravih dobrovoljaca, sa induktorom CYP3A4, rifampicinom, dovela je do smanjenja vrednosti C_{max} za kompleks [sunitinib + primarni metabolit] za 23%, dok je vrednost $AUC_{0-\infty}$ smanjena za 46%.

Primena sunitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbiton, ili biljnim lekovima koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*)) može dovesti do smanjenja koncentracije sunitiniba u plazmi. Zato, 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, možda će biti potrebno povećati dozu leka Sunitinib Sandoz u koracima od po 12,5 mg (do 87,5 mg dnevno za lečenje GIST i MRCC ili 62,5 mg dnevno za pNET), bazirano na pažljivom praćenju podnošljivosti (videti odeljak 4.2.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija za muškarce i žene
Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste efektivnu kontracepciju i da izbegavaju da zatrudne tokom terapije lekom sunitinib.

Trudnoća
Ne postoje studije o primeni sunitiniba kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost, uključujući i malformacije ploda (videti odeljak 5.3). Lek Sunitinib Sandoz ne treba primenjivati tokom trudnoće, kao ni kod žena koje ne koriste odgovarajuće mere kontracepcije, ukoliko potencijalna korist od primene leka ne prevazilazi potencijalni rizik za fetus. Ako se sunitinib 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 u mleko ženki pacova. Nije poznato da li se sunitinib ili njegov primarni aktivni metabolit izlučuju u mleko dojilja. S obzirom na to da se aktivne supstance obično izlučuju u mleko dojilja, kao i zbog mogućih ozbiljnih neželjenih reakcija kod odojčadi, žene koje su na terapiji sunitinibom ne treba da doje.

Plodnost

Na osnovu podataka iz pretkliničkih ispitivanja, smatra se da primena sunitiniba može dovesti do oštećenja plodnosti kod muškaraca i žena (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Sunitinib Sandoz 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 insuficijencija bubrega, srčana insuficijencija, plućna embolija, gastrointestinalna perforacija i hemoragija (npr. respiratornog trakta, gastrointestinalna, hemoragija tumora, urinarnog trakta i mozga). Najčešće neželjene reakcije bilo kog stepena (koje su se javile kod pacijenata u RCC, GIST i pNET registracionim ispitivanjima) uključuju smanjen apetit, poremećaj čula ukusa, hipertenziju, umor, gastrointestinalne tegobe (npr. dijareju, mučninu, stomatitis, dispepsiju 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 na lek.

Događaji sa smrtnim ishodom koji nisu prethodno navedeni u odeljku 4.4 ili u nastavku u odeljku 4.8, za koje se smatra da mogu biti povezani sa primenom sunitiniba su: 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 objedinjenom skupu podataka od 7115 pacijenata sa GIST, MRCC i pNET, navedene su u nastavku, prema klasi sistema organa, učestalosti i stepenu (NCI-CTCAE). Takođe su obuhvaćene i neželjene reakcije koje su prijavljene u kliničkim studijama nakon stavljanja leka u promet. U svakoj grupi učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti.

Učestalost je definisana kao: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 do < 1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100); retko (≥1/10000 do <1/1000), veoma retko (<1/10000), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1. Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Virusne infekcije[a] Respiratorne infekcije[b,*] Apsces[c,*] Gljivične infekcije[d] Infekcije urinarnog trakta Infekcije kože[e] Sepsa[f,*]	Nekrotizirajući fasciitis[*] Bakterijske infekcije[g]		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija Trombocitopenija Anemija Leukopenija	Limfopenija	Pancitopenija	Trombotička mikroangiopatija[h,*]	
Poremećaji imunskog			Preosetljivost	Angioedem	

sistema					
Endokrini poremećaji	Hipotireoidizam		Hipertireoidizam	Tireoiditis	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Smanjen apetit[i]	Dehidratacija Hipoglikemija		Sindrom lize tumora[*]	
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Depresija			
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica Glavobolja Poremećaj čula ukusa[j]	Periferna neuropatija Parestezija Hipoestezija Hiperestezija	Cerebralna hemoragija[*] Cerebrovaskularni događaj[*] Prolazni ishemijski napad	Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije[*]	Hiperamonemijska encefalopatija
Poremećaji oka		Periorbitalni edem Edem očnih kapaka Povećana lakrimacija			
Kardiološki poremećaji		Ishemija miokarda[k,*] Smanjena ejekciona frakcija[l]	Kongestivna srčana insuficijencija Infarkt miokarda[m,*] Srčana insuficijencija[*] Kardiomiopatija[*] Perikardijalna efuzija Produženje QT intervala na EKG-u	Insuficijencija leve komore[*] *Torsade de pointes*	
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija	Tromboza dubokih vena Naleti vrućine Crvenilo	Hemoragija tumora[*]		Aneurizme i disekcije arterije[*]

