**AUTORIZAŢIE DE PUNERE PE PIAŢĂ NR. 14390/2022/01-02** *Anexa 2*

**NR. 14391/2022/01-02**

**NR. 14392/2022/01-02**

**Rezumatul caracteristicilor produsului**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sunitinib Alkaloid-INT 12,5 mg capsule

Sunitinib Alkaloid-INT 25 mg capsule

Sunitinib Alkaloid-INT 50 mg capsule

1. **COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare capsulă conţine malat de sunitinib, echivalentul a 12,5 mg sunitinib.

Fiecare capsulă conţine malat de sunitinib, echivalentul a 25 mg sunitinib.

Fiecare capsulă conţine malat de sunitinib, echivalentul a 50 mg sunitinib.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

1. **FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă.

Sunitinib Alkaloid-INT 12,5 mg capsule

Capsule gelatinoase cu capac şi corp de culoare portocalie, imprimate cu cerneală albă cu “SNB” si “12,5 mg” pe corp. Capsula este umplută cu pulbere portocalie. Dimensiunea capsule este de 4 (lungime de aproximativ 14 mm).

Sunitinib Alkaloid-INT 25 mg capsule

Capsule gelatinoase cu capac maroniu deschis şi corp de culoare portocalie, imprimate cu cerneală albă cu “SNB” si “25 mg” pe corp. Capsula este umplută cu pulbere portocalie. Dimensiunea capsule este de 3 (lungime de aproximativ 16 mm).

Sunitinib Alkaloid-INT 50 mg capsule

Capsule gelatinoase cu capac maroniu deschis şi corp de culoare maroniu deschis, imprimate cu cerneală neagră cu “SNB” si “50 mg” pe corp. Capsula este umplută cu pulbere portocalie. Dimensiunea capsule este de 1EL (corp alungit; lungime de aproximativ 20 mm).

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Tumoră stromală gastro-intestinală (GIST – gastrointestinal stromal tumour)

Sunitinib Alkaloid-INT este indicat în tratamentul tumorii stromale gastro-intestinale maligne nerezecabile şi/sau metastatice (GIST) la adulţi, după eşecul terapiei cu imatinib din cauza rezistenţei sau intoleranţei.

Carcinomul renal metastatic (MRCC - metastatic renal cell carcinoma)

Sunitinib Alkaloid-INT este indicat pentru tratamentul carcinomului renal avansat şi/sau metastatic (MRCC) la adulţi.

Tumori neuroendocrine pancreatice (pNET – pancreatic neuroendocrine tumors)

Sunitinib Alkaloid-INT este indicat pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice (pNET) bine diferenţiate, nerezecabile sau metastatice, la adulţi care au prezentat progresia bolii.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu Sunitinib Alkaloid-INT trebuie iniţiat de un medic cu experienţă în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

În cazul GIST şi MRCC, doza recomandată de Sunitinib Alkaloid-INT 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 Sunitinib Alkaloid-INT este de 37,5 mg administrată pe cale orală o dată pe zi, zilnic, fără a fi urmată de o perioadă liberă.

*Ajustarea dozei*

*Siguranţa şi tolerabilitatea*

În cazul GIST şi MRCC, dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcţie de siguranţa şi toleranţa

individuală. Doza zilnică nu trebuie să depăşească 75 mg şi nu trebuie redusă sub 25 mg.

În cazul pNET, dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcţie de siguranţa şi toleranţa

individuală. Doza maximă administrată în studiul pNET de fază 3 a fost de 50 mg pe zi.

Întreruperea dozelor poate fi necesară în funcţie de siguranţa şi toleranţa individuală.

*Inhibitorii/Inductorii CYP3A4*

Trebuie evitată administrarea concomitentă de sunitinib şi inductoare potente ale CYP3A4, precum

rifampicina (vezi pct. 4.4 şi 4.5). Dacă nu este posibil, ar putea fi necesară creşterea dozei de sunitinib

cu câte 12,5 mg (până la 87,5 mg zilnic în cazul GIST şi MRCC sau până la 62,5 mg zilnic în cazul

pNET) cu monitorizarea atentă a toleranţei.

