

Klertis 12,5 mg capsule**Klertis 25 mg capsule****Klertis 50 mg capsule****sunitinib****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Klertis 12,5 mg capsule

Klertis 25 mg capsule

Klertis 50 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Klertis 12,5 mg capsule

Fiecare capsulă conține sunitinib ciclamat echivalent cu sunitinib 12,5 mg.

Klertis 25 mg capsule

Fiecare capsulă conține sunitinib ciclamat echivalent cu sunitinib 25 mg.

Klertis 50 mg capsule

Fiecare capsulă conține sunitinib ciclamat echivalent cu sunitinib 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Klertis 12,5 mg capsule:

Capsule tip Coni snap, cu capac opac de culoare portocalie și corp opac de culoare galbenă, de mărime 3, umplute cu granule de culoare portocalie. Lungimea capsulei este de aproximativ 15,9 mm.

Klertis 25 mg capsule:

Capsule tip Coni snap, cu capac opac de culoare portocalie și corp opac de culoare verde, de mărime 2, umplute cu granule de culoare portocalie. Lungimea capsulei este de aproximativ 18 mm.

Klertis 50 mg capsule:

Capsule tip Coni snap, cu capac și corp opace de culoare portocalie, de mărime 0, umplute cu granule de culoare portocalie. Lungimea capsulei este de aproximativ 21,7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tumoră stromală gastro-intestinală (GIST)

Klertis este indicat în tratamentul tumorii stromale gastro-intestinale maligne nerezecabile și/sau metastatice (GIST) la adulți, după eșecul terapiei cu imatinib din cauza rezistenței sau intoleranței.

Carcinomul renal metastatic (MRCC)

Klertis este indicat pentru tratamentul carcinomului renal avansat/metastatic (MRCC) la adulți.

Tumori neuroendocrine pancreatice (pNET)

Klertis este indicat pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice (pNET) bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Klertis trebuie inițiat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

În cazul GIST și MRCC, doza recomandată de Klertis este de 50 mg administrată pe cale orală o dată pe zi, timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (Schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni.

În cazul pNET, doza recomandată de Klertis este de 37,5 mg administrată pe cale orală o dată pe zi, zilnic, fără a fi urmată de o perioadă liberă.

Ajustarea dozei

Siguranța și tolerabilitatea

În cazul GIST și MRCC, dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcție de siguranța și toleranța individuală. Doza zilnică nu trebuie să depășească 75 mg și nu trebuie redusă sub 25 mg.

În cazul pNET, dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcție de siguranța și toleranța individuală. Doza maximă administrată în studiul pNET de fază 3 a fost de 50 mg pe zi.

Înteruperea dozelor poate fi necesară în funcție de siguranța și toleranța individuală.

Inhibitorii/Inductorii CYP3A4

Trebuie evitată administrarea concomitentă de sunitinib și inductoare potente ale CYP3A4, precum rifampicina (vezi pct. 4.4 și 4.5). Dacă nu este posibil, ar putea fi necesară creșterea dozei de sunitinib cu câte 12,5 mg (până la 87,5 mg zilnic în cazul GIST și MRCC sau până la 62,5 mg zilnic în cazul pNET) cu monitorizarea atentă a toleranței.

Trebuie evitată administrarea concomitentă de sunitinib și inhibitoare potente ale CYP3A4, precum ketoconazolul (vezi pct. 4.4 și 4.5). Dacă nu este posibil, ar putea fi necesară scăderea dozei de sunitinib la minim 37,5 mg zilnic în cazul GIST și MRCC sau 25 mg zilnic în cazul pNET, cu monitorizarea atentă a toleranței.

Trebuie avută în vedere alegerea unui alt medicament administrat concomitent, cu potențial minim sau fără potențial de inducție sau inhibiție a CYP3A4.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Klertis la pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani nu a fost stabilită.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Vârstnici

Aproximativ o treime dintre pacienții din studiile clinice care au primit sunitinib au fost în vârstă de 65 de ani sau peste. Nu s-au observat diferențe semnificative între pacienții vârstnici și cei tineri în privința siguranței și a eficacității.

Insuficiență hepatică

Nu este recomandată ajustarea dozei de inițiere în cazul administrării sunitinibului la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasele Child-Pugh A și B). Sunitinibul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) și prin urmare nu este recomandată utilizarea sa la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în cazul administrării de sunitinib la pacienții cu insuficiență renală (ușoară până la severă) sau cu afecțiune renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă. Ajustările ulterioare ale dozelor trebuie realizate pe baza siguranței și tolerabilității individuale (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrează pe cale orală.

Poate fi administrat cu sau fără alimente.

Nu se administrează o doză suplimentară dacă pacientul uită să ia o doză. În ziua următoare, pacientul trebuie să ia doza prescrisă în mod obișnuit.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea concomitentă a unor inductori potenți ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece poate scădea concentrațiile plasmatiche de sunitinib (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Administrarea concomitentă a unor inhibitori potenți ai CYP3A4 trebuie evitată, deoarece poate crește concentrațiile plasmatiche de sunitinib (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Pacienții trebuie informați că în cursul tratamentului cu sunitinib este posibilă depigmentarea părului sau a tegumentelor. Alte reacții dermatologice posibile pot include uscăciune, îngroșare sau fisurare a pielii, vezicule sau erupții cutanate tranzitorii pe palme și tălpi.

Reacțiile de mai sus nu au fost cumulative, acestea au fost în mod tipic, reversibile și de obicei nu au necesitat întreruperea tratamentului. Au fost raportate cazuri de pyoderma gangrenosum, în general

reversibile după întreruperea sunitinibului. S-au raportat reacții cutanate severe, incluzând cazuri de eritem polimorf (EP), cazuri sugestive pentru sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (NET), dintre care unele au fost letale. Dacă sunt prezente semnele sau simptomele de SJS, NET sau EP (de exemplu erupție cutanată progresivă, însoțită adesea de vezicule sau leziuni la nivelul mucoaselor), tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt. Dacă diagnosticul de SJS sau NET se confirmă, tratamentul nu trebuie reînceput. În unele cazuri de EP suspectat, pacienții au tolerat reintroducerea tratamentului cu sunitinib, la o doză mai mică, după încetarea reacției; unii dintre acești pacienți au utilizat, de asemenea, tratament concomitent cu corticosteroizi sau antihistaminice (vezi pct. 4.8).

Hemoragii și hemoragii tumorale

Evenimentele hemoragice, unele dintre ele letale, raportate în studiile clinice cu sunitinib și în timpul supravegherii după punerea pe piață, au inclus hemoragii gastro-intestinale, respiratorii, de tract urinar și cerebrale (vezi pct. 4.8).

Evaluarea de rutină a evenimentelor hemoragice trebuie să includă hemoleucogramă completă și examenul fizic.

Cea mai frecventă reacție adversă hemoragică a fost epistaxisul, fiind raportată la aproximativ jumătate dintre pacienții cu tumori solide care au prezentat evenimente hemoragice. Unele dintre aceste cazuri de epistaxis au fost severe, dar foarte rar au fost letale. Au fost raportate hemoragii tumorale, asociate uneori cu necroză tumorală; unele dintre aceste evenimente hemoragice au fost letale.

Hemoragiile tumorale pot debuta brusc, iar în cazul tumorilor pulmonare, se pot prezenta ca hemoptizii severe, care pun viața în pericol sau ca hemoragii pulmonare. Cazuri de hemoragie pulmonară, unele dintre ele letale, au fost observate în cadrul studiilor clinice și au fost raportate în cadrul experienței după punerea pe piață la pacienți cu MRCC, GIST și cancer pulmonar tratați cu sunitinib. Kletis nu este aprobat pentru utilizarea la pacienții cu neoplasm pulmonar.

Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu anticoagulante (de exemplu warfarina, acenocumarol) trebuie evaluați periodic prin hemoleucogramă completă (trombocite), factori ai coagulării (TP/INR) și examen fizic.

Tulburări gastro-intestinale

Cele mai frecvente reacții adverse gastro-intestinale raportate au fost diaree, greață/vărsături, dureri abdominale, dispepsie și stomatită/dureri la nivelul cavității bucale; de asemenea, au fost raportate cazuri de esofagită (vezi pct 4.8).

Tratamentul simptomatic al reacțiilor adverse gastro-intestinale care necesită tratament poate include medicamente cu proprietăți antiemetice, antidiareice sau antiacide.

La pacienții cu tumori maligne intraabdominale tratați cu sunitinib au fost raportate complicații gastro-intestinale grave, uneori letale, inclusiv perforație gastro-intestinală.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a fost raportată în asociere cu sunitinib, incluzând hipertensiunea arterială severă (sistolice > 200 mmHg sau diastolică > 110 mmHg). Pacienții trebuie evaluați pentru hipertensiune arterială și aceasta va fi controlată adecvat. Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienții cu hipertensiune arterială severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obține un control adecvat al hipertensiunii arteriale (vezi pct. 4.8).

Tulburări hematologice

Scăderi absolute ale numărului de neutrofile și scăderi ale numărului de trombocite s-au raportat în asociere cu sunitinib (vezi pct. 4.8). Evenimentele de mai sus nu au fost cumulative, acestea au fost, în mod tipic reversibile și de obicei nu au condus la întreruperea tratamentului. Niciunul dintre aceste evenimente din studiile de Fază 3 nu a fost letal dar, în timpul supravegherii după punerea pe piață au fost raportate rare evenimente hematologice letale, inclusiv hemoragie asociată cu trombocitopenie și infecții neutropenice.

S-a observat că anemia apare atât timpuriu cât și tardiv în timpul tratamentului cu sunitinib.

La începutul fiecărui ciclu terapeutic trebuie efectuată hemoleucograma completă la pacienții cărora li se administrează tratament cu sunitinib (vezi pct. 4.8).

Tulburări cardiace

Evenimentele cardiovasculare, inclusiv insuficiență cardiacă, cardiomiopatie, scădere a fracției de ejeție a ventriculului stâng sub limita inferioară a normalului, miocardită, ischemie miocardică și infarct miocardic, unele dintre ele letale, au fost raportate la pacienții tratați cu sunitinib. Aceste date sugerează faptul că sunitinib crește riscul de cardiomiopatie. În afara efectului specific medicamentului, niciun factor specific suplimentar de risc pentru cardiomiopatia indusă de sunitinib nu a fost identificat la pacienții tratați. Utilizarea sunitinib se va face cu prudență la pacienții cu risc de apariție a acestor evenimente sau care au aceste evenimente în antecedente (vezi pct. 4.8).

Pacienții care au prezentat evenimente cardiace în ultimele 12 luni anterior administrării sunitinibului, precum infarct miocardic (inclusiv angină pectorală severă/instabilă), bypass cu grefă pe artere coronariene/periferice, insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică, accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor sau embolie pulmonară au fost excluși din toate studiile clinice cu sunitinib. Nu se cunoaște dacă pacienții cu aceste afecțiuni concomitente pot prezenta risc crescut de apariție a disfuncției ventriculare stângi legate de sunitinib.

Medicii sunt sfătuiți să pună în balanță acest risc cu beneficiile potențiale ale sunitinibului. La administrarea sunitinib la pacienți trebuie monitorizate atent semnele și simptomele clinice de ICC, în special pacienții cu factori de risc cardiac și/sau antecedente de boală arterială coronariană. Trebuie avute în vedere evaluări periodice ale FEVS, inclusiv la momentul inițial, la pacienții cărora li se administrează sunitinib. La pacienții fără factori de risc cardiovascular se recomandă o evaluare a fracției de ejeției la momentul inițial.

Se recomandă întreruperea tratamentului cu sunitinib la apariția manifestărilor clinice de ICC.

Administrarea de sunitinib trebuie întreruptă și/sau doza redusă la pacienții fără dovezi clinice de ICC dar cu o fracție de ejeție <50% și > 20% sub valoarea de la inițierea tratamentului.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor au fost observate la pacienții expuși la sunitinib.

Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut al apariției aritmiilor ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor.