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispneja Epistaksa Kašalj	Plućna embolija[*] Pleuralna efuzija[*] Hemoptiza Dispneja u naporu Orofaringealni bol[n] Nazalna kongestija Suvoća nazalnog predela	Plućna hemoragija[*] Respiratorna insuficijencija[*]		
Gastrointestinalni poremećaji	Stomatitis[o] Abdominalni bol[p] Povraćanje Dijareja Dispepsija Mučnina Konstipacija	Gastro-ezofagealna refluksna bolest Disfagija Gastrointestinalna hemoragija[*] Ezofagitis[*] Distenzija u stomaku Nelagodnost u stomaku Hemoragija u	Gastrointestinalna perforacija[q,*] Pankreatitis Analna fistula Kolitis[r]		

		rektumu Krvarenje iz desni Ulceracije u ustima Proktalgija Zapaljenje usana Hemoroidi Glosodinija Bol u ustima Suva usta Flatulencija Nelagodnost u ustima Podrigivanje			
Hepatobilijarni poremećaji			Insuficijencija jetre[*] Holecistitis[s,*] Poremećaj funkcije jetre	Hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Promena boje kože[t] Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije Osip[u] Promena boje kose Suva kože	Eksfolijacija kože Reakcija kože[v] Ekcem Plikovi Eritema Alopecija Akne Pruritus Hiperpigmentacija kože Lezije kože Hiperkeratoze Dermatitis Oboljenja nokta[w]		Eritema multiforme* *Stevens-Johnson*-ov sindrom* Gangrenozna piodermija Toksična epidermalna nekroliza[*]	

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u ekstremitetima Artralgija Bol u leđima	Bol u mišićima i kostima Spazam mišića Mialgija Slabost mišića	Osteonekroza vilice Fistula[*]	Rabdomioliza[*] Miopatija	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Bubrežna insuficijencija[*] Akutna bubrežna insuficijencija[*] Hromaturija Proteinurija	Krvarenje u urinarnom traktu	Nefrotski sindrom	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primene	Inflamacija mukoze Umor[x] Edem[y] Pireksija	Bol u grudima Bol Bolest slična gripu Jeza	Usporeno zarastanje		
Ispitivanja		Smanjenje telesne mase Smanjenje broja belih krvnih zrnaca Povećanje koncentracije	Povećanje koncentracije kreatinin fosfokinaze u krvi Povećanje koncentracije tireostimulirajućeg		

		lipaze Smanjenje broja trombocita Smanjenje koncentracije hemoglobina Povećanje koncentracije amilaze[z] Povećanje koncentracije aspartat - aminotransferaze Povećanje koncentracije alanin-aminotransferaze Povećanje koncentracije kreatinina u krvi Povećanje koncentracije krvnog pritiska Povećanje koncentracije mokraćne kiseline u krvi	hormona		

*Uključujući događaje sa smrtnim ishodima

Kombinovani su sledeći termini:
a Nazofaringitis i oralni herpes
b Bronhitis, infekcija donjeg respiratornog trakta, pneumonija i infekcija respiratornog trakta
c Apsces, apsces ekstremiteta, analni apsces, apsces desni, apsces jetre, apsces pankreasa, perinealni apsces, perirektalni apsces, rektalni apsces, supkutani apsces i apsces zuba
d Ezofagealna i oralna kandidijaza
e Celulitis i infekcije kože
f Sepsa i septički šok
g Abdominalni apsces, abdominalna sepsa, divertikulitis i osteomijelitis
h Trombotička mikroangiopatija, trombotička trombocitopenijska purpura i hemolitički uremijski sindrom
i Anoreksija i oslabljeni apetit
j Disgeuzija, ageuzija i poremećaj čula ukusa
k Akutni koronarni sindrom, angina pektoris, nestabilna angina, okluzija koronarnih arterija i ishemija miokarda
l Smanjena/izmenjena ejekciona frakcija
m Akutni infarkt miokarda, infarkt miokarda i „tihi" infarkt miokarda
n Orofaringealni i faringolaringealni bol
o Stomatitis i aftozni stomatitis
p Abdominalni bol, bol u donjem delu abdomena i bol u gornjem delu abdomena
q Gastrointestinalna perforacija i intestinalna perforacija
r Kolitis i ishemijski kolitis
s Holecistitis i akalkulozni holecistitis
t Žuta prebojenost kože, diskoloracija kože i poremećaj pigmenta
u Psorijaznoformni dermatitis, eksfolijativni osip, osip, eritematozni osip, folikularni osip, generalizovani osip, makularni osip, makulo-papularni osip, papularni osip i osip sa svrabom
v Reakcije kože i poremećaji kože
w Oboljenje nokta i diskoloracija
x Umor i astenija
y Edem lica, edem i periferni edem
z Povišena koncentracija amilaza

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije i infestacije
Prijavljivani su slučajevi ozbiljnih infekcija (sa ili bez neutropenije), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa (uključujući i perineum), neki sa smrtnim ishodom (videti takođe odeljak 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sistema
Prijavljeno je smanjenje apsolutnog broja neutrofila 3. odnosno 4. stepena težine 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 3. odnosno 4. stepena 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).

Hemoragijski događaji su zabeleženi kod 18% pacijenata koji su primali sunitinib u GIST studiji faze 3, u poređenju sa 17% pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata koji su primali sunitinib za lečenje do tada nelečenog (tzv. "*naive*" (engl. *treatment-naive*)) MRCC, 39% je imalo krvarenje u poređenju sa 11% pacijenata koji su lečeni interferonom-alfa (INF-alfa). Sedamnaest (4,5%) pacijenata koji su bili lečeni sunitinibom prema 5 (1,7%) pacijenata koji su bili na INF-alfa su imali krvarenja 3. stepena ili većeg. Od pacijenata koji su primali sunitinib za lečenje MRCC refraktornog na citokine, 26% imalo je krvarenja. Hemoragijski događaji, isključujući epistaksu, prijavljeni su 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, hemoragije tumora javljale su 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 prijavljen 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-alfa u studiji do tada nelečenog (tzv. "*naive*") MRCC.