Trebuie evitată administrarea concomitentă de sunitinib şi inhibitoare potente ale CYP3A4, precum

ketoconazolul (vezi pct. 4.4 şi 4.5). Dacă nu este posibil, ar putea fi necesară scăderea dozei de

sunitinib la minim 37,5 mg zilnic în cazul GIST şi MRCC sau 25 mg zilnic în cazul pNET, cu

monitorizarea atentă a toleranţei.

Trebuie avută în vedere alegerea unui alt medicament administrat concomitent, cu potenţial minim sau

fără potenţial de inducţie sau inhibiţie a CYP3A4.

*Grupe speciale de pacienţi*

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea Sunitinib Alkaloid-INT la pacienţii cu vârsta mai mică de 18 ani nu a fost stabilită.

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

*Vârstnici*

Aproximativ o treime dintre pacienţii din studiile clinice care au primit sunitinib au fost în vârstă de

65 de ani sau peste. Nu s-au observat diferenţe semnificative între pacienţii vârstnici şi cei tineri în

privinţa siguranţei şi a eficacităţii.

*Insuficiență hepatică*

Nu este recomandată ajustarea dozei de iniţiere în cazul administrării sunitinib la pacienţii cu insuficiență hepatică uşoară sau moderată (Clasele Child-Pugh A şi B). Sunitinib nu a fost studiat la pacienţi cu insuficiență hepatică severă Clasa Child-Pugh C şi prin urmare nu este recomandată utilizarea sa la pacienţi cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

*Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale în cazul administrării de sunitinib la pacienţii cu insuficiență renală (uşoară până la severă) sau cu afecţiune renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă.

Ajustările ulterioare ale dozelor trebuie realizate pe baza siguranţei şi tolerabilităţii individuale (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Sunitinib Alkaloid-INT se 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 obişnuit.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Administrarea concomitentă a unor inductori potenţi ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece poate scădea

concentraţiile plasmatice de sunitinib (vezi pct. 4.2 şi 4.5).

Administrarea concomitentă a unor inhibitori potenţi ai CYP3A4 trebuie evitată , deoarece poate creşte concentraţiile plasmatice de sunitinib (vezi pct. 4.2 şi 4.5).

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Pacienţii trebuie informaţi că în cursul tratamentului cu sunitinib este posibilă depigmentarea părului sau a tegumentelor. Alte reacţii dermatologice posibile pot includeuscăciune, îngroşare sau fisurare a pielii, vezicule sau erupţii cutanate pe palme şi tălpi.

Reacţiile de mai sus nu au fost cumulative, acestea au fost în mod tipic, reversibile şi de obicei nu au necesitat întreruperea tratamentului. Au fost raportate cazuri de pyoderma gangrenosum, în general reversibile după întreruperea sunitinibului. S-au raportat reacţii cutanate severe, incluzând cazuri de eritem polimorf (EP), cazuri sugestive pentru sindrom Stevens-Johnson (SJS) şi necroliză epidermică toxică (NET), dintre care unele au fost letale. Dacă sunt prezente semnele sau simptomele de SJS, NET sau EP (de exemplu, erupţie cutanată progresivă, însoţită 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 eritem polimorf suspectat, pacienţii au tolerat reintroducerea tratamentului cu sunitinib, la o doză mai mică, după încetarea reacţiei; unii dintre aceşti pacienţi au utilizat, de asemenea, tratament concomitent cu corticosteroizi sau antihistaminice (vezi pct. 4.8).

Hemoragii şi hemoragii tumorale

Evenimentele hemoragice, unele dintre ele letale, raportate în studiile clinice cu sunitinib și în timpul

supravegherii după punerea pe piaţă, au inclus hemoragii gastro-intestinale, respiratorii, de tract urinar

şi cerebrale (vezi pct. 4.8).

Evaluarea de rutină a evenimentelor hemoragice trebuie să includă hemoleucogramă completă şi

examenul fizic.

Cea mai frecventă reacţie adversă hemoragică a fost epistaxisul, fiind raportată la aproximativ

jumătate dintre pacienţii 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 viaţa în pericol sau ca hemoragii pulmonare. Cazuri de hemoragie pulmonară, unele dintre ele letale, au fost observate în cadrul studiilor clinice şi au fost raportate în cadrul experienţei după punerea pe piaţă la pacienţi cu MRCC, GIST şi neoplasm pulmonar trataţi cu sunitinib. Sunitinib Alkaloid-INT nu este aprobat pentru utilizarea la pacienţii cu neoplasm pulmonar.