Sunitinibul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu antecedente cunoscute de interval QT prelungit, pacienții cărora li se administrează antiaritmice sau medicamente care pot prelungi intervalul QT sau la cei cu boală cardiacă preexistentă relevantă, bradicardie sau dezechilibre electrolitice. Administrarea concomitentă de sunitinib cu inhibitori potenți de CYP3A4 ar trebui limitată din cauza posibilității creșterii concentrațiilor plasmatice de sunitinib (vezi pct. 4.2, 4.5 și 4.8).

Evenimente tromboembolice venoase (TEV)

Evenimentele tromboembolice venoase legate de tratament incluzând tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară au fost raportate la pacienți care au primit sunitinib (vezi pct. 4.8). Au fost observate cazuri letale de embolie pulmonară în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Evenimente tromboembolice arteriale (TEA)

Au fost raportate cazuri de evenimente tromboembolice arteriale, uneori letale, la pacienți tratați cu sunitinib. Cele mai frecvente evenimente au inclus accidente cerebrovasculare, atac ischemic tranzitor și infarct cerebral. Factorii de risc asociați cu TEA, pe lângă boala malignă preexistentă și vârsta ≥ 65 ani, au inclus hipertensiune arterială, diabet zaharat și boală tromboembolică anterioară.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii factorului de creștere endotelial vascular (FCEV) la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea tratamentului cu Klertis, acest risc trebuie avut atent în vedere la pacienții cu factori de risc cum sunt hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Microangiopatie trombotică (MAT)

Diagnosticul de MAT, inclusiv purpură trombotică trombocitopenică (PTT) și sindrom hemoliticuremic (SHU), care au determinat uneori insuficiență renală sau deces, trebuie evaluat în cazul apariției anemiei hemolitice, trombocitopeniei, fatigabilității, manifestării neurologice fluctuante, insuficienței renale și febrei. Tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă MAT, iar tratamentul prompt este necesar. S-a observat reversibilitatea efectelor MAT după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Disfuncție tiroidiană

Se recomandă în prealabil investigații de laborator ale funcției tiroidiene la toți pacienții. Pacienții cu hipotiroidism sau hipertiroidism preexistent trebuie tratați conform practicii medicale standard înainte de începerea tratamentului cu sunitinib. În timpul tratamentului cu sunitinib se recomandă monitorizarea de rutină a funcției tiroidiene la interval de 3 luni. În plus, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru apariția semnelor și simptomelor de disfuncție tiroidiană în timpul tratamentului iar pacienții la care apar semne și/sau simptome sugestive de disfuncție tiroidiană trebuie evaluați prin teste de laborator pentru funcția tiroidiană, după cum este indicat clinic. Pacienții la care apare disfuncție tiroidiană trebuie tratați conform practicii medicale standard.

S-a observat că hipotiroidismul apare atât timpuriu cât și tardiv în timpul tratamentului cu sunitinib (vezi pct. 4.8).

Pancreatită

Creșteri ale activității plasmatice a lipazei și amilazei s-au observat la pacienții cu diferite tumori solide cărora li s-a administrat sunitinib. Creșterile activității lipazei au fost tranzitorii și, în general, nu au fost însoțite de semne și simptome de pancreatită la pacienții cu diferite tumori solide (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate cazuri de evenimente pancreatice grave, unele cu evoluție letală. Dacă sunt prezente simptome de pancreatită, tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt la acești pacienți și va fi asigurat tratament de susținere.

Hepatotoxicitate

S-a raportat hepatotoxicitate la pacienții tratați cu sunitinib. Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică, unele cu evoluție letală, la mai puțin de 1% dintre pacienții cu tumori solide tratați cu sunitinib. Se monitorizează testele funcționale hepatice (alanin transaminază [ALT], aspartat transaminază [AST], valorile concentrației de bilirubină) înaintea inițierii tratamentului, în timpul fiecărui ciclu de tratament și

când este indicat clinic. Dacă sunt prezente semne sau simptome de insuficiență hepatică, tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt și trebuie asigurată terapie de susținere corespunzătoare (vezi pct. 4.8).

Funcția renală

Au fost raportate cazuri de afectare renală, insuficiență renală și/sau insuficiență renală acută, în unele cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.8).

Factorii de risc asociați cu afectare/insuficiență renală la pacienți tratați cu sunitinib au inclus, pe lângă RCC existent, vârsta înaintată, diabet zaharat, disfuncție renală preexistentă, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, sepsis, deshidratare/hipovolemie și rabdomioliză.

Siguranța continuării tratamentului cu sunitinib la pacienții cu proteinurie moderată până la severă nu a fost evaluată sistematic.

Au fost raportate cazuri de proteinurie și cazuri rare de sindrom nefrotic. Se recomandă efectuarea unei analize urinare la inițierea tratamentului, iar pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea apariției sau agravării proteinuriei. Tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt la pacienții cu sindrom nefrotic.

Fistule

Dacă apare formarea unei fistule, tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt. Sunt disponibile informații limitate cu privire la continuarea utilizării de sunitinib la pacienții cu fistule (vezi pct. 4.8).

Întârzierea vindecării rănilor

Au fost raportate cazuri de întârziere a vindecării rănilor în timpul tratamentului cu sunitinib. Nu au fost efectuate studii clinice specifice referitoare la efectul sunitinibului asupra vindecării rănilor. Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauție la pacienții care vor fi supuși unor intervenții chirurgicale majore. Experiența clinică este limitată în ceea ce privește momentul potrivit de reluare a terapiei după o intervenție chirurgicală majoră. Prin urmare, decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenție chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operație.

Osteonecroza maxilarului (ONM)

La pacienții tratați cu sunitinib au fost raportate cazuri de ONM. Majoritatea cazurilor au fost raportate la pacienții care fost tratați anterior sau concomitent cu bifosfonați administrați pe cale intravenoasă, pentru care ONM este un risc identificat. În consecință, este necesară o atenție deosebită atunci când sunitinibul și bifosfonații administrați pe cale intravenoasă sunt administrați fie simultan, fie secvențial.

Intervențiile stomatologice invazive sunt un alt factor de risc indentificat. Înaintea începerii tratamentului cu sunitinib, trebuie luate în considerare examinarea stomatologică și profilaxia stomatologică adecvată. La pacienții care au fost tratați anterior sau care sunt tratați în prezent cu bifosfonați administrați pe cale intravenoasă, intervențiile stomatologice invazive trebuie evitate, dacă este posibil (vezi pct. 4.8).

Hipersensibilitate/angioedem

Dacă apare angioedemul determinat de hipersensibilitate, tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt și se instituie tratamentul medical standard (vezi pct. 4.8).

Convulsii

În studiile clinice cu sunitinib și în supravegherea după punerea pe piață s-au raportat convulsii. Pacienții având convulsii și semne/simptome sugestive pentru sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR), precum hipertensiune arterială, cefalee, scădere a atenției, deteriorare a funcției cognitive și pierdere a vederii, inclusiv orbire corticală, trebuie menținuți sub tratament medical, inclusiv

pentru controlul hipertensiunii arteriale. Se recomandă întreruperea temporară a administrării de sunitinib; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcție de decizia medicului curant (vezi pct. 4.8).

Sindrom de liză tumorală (SLT)

Cazuri de SLT, unele dintre ele letale, au fost observate rar în cadrul studiilor clinice și au fost raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață la pacienții tratați cu sunitinib. Factorii de risc pentru SLT includ încărcare tumorală mare, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și urină acidă. Se recomandă monitorizarea atentă a acestor pacienți și instituirea tratamentului atunci când este indicat din punct de vedere clinic și hidratarea profilactică trebuie, de asemenea, luată în considerare.

Infecții

Au fost raportate infecții grave, însoțite sau nu de neutropenie, unele dintre ele letale. Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de fasceită necrozantă, inclusiv de perineu, uneori letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt la pacienții la care apare fasceita necrozantă și trebuie inițiat imediat tratamentul adecvat.

Hipoglicemie

În timpul tratamentului cu sunitinib a fost raportată scăderea glicemiei, în anumite cazuri simptomatică clinic și necesitând spitalizare din cauza pierderii conștienței. Tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt temporar în cazul apariției hipoglicemiei simptomatice. Valoarea glicemiei la pacienții diabetici trebuie monitorizată în mod regulat, pentru a evalua dacă este necesară ajustarea dozei de medicamente antidiabetice, în scopul reducerii la minim a riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.8).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic ”nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice de sunitinib

Efectul inhibitorilor CYP3A4

La voluntarii sănătoși administrarea concomitentă a unei singure doze de sunitinib cu ketoconazol - un inhibitor potent al CYP3A4, a determinat creșteri ale valorilor concentrației maxime (C_{max}) și respectiv, a ariei de sub curbă ($ASC_{0-\infty}$) ale combinației [sunitinib + metabolit primar] de 49% și, respectiv, 51%.

Administrarea sunitinibului concomitent cu inhibitori potenți ai enzimelor CYP3A4 (de exemplu, ritonavir, itraconazol, eritromicină, claritromicină, suc de grapefruit) poate determina creșterea concentrației de sunitinib.

De aceea trebuie evitată asocierea unor astfel de inhibitori CYP3A4, sau se va alege un medicament fără sau cu potențial minim de inhibiție a CYP3A4.

Dacă nu este posibil, ar putea fi necesară scăderea dozei de sunitinib la minim 37,5 mg zilnic în cazul GIST și MRCC sau 25 mg zilnic în cazul pNET, cu monitorizarea atentă a toleranței (vezi pct. 4.2).

Efectul inhibitorilor proteinei de rezistență în cazul neoplasmului mamar (BCRP)

Sunt disponibile date clinice limitate privind interacțiunea dintre sunitinib și inhibitorii BCRP și nu poate fi exclusă posibilitatea unei interacțiuni între sunitinib și alți inhibitori BCRP (vezi pct. 5.2).

Medicamente care pot reduce concentrațiile plasmaticice ale sunitinibului

Efectul inductorilor CYP3A4

La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă a unei singure doze de sunitinib cu rifampicina - un inductor potent al CYP3A4, a determinat scăderi ale valorilor C_{max} și respectiv, a $ASC_{0-\infty}$ ale combinației [sunitinib + metabolit primar] de 23% și, respectiv, 46%.

Administrarea concomitentă a sunitinibului cu inductori potenți ai CYP3A4 (de exemplu dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital sau preparate din plante care conțin *Hypericum perforatum*/sunătoare) poate duce la scăderea concentrațiilor de sunitinib. De aceea trebuie evitată asocierea unor astfel de inductori ai CYP3A4, sau se va alege un medicament fără sau cu potențial minim de inducție a CYP3A4. Dacă nu este posibil, ar putea fi necesară creșterea dozei de sunitinib cu câte 12,5 mg (până la 87,5 mg zilnic în cazul GIST și MRCC sau 62,5 mg zilnic în cazul pNET) cu monitorizarea atentă a toleranței (vezi pct. 4.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Femeile de vârstă fertilă trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficiente și să evite o sarcină pe parcursul tratamentului cu sunitinib.

Sarcina

Nu s-au efectuat studii cu sunitinib la femei gravide. Studiile la animal au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere inclusiv malformații fetale (vezi pct. 5.3). Sunitinibul nu trebuie utilizat în sarcină sau la femei care nu folosesc măsuri contraceptive eficiente, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale justifică riscul potențial asupra fătului. Dacă sunitinibul este administrat în sarcină sau dacă pacienta devine gravidă în cursul tratamentului cu sunitinib, aceasta trebuie informată asupra riscului potențial asupra fătului.

Alăptarea

Sunitinibul și/sau metaboliții săi sunt excretați în lapte, la șobolan. Nu se cunoaște dacă sunitinibul sau principalul său metabolit activ este excretat în laptele uman. Deoarece substanțele active sunt de obicei excretate în laptele uman și din cauza probabilității unor reacții adverse grave la sugarii alăptați, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu sunitinib.