Dodatno, elevacija tireostimulišućeg hormona (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 praćena je prospektivno u 2 studije kod pacijenata sa karcinomom dojke; Sunitinib 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 koncentracije 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 koncentracije 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. Smanjenje koncentracije TSH u krvi je zabeleženo kod 3 (1,3%) pacijenta na terapiji sunitinibom, a ni kod jednog pacijenta na terapiji kapecitabinom. Povećanje koncentracije T4 je zabeleženo kod 2 (0,8%) pacijenta na terapiji sunitinibom i kod 1 (0,4%) pacijenta na terapiji kapecitabinom. Povećanje koncentracije T3 je zabeleženo kod 1 (0,8%) pacijenta na terapiji sunitinibom, a ni kod jednog pacijenta na terapiji kapecitabinom. Svi događaji povezani sa tireoideom su bili 1. do 2. stepena (videti odeljak 4.4).

Poremećaji metabolizma i ishrane

Prijavljena je veća stopa incidencije hipoglikemijskih događaja kod pacijenata sa pNET u poređenju sa pacijentima sa MRRC i GIST. Uprkos tome, smatra se da većina tih neželjenih događaja u kliničkim studijama nije povezana sa ispitivanim lečenjem (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 smrtnim ishodom, ispitanika koji su imali konvulzije i radiološke dokaze sindroma reverzibilne posteriorne encefalopatije (RPLS). Konvulzije su primećene kod pacijenata sa ili bez radioloških dokaza o metastazama u mozgu (videti odeljak 4.4).

Kardiološki poremećaji
U kliničkim studijama, smanjenje ejekcione frakcije leve komore (LVEF) od ≥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-alfa imalo je vrednosti LVEF ispod donje granice normalnih vrednosti. Kod dva pacijenta (<1%) koji su primali sunitinib postavljena je dijagnoza kongenstivne srčane insuficijencije (CHF).
Kod pacijenata sa GIST, 'srčana insuficijencija', 'kongenstivna 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) smrtonosne srčane reakcije povezane sa terapijom zabeležene su kod 1% pacijenata u obe terapijske grupe (tj. sunitinib i placebo grupa). U studiji faze 2 kod pacijenata sa MRCC refraktornim na citokine, kod 0,9% pacijenata došlo je do pojave smrtnog ishoda infarkta miokarda kao posledice lečenja, a u studiji faze 3 kod do tada nelečenog (tzv. "*naive*") MRCC, 0,6% pacijenata koji su lečeni INF-alfa i 0% pacijenata koji su primali sunitinib su imali smrtonosne srčane događaje. U pNET studiji faze 3 jedan (1%) pacijent koji je primao sunitinib imao je insuficijenciju srca sa smrtnim ishodom povezanu sa terapijom.

Vaskularni poremećaji
Hipertenzija
Hipertenzija je bila veoma 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 mmHg za sistolni ili 110 mmHg 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-alfa. Teška hipertenzija zabeležena je kod 12% prethodno nelečenih pacijenata koji su primali sunitinib i kod <1% lečenih sa INF-alfa. 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 u toku GIST studije faze 3 imalo je venske tromboembolijske događaje i nijedan pacijent koji je lečen placebom; 5 od 7 pacijenata imalo je trombozu dubokih vena (engl. *deep venous thrombosis*, DVT) 3. stepena, a 2 pacijenta su imala 1. ili 2. stepena. 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 pacijent 2. stepena, a 8 pacijenata 4. stepena. Osam pacijenata je imalo trombozu dubokih vena; 1 pacijent 1. stepena, 2 pacijenta 2. stepena, 4 pacijenta 3. stepena i 1 pacijent 4. stepena. 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, kod 6 pacijenata (2%) koji su lečeni INF-alfa zabeleženi su venski tromboembolijski događaji: 1 pacijent (< 1%) imao je trombozu dubokih vena 3. stepena, a 5 pacijenata (1%) imalo je plućnu emboliju, svi 4. stepena.

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 primala placebo imalo je trombozu dubokih vena, 1 od njih 2. stepena i 1 pacijent 3. stepena.

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

Slučajevi plućne embolije primećeni 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 (tj. 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).

Smrtonosno gastrointestinalno krvarenje prijavljeno 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 odeljak 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Prijavljivani su slučajevi gangrenozne piodermije, 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 smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4).

Slučajevi osteonekroze vilice prijavljeni su kod pacijenata lečenih sunitinibom, a većina njih se 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 (takođe videti odeljak 4.4).