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

Tulburări gastro-intestinale

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

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

La pacienţii cu tumori maligne intra-abdominale trataţi cu sunitinib au fost raportate complicaţii gastro-intestinale grave, uneori letale, inclusiv perforaţie gastro-intestinală.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a fost raportată în asociere cu sunitinibul, incluzând hipertensiunea arterială severă (sistolică > 200 mmHg sau diastolică > 110 mmHg). Pacienţii trebuie evaluaţi pentru hipertensiune arterială şi aceasta va fi controlată adecvat.

Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienţii cu hipertensiune arterială severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obţine un control adecvat al hipertensiunii arteriale (vezi pct. 4.8).

Tulburări hematologice

Scăderi absolute ale numărului de neutrofile şi scăderi ale numărului de trombocite s-au raportat în asociere cu sunitinibul (vezi pct. 4.8). Evenimentele de mai sus nu au fost cumulative, acestea au fost, în mod tipic reversibile şi 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 piaţă au fost raportate rare evenimente hematologice letale, inclusiv hemoragie asociată cu trombocitopenie şi infecţii neutropenice.

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

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

Tulburări cardiace

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

Pacienţii care au prezentat evenimente cardiace în ultimele 12 luni anterior administrării de sunitinib, precum infarct miocardic (inclusiv angină pectorală severă/instabilă), bypass cu grefă pe artere coronariane/periferice, insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) simptomatică, accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor sau embolie pulmonară au fost excluşi din toate studiile clinice cu sunitinib. Nu se cunoaşte dacă pacienţii cu aceste afecţiuni concomitente pot prezenta risc crescut de apariţie a disfuncţiei ventriculare stângi legate de sunitinib.

Medicii sunt sfătuiţi să pună în balanţă acest risc cu beneficiile potenţiale ale sunitinibului. La administrarea de sunitinib la pacienţi trebuie monitorizate atent semnele şi simptomele clinice de ICC, în special pacienţii cu factori de risc cardiac şi/sau antecedente de boală arterială coronariană. Trebuie avute în vedere evaluări periodice ale FEVS, inclusiv la momentul iniţial, la pacienţii cărora li se administrează sunitinib. La pacienţii fără factori de risc cardiovascular se recomandă o evaluare a fracţiei de ejecţiei la momentul iniţial.

Se recomandă întreruperea tratamentului cu sunitinib la apariţia manifestărilor clinice de ICC. Administrarea de sunitinib trebuie întreruptă şi/sau doza redusă la pacienţii fără dovezi clinice de ICC, dar cu o fracţie de ejecţie <50% şi > 20% sub valoarea de la iniţierea 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 apariţiei aritmiilor ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor.

Sunitinibul trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu antecedente cunoscute de interval QT alungit, la pacienţii 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 a sunitinibului cu inhibitori potenţi de CYP3A4 ar trebui limitată datorită posibilităţii creşterii concentraţiilor plasmatice de sunitinib (vezi pct. 4.2, 4.5 şi 4.8).

Evenimente tromboembolice venoase

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

Evenimente tromboembolice arteriale

Au fost raportate cazuri de evenimente tromboembolice arteriale *(ATE - arterial thromboembolic events)*, uneori letale, la pacienţi trataţi cu sunitinib. Cele mai frecvente evenimente au inclus accidente cerebrovasculare, atac ischemic tranzitor şi infarct cerebral. Factorii de risc asociaţi cu ATE, pe lângă boala malignă preexistentă şi vârsta ≥65 ani, au inclus hipertensiune arterială, diabet zaharat şi 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 inițierea tratamentului cu sunitinib, acest risc trebuie avut în e vedere la pacienții cu factori de risc cum sunt hipertensiunea arterială sau antecedente de anevrism.