Fertilitatea

Din date non-clinice, reiese că este posibil ca fertilitatea masculină și feminină să fie afectată prin tratamentul cu sunitinib (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Klertis are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că pot prezenta amețeli în cursul tratamentului cu sunitinib.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai grave asociate tratamentului cu sunitinib, unele letale, sunt insuficiență renală, insuficiență cardiacă, embolie pulmonară, perforație gastro-intestinală și hemoragii (de exemplu a tractului respirator, gastro-intestinală, hemoragie tumorală, a tractului urinar și hemoragii cerebrale). Cele mai frecvente reacții adverse, indiferent de gradul de severitate (observate la pacienții din studiile registraționale MRCC, GIST și pNET) au inclus scădere a apetitului, tulburări ale gustului, hipertensiune arterială, fatigabilitate, tulburări gastro-intestinale (de exemplu diaree, greață, stomatită, dispepsie și vărsături), depigmentare a pielii și sindrom de eritrodizestezie palmo-plantară. Aceste simptome se pot diminua pe parcursul tratamentului. Hipotiroidismul se poate dezvolta pe durata tratamentului. Tulburările hematologice (de exemplu neutropenie, trombocitopenie și anemie) se numără printre cele mai frecvente reacții adverse la medicament.

Evenimente letale, altele decât cele enumerate la pct 4.4 mai sus sau la pct. 4.8 mai jos și care au fost considerate ca fiind posibil legate de administrarea sunitinibului, au inclus insuficiență multi-sistemică de organ, coagulare intravasculară diseminată, hemoragie peritoneală, insuficiență suprarenaliană, pneumotorax, șocul și moarte subită.

Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse care s-au raportat la pacienții cu GIST, MRCC și pNET din datele cumulate de la 7115 pacienți sunt enumerate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, organe și sisteme, frecvență și grad de severitate (NCI-CTCAE). De asemenea, sunt incluse reacțiile adverse identificate în studiile clinice după punerea pe piață. În cadrul fiecărui grup de frecvență, efectele adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvența apariției este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 - Reacții adverse raportate în studiile clinice

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Infecții virale ^a Infecții respiratorii ^{b,*} Abces ^{c,*} Infecții fungice ^d Infecții ale tractului urinar Infecții cutanate ^e Sepsis ^{f,*}	Fasceită necrozantă* Infecții bacteriene ^g		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Trombocitopenie Anemie Leucopenie	Limfopenie	Pancitopenie	Microangiopatie trombotică ^{h,*}	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Angioedem	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări endocrine	Hipotiroidism		Hipertiroidism	Tiroidită	
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului ⁱ	Deshidratare Hipoglicemie		Sindrom de liză tumorală*	
Tulburări psihice	Insomnie	Depresie			
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Cefalee Tulburări ale gustului ^j	Neuropatie periferică Parestezii Hipoestezie Hiperestezie	Hemoragie cerebrală* Accident cerebrovascular* Accident ischemic tranzitoriu	Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă*	
Tulburări oculare		Edem periorbital Edemul pleoapei Hipersecreție lacrimală			
Tulburări cardiace		Ischemie miocardică ^{k,*} Frație de ejecție scăzută ^l	Insuficiență cardiacă congestivă Infarct miocardic ^{m,*} Insuficiență cardiacă* Cardiomiopatie* Revărsat pericardic Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă	Insuficiență ventriculară stângă* Torsada vârfurilor	
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Tromboză venoasă profundă Bufeuri Hiperemie facială	Hemoragie tumorală*		Anevrisme și disecții arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee Epistaxis Tuse	Embolie pulmonară* Revărsat pleural* Hemoptizie Dispnee de efort Durere orofaringiană ⁿ Congestie nazală Uscăciune a mucoasei nazale	Hemoragie pulmonară* Insuficiență respiratorie*		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită ^o Durere abdominală ^p Vărsături Diaree Dispepsie Greață Constipație	Boală de reflux gastro-esofagian Disfagie Hemoragie gastro-intestinală* Esofagită* Distensie abdominală Disconfort abdominal Hemoragie rectală Sângerări gingivale Ulcerații ale cavității bucale Proctalgii Cheilită Hemoroizi Glosodinie Dureri la nivelul cavității bucale Xerostomie Flatulență Disconfort la nivelul cavității bucale Eructație	Perforație gastro-intestinală ^{q,*} Pancreatită Fistulă anală Colită ^r		
Tulburări hepatobiliare			Insuficiență hepatică* Colecistită ^{s,*} Funcționare anormală a ficatului	Hepatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Decolorări tegumentare ^t Eritrodizestezie palmo-plantară Erupție cutanată tranzitorie ^u Modificări de culoare ale părului Piele uscată	Exfoliere cutanată Reacții cutanate ^v Eczemă Vezicule Eritem Alopecie Acnee Pruirit Hiperpigmentare cutanată Leziuni cutanate Hipercheratoză Dermatită Afecțiuni ale unghiilor ^w		Eritem polimorf* Sindrom Stevens-Johnson* Pyoderma gangrenosum Necroliză epidermică toxică*	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculoschel etice și ale țesutului conjunctiv	Dureri la nivelul extremităților/ membrelor Artralгии Dorsalgii	Dureri musculoschel etice Spasme musculare Mialгии Slăbiciune musculară	Osteonecroză a maxilarului Fistule*	Rabdomioliză* Miopatie	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Insuficiență renală* Insuficiență renală acută* Cromaturie Proteinurie	Hemoragie a tractului urinar	Sindrom nefrotic	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Inflamații ale mucoaselor Fatigabilitate ^x Edem ^y Pirexie	Durere toracică Dureri Simptome asemănătoare gripei Frisoane	Întârziere a vindecării rănilor		
Investigații diagnostice		Scădere a greutateii Scădere a numărului de celule sanguine albe Creștere a lipazei Scădere a numărului de trombocite Scădere a hemoglobinei Creștere a amilazei ^z Creștere a aspartatamino-transferazei Creștere a alaninaminotransferazei Creștere a creatininei sanguine Creștere a presiunii sanguine Creștere a acidului uric sanguin	Creștere a creatininfosfokinazei sanguine Creștere a hormonului de stimulare tiroidiană sanguin		

* Inclusiv deces.

Următorii termeni au fost combinați:

^a Rinofaringită și herpes oral.

^b Bronșită, infecții ale tractului respirator inferior, pneumonie și infecții ale tractului respirator.

^c Abces, abces al membrelor, abces anal, abces gingival, abces hepatic, abces pancreatic, abces perineal, abces perirectal, abces rectal, abces subcutanat și abces dentar.

- ^d Candidoză esofagiană și candidoză bucală.
- ^e Celulită și infecții tegumentare.
- ^f Sepsis și șoc septic.
- ^g Abces abdominal, sepsis abdominal, diverticulită și osteomieliță.
- ^h Microangiopatie trombotică, purpură trombocitopenică trombotică și sindrom hemolitic-uremic
- ⁱ Scădere a apetitului și anorexie.
- ^j Disgeuzie, ageuzie și tulburări ale gustului.
- ^k Sindrom coronarian acut, angină pectorală, angină instabilă, ocluzie arterială coronariană și ischemie miocardică.
- ^l Frație de ejecție scăzută/anormală.
- ^m Infarct miocardic acut, infarct miocardic și infarct miocardic silențios.
- ⁿ Dureri orofaringiene și faringolaringiene.
- ^o Stomatită și stomatită aftoasă.
- ^p Dureri abdominale, dureri în etajul abdominal inferior și dureri în etajul abdominal superior.
- ^q Perforație gastro-intestinală și perforație intestinală.
- ^r Colită și colită ischemică.
- ^s Colecistită și colecistită nelitiazică.
- ^t Colorarea în galben a tegumentelor, decolorări ale tegumentelor și tulburări de pigmentare.
- ^u Dermatită psoriaziformă, erupție cutanată tranzitorie exfoliativă, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie foliculară, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie papulară și erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă.
- ^v Reacție cutanată și afecțiuni ale tegumentelor.
- ^w Afecțiuni și decolorare a unghiilor.
- ^x Fatigabilitate și astenie.
- ^y Edem al feței, edem și edem periferic.
- ^z Amilază și amilază crescută.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții și infestări

Au fost raportate cazuri de infecții grave (cu sau fără neutropenie), inclusiv cazuri cu evoluție letală. Au fost raportate cazuri de fasină necrozantă, inclusiv de perineu, unele dintre ele letale (vezi și pct. 4.4).

Tulburări hematologice și limfatice

Scăderi absolute ale numărului de neutrofile cu Grad de severitate 3 și 4 s-au raportat la 10% și, respectiv, 1,7% dintre pacienții aflați în studiul GIST de Fază 3, la 16% și, respectiv, la 1,6% dintre pacienții aflați în studiul MRCC de Fază 3, la 13% și, respectiv, la 2,4% dintre pacienții aflați în studiul pNET de Fază 3. Scăderi ale numărului de trombocite cu Grad de severitate 3 și 4 s-au raportat la 3,7% și, respectiv, la 0,4% dintre pacienții aflați în studiul GIST de Fază 3, la 8,2% și, respectiv, la 1,1% dintre pacienții aflați în studiul MRCC de Fază 3 și la 3,7% și, respectiv, la 1,2% dintre pacienții aflați în studiul pNET de Fază 3 (vezi pct. 4.4).

Evenimentele hemoragice au fost raportate la 18% dintre pacienții cărora li s-a administrat sunitinib în studiul GIST de Fază 3 comparativ cu 17% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. 39% dintre pacienții cu MRCC, naivi la tratament, cărora li s-a administrat sunitinib au prezentat evenimente hemoragice, comparativ cu 11% dintre pacienții cărora li s-a administrat interferon- α (IFN-alfa). Șaptesprezece (4,5%) pacienți cărora li s-a administrat sunitinib față de 5 (1,7%) pacienți cărora li s-a administrat IFN-alfa au prezentat evenimente hemoragice de Gradul 3 sau mai mare. 26% dintre pacienții cărora li s-a administrat sunitinib pentru MRCC refractar la citokine au prezentat hemoragii. Evenimente hemoragice, exceptând epistaxis au fost raportate la 21,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat

sunitinib în studiul pNET de Fază 3, comparativ cu 9,85% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiilor clinice, hemoragiile tumorale au fost raportate la aproximativ 2% dintre pacienții cu GIST.

Tulburări ale sistemului imunitar

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, incluzând angioedem (vezi pct. 4.4).

Tulburări endocrine

Hipotiroidismul a fost raportat ca reacție adversă la 7 pacienți (4%) cărora li s-a administrat sunitinib în cele două studii MRCC la pacienți refractari la tratamentul cu citokine; la 61 pacienți (16%) cărora li s-a administrat sunitinib și la trei 3 pacienți (< 1%) în brațul cu IFN-alfa în studiul MRCC la pacienți naivi la tratament.

În plus, s-a raportat creșterea hormonului stimulator tiroidian (TSH) la 4 pacienți (2%) cu MRCC refractar la tratamentul cu citokine. În total, 7% din populația cu MRCC a prezentat date de laborator sau clinice de hipotiroidism apărut în cursul tratamentului. Hipotiroidismul dobândit s-a observat la 6,2% dintre pacienții cu GIST tratați cu sunitinib față de 1% dintre cei cărora li s-a administrat placebo. În cadrul studiului pNET de Fază 3 a fost raportat hipotiroidism la 6 pacienți (7,2%) cărora li s-a administrat sunitinib și la 1 pacient (1,2%) căruia i s-a administrat placebo.

Funcția tiroidiană a fost monitorizată prospectiv, în două 2 studii la pacienți cu neoplasm mamar; sunitinibul nu este aprobat pentru utilizare în cancer mamar. Într-un studiu, hipotiroidismul a fost raportat la 15 (13,6%) pacienți cărora li s-a administrat sunitinib și la 3 (2,9%) pacienți cărora li s-a administrat tratamentul standard. Creșterea TSH sanguin a fost raportată la 1 (0,9%) pacient căruia i s-a administrat sunitinib și la niciun pacient căruia i s-a administrat tratamentul standard. Hipertiroidismul nu a fost raportat la niciunul dintre pacienții tratați cu sunitinib și a fost raportat la 1 (1,0%) pacient căruia i s-a administrat tratamentul standard. În celălalt studiu, hipotiroidismul a fost raportat la un total de 31 (13%) pacienți tratați cu sunitinib și la 2 (0,8%) pacienți tratați cu capecitabină. Creșterea TSH sanguin a fost raportată la 12 (5,0%) pacienți tratați cu sunitinib și la niciun pacient tratat cu capecitabină. Hipertiroidismul a fost raportat la 4 (1,7%) pacienți tratați cu sunitinib și la niciun pacient tratat cu capecitabină. Scăderea TSH sanguin a fost raportată la 3 (1,3%) pacienți tratați cu sunitinib și la niciun pacient tratat cu capecitabină. Creșterea T4 a fost raportată la 2 (0,8%) pacienți tratați cu sunitinib și la 1 (0,4%) pacient tratat cu capecitabină. Creșterea T3 a fost raportată la 1 (0,8%) pacient tratat cu sunitinib și la niciun pacient tratat cu capecitabină. Toate evenimentele raportate legate de tiroidă au fost de Grad 1-2 (vezi pct. 4.4).