Ispitivanja

Podaci iz pretkliničkih *(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 milisekundi (ms) zabeleženo je kod 0,5% pacijenata, a promene u odnosu na početne vrednosti veće od 60 milisekundi zabeležene su kod 1,1% od 450 pacijenata sa solidnim tumorima; oba ova parametra prepoznata su kao potencijalno značajne promene. U koncentracijama približno 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, životnog doba od 20-87 godina, koji su imali uznapredovalu malignu bolest. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je sunitinib imao dejstvo na QTc interval (definisanog kao srednja promena podešena za placebo >10 milisekundi sa gornjom granicom 90% intervala pouzdanosti [engl. *confidence interval* – CI] >15 milisekundi) 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 milisekundi. 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 intervalima 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. 3. stepena 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 (*Frederica's correction*) u odnosu na početne vrednosti je bila 9 milisekundi (90% CI: 15,1 milisekundi). Pri koncentracijama približno dva puta većim od terapijskih, maksimalna promena QTcF intervala u odnosu na početne vrednosti iznosila je 15,4 mililisekundi (90% CI: 22,4 milisekundi). Moksifloksacin (400 mg) koji je korišćen kao pozitivna kontrola, pokazao je maksimalnu srednju promenu QTcF intervala od 5,6 milisekundi u odnosu na početne vrednosti. Nijedan ispitanik nije iskusio veći uticaj na QTc interval od definisanog 2. stepenom (verzija 3.0 vodiča CTCAE) (videti odeljak 4.4).

Dugoročna bezbednost kod MRCC

Dugoročna bezbednost primene sunitiniba kod pacijenata sa MRCC analizirana je na osnovu podataka iz 9 završenih kliničkih studija sprovedenih na 5739 pacijenata refraktornih na terapiju bevacizumabom i citokinima gde je sunitinib primenjivan kao prva linija terapije, od kojih je 807 (14%) lečeno u periodu ≥ 2 godine do 6 godina. Kod 807 pacijenata koji su primali dugoročnu terapiju sunitinibom, većina neželjenih reakcija povezanih sa terapijom (engl. *treatment-related adverse events*, TRAE) inicijalno se javila tokom prvih 6 meseci – godinu dana, a zatim se njihova učestalost održavala ili smanjivala, sa izuzetkom hipotireoidizma koji se postepeno pojačavao tokom vremena, sa novim slučajevima zabeleženim tokom perioda od 6 godina. Produžena primena sunitiniba nije mogla da se poveže sa novim tipovima TRAE.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil sunitiniba ustanovljen je u studiji povećanja doze faze 1, otvorene studije faze 2 i jednostruke studije faze 1/2, kao i publikacija, kao što je opisano u nastavku.

Ispitivanje povećanja doze faze 1 za oralni oblik sunitiniba sprovedeno je na 35 pacijenata od kojih 30 pedijatrijskih (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. Svi učesnici u ispitivanju su imali neželjene reakcije na lek; većina ovih neželjenih reakcija je bila ozbiljna (stepen toksičnosti ≥3) i uključivala je kardiološku toksičnost. Najčešće neželjene reakcije na lek bile su gastrointestinalna (GI) toksičnost, neutropenija, umor i povećanje koncentracije ALT. Rizik od kardioloških neželjenih reakcija je bio veći kod pedijatrijskih pacijenata koji su prethodno bili izloženi zračenju srca i antraciklinima u poređenju sa pedijatrijskim pacijentima bez prethodne izloženosti. Kod ovih pedijatrijskih

pacijenata bez prethodne izloženosti antraciklinima ili zračenju srca, ustanovljena je maksimalna podnošljiva doza (eng. *maximum tolerated dose* - MTD) (videti odeljak 5.1).

Otvorena studija faze 2 sprovedena je na 29 pacijenata od kojih 27 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 3 do 16 godina) i 2 mlađa odrasla pacijenta (uzrasta 18 i 19 godina) sa rekurentnim/progresivnim/refraktornim gliomom visokog stepena (eng. *high grade glioma* – HGG) ili ependimomom. Ni u jednoj grupi nije bilo neželjenih reakcija 5.stepena. Najčešće (≥10%) neželjene reakcije povezane sa terapijom bile su smanjenje broja neutrofila (6 [20,7%] pacijenata) i intrakranijalno krvarenje (3 [10,3%] pacijenata).

Studija faze 1/2 u jednoj grupi sprovedena je na 6 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta 13 do 16 godina) sa uznapredovalim neresektabilnim GIST. Najčešće neželjene reakcije na lek bile su dijareja, mučnina, smanjenje broja belih krvnih zrnaca, neutropenija i glavobolja, svaka kod 3 (50%) pacijenta, prvenstveno 1. ili 2. stepena ozbiljnosti. Četiri od 6 pacijenata (66,7%) imalo je neželjene događaje povezane sa terapijom 3.-4. stepena (hipofosfatemija, neutropenija i trombocitopenija 3. stepena kod jednog pacijenta, dok je neutropenija 4. stepena prijavljena kod jednog pacijenta). U ovoj studiji nije bilo ozbiljnih neželjenih događaja ili neželjenih reakcija na lek 5.stepena. I u kliničkim studijama i u publikacijama, bezbednosni profil 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema specifičnog antidota za lečenje predoziranja lekom Sunitinib Sandoz i lečenje treba da se sastoji od opštih suportivnih mera. Ako je indikovano, eliminacija neresorbovanog leka može da se postigne 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 multiple receptore tirozin kinaze (RTKs), koji su uključeni u rast tumora, neoangiogenezu i metastatsku progresiju karcinoma. Sunitinib je identifikovan kao inhibitor receptora za faktor rasta poreklom od trombocita (PDGFR alfa i PDGFR beta), receptora za vaskularni endotelni faktor rasta (VEGFR1, VEGFR2 i VGFR3), 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 ima sličnu potenciju kao i sam sunitinib, što je pokazano biohemijskim i ćelijskim testovima.