Microangiopatie trombotică (MAT)

Diagnosticul de MAT, inclusiv purpură trombotică trombocitopenică (PTT) și sindrom hemolitic uremic (SHU), care au determinat uneori insuficienţă renală sau deces, trebuie evaluat în cazul apariţiei anemiei hemolitice, trombocitopeniei, fatigabilităţii, simptomatologiei neurologice fluctuante, insuficienţei renale şi febrei. Tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt la pacienţii care dezvoltă MAT, iar tratamentul prompt este necesar. S-a observat reversibilitatea efectelor MAT după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Disfuncţie tiroidiană

Se recomandă în prealabil investigaţii de laborator ale funcţiei tiroidiene la toţi pacienţii. Pacienţii cu hipotiroidism sau hipertiroidism preexistent trebuie trataţi conform practicii medicale standard înainte de începerea tratamentului cu sunitinib. În timpul tratamentului cu sunitinib se recomandă monitorizarea de rutină a funcţiei tiroidiene la interval de 3 luni. În plus, pacienţii trebuie urmăriţi îndeaproape pentru apariţia semnelor şi simptomelor de disfuncţie tiroidiană în timpul tratamentului iar pacienţii la care apar semne şi/sau simptome sugestive de disfuncţie tiroidiană trebuie evaluaţi prin teste de laborator pentru funcţia tiroidiană, după cum este indicat clinic. Pacienţii la care apare disfuncţie tiroidiană trebuie trataţi conform practicii medicale standard.

S-a observat că hipotiroidismul apare atât timpuriu cât şi tardiv în timpul tratamentului cu sunitinib

(vezi pct. 4.8).

Pancreatita

Creşteri ale activităţii plasmatice a lipazei şi amilazei s-au observat la pacienţii cu diferite tumori solide cărora li s-a administrat sunitinib. Creşterile activităţii lipazei au fost tranzitorii şi, în general, nu au fost însoţite de semne şi simptome de pancreatită la pacienţii cu diferite tumori solide (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate cazuri de evenimente pancreatice grave, unele cu evoluţie letală. Dacă sunt prezente simptome de pancreatită, tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt la aceşti pacienţi şi va fi asigurat tratament de susţinere.

Hepatotoxicitate

S-a raportat hepatotoxicitate la pacienţii trataţi cu sunitinib. Au fost raportate cazuri de insuficienţă hepatică, unele cu evoluţie letală, la mai puţin de 1% dintre pacienţii cu tumori solide trataţi cu sunitinib. Se monitorizează testele funcţionale hepatice (alanin transaminază [ALT], aspartat transaminază [AST], valorile bilirubinemiei) înaintea iniţierii tratamentului, în timpul fiecărui ciclu de tratament şi când este indicat clinic. Dacă sunt prezente semne sau simptome de insuficienţă hepatică, tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt şi trebuie asigurată terapie de suţinere corespunzătoare (vezi pct. 4.8).

Funcţie renală

Au fost raportate cazuri de afectare renală, insuficienţă renală şi/sau insuficienţă renală acută, în unele cazuri cu evoluţie letală (vezi pct. 4.8).

Factorii de risc asociaţi cu afectare/insuficienţă renală la pacienţi trataţi cu sunitinib au inclus, pe lângă RCC existent, vârsta înaintată, diabet zaharat, disfuncţie renală preexistentă, insuficienţă cardiacă, hipertensiune arterială, sepsis, deshidratare/hipovolemie şi rabdomioliză.

Siguranţa continuării tratamentului cu sunitinib la pacienţii cu proteinurie moderată până la severă nu a fost evaluată sistematic.

Au fost raportate cazuri de proteinurie şi cazuri rare de sindrom nefrotic. Se recomandă efectuarea unei analize urinare la iniţierea tratamentului, iar pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea apariţiei sau agravării proteinuriei. Tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt la pacienţii cu sindrom nefrotic.

Fistule

Dacă apare formarea unei fistule, tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt. Sunt disponibile informaţii limitate cu privire la continuarea utilizării de sunitinib la pacienţii 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 precauţie la pacienţii care vor fi supuşi unor intervenţii chirurgicale majore. Experienţa clinică este limitată în ceea ce priveşte momentul potrivit de reluare a terapiei după o intervenţie chirurgicală majoră. Prin urmare, decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenţie chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operaţie.

Osteonecroză a maxilarului (ONM)

La pacienţii trataţi cu sunitinib au fost raportate cazuri de ONM. Majoritatea cazurilor au fost raportate la pacienţii care fost trataţi anterior sau concomitent cu bifosfonaţi administraţi pe cale intravenoasă, pentru care ONM este un risc identificat. În consecinţă, este necesară o atenţie deosebită atunci când sunitinibul şi bifosfonaţii administraţi pe cale intravenoasă sunt administraţi fie simultan, fie secvenţial.