Tulburări metabolice și de nutriție

O incidență mai mare a hipoglicemiei a fost raportată la pacienții cu pNET în comparație cu MRCC și GIST. Cu toate acestea, majoritatea acestor reacții adverse observate în studiile clinice nu au fost considerate legate de tratamentul de studiu (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului nervos

În studiile clinice cu sunitinib și în supravegherea după punerea pe piață au fost raportate câteva cazuri (<1%), unele letale, de subiecți având crize convulsive și imagini radiologice de SLPR. S-au observat convulsii la pacienții cu sau fără metastaze cerebrale documentate radiologic (vezi pct. 4.4).

Tulburări cardiace

În cadrul studiilor clinice, scăderi ale fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) de $\geq 20\%$ și sub limita inferioară a normalului au fost raportate la aproximativ 2% dintre pacienții cu GIST, la 4% dintre

pacienții cu MRCC refractar la tratamentul cu citokine, tratați cu sunitinib și la 2% dintre pacienții cu GIST cărora li s-a administrat placebo. Aceste scăderi ale FEVS nu par să fie progresive și, deseori, s-au ameliorat la continuarea tratamentului. În studiul MRCC la pacienți naivi la tratament, 27% dintre pacienții cărora li s-a administrat sunitinib și 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat IFN-alfa au avut o valoare a FEVS sub limita inferioară a valorilor normale. Doi (< 1%) pacienți cărora li s-a administrat sunitinib au fost diagnosticați cu ICC.

La pacienții cu GIST, „insuficiența cardiacă”, „insuficiența cardiacă congestivă” sau „insuficiența ventriculară stângă” au fost raportate la 1,2% dintre pacienții tratați cu sunitinib și la 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiul pivot GIST de Fază 3 (N = 312), reacțiile cardiace letale legate de tratament au apărut la 1% dintre pacienți, în fiecare braț al studiului (și anume brațele cu sunitinib și placebo). Într-un studiu de Fază 2 la pacienți cu MRCC refractar la citokine, 0,9% dintre pacienți au avut infarct miocardic letal legat de tratament, iar în studiul de Fază 3 la pacienți cu MRCC naivi la tratament, 0,6% dintre pacienții din brațul cu IFN-alfa și 0% pacienți din brațul cu sunitinib au avut evenimente cardiace letale. În studiul pNET de Fază 3, 1 pacient (1%) cărora li s-a administrat sunitinib a avut insuficiență cardiacă letală legată de tratament.

Tulburări vasculare

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a fost o reacție adversă foarte frecvent raportată în studiile clinice. Doza de sunitinib a fost redusă sau administrarea sa a fost suspendată temporar la aproximativ 2,7% dintre pacienții care au avut hipertensiune arterială. La niciunul dintre acești pacienți nu a fost întrerupt permanent tratamentul cu sunitinib. Hipertensiunea arterială severă (TA sistolică >200 mmHg sau TA diastolică >110 mmHg) a fost raportată la 4,7% dintre pacienții cu tumori solide. Hipertensiunea arterială a fost raportată la aproximativ 33,9% dintre pacienții cu MRCC naivi la tratament, cărora li s-a administrat sunitinib pentru MRCC, comparativ cu 3,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat IFN-alfa. Hipertensiunea arterială severă a fost raportată la 12% dintre pacienții naivi la tratament și cărora li s-a administrat sunitinib, și la <1% dintre pacienții cărora li s-a administrat IFN-alfa. Hipertensiunea arterială a fost raportată la 26,5% dintre pacienții tratați cu sunitinib în studiul pNET de Fază 3, comparativ cu 4,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Hipertensiunea arterială severă a fost raportată la 10% dintre pacienții cu pNET tratați cu sunitinib și la 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Evenimente tromboembolice venoase

Evenimentele tromboembolice venoase legate de tratament au fost raportate la aproximativ 1,0% dintre pacienții cu tumori solide cărora li s-a administrat sunitinib în studiile clinice, incluzând GIST și RCC.

În studiul GIST de Fază 3, șapte pacienți (3%) cărora li s-a administrat sunitinib și niciunul dintre cei cărora li s-a administrat placebo au avut evenimente tromboembolice venoase. 5 pacienți dintre cei 7 au avut tromboze venoase profunde (TVP) de Grad 3, iar 2 au avut TVP de Grad 1 sau 2. Consecutiv primei constatări a TVP, tratamentul a fost întrerupt la 4 dintre cei 7 pacienți cu GIST.

Treisprezece pacienți (3%) cărora li s-a administrat sunitinib în studiul MRCC de Fază 3 la pacienți naivi la tratament și 4 pacienți (2%) din cele 2 studii MRCC la pacienți refractari la tratamentul cu citokine au avut evenimente tromboembolice venoase. Nouă dintre acești pacienți au avut embolii pulmonare, 1 a avut embolie pulmonară de Grad 2 și 8 de Grad 4. Opt din acești pacienți au avut TVP, 1 cu Grad 1, 2 cu Grad 2, 4 cu Grad 3 și 1 dintre aceștia cu Grad 4. Un pacient cu embolie pulmonară din studiul MRCC la pacienți refractari la tratamentul cu citokine a întrerupt doza.

La pacienții cu MRCC naivi la tratament și care au primit IFN-alfa, au fost raportate 6 (2%) evenimente tromboembolice venoase; 1 pacient (<1%) a avut TVP de Grad 3 și 5 pacienți (1%) au avut embolii pulmonare, toate de Grad 4.

Evenimente tromboembolice venoase au fost raportate la 1 (1,2%) pacient din grupul de tratament cu sunitinib și la 5 (6,1%) pacienți din grupul de tratament cu placebo în studiul pNET de Fază 3. Doi dintre acești pacienți cărora li s-a administrat placebo au avut TVP, unul cu Grad 2 și unul cu Grad 3.

În studiile pentru autorizarea GIST, MRCC și pNET nu a fost raportat niciun caz cu evoluție letală. Cazurile cu evoluție letală au fost observate în supravegherea după punerea pe piață a medicamentului.

Cazurile de embolie pulmonară au fost observate la aproximativ 3,1% dintre pacienții cu GIST și la aproximativ 1,2% dintre pacienții cu MRCC, cărora li s-a administrat sunitinib în studii de Fază 3. Nu a fost raportat niciun caz de embolie pulmonară la pacienții cu pNET cărora li s-a administrat sunitinib în studiul de Fază 3. În supravegherea după punerea pe piață au fost raportate cazuri rare cu evoluție letală.

Pacienții care au prezentat embolie pulmonară în ultimele 12 luni au fost excluși din studiile clinice cu sunitinib.

La pacienții cărora li s-a administrat sunitinib în studiile de Fază 3 pentru autorizarea de punere pe piață, evenimentele pulmonare (și anume, dispnee, efuziune pleurală, embolie pulmonară sau edem pulmonar) au fost raportate la aproximativ 17,8% dintre pacienții cu GIST, la aproximativ 26,7% dintre pacienții cu MRCC și la 12% dintre pacienții cu pNET.

Aproximativ 22,2% dintre pacienții cu tumori solide, inclusiv GIST și MRCC, cărora li s-a administrat sunitinib în studiile clinice au avut evenimente pulmonare.

Tulburări gastro-intestinale

Pancreatita a fost mai puțin frecvent (<1%) observată la pacienții cărora li s-a administrat sunitinib pentru tratamentul GIST sau MRCC. Nu a fost raportată pancreatita legată de tratament în studiul pNET de Fază 3 (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate hemoragii gastro-intestinale letale la 0,98% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în Studiul GIST de Fază 3.

Tulburări hepatobiliare

Au fost raportate cazuri de disfuncție hepatică, care poate include alterări ale testelor funcționale hepatice, hepatită sau insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate cazuri de pyoderma gangrenosum, în general reversibile după întreruperea sunitinib (vezi și pct. 4.4).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Au fost raportate cazuri de miopatie și/sau rabdomioliză, unele cu evoluție spre insuficiență renală acută. Pacienții cu semne sau simptome de toxicitate musculară trebuie tratați conform practicii medicale standard (vezi și pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de formare de fistule, asociate uneori cu necroză și regresie tumorală, în unele cazuri cu evoluție letală (vezi și pct. 4.4).

La pacienții tratați cu sunitinib au fost raportate cazuri de ONM, majoritatea apărând la pacienți care prezentau factori de risc identificați pentru ONM, în special expunerea la bifosfonati administrați pe cale intravenoasă și/sau antecedente de afecțiuni dentare care au necesitat proceduri stomatologice invazive (vezi și pct. 4.4).

Investigații diagnostice

Date din studiile non-clinice (*in vitro* și *in vivo*), la doze mai mari decât cele recomandate la om, au indicat că sunitinibul are potențialul de a inhiba procesul de repolarizare a potențialului de acțiune cardiac (de exemplu prelungirea intervalului QT).

Creșteri ale intervalului QTc la peste 500 ms au fost raportate la 0,5% dintre cazuri și modificări față de valorile inițiale mai mari de 60 ms au fost raportate la 1,1% dintre cei 450 de pacienți cu tumori solide; ambii parametri sunt recunoscuți ca modificări potențial semnificative. La concentrații aproximativ de două ori mai mari decât cele terapeutice, a fost demonstrat că sunitinibul prelungeste intervalul QTcF (corecția Fridericia a intervalului QT).

Prelungirea intervalului QTc a fost evaluată într-un studiu cu 24 pacienți cu vârste între 20 - 87 de ani, cu neoplasme în stadii avansate. Rezultatele acestui studiu au demonstrat că sunitinibul a avut un efect asupra intervalului QTc (definit ca media modificării, ajustată în funcție de placebo >10 ms cu o limită superioară a intervalului de încredere (Î) 90% >15 ms) la concentrația terapeutică (ziua 3) utilizând metoda de corecție a valorilor măsurate în timpul unei zile cu valorile inițiale și la o valoare mai mare decât concentrația terapeutică (ziua 9) utilizând ambele metode de corecție cu valorile inițiale. Niciun pacient nu a avut o valoare a intervalului QTc >500 ms. Cu toate că a fost observat un efect asupra intervalului QTcF în ziua 3 la 24 ore după administrare (și anume, la concentrații plasmatice terapeutice prevăzute după administrarea dozei inițiale recomandate de 50 mg) cu ajutorul metodei de corecție a valorilor măsurate în timpul unei zile cu valorile inițiale, semnificația clinică a acestor date nu este clară.

Utilizând măsurători ECG seriate exhaustive la momente corespunzătoare expunerii terapeutice sau la o expunere mai mare decât cea terapeutică, niciunul dintre pacienții din populațiile măsurabile sau cu intenție de tratament (IT) nu a avut o prelungire a intervalului QTc considerată “severă” (și anume mai mare sau egală cu Gradul 3 conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse [CTCAE] versiunea 3.0).

La concentrații plasmatice terapeutice, modificarea medie maximă a intervalului QTcF (corecția Fridericia) față de valorile inițiale a fost de 9 ms (Î 90%: 15,1 ms). La concentrații de aproximativ două ori mai mari decât cele terapeutice, modificarea maximă a intervalului QTcF față de valorile inițiale a fost de 15,4 ms (Î 90%: 22,4 ms). Moxifloxacină (400 mg) utilizată ca martor pozitiv a demonstrat o modificare medie maximă a intervalului QTcF față de valorile inițiale de 5,6 ms. La niciun subiect nu a apărut un efect asupra intervalului QTc mai mare de Gradul 2 (CTCAE versiunea 3.0) (vezi pct. 4.4).