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*") i kod pacijenata sa MRCC refraktornim na citokine, kao i na pPFS kod pNET.

Gastroinestinalni 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 netolerancije. 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 nedelja (95% CI: 22,0; 46,0)

Randomizovana, placebo kontrolisana, dvostruko-slepa studija faze 3, sprovedena je kod GIST pacijenata koji nisu tolerisali imatinib, ili su imali progresiju bolesti tokom i posle lečenja imatinibom (medijana maksimalne dnevne doze 800 mg). U ovoj studiji, 312 pacijenata podvrgnuto je randomizaciji (2:1) da bi primili 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 [odnos rizika – engl. *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 placebu 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)

	Dvostruko slepa terapija [a]				
	Medijana (95% CI)		**Odnos rizika (*Hazard ratio* – HR)**		**Terapija u grupi koja je nakon placeba**
Krajnji cilj	**Sunitinib**	**Placebo**	**(95% CI)**	**p-**	

				vrednost	primala sunitinib[b]
Primarni					
TTP (nedelje)					
Međuanaliza	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	<0,001	-
Finalna analiza	26,6 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,339 (0,244; 0,472)	<0,001	10,4 (4,3; 22,0)
Sekundarni					
PFS (nedelje)[c]					
Međuanaliza	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	<0,001	-
Finalna analiza	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253: 0,475)	<0,001	-
ORR (%)[d]					
Međuanaliza	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Finalna analiza	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
ORR (%)[e]					
Međuanaliza	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Finalna analiza	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

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

a Rezultati dvostruko slepe terapije su iz ITT populacije i dobijeni su primenom centralnog radiološkog merenja, kako je odgovarajuće.
b Rezultati efikasnosti za 99 ispitanika koji su prešli sa terapije placebom na terapiju sunitinibom nakon završetka slepe faze studije. Tačka prelaska na terapiju sunitinibom je uzeta kao polazna tačka i analize efikasnosti su zasnovane na proceni istraživača.
c Vrednosti PFS korišćene u međuanalizi su ažurirane u skadu sa ponovo izračunatim originalnim podacima.
d Rezultati za ORR su prikazani kao procenat ispitanika sa potvrđenim odgovorom sa 95% intervalom pouzdanosti.
e 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.

Lečenje "naive" metastatskog karcinoma bubrežnih ćelija
Multicentrična, internacionalna, randomizovana studija faze 3 ispitivala je efikasnost i bezbednost sunitiniba u poređenju sa terapijom INF-alfa 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: 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-alfa, koji je primenjivan putem supkutane injekcije 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-alfa. 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-alfa. Međutim, procenat prekida terapije zbog neželjenih događaja iznosio je 20% za sunitinib i 23% za IFN-alfa. Prekidi doziranja javili su se kod 202 pacijenta (54%) koji su primali sunitinib i kod 141 pacijenta (39%) koji su primali IFN-alfa. Doze su smanjene kod 194 pacijenta

(52%) koji su primali sunitinib i kod 98 pacijenata (27%) koji su primali IFN-alfa. 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-alfa. U ovoj studiji, medijana PFS za grupu pacijenata lečenih sunitinibom bila je 47,3 nedelje prema 22,0 nedelje kod pacijenata lečenih INF-alfa; odnos rizika (*hazard ratio*) bio je 0,415 (95% CI: 0,320-0,539, p-vrednost <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-alfa (p<0,001).

Terapija sunitinibom povezana je sa dužim preživljavanjem u poređenju sa IFN-alfa. 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-alfa (95% CI: 77,7; 117,0), gde je odnos rizika 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)

Pregled preživljavanja bez progresije bolesti	**sunitinib (N=375)**	**IFN-alfa (N=375)**
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		
Odnos rizika *(Hazard Ratio*) (sunitinib prema IFN-alfa)	0,5268	
95% CI za odnos rizika	(0,4316; 0,6430)	
p-vrednost[a]	<0,0001	
Pregled ukupnog preživljavanja	**sunitinib (N = 375)**	**IFN-alfa (N = 375)**
Ispitanici za koje nije poznato da 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		
Odnos rizika (*Hazard ratio*) (sunitinib prema IFN-α)	0,8209	
95% CI za odnos rizika	(0,6730; 1,0013)	
p-vrednost[a]	0,0510	

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

[a] Iz dvostranog log-rank testa.

*Metastatski karcinom bubrega refraktoran na citokine (*engl*. Cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma,* MRCC)

Studija faze 2 sa sunitinibom sprovedena je na pacijentima koji nisu reagovali na prethodnu terapiju citokinima interleukinom-2 ili IFN-alfa. 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 (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,* RECIST).