Intervenţiile stomatologice invazive sunt un alt factor de risc indentificat. Înaintea începerii tratamentului cu sunitinib, trebuie luate în considerare examinarea stomatologică şi profilaxia stomatologică adecvată. La pacienţii care au fost trataţi anterior sau care sunt trataţi în prezent cu bifosfonaţi administraţi pe cale intravenoasă, intervenţiile stomatologice invazive trebuie evitate, dacă este posibil (vezi pct. 4.8).

Hipersensibilitate/angioedem

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

Convulsii

În studiile clinice cu sunitinib şi în supravegherea după punerea pe piaţă s-au raportat convulsii. Pacienţii având convulsii şi semne/simptome sugestive pentru sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR), precum hipertensiune arterială, cefalee, scădere a atenţiei, deteriorare a funcţiei cognitive şi tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală, trebuie menţinuţi sub tratament medical, inclusiv pentru controlul hipertensiunii arteriale. Se recomandă întreruperea temporară a administrării de sunitinib; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcţie de decizia medicului curant (vezi pct. 4.8).

Sindrom de liză tumorală (SLT)

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

Infecţii

Au fost raportate infecţii grave, însoţite 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 pacienţii la care apare fasceita necrozantă şi trebuie iniţiat imediat tratamentul adecvat.

Hipoglicemie

În timpul tratamentului cu sunitinib a fost raportată scăderea glicemiei, în anumite cazuri simptomatică clinic şi necesitând spitalizare din cauza pierderii conştienţei. Tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt temporar în cazul apariţiei hipoglicemiei. Valoarea glicemiei la pacienţii 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).

Excipienți

*Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic‚ ‘nu conține sodiu’.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

Medicamente care pot creşte concentraţiile plasmatice de sunitinib

*Efectul inhibitorilor CYP3A4*

La voluntarii sănătoşi administrarea concomitentă a unei singure doze de sunitinib cu ketoconazol - un inhibitor potent al CYP3A4, a determinat creşteri ale valorilor concentraţiei plasmatice maxime (Cmax) şi respectiv, a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC0-∞) ale combinaţiei [sunitinib + metabolit primar] de 49% şi, respectiv, 51%.

Administrarea sunitinib concomitent cu inhibitori potenţi ai enzimelor CYP3A4 (de exemplu ritonavir, itraconazol, eritromicină, claritromicină, suc de grapefruit) poate determina creşterea concentraţiei de sunitinib.

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

Dacă nu este posibil, ar putea fi necesară scăderea dozei de Sunitinib Alkaloid-INT la minim 37,5 mg zilnic în cazul GIST şi MRCC sau 25 mg zilnic în cazul pNET, cu monitorizarea atentă a toleranţei (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 concentraţiile plasmatice ale sunitinib

*Efectul inductorilor CYP3A4*

La voluntarii sănătoşi, administrarea concomitentă a unei singure doze de sunitinib cu rifampicină - un inductor potent al CYP3A4, a determinat scăderi ale valorilor Cmax şi respectiv, a ASC0-∞ ale combinaţiei [sunitinib + metabolit primar] de 23% şi 46%.

Administrarea concomitentă a sunitinibului cu inductori potenţi ai CYP3A4 (de exemplu, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital sau preparatelor din plante *Hypericum perforatum*/sunătoare) poate duce la scăderea concentraţiilor plasmatice de sunitinib. De aceea trebuie evitată administrarea concomitentă cu astfel de inductori ai CYP3A4, sau se va alege un medicament fără sau cu potential minim de inducere a CYP3A4. Dacă nu este posibil, ar putea fi necesară creşterea dozei de Sunitinib Alkaloid-INT cu câte 12,5 mg (până la 87,5 mg zilnic în cazul GIST şi MRCC sau 62,5 mg zilnic în cazul pNET) cu monitorizarea atentă a toleranţei (vezi pct. 4.2).

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Contracepţia la bărbaţi şi femei

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

Sarcina

Nu s-au efectuat studii cu sunitinib la femei gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcţiei de reproducere inclusiv malformaţii fetale (vezi pct. 5.3). Sunitinib nu trebuie utilizat în sarcină sau la femei care nu folosesc măsuri contraceptive eficace, cu excepţia cazului în care beneficiile potenţiale justifică riscul potenţial asupra fătului. Dacă sunitinibul este administrat în sarcină sau dacă pacienta devine gravidă în cursul tratamentului cu sunitinib, aceasta trebuie informată asupra riscului potenţial asupra fătului.