Siguranța pe termen lung în MRCC

Siguranța pe termen lung a sunitinibului la pacienții cu MRCC a fost analizată în 9 studii clinice încheiate, efectuate în condiții de tratament de prima linie, refractar la bevacizumab și refractar la citokine la 5739 pacienți, din care 807 (14%) au fost tratați timp de ≥ 2 ani până la 6 ani. În cazul celor 807 pacienți cărora li s-a administrat tratament de lungă durată cu sunitinib, cele mai multe reacții adverse legate de tratament (RALT) au avut loc inițial în primele 6 luni – 1 an și apoi au fost stabile sau au scăzut ca frecvență în timp, cu excepția hipotiroidismului, care a crescut gradual în timp, cu cazuri noi care au apărut de-a lungul perioadei de 6 ani. Tratamentul prelungit cu sunitinib nu a părut a fi asociat cu noi tipuri de RALT.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al sunitinibului a fost extras dintr-un studiu de Fază 1, în cadrul căruia s-a evaluat creșterea dozei, un studiu deschis de Fază 2, un studiu de Fază 1/2 cu un singur braț și din publicații, după cum se descrie mai jos.

Un studiu de Fază 1, în cadrul căruia s-a evaluat creșterea dozei de sunitinib administrat pe cale orală, s-a efectuat la 35 pacienți, incluzând 30 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani) și 5 adulți tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 21 ani) cu tumori solide refractare, din care majoritatea avuseseră un diagnostic primar de tumoră cerebrală. Toți participanții la studiu au prezentat reacții adverse la medicament; majoritatea reacțiilor adverse au fost severe (grad de toxicitate ≥ 3) și au inclus toxicitate cardiacă. Cele mai frecvente reacții adverse la medicament au fost toxicitate gastro-intestinală (GI), neutropenie, fatigabilitate și creștere a valorii ALT. Riscul de reacții adverse cardiace la medicament a părut să fie mai mare la pacienții copii și adolescenți cu expunere anterioară la iradiere cardiacă sau antraciline, în comparație cu acei pacienți copii și adolescenți fără expunere anterioară. La acești pacienți copii și adolescenți fără expunere anterioară la antraciline sau iradiere cardiacă a fost identificată doza maximă tolerată (DMT) (vezi pct. 5.1).

Un studiu deschis de Fază 2 s-a efectuat la 29 pacienți, incluzând 27 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani) și 2 adulți tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 19 ani) cu gliom recurent progresiv refractar de grad înalt (HGG) sau ependimom. Nu au existat reacții adverse de Grad 5 în niciunul dintre grupuri. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) legate de tratament au fost scăderea numărului de neutrofile (6 [20,7%] pacienți) și hemoragie intracraniană (3 [10,3%] pacienți).

Un studiu de Fază 1/2 cu un singur braț s-a efectuat la 6 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 16 ani) cu GIST avansat nerezecabil. Cele mai frecvente reacții adverse la medicament au fost diareea, greața, scăderea numărului de leucocite, neutropenia și cefaleea la 3 (50%) pacienți fiecare, în principal de Grad 1 sau 2 ca severitate. Patru din cei 6 pacienți (66,7%) au prezentat reacții adverse legate de tratament de Grad 3-4 (hipofosfatemie, neutropenie și trombocitopenie de Grad 3 la 1 pacient fiecare și neutropenie de Grad 4 la 1 pacient). În acest studiu nu au existat raportări de reacții adverse grave (RAG) sau reacții adverse la medicament de Grad 5. Atât în studiul clinic, cât și în publicații, profilul de siguranță a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu sunitinib, iar tratamentul supradozajului trebuie să cuprindă măsurile generale de îngrijire. Dacă există indicație, eliminarea substanței active neabsorbită poate fi realizată prin emeză sau lavaj gastric. Au fost raportate cazuri de supradozaj; câteva cazuri au fost asociate cu reacții adverse caracteristice profilului de siguranță cunoscut al sunitinibului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01XE04

Mecanism de acțiune

Sunitinibul inhibă mai mulți RTK implicați în creșterea tumorală, neoangiogeneza patologică și progresia metastatică a cancerului. Sunitinib a fost identificat ca fiind un inhibitor al receptorilor pentru factorul de creștere derivat din trombocite (PDGFR-alfa și PDGFR-beta), al receptorilor factorului de creștere endotelial vascular (FCEVR1, FCEVR2 și FCEVR3), al receptorului pentru factorul celulelor stem (KIT), al tirozin kinazei 3 Fms-like (FLT3), al receptorului pentru factorul de stimulare a coloniilor (CSF-1R) și al receptorului pentru factorul neurotrofic derivat din linia celulară glială (RET). În teste celulare și biochimice, metabolitul principal demonstrează o potență similară comparativ cu sunitinib.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea clinică a sunitinibului s-au studiat pentru tratamentul pacienților cu GIST cu rezistență la imatinib (și anume aceia care au prezentat progresia bolii în timpul sau după tratamentul cu imatinib) sau cu intoleranță la imatinib (și anume cei care au prezentat toxicitate semnificativă în cursul tratamentului cu imatinib, care a împiedicat continuarea terapiei), în tratamentul pacienților având MRCC și în tratamentul pacienților având tumori pNET nerezecabile.

Eficacitatea sa se bazează pe timpul până la progresia tumorii (TTP) și creșterea supraviețuirii pentru GIST, pe supraviețuire fără progresie a bolii (PFS) și ratele de răspuns obiectiv (ORR) în cazul MRCC la pacienți naivi la tratament și, respectiv, refractar la tratamentul cu citokine și pe PFS în cazul pNET.

Tumorile stromale gastro-intestinale

S-a realizat un studiu inițial, deschis, de creștere a dozei la pacienții cu GIST după eșecul imatinibului (doza mediană zilnică maximă – 800 mg) din cauza rezistenței sau intoleranței. Au fost incluși 97 de pacienți cărora li s-au administrat diferite doze și scheme; 55 de pacienți au fost tratați cu 50 mg conform schemei de tratament recomandate, de 4 săptămâni cu 2 săptămâni libere („Schema 4/2”).

În acest studiu, TTP median a fost de 34,0 săptămâni (Î 95% = 22,0 – 46,0).

S-a efectuat un studiu de Fază 3 randomizat, dublu orb, controlat placebo, cu sunitinib la pacienți cu GIST care au prezentat intoleranță, sau progresia bolii în timpul sau după tratamentul cu imatinib (doza mediană zilnică maximă – 800 mg). În acest studiu, 312 pacienți au fost randomizați (2:1) să li se administreze fie 50 mg sunitinib, fie placebo, oral o dată pe zi conform Schemei 4/2 până la progresia bolii sau retragerea din studiu dintr-un alt motiv (207 pacienți au fost tratați cu sunitinib și la 105 s-a administrat placebo). Obiectivul primar de eficacitate al studiului a fost TTP, definit ca fiind durata de timp de la randomizare până la prima documentare a progresiei obiective a tumorii. În momentul analizei intermediare predefinite TTP median cu sunitinib a fost de 28,9 săptămâni (Î 95% = 21,3; 34,1), conform evaluării investigatorului și de 27,3 săptămâni (Î 95% = 16,0; 32,1) conform evaluării independente și a fost statistic semnificativ mai lung decât TTP cu placebo de 5,1 săptămâni (Î 95% = 4,4; 10,1) conform investigatorului și de 6,4 săptămâni (Î 95% = 4,4; 10,0) conform evaluării independente. Diferența de supraviețuire globală (SG) a fost statistic în favoarea sunitinib [rata riscului (RR): 0,491, (Î 95% = 0,290; 0,831)]; riscul de deces a fost de 2 ori mai mare la pacienții din brațul placebo comparativ cu brațul sunitinib.

După analiza intermediară de eficacitate și siguranță, la recomandarea unui Comitet de Monitorizare a Datelor și Siguranței (DSMB) independent, studiul a fost desecretizat și astfel pacienții din brațul placebo au primit tratament în mod deschis cu sunitinib.

Un număr total de 255 pacienți au primit sunitinib în cadrul fazei deschise de tratament a studiului, inclusiv 99 de pacienți care au fost inițial tratați cu placebo.

Analiza criteriilor finale primare și secundare din faza deschisă a studiului au reconfirmat rezultatele obținute la momentul analizei intermediare, după cum se poate vedea în Tabelul 2:

Tratament dublu-orb^a					
Criteriu final	Mediană (Î 95%)		Rata riscului		Grup pacienți trecuți de la placebo la tratament^b
	Sunitinib	Placebo	(Î 95%)	Valoarea p	
Primar:					
TTP (săptămâni)					
Intermediar	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	< 0,001	-
Final	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)
Secundar					
PFS (săptămâni) ^c					
Intermediar	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	< 0,001	-
Final	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	< 0,001	-
ORR (%) ^d					
Intermediar	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Final	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
SG (săptămâni) ^e					
Intermediar	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Final	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Abrevieri: Î=interval de încredere; ITT=intenția de tratament; NA=nu se aplică; ORR=rata de răspuns obiectiv; SG=supraviețuirea globală; PFS=supraviețuirea fără progresia bolii; TTP=timpul până la progresia tumorii.

^a Rezultatele tratamentului dublu orb au fost obținute pe o populație ITT și utilizează măsurare radiologică centralizată adecvată.

^b Rezultatele de eficacitate pentru cei 99 de subiecți care au trecut prin tratament încrucișat, de la placebo la sunitinib după divulgarea medicației. Valorile inițiale au fost restabilite la momentul schimbării tratamentului, iar analizele de eficacitate s-au bazat pe evaluările investigatorilor.

^c Valorile PFS intermediare au fost actualizate pe baza recalculării datelor originale.

^d Rezultatele ORR au fost exprimate prin procentul subiecților cu răspuns confirmat cu un Î 95%.

^e Mediana nu a fost atinsă din cauza faptului că datele obținute nu erau încă mature.

Mediana SG pe populația ITT a fost de 72,7 săptămâni și de 64,9 săptămâni (RR: 0,876; Î 95%: 0,679; 1,129; p=0,306) pe brațul de tratament cu sunitinib respectiv, placebo. În această analiză, brațul cu placebo a inclus acei pacienți randomizați cu placebo, care ulterior au primit tratament cu sunitinib, în cadrul fazei deschise de tratament a studiului.

Carcinomul renal metastatic la pacienți naivi la tratament

S-a efectuat un studiu internațional de Fază 3, randomizat, multicentric care evaluează eficacitatea și siguranța sunitinibului comparativ cu IFN-alfa la pacienți cu RCC metastatic naivi la tratament. Au fost randomizați șaptesutecincizeci de pacienți în proporție 1:1 către brațele studiului; au primit tratament cu sunitinib în cicluri repetate de 6 săptămâni constând în administrarea pe cale orală zilnică a 50 mg timp de 4 săptămâni urmată de o pauză terapeutică de 2 săptămâni (Schema 4/2) sau cu IFN-alfa, administrat sub formă de injecție subcutanată de 3 milioane unități (MU) în prima săptămână, 6 MU în a doua săptămână și 9 MU în a treia săptămână apoi în fiecare săptămână în 3 zile non-consecutive.

Durata medie a tratamentului a fost de 11,1 luni (în intervalul: 0,4 - 46,1) pentru tratamentul cu sunitinib și de 4,1 luni (în intervalul: 0,1 - 45,6) pentru tratamentul cu IFN-alfa. Au fost raportate evenimente adverse grave asociate tratamentului (EAAT) la 23,7% dintre pacienții care primeau sunitinib și la 6,9% dintre pacienții care primeau IFN-alfa. Totuși, ratele de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse au fost 20% pentru sunitinib și 23% pentru IFN-alfa. Întreruperea dozelor a avut loc la 202 pacienți (54%) tratați cu sunitinib și la 141 pacienți (39%) tratați cu IFN-alfa. Reducerea dozelor a avut loc la 194 pacienți (52%) tratați cu sunitinib și 98 pacienți (27%) tratați cu IFN-alfa. Pacienții au fost tratați până la progresia bolii sau retragerea din studiu. Obiectivul primar de eficacitate a fost PFS. În cadrul studiului, o analiză intermediară planificată a evidențiat un avantaj statistic semnificativ pentru sunitinib în comparație cu IFN-alfa, PFS mediană pentru grupul tratat cu sunitinib a fost 47,3 săptămâni comparativ cu 22,0 săptămâni pentru grupul tratat cu IFN-alfa; RR a fost 0,415 (Î 95%: 0,320; 0,539, valoarea p<0,001). Alte criterii finale au inclus ORR, SG și siguranța. Evaluarea radiologică de bază a fost întreruptă după atingerea obiectivului primar. La analiza finală, rata răspunsului terapeutic obiectiv evaluată de către investigatori a fost de 46% (Î 95%: 41%; 51%) pentru brațul de tratament cu sunitinib și de 12,0% (Î 95%: 9%; 16%) pentru brațul de tratament cu IFN-alfa (p<0,001).