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

Potvrdna, 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
Suportivna, otvorena, multicentrična studija faze 2 procenjivala 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, placebo 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. Dodatno, 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. Dodatno, 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* 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 stopa rizika za PFS iznosila 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 2 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 2 ili više prethodnih sistemskih terapija), *hazard ratio* za PFS iznosila 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 pregledani iz razloga koji nemaju veze sa prekidom ispitivanja tretirani kao PFS događaji. Ova analiza pružila je konzervativnu procenu terapijskog dejstva 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 dejstva.

Da bi se isključila pristrasnost u proceni PFS od strane istraživača, sproveden je slep, nezavisan, centralni pregled snimaka (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR). Taj pregled je podržao procene istraživača, kao što je prikazano u Tabeli 4.

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

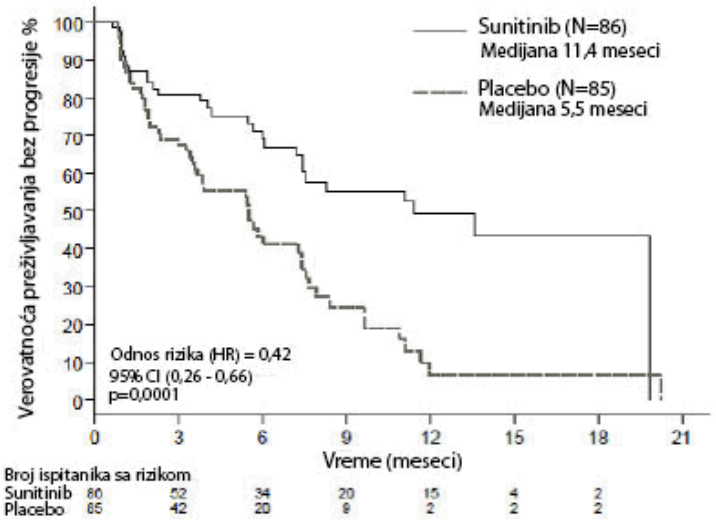
Parametar efikasnosti	**Sunitinib (N=86)**	**Placebo (N=85)**	***Hazard Ratio* (95% CI)**	**p-vrednost**
Preživljavanje bez progresije bolesti [medijana, meseci (95% CI)] na osnovu procene od strane istraživača	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001[a]
Preživljavanje bez progresije bolesti [medijana, meseci (95% CI)] na osnovu izvedene procene odgovora tumora zasnovane na primeni RECIST 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[a]
Preživljavanje bez progresije bolesti [medijana, meseci (95% CI)] na osnovu slepog, nezavisnog, centralnog pregleda procene tumora	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015[a]
Ukupno preživljavanje [nakon 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[a]
Stopa objektivnog odgovora [%, (95% CI)]	9,3 (3,2, 15,4)	0	NA	0,0066[b]

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

a dvostrani nestratifikovani *log-rank* test

b Fišerov test

Slika 1 - Kaplan-Majerova kriva PFS u pNET studiji faze 3



Skraćenice: CI=interval pouzdanosti (eng. *confidence interval*); N=broj pacijenata; PFS=preživljavanje bez progresije bolesti (eng. *progression-free survival*); pNET=neuroendokrini tumori pankreasa (eng. *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. Odnos rizika 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 QLQ-C30) pokazali su da su sveukupni globalni kvalitet života u vezi sa zdravljem i 5 životnih aspekata (fizički, funkcionalni, kognitivni, emotivni i socijalni) održani kod pacijenata koji su primali terapiju sunitinibom u poređenju sa placebom, uz ograničene neželjene simptomatske efekte.

Multinacionalna, multicentrična, otvorena studija faze 4 sa jednom grupom, koja je procenjivala 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 i obuhvatalo je 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^2 /dan 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^2 bez dokaza o koristi. Uočene neželjene reakcije sveukupno su bile slične onima koje su zabeležene kod odraslih (videti odeljak 4.8).

Otvorena studija faze 2 sprovedena je na 29 pacijenata od kojih 27 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 3 do 16 godina) i 2 mlađa odrasla pacijenta (uzrasta 18 i 19 godina) sa gliomom visokog stepena (engl. *high grade glioma*, HGG) ili ependimomom. Studija je zatvorena u vrijeme planirane međuanalize zbog nedovoljne kontrole bolesti. Medijana PFS bila je 2,3 meseca u HGG grupi i 2,7 meseci u grupi sa ependimomom. Medijana ukupnog OS iznosila je 5,1 mesec u HGG grupi i 12,3 meseci u grupi sa ependimomom. Najčešće (≥10%) prijavljene neželjene reakcije povezane sa terapijom kod pacijenata obe grupe bile su smanjenje broja neutrofila (6 pacijenata [20,7%]) i intrakranijalno krvarenje (3 pacijenta [10,3%]) (videti odeljak 4.8).