Tratamentul cu sunitinib a fost asociat cu o supraviețuire mai lungă în comparație cu IFN-alfa. Valoarea medie de SG a fost de 114,6 săptămâni pentru brațul de tratament cu sunitinib (Î 95%: 100,1; 142,9) și de 94,9 săptămâni pentru brațul de tratament cu IFN-alfa (Î 95%: 77,7; 117,0) cu o rată a riscului de 0,821 (Î 95%: 0,673; 1,001; p = 0,0510 prin test nestratificat log-rank).

Valorile globale ale SG și PFS observate la populația ITT, determinate prin evaluarea radiologică bazală în laborator, sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3 – Rezumatul criteriilor finale de eficacitate pentru MRCC naivi la tratament (Populația ITT)

Rezumatul supraviețuirii fără progresia bolii	Sunitinib (N = 375)	IFN-alfa (N = 375)
Pacientul nu a progresat sau nu a decedat [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)

Pacientul sub observație a progresat sau decedat [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (săptămâni)		
Qvartilă (Î 95%)		
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)
Analiză nestratificată		
Rata riscului (sunitinib față de IFN-alfa)	0,5268	
Î 95% pentru rata riscului	(0,4316; 0,6430)	
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Rezumatul supraviețuirii globale		
Nu se cunoaște dacă pacientul a decedat [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Subiectul în observație a decedat [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
SG (săptămâni)		
Qvartilă (Î 95%)		
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)
Analiză nestratificată		
Rata riscului (sunitinib față de IFN-alfa)	0,8209	
Î 95% pentru rata riscului	(0,6730; 1,0013)	
Valoarea p ^a	0,0510	

Abrevieri: Î=interval de încredere; INF-alfa=interferon-alfa; ITT=intenția de tratament; N=număr de pacienți;

NA=nu se aplică, SG=supraviețuirea globală; PFS=supraviețuirea fără progresia bolii.

^a Dintr-un test log-rank bilateral

Carcinomul renal metastatic refractar la citokine

S-a efectuat un studiu de Fază 2 cu sunitinib la pacienți refractari la terapia anterioară cu citokine, interleukină 2 sau IFN-alfa. Șaizeci și trei de pacienți au fost tratați cu o doză inițială de 50 mg sunitinib administrată pe cale orală, o dată pe zi timp de 4 săptămâni consecutive urmate de o perioadă liberă de 2 săptămâni, un ciclu terapeutic complet de 6 săptămâni (Schema 4/2). Obiectivul primar de eficacitate a fost ORR pe baza Criteriilor de evaluare a răspunsului terapeutic pentru tumorile solide (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

În acest studiu, rata de răspuns obiectiv a fost de 36,5% (Î 95%: 24,7%; 49,6%), iar TTP a fost de 37,7 săptămâni (Î 95%: 24,0; 46,4).

Un studiu multicentric de confirmare, deschis, cu braț unic, de evaluare a eficacității și siguranței sunitinibului a fost efectuat la pacienții cu MRCC refractari la terapia anterioară cu citokine. O sută șase pacienți au fost tratați cu cel puțin o doză de 50 mg sunitinib conform Schemei 4/2.

Obiectivul primar de eficacitate al acestui studiu a fost ORR. Obiectivele secundare au inclus TTP, durata răspunsului terapeutic (DR) și SG.

În acest studiu, ORR a fost de 35,8% (Î 95%: 26,8%; 47,5%). Nu s-au obținut încă DR median și SG.

Tumori neuroendocrine pancreatice

Un studiu de susținere de Fază 2 deschis multicentric a evaluat eficiența și siguranța monoterapiei cu sunitinib administrat 50 mg zilnic utilizând Schema 4/2 la pacienți cu pNET nerezecabile. Într-un grup de 66 de pacienți cu tumori ale celulelor insulare pancreatice, rata de răspuns ca obiectiv primar a fost 17%.

Un studiu pivotal de Fază 3, multicentric, internațional, randomizat, dublu-orb, controlat placebo având sunitinibul ca monoterapie a fost efectuat la pacienți cu pNET nerezecabile.

Pacienții, cărora li s-a cerut să documenteze progresia bolii, bazată pe criteriile RECIST, din ultimele 12 luni, au primit randomizat (1:1), fie 37,5 mg sunitinib odată pe zi fără perioadă liberă (N = 86) fie placebo (N = 85).

Obiectivul primar a fost compararea PFS la pacienții care au primit sunitinib față de pacienții care au primit placebo. Alte obiective au inclus SG, ORR, PRO și siguranța.

Datele demografice au fost comparabile între grupurile care au primit sunitinib și placebo. În plus, 49% dintre pacienții care au primit sunitinib au prezentat tumori ne-funcționale față de 52% dintre pacienții care au primit placebo și 92% dintre pacienții din ambele grupuri au prezentat metastaze hepatice.

Utilizarea analogilor de somatostatină a fost permisă în studiu.

Un total de 66% dintre pacienții care au primit sunitinib au primit anterior terapie sistemică, comparativ cu 72% dintre pacienții care au primit placebo. În plus, 24% dintre pacienții tratați cu sunitinib au primit analogi de somatostatină comparativ cu 22% dintre pacienții care au primit placebo.

S-a observat un avantaj clinic semnificativ al sunitinibului față de placebo din punct de vedere al ratei de supraviețuire fără progresie a bolii (PFS) evaluată de investigator. Valoarea mediană a PFS a fost 11,4 luni pentru grupul sunitinib comparativ cu 5,5 luni pentru grupul placebo [rata riscului: 0,418 (Î 95%: 0,263; 0,662), valoarea $p = 0,0001$]; rezultate similare au fost observate când s-au utilizat pentru determinarea progresiei bolii evaluările răspunsului tumoral, folosind criteriile RECIST, în măsurarea tumorilor de către investigatori, după cum se reiese din Tabelul 4. S-a observat o rată de risc în favoarea sunitinibului în toate subgroupurile care au evaluat caracteristicile de bază, inclusiv o analiză după numărul terapierilor sistemice anterioare. Un total de 29 de pacienți din grupul sunitinib și 24 din grupul placebo nu au primit anterior tratament sistemic; dintre acești pacienți, rata riscului pentru PFS a fost de 0,365 (Î 95%: 0,156; 0,857), $p = 0,0156$. Similar, dintre cei 57 pacienți din grupul sunitinib (incluzând 28 cu o terapie sistemică anterioară și 29 cu 2 sau mai multe terapii sistemice anterioare) și 61 pacienți din grupul placebo (incluzând 25 cu o terapie sistemică anterioară și 36 cu 2 sau mai multe terapii sistemice anterioare), rata riscului pentru PFS a fost de 0,456 (Î 95%: 0,264; 0,787), $p = 0,0036$.

A fost efectuată o analiză de sensibilitate a PFS, în care progresia s-a bazat pe măsurătorile tumorilor raportate de investigator și în care toți subiecții cenzurați pentru alte motive decât terminarea studiului au fost considerați evenimente PFS. Această analiză a oferit o evaluare neexagerată a efectului terapeutic al sunitinibului și a susținut analiza primară, demonstrând o rată a riscului de 0,507 (Î 95%: 0,350; 0,733), $p = 0,000193$. Studiul pivotal în tumorile neuroendocrine pancreatice s-a oprit prematur la recomandarea unui comitet de monitorizare independent iar obiectivul primar s-a bazat pe evaluarea investigatorului, ambele putând să fi afectat estimările efectului terapeutic.

Pentru a exclude influențarea evaluării PFS de către investigator s-a efectuat o BICR; această verificare a susținut evaluarea investigatorului, după cum reiese din Tabelul 4.

Tabelul 4 – Rezumatul criteriilor finale de eficacitate din studiul pNET fază 3

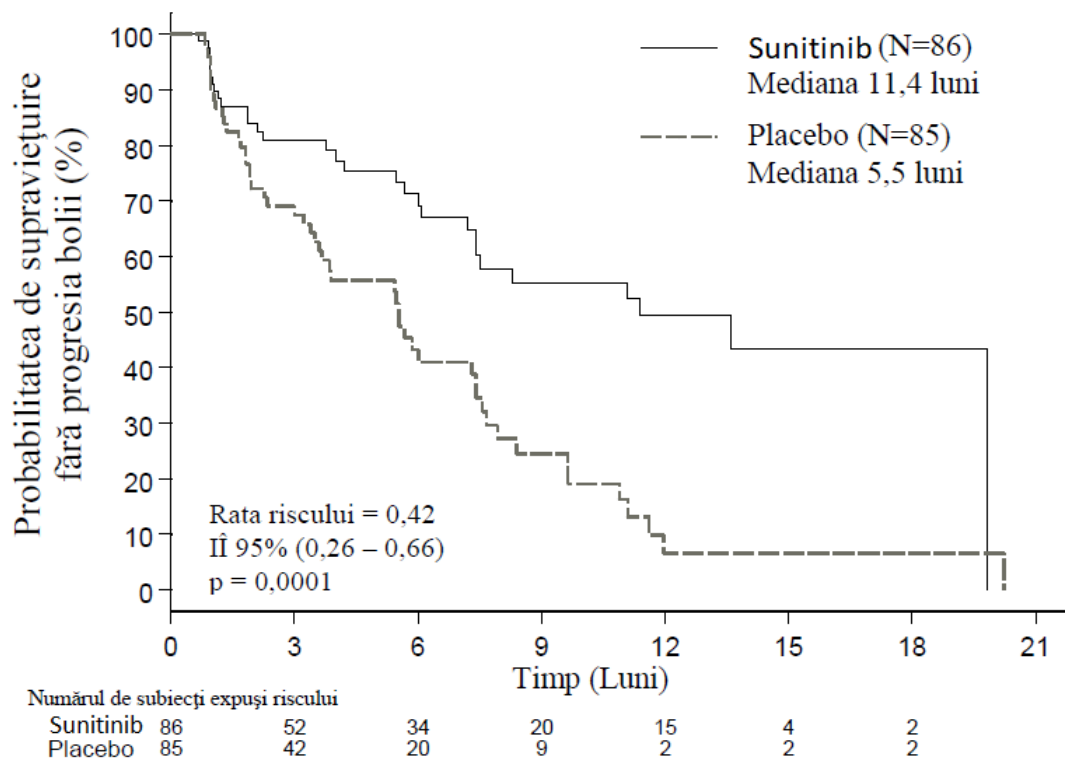
Parametrul de eficacitate	Sunitinib (N = 86)	Placebo (N = 85)	Rata riscului (ÎÎ 95%)	Valoarea p
Supraviețuirea fără progresia bolii [mediană, luni (ÎÎ 95%)] prin evaluarea investigatorului	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Supraviețuirea fără progresia bolii [mediană, luni (ÎÎ 95%)] prin evaluarea răspunsului tumoral bazat pe aplicarea RECIST la evaluările tumorale ale investigatorului	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^a
Supraviețuirea fără progresia bolii [mediană, luni (ÎÎ 95%)] prin evaluarea tumorală oarbă, independentă, centralizată	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 ^a
Supraviețuirea globală [5 ani urmărire] [mediană, luni (ÎÎ 95%)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 ^a
Rata de răspuns terapeutic obiectiv [mediană, (ÎÎ 95%)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

Abrevieri: ÎÎ=interval de încredere; N=număr de pacienți; NA=nu se aplică; pNET=tumori neuroendocrine pancreatice; RECIST= Criteriile de evaluare a răspunsului terapeutic pentru tumorile solide.

^a test log-rank bilateral nestratificat

^b Testul exact Fisher

Figura 1 – Diagrama Kaplan-Meier pentru PFS în studiul pNET de Fază 3



Abrevieri: ÎÎ=interval de încredere, N=număr de pacienți, PFS=supraviețuire fără progresie a bolii, pNET=tumori neuroendocrine pancreatice.

Datele privind supraviețuirea globală nu erau evaluabile la momentul încheierii studiului [20,6 luni (ÎÎ 95% 20,6; NR) pentru grupul cu sunitinib comparativ cu NR (ÎÎ 95%, 15,5; NR) pentru grupul placebo, rata riscului: 0,409 (ÎÎ 95%: 0,187; 0,894, valoare p = 0,0204]. Au fost 9 decese în grupul sunitinib și 21 decese în grupul placebo.

La progresia bolii, pacienților li s-au dezvăluit datele privind medicația și pacienților care au primit placebo li s-a oferit accesul la o extensie separată a unui studiu deschis cu sunitinib. Datorită închiderii precoce a studiului, pacienților rămași li s-au dezvăluit datele privind medicația și li s-a oferit acces într-o extensie a studiului deschis cu sunitinib. Un total de 59 din 85 pacienți (69,4%) din grupul placebo au trecut la sunitinib în regim deschis în urma progresiei bolii sau ridicarea regimului orb la încheierea studiului. Supraviețuirea globală observată după 5 ani de urmărire în cadrul extensiei studiului a demonstrat o rată a riscului de 0,730 (ÎÎ 95% 0,504; 1,057).

Rezultatele aferente Chestionarelor “Calitatea vieții” ale Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratatamentul Cancerului (EORTC QLQ-C30) (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - EORTC QLQ-C30) au evidențiat menținerea calității generale globale a vieții legate de sănătate și a celor 5 domenii funcționale (fizic, rol, cognitiv, emoțional și social) la pacienții tratați cu sunitinib comparativ cu placebo, cu efecte adverse simptomatice limitate.

Un studiu multinațional de Fază 4, multicentric, cu un singur braț, deschis, pentru evaluarea eficacității și siguranței sunitinibului a fost efectuat la pacienți cu pNET progresive, avansate/metastatice, bine diferențiate, nerezecabile.

Tratamentul cu sunitinib administrat oral, 37,5 mg, o dată pe zi, într-o schemă de administrare zilnică continuă (AZC) s-a administrat la o sută șase pacienți (61 pacienți în grupul fără tratament anterior și 45 pacienți în grupul cu tratament ulterior).

PFS mediană evaluată de investigator a fost de 13,2 luni, atât în populația generală (Î 95%: 10,9, 16,7), cât și în grupul la care nu s-a administrat tratament anterior (Î 95%: 7,4, 16,8).

Copii și adolescenți

Experiența privind utilizarea sunitinibului la copii și adolescenți este limitată (vezi pct. 4.2.).

Un studiu de Fază 1, în cadrul căruia s-a evaluat creșterea dozei de sunitinib administrat pe cale orală, s-a efectuat la 35 pacienți, incluzând 30 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani) și 5 adulți tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 21 ani) cu tumori solide refractare, din care majoritatea fuseseră înrolați cu un diagnostic primar de tumoră cerebrală. Cardiotoxicitatea care limitează doza a fost observată în prima parte a studiului, care, în consecință, a fost modificat, pentru a exclude pacienții cu expunere anterioară la terapii potențial cardiotoxice (inclusiv antraciline) sau la iradiere cardiacă. În a doua parte a studiului, care a inclus pacienți cu terapie anterioară antitumorală, dar fără factori de risc pentru toxicitatea cardiacă, sunitinibul a fost, în general, tolerabil și controlabil clinic la doza de 15 mg/m² zilnic (DMT), utilizând Schema 4/2. Niciunul dintre subiecți nu a obținut răspuns complet sau răspuns parțial. Boala stabilă a fost observată la 6 pacienți (17%). Un pacient cu GIST a fost înrolat pentru a i se administra o doză de 15 mg/m², fără vreo dovadă de beneficiu. Reacțiile adverse observate la medicament au fost similare, în general, cu cele observate la adulți. (vezi pct. 4.8).

Un studiu deschis de Fază 2 s-a efectuat la 29 pacienți, incluzând 27 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani) și 2 adulți tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 19 ani) cu HGG sau ependimom. Studiul a fost închis în momentul planificat pentru analiza intermediară din cauza lipsei de control al bolii. PFS mediană a fost de 2,3 luni în grupul cu HGG și 2,7 luni în grupul cu ependimom. SG mediană globală a fost de 5,1 luni în grupul cu HGG și de 12,3 luni în grupul cu ependimom. Cele mai frecvente (≥10%) reacții adverse legate de tratament raportate la pacienți în ambele grupuri combinate au fost scăderea numărului de neutrofile (6 pacienți [20,7%]) și hemoragie intracraniană (3 pacienți [10,3%]) (vezi pct. 4.8).

Dovezile dintr-un studiu de Fază 1/2 cu sunitinib administrat pe cale orală, efectuat la 6 pacienți copii și adolescenți cu GIST, cu vârsta cuprinsă între 13 și 16 ani, cărora li s-a administrat sunitinib utilizând Schema 4/2, cu doze care au variat de la 15 mg/m² zilnic până la 30 mg/m² zilnic, și datele publicate disponibile (20 pacienți copii și adolescenți sau adulți tineri cu GIST) au arătat că tratamentul cu sunitinib a condus la stabilizarea bolii la 18 din 26 (69,2%) pacienți, medicamentul fiind administrat fie după eșecul sau intoleranța la tratamentul cu imatinib (16 pacienți cu boală stabilă, din 21), fie de novo/după intervenția chirurgicală (2 pacienți cu boală stabilă, din 5). În studiul de Fază 1/2, stabilizarea bolii și progresia bolii au fost observate fiecare la 3 din 6 pacienți (la 1 pacient s-a administrat tratament neoadjuvant și, respectiv, la 1 pacient s-a administrat tratament adjuvant cu imatinib). În același studiu, 4 din 6 pacienți (66,7%) au prezentat reacții adverse legate de tratament de Grad 3-4 (hipofosfatemie,

neutropenie și trombocitopenie de Grad 3 la 1 pacient fiecare și neutropenie de Grad 4 la 1 pacient). În plus, în cadrul publicațiilor au fost raportate următoarele reacții adverse la medicament, de Grad 3, apărute la 5 pacienți: fatigabilitate (2), reacții adverse gastro-intestinale (inclusiv diaree) (2), reacții adverse hematologice (inclusiv anemie) (2), colecistită (1), hipertiroidism (1) și mucozită (1).

O analiză populațională de farmacocinetică (FC) și farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD) s-a efectuat cu scopul de a extrapola FC și obiectivele cheie de siguranță și eficacitate ale sunitinibului la pacienții copii și adolescenții cu GIST (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani). Această analiză s-a bazat pe datele colectate de la adulți cu GIST sau tumori solide, și de la pacienții copii și adolescenți cu tumori solide. Pe baza analizelor de modelare, se pare că vârsta mai tânără și dimensiunea corporală mai redusă nu au părut că influențează în mod negativ răspunsurile de siguranță și eficacitate la expunerea plasmatică la sunitinib. Raportul beneficiu/risc al sunitinibului nu a părut a fi influențat în mod negativ de vârsta mai tânără sau de dimensiunea corporală mai redusă și, în principal, a fost determinat de expunerea sa plasmatică.

EMA a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatele studiilor efectuate cu sunitinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul carcinomului renal sau al pelvisului renal (exclusiv nefroblastomul, nefroblastomatoza, sarcomul cu celule clare, nefromul mezoblastic, carcinomul medular renal și tumora renală rabdoidă (vezi pct. 4.2).

EMA a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatele studiilor efectuate cu sunitinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tumorilor neuroendocrine gastro-enteropancreatice (exclusiv neuroblastomul, neuroanglioblastomul și feocromocitomul) (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

FC sunitinibului a fost evaluată la 135 de voluntari sănătoși și 266 de pacienți cu tumori solide. FC a fost similară pentru toate populațiile cu tumori solide studiate și la voluntarii sănătoși.

Pentru doze cuprinse între 25-100 mg, aria de sub curba concentrației plasmatice (ASC) în funcție de timp și C_{max} cresc proporțional cu doza. Prin administrare zilnică repetată, sunitinibul se acumulează de 3-4 ori, iar principalul său metabolit activ, de 7 – 10 ori. Concentrațiile plasmatice ale sunitinibului și ale principalului său metabolit la starea de echilibru se obțin în 10-14 zile. În ziua 14, concentrațiile plasmatice combinate pentru sunitinib și metabolitul său activ sunt de 62,9 - 101 ng/ml, care corespund concentrațiilor țintă pentru care datele non-clinice demonstrează inhibiție *in vitro* a fosforilării receptorilor, ceea ce duce la staționare tumorală/reducerea creșterii tumorale *in vivo*. Principalul metabolit activ reprezintă 23% - 37% din totalul expunerii. Nu s-au observat modificări semnificative ale FC sunitinibului sau a principalului său metabolit activ în cazul administrării zilnice repetate sau după cicluri repetate cu scheme de doze testate.

Absorbție

După administrarea orală a sunitinibului, C_{max} sunt de obicei observate la 6 – 12 ore de la administrare, reprezentând timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (t_{max}). Alimentele nu au nici un efect asupra biodisponibilității sunitinibului.

Distribuție

În studii *in vitro*, legarea de proteinele plasmatice a sunitinibului și a principalului său metabolit activ a fost de 95% și respectiv, 90%, aparent indiferent de concentrație. Volumul aparent de distribuție (V_d) al sunitinibului a fost mare, 2230 l, ceea ce indică distribuția tisulară.

Interacțiuni metabolice

Valorile K_i calculate *in vitro* pentru toate izoformele de citocrom CYP P450 testate (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 și CYP4A9/11) au indicat faptul că este puțin probabil, și fără relevanță clinică, ca sunitinibul și principalul său metabolit activ să inducă metabolizarea altor substanțe active de către aceste enzime.

Metabolizare

Sunitinibul este metabolizat în principal de CYP3A4, izoenzima CYP, cu producerea principalului său metabolit activ, desetil sunitinib care este ulterior metabolizat de aceeași izoenzimă.

Administrarea concomitentă a sunitinibului cu inductori sau inhibitori potenți al CYP3A4 trebuie evitată deoarece pot duce la modificări ale concentrațiilor plasmatice de sunitinib (vezi pct. 4.4. și 4.5).

Eliminare

Se excretă predominant prin materiile fecale (61%), iar substanța activă nemodificată și metaboliții eliminați renal reprezintă 16% din doza administrată. Sunitinibul și principalul său metabolit activ au fost principalii compuși identificați în plasmă, urină și materii fecale, reprezentând 91,5%, 86,4% și respectiv, 73,8% din radioactivitatea probelor adunate. Metaboliții minori s-au identificat în urină și materii fecale și, în general, nu s-au observat în plasmă. Clearance-ul oral total (CL/F) a fost de 34-62 l/h. După administrare orală la voluntari sănătoși, timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare ai sunitinibului și ai principalului său metabolit activ desetilat sunt de aproximativ 40-60 ore și, respectiv, 80-110 ore.

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori BCRP

In vitro, sunitinibul este un substrat al transportorului de eflux BCRP. În studiul A6181038 administrarea concomitentă de gefitinib, un inhibitor al BCRP, nu a avut un efect clinic relevant asupra C_{max} și ASC ale sunitinibului sau ale medicamentului total (sunitinib + metabolit) (vezi pct. 4.5). Acest studiu a fost un studiu de fază 1/2, deschis, efectuat în mai multe centre, care a evaluat siguranța/tolerabilitatea, doza maximă tolerată și activitatea antitumorală a sunitinibului administrat concomitent cu gefitinib la subiecții cu MRCC. Farmacocinetica în cazul administrării concomitente de gefitinib (250 mg pe zi) și sunitinib (37,5 mg [Cohorta 1, n = 4] sau 50 mg [Cohorta 2, n = 7], zilnic, pe o perioadă de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de pauză de tratament de 2 săptămâni) a fost evaluată ca obiectiv secundar de studiu. Modificările parametrilor FC ai sunitinibului nu au avut semnificație clinică și nu au indicat nicio interacțiune medicamentoasă; cu toate acestea, luând în considerare numărul relativ scăzut de pacienți (adică N = 7 + 4) și variabilitatea interindividuală moderată-mare în ceea ce privește parametrii farmacocinetici, este necesară prudență atunci când se interpretează rezultatele FC de interacțiune medicamentoasă din acest studiu.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Sunitinibul și metabolitul principal sunt metabolizați în principal de către ficat. Expunerea sistemică după o singură doză de sunitinib a fost similară la subiecții cu deteriorare hepatică ușoară sau moderată (Clasele Child-Pugh A și B) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Sunitinibul nu a fost studiat la pacienți cu deteriorare hepatică severă (Clasa Child Pugh C).