Dokazi iz studije faze 1/2 za sunitinib primenjen oralno sprovedene kod 6 pedijatrijskih pacijenata sa GIST-om uzrasta 13 do 16 godina koji su primali sunitinib prema režimu 4/2, u dozama u rasponu od 15 mg/m^2/dan do 30 mg/m^2/dan i dostupni objavljeni podaci (20 pedijatrijskih i mlađih odraslih pacijenata sa GIST-om) ukazuju da je lečenje sunitinibom dovelo do stabilizacije bolesti kod 18 od 26 (69,2%) pacijenata, bilo nakon neuspešnog lečenja imatinibom ili nepodnošenja imatiniba (od 21 pacijenta 16 pacijenata je postiglo stabilnu bolest), odnosno de novo/nakon operacije (od 5 pacijenata 2 su postigla stabilnu bolest). U studiji faze 1/2, stabilna bolest i progresija bolesti primećena je kod 3 od 6 pacijenata (1 pacijent je primio neoadjuvantnu terapiju, a 1 adjuvantnu terapiju imatinibom). U istoj studiji 4 od 6 pacijenata (66,7%) imalo je neželjene događaje 3.-4. stepena povezane sa terapijom (hipofosfatemija, neutropenija i trombocitopenija, 3. stepena prjavljene su svaka u po jednog pacijenta, dok je neutropenija 4. stepena prijavljena kod 1 pacijenta). Pored toga, u publikacijama su kod 5 pacijenata zabeležene sledeće neželjene reakcije na lek 3. stepena: umor (2), gastrointestinalne neželjene reakcije na lek (uključujući dijareju) (2), hematološke neželjene reakcije (uključujući anemiju) (2), holecistitis (1), hipertireoza (1) i mukozitis (1).

Populaciona farmakokinetička (PK) i farmakokinetička/farmakodinamička (FK/FD) 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-om ili solidnim tumorima i pedijatrijskih pacijenata sa solidnim tumorima. Na osnovu modeling analize, 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 (engl. *European Medicines Agency*, EMA) odložila je obavezu predaje rezultata ispitivanja referentnog leka koji sadrži sunitinib 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 izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog leka koji sadrži sunitinib kod svih podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji gastroenteropankreasnih neuroendokrinih tumora (izuzev neuroblastoma, neuroganglioblastoma, 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 rasponu 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 ng/mL: to su ciljne koncentracije, predviđene na osnovu pretkliničkih 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. Prividni volumen distribucije (V_d) za sunitinib bio je veliki – 2230 litara, što ukazuje na njegovu distribuciju u tkiva.

Metaboličke interakcije
Preračunate *in vitro* vrednosti Ki 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 enzima.

Biotransformacija
Sunitinib se primarno metaboliše pomoću CYP3A4, izoforme CYP koja 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 je renalno izlučivanje nepromenjenog leka i njegovih metabolita 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 dezetil 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 dejstva na vrednost 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 [Kohort 1, n=4] ili 50 mg [Kohort 2, n=7] dnevno tokom 4 nedelje, praćeno dvonedeljnim prekidom terapije) kada se istovremeno primenjuju procenjivana je 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=7+4), 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 koje su imale očuvanu funkciju jetre. Sunitinib nije ispitivan kod osoba sa teško oštećenom funkcijom jetre (*Child-Pugh* klasa C).

U ispitivanja 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 farmakokinetička analiza ukazuje da se prividni klirens (CL/F) sunitiniba ne menja sa klirensom kreatinina u procenjenom rasponu (42-347 mL/min). Sistemska izloženost nakon pojedinačne doze sunitiniba bila je slična kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega (Clcr <30 mL/min) u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega (CLcr 80 mL/min). Iako se sunitinib i njegov primarni metabolit ne eliminišu hemodijalizom kod pacijenata u terminalnoj fazi bolesti bubrega (ESRD), ukupna sistemska izloženost bila je smanjena za 47% za sunitinib, odnosno 31% za njegov primarni metabolit, u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega.

Telesna masa, performans skor
Populaciona farmakokinetička 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 populacione farmakokinetičke (PK) analize objedinjenih podataka odraslih pacijenata sa GIST i solidnim tumorima i pedijatrijskih pacijenata 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).

Nadalje, na osnovu integrisanih populacionih PK analiza objedinjenih podataka iz 3 pedijatrijska ispitivanja (2 ispitivanja pedijatrijskih pacijenata sa solidnim tumorima i 1 ispitivanje pedijatrijskih pacijenata sa GIST-om; uzrast pedijatrijskih pacijenata: od 6 do 11 godina, odnosno od 12 do 17 godina), početna površina tela (engl. *baseline body surface area*, BSA) bila je značajna kovarijata za prividni klirens sunitiniba i njegovog aktivnog metabolita. Na osnovu ove analize očekuje se da će doza od približno 20 mg/m^2 na dan kod pedijatrijskih pacijenata sa rasponom početne površine tela od 1,10 m^2 do 1,87 m^2 dati vrednosti izloženosti sunitinibu i njegovom aktivnom metabolitu u plazmi (između 75 % i 125 % vrednosti AUC-a) uporedive sa onima kod odraslih sa GIST-om lečenim dozom sunitiniba od 50 mg na dan po režimu 4/2 (vrednost AUC-a 1233 nanograma x h (sat)/mL). U ispitivanjima pedijatrijskih pacijenata početna doza sunitiniba iznosila je 15 mg/m^2 (na osnovu maksimalne podnošljive doze zapažene u ispitivanju faze 1 u kojem se ispitivalo povećanje doze, videti odeljak 5.1) pa je kod pedijatrijskih pacijenata sa GIST-om bila povećana na 22,5 mg/m^2, a zatim na 30 mg/m^2 (bez prekoračenja ukupne doze od 50 mg/dan), na osnovu bezbednosti

primene/podnošljivosti kod pojedinog pacijenta. Nadalje, prema objavljenoj literaturi se izračunata početna doza kod pedijatrijskih pacijenata sa GIST-om kretala u rasponu od 16,6 mg/m^2 do 36 mg/m^2 pa je povećana do doza koje su dosezale najvišu vrednost od 40,4 mg/m^2 (bez prekoračenja ukupne doze od 50 mg/dan).