Studiile la pacienții cu cancer au exclus pacienții cu ALT sau AST >2,5 x limita superioară a normalului (LSN) sau >5 x LSN dacă aceasta era cauzată de metastazele hepatice.

Insuficiență renală

Analizele FC populaționale arată că clearance-ul aparent al sunitinibului (CL/F) nu a fost afectat de clearance-ul creatininei (CLCr) în limitele evaluate (42–347 ml/minut). Expunerile sistемice după administrarea unei singure doze de sunitinib au fost similare la pacienți cu insuficiență renală severă (CLCr <30 ml/minut) față de pacienți cu funcție renală normală (CLCr >80 ml/minut). Deși sunitinibul și

metabolitul său principal nu au fost eliminați prin hemodializă la pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal, expunerile totale sistemice au fost mai mici cu 47% pentru sunitinib și 31% pentru metabolitul său principal, față de pacienții cu funcție renală normală.

Greutate, indici de performanță

Analizele FC populaționale ale datelor demografice arată că nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de greutate sau de scorul ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Sexul

Datele disponibile indică faptul că femeile ar avea un clearance aparent al sunitinibului (CL/F) cu 30% mai mic decât bărbații, însă această diferență nu impune ajustări ale dozelor.

Copii și adolescenți

Experiența privind utilizarea sunitinibului la copii și adolescenți este limitată (vezi pct. 4.2). Au fost finalizate analizele populaționale de FC ale datelor cumulate de la pacienți adulți cu GIST și tumori solide și de la pacienți copii și adolescenți cu tumori solide. Pentru sunitinib și metabolitul său activ au fost efectuate analize de modelare cu covariabile în trepte, pentru a evalua efectul vârstei și al dimensiunii corporale (greutate corporală totală sau suprafața corporală), precum și al altor covariabile asupra unor parametri FC importanți. Printre covariabilele testate legate de vârstă și dimensiunea corporală, vârsta a fost o covariabilă semnificativă pentru clearance-ul aparent al sunitinibului (cu cât era mai mică vârsta pacientului copil și adolescent, cu atât era mai scăzut clearance-ul aparent). În mod similar, suprafața corporală a fost o covariabilă semnificativă pentru clearance-ul aparent al metabolitului activ (cu cât era mai mică suprafața corporală, cu atât era mai scăzut clearance-ul aparent).

În plus, pe baza unei analize populaționale integrate de FC a datelor cumulate din 3 studii la copii și adolescenți (2 studii la copii și adolescenți cu tumori solide și 1 studiu la copii și adolescenți cu GIST; vârstele au fost cuprinse între 6 și 11 ani și între 12 și 17 ani), suprafața corporală la momentul inițial (SCMI) a fost o covariabilă semnificativă a clearance-ului aparent al sunitinibului și al metabolitului său activ. Pe baza acestei analize, se preconizează ca o doză de aproximativ 20 mg/m² zilnic la pacienții copii și adolescenți, cu valori ale SCMI între 1,10 și 1,87 m² să asigure expuneri plasmatiche la sunitinib și metabolitul său activ comparabile (între 75% și 125% din ASC) cu cele de la adulții cu GIST cărora li s-a administrat sunitinib 50 mg zilnic, după Schema 4/2 (ASC 1233 ng.hr/ml). În studii la copii și adolescenți, doza inițială de sunitinib a fost de 15 mg/m² (pe baza DMT identificată în studiul de Fază 1 în cadrul căruia s-a evaluat creșterea dozei, vezi pct. 5.1), care, la pacienții copii și adolescenți cu GIST a crescut la 22,5 mg/m² și ulterior la 30 mg/m² (fără să depășească doza totală de 50 mg/zi), pe baza siguranței/tolerabilității individuale a pacientului. În plus, pe baza literaturii publicate despre pacienții copii și adolescenți cu GIST, doza inițială calculată a variat de la 16,6 mg/m² la 36 mg/m², crescută la doze de până la 40,4 mg/m² (fără să depășească doza totală de 50 mg/zi).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii de toxicitate cu doze repetate la șobolan și maimuță, cu durata de până la 9 luni, principalele efecte asupra organelor țintă s-au identificat la nivelul tractului gastro-intestinal (emeză și diaree la maimuțe), glandei suprarenale (congestie și/sau hemoragie corticală la șobolan și maimuță, cu necroză urmată de fibroză la șobolan), sistemului hemolimpopoietic (hipocelularitate la nivelul măduvei osoase și depleție limfoidă la nivelul timusului, splinei și a ganglionilor limfatici), pancreasului exocrin (degranulare a celulelor acinare cu necroză celulară), glandelor salivare (hipertrofie acinară), articulațiilor (îngroșare a cartilajului de creștere), uterului (atrofie) și ovarelor (reducerea dezvoltării foliculare). Acestea au survenit la niveluri de expunere plasmatică la sunitinib relevante clinic. Efecte adiționale, observate în alte studii, au inclus: prelungirea intervalului QTc, scăderea FEVS și atrofie tubulară testiculară, creștere a celulelor mezangiale la nivel renal, hemoragii la nivelul tractului gastro-intestinal și

ale mucoasei bucale și hipertrofia celulelor pituitare anterioare. Se consideră ca modificările uterine (atrofia endometrială) și cele de la nivelul cartilajului de creștere (îngroșare metafizară sau displazie a cartilajului) sunt legate de acțiunea farmacologică a sunitinibului. Majoritatea acestor observații au fost reversibile după 2-6 săptămâni fără tratament.

Genotoxicitate

Potențialul genotoxic al sunitinibului a fost evaluat *in vitro* și *in vivo*. Sunitinibul nu a fost mutagen în testul bacteriilor activate metabolic cu ficat de șobolan. *In vitro*, sunitinibul nu a indus aberații cromozomiale structurale ale limfocitelor periferice umane. *In vitro* s-a observat poliploidie (aberații cromozomiale numerice) în limfocitele periferice umane, atât în prezența cât și în absența activării metabolice. *In vivo* sunitinibul nu a fost clastogen la nivelul măduvei osoase la șobolan. Potențialul de genotoxicitate a principalului metabolit activ nu a fost evaluat.

Carcinogenitate

În cadrul unui studiu de stabilire a dozelor, cu o durată de 1 lună, cu AZC prin gavaj (doze de 0, 10, 25, 75 sau 200 mg/kg/zi) la șoareci transgenici rasH2, au fost raportate carcinoame și hiperplazia glandelor Brunner duodenale la doza cea mai mare testată (200 mg/kg/zi).

Un studiu de carcinogenitate, cu durată de 6 luni, cu administrare zilnică continuă prin gavaj (doze de 0, 8, 25, 75 [redușă la 50] mg/kg/zi) a fost efectuat la șoareci transgenici rasH2. Au fost raportate carcinoame gastroduodenale, o incidență crescută a hemangiosarcomului de fond și/sau hiperplazia mucoasei gastrice la doze ≥ 25 mg/kg și zi, după un tratament cu durată de 1 sau 6 luni ($\geq 7,3$ ori ASC la pacienții cărora li s-a administrat doza zilnică recomandată [DZR]).

Într-un studiu de carcinogenitate, cu durată de 2 ani la șobolan, administrarea de sunitinib (doze de 0, 0,33, 1, sau 3 mg/kg/zi) în cicluri de 28 de zile, urmate de interval de pauză de 7 zile a determinat creșterea incidenței feocromocitomului și hiperplaziei adrenomedulare la șobolani de sex masculin care au primit doze de 3 mg/kg/zi pe o perioadă >1 an ($\geq 7,8$ ori ASC la pacienții cărora li s-a administrat DZR). Carcinomul glandelor Brunner duodenale a apărut la doze ≥ 1 mg/kg/zi la femele și de 3 mg/kg/zi la masculi și hiperplazia celulelor mucoasei a fost evidentă la nivelul zonei glandulare gastrice la doze de 3 mg/kg/zi la masculi, corespunzătoare la $\geq 0,9, 7,8$, respectiv 7,8 ori ASC la pacienții cărora li s-a administrat DZR. Este neclară relevanța la om a rezultatelor de carcinogenitate observate la șoarece (transgenic rasH2) și șobolan după tratament cu sunitinib.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și a dezvoltării

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu s-au observat efecte asupra fertilității la femele și masculi. Cu toate acestea, în studiile de toxicitate cu doze repetate administrate la șobolan și maimuță, s-au observat efecte asupra fertilității la femele sub forma atreziei foliculare, degenerare a corpului luteal, modificări endometriale uterine și scădere a greutateii uterine și ovariene la nivele de expunere sistemică relevante clinic. La masculii de șobolan efectele observate asupra fertilității au fost sub forma atrofiei tubulare testiculare, reducerii numărului de spermatozoizi din epididim și depleția de coloid la nivelul prostatei și a veziculelor seminale, la niveluri de expunere plasmatică de 25 ori expunerea sistemică la om.

La șobolan, mortalitatea embrio-fetală a fost evidentă printr-o reducere semnificativă a numărului de feți vii, creșterea numărului de resorbții, creșterea pierderilor postimplantare și pierderea tuturor puilor la 8 din 28 de femele gestante, la niveluri de expunere plasmatică de 5,5 ori expunerea sistemică la om. La iepuri, reducerile greutateii uterului gravid și a numărului de feți vii s-au datorat creșterii numărului de resorbții, creșterii pierderilor postimplantare și pierderii tuturor puilor la 4 din 6 de femele gestante, la niveluri de expunere plasmatică de 3 ori expunerea sistemică la om. Tratamentul cu sunitinib la șobolan în timpul organogenezei a afectat dezvoltarea la doze ≥ 5 mg/kg/zi, prin creșterea incidenței

malformațiilor scheletice fetale, caracterizată predominant ca osificare întârziată a vertebrelor toracice/lombare care au apărut la niveluri plasmatiche de expunere de 5,5 ori expunerea sistemică la om. La iepuri, efectele asupra dezvoltării au constat în creșterea incidenței cheiloschizisului la niveluri plasmatiche de expunere aproximativ egale cu cele observate în practica clinică, iar cheiloschizis și palatoschizis au apărut la niveluri plasmatiche de expunere de 2,7 ori expunerea sistemică la om.

Sunitinibul (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg/zi) a fost evaluat într-un studiu de dezvoltare pre- și postnatal la femele gestante de șobolan. Creșterea în greutate maternală a fost scăzută în timpul perioadei de gestație și alăptare la doze ≥ 1 mg/kg/zi și niciun semn de toxicitate asupra funcției de reproducere maternală nu a fost observat la doze de până la 3 mg/kg/zi (expunere estimată $\geq 2,3$ ori ASC la pacienții cărora li s-a administrat DZR). A fost observată scăderea greutății corporale a puilor înainte și după înțarcare la doze de 3 mg/kg/zi. Niciun semn de toxicitate asupra dezvoltării nu a fost observat la doze de 1 mg/kg/zi (expunere aproximativ $\geq 0,9$ ori ASC la pacienții cărora li s-a administrat DZR).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Croscarmeloză sodică
Povidonă K-30
Stearat de magneziu

Capsula

Klertis 12,5 mg capsule

Dioxid de titan (E171)
Gelatină
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Klertis 25 mg capsule

Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Gelatină
Oxid roșu de fer (E172)

Klertis 50 mg capsule

Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Gelatină.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere PVC-Aclar/Al cu 28 de capsule sau flacon PEİD închis cu capac din polipropilenă (PP) cu sistem de siguranță pentru copii cu 30 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14021/2021/01-02

14022/2021/01-02

14023/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2021