5.3. Pretklinički 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 rastenja), uterus (atrofija) i jajnici (smanjen razvoj folikula). Sve promene odigrale su se pri klinički relevantnim koncentracijama sunitiniba u plazmi. Dodatni uticaji, opisani u drugim studijama su produženje QTc intervala, smanjenje LVEF, atrofija tubula testisa, povećanje mezengijalnih ćelija u bubrezima, hemoragija u gastrointestinalnom traktu i oralnoj mukozi, kao i hipertrofija ćelija prednjeg režnja hipofize. Za promene uterusa (atrofija endometrijuma) i epifiznoj ploči rasta kostiju (zadebljanje fize ili displazija hrskavice) smatra se da su u vezi, tj. da su posledica farmakološkog dejstva sunitiniba. 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.

Karcinogenost
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 najveće 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 ≥ 25 mg/kg/dnevno nakon jednomesečnog ili šestomesečnog trajanja terapije (što predstavlja ≥ 7,3 puta od vrednosti 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 nadbubrega kod mužjaka pacova koji su primali 3 mg/kg/dan nakon > 1 godine primene (≥7,8 puta od vrednosti AUC kod pacijenata koji su primali preporučenu dnevnu dozu). Karcinom Brunerovih žlezda duodenuma javljao se pri dozama ≥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 vrednosti PIK koji je bio ≥ 0,9; 7,8 i 7,8 puta veći 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 toksičnost i toksičnost na proces razvoja
Nisu opisani uticaji na plodnost mužjaka i ženki u studijama reproduktivne toksičnosti na eksperimentalnim životinjama. Ipak, u studijama toksičnosti sa ponovljenim dozama izvedenim na pacovima i majmunima, bili su zapaženi uticaji na plodnost ženki u obliku folikularne atrezije, degeneracije *corpora lutea*, promena

endometrijuma i smanjenja težine uterusa i jajnika pri nivoima klinički relevantne ekspozicije. Dejstva na plodnost mužjaka kod pacova opisani su kao tubularna atrofija testisa, redukcija spermatozoida u epididimisima, kao i koloidna deplecija u prostati i semenim vezikulama. Ovi uticaji su opisani pri plazmatskoj ekspoziciji leka koja je bila 25 puta veća od sistemske izloženosti kod ljudi.

Kod pacova, embriofetalni mortalitet 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 telesne mase 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 ≥ 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 ≥1 mg/kg/dnevno ali nije uočena reproduktivna toksičnost po majku pri dozama do 3 mg/kg/ dnevno (očekivana izloženost ≥ 2,3 puta od vrednosti AUC 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 ≥ 0,9 puta od vrednosti AUC kod pacijenata koji su primali preporučenu dnevnu dozu – engl. *Recommended daily dose*, RDD).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sastav kapsule
Celuloza, mikrokristalna (E460);
Manitol (E421);
Kroskarmeloza-natrijum;
Povidon (E1201);
Magnezijum-stearat (E470b).

Sunitinib Sandoz 12,5 mg kapsula, tvrda
Omotač kapsule:
Gvožđe-oksid, crveni (E172);
Titan-dioksid (E171);
Želatin.

Sastav belog mastila za štampu na kapsuli:
Šelak;
Titan-dioksid (E171);
Propilenglikol (E1520).

Sunitinib Sandoz 25 mg kapsula, tvrda
Omotač kapsule:
Gvožđe-oksid, crni (E172);
Gvožđe-oksid, crveni (E172);
Gvožđe-oksid, žuti (E172);
Titan-dioksid (E171);
Želatin.

Sastav belog mastila za štampu na kapsuli:
Šelak;
Titan-dioksid (E171);
Propilenglikol (E1520).

Sunitinib Sandoz 50 mg kapsula, tvrda
Omotač kapsule:
Gvožđe-oksid, crni (E172);
Gvožđe-oksid, crveni (E172);
Gvožđe-oksid, žuti (E172);
Titan-dioksid (E171);
Želatin.

Sastav belog mastila za štampu na kapsuli:
Šelak;
Titan-dioksid (E171);
Propilenglikol (E1520).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

12,5 mg i 25 mg:
Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Alu/PVC-Aluminijumski blister) koji sadrži 7 kapsula, tvrdih.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera sa po 7 kapsula, tvrdih (ukupno 28 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

50 mg:
Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Alu/PVC-Aluminijumski blister) koji sadrži 4 kapsule, tvrde.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 7 blistera sa po 4 kapsule, tvrde (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

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Sunitinib Sandoz, kapsule, tvrde 28 x (12,5 mg): 003412222 2025
Sunitinib Sandoz, kapsule, tvrde 28 x (25 mg): 003412248 2025
Sunitinib Sandoz, kapsule, tvrde 28 x (50 mg): 003412420 2025

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

Datum prve dozvole: 11.01.2021.
Datum obnove dozvole: 10.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.