Alăptarea

Sunitinib şi/sau metaboliţii săi sunt excretaţi în lapte, la şobolan. Nu se cunoaşte dacă sunitinibul sau principalul său metabolit activ este excretat în laptele uman. Deoarece substanţele active sunt de obicei excretate în laptele uman şi datorită probabilităţii unor reacţii adverse grave la sugarii alăptaţi, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu sunitinib.

Fertilitatea

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

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Sunitinib Alkaloid-INT are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie informaţi că pot prezenta ameţeli în cursul tratamentului cu sunitinib.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Reacţiile adverse cele mai grave asociate tratamentului cu sunitinib, unele letale, sunt insuficienţă renală, insuficienţă cardiacă, embolie pulmonară, perforaţie gastro-intestinală şi hemoragii (de exemplu a tractului respirator, gastro-intestinală, hemoragie tumorală, a tractului urinar şi hemoragii cerebrale). Cele mai frecvente reacţii adverse, indiferent de gradul de severitate (observate la pacienţii din studiile registraţionale MRCC, GIST şi pNET) au inclus scăderea apetitului, tulburări ale gustului, hipertensiune arterială, fatigabilitate, tulburări gastro-intestinale (de exemplu diaree, greaţă, stomatită, dispepsie şi vărsături), depigmentarea pielii şi eritrodizestezie palmo‑plantară. Aceste simptome se pot diminua pe parcursul tratamentului.

Hipotiroidismul se poate dezvolta pe durata tratamentului. Tulburările hematologice (de exemplu neutropenie, trombocitopenie şi anemie) se numără printre cele mai frecvente reacţii adverse la medicament.

Evenimente letale, altele decât cele enumerate la pct 4.4 mai sus sau la pct. 4.8 mai jos şi care au fost considerate ca fiind posibil legate de administrarea sunitinibului, au inclus insuficienţa multisistemică de organ, coagularea intravasculară diseminată, hemoragia peritoneală, insuficienţa suprarenaliană, pneumotoraxul, şocul şi moartea subită.

Listă a reacţiilor adverse sub formă de tabel

Reacţiile adverse care s-au raportat la pacienţii cu GIST, MRCC şi pNET din datele cumulate de la 7115 pacienţi sunt enumerate mai jos, în funcţie de clasificarea pe aparate, organe şi sisteme, frecvenţă şi grad de severitate (NCI-CTCAE). De asemenea, sunt incluse reacţiile adverse identificate în studiile clinice după punerea pe piaţă. În cadrul fiecarui grup de frecvenţă, efectele adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Frecvenţa apariţiei este definită după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100), rare (≥1/10000 şi <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1. Reacţii adverse raportate în studiile clinice**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Aparate, sisteme**  **şi organe** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin**  **frecvente** | **Rare** | **Cu frecvenţă necunoscută** |
| **Infecţii şi**  **infestări** |  | Infecţii viralea  Infecţii respiratoriib,\*  Abcesc,\*  Infecţii fungiced  Infecţii ale tractului urinar  Infecţii cutanatee  Sepsisf,\* | Fasceită  necrozantă\*  Infecţii bacterieneg |  |  |
| **Tulburări**  **hematologice şi**  **limfatice** | Neutropenie  Trombocitopenie  Anemie  Leucopenie | Limfopenie | Pancitopenie | Microangiopatie  tromboticăh,\* |  |
| **Tulburări ale**  **sistemului**  **imunitar** |  |  | Hipersensibilitate | Angioedem |  |
| **Tulburări**  **endocrine** | Hipotiroidism |  | Hipertiroidism | Tiroidită |  |
| **Tulburări**  **metabolice şi de**  **nutriţie** | Scăderea apetituluii | Deshidratare  Hipoglicemie |  | Sindrom de liză  tumorală\* |  |
| **Tulburări**  **psihice** | Insomnie | Depresie |  |  |  |
| **Tulburări ale**  **sistemului**  **nervos** | Ameţeli  Cefalee  Tulburări ale gustului | Neuropatie periferică  Parestezii  Hipoestezie  Hiperestezie | Hemoragie  cerebrală\*  Accident  vascular cerebral\*  Accident ischemic  tranzitoriu | Sindrom de  encefalopatie  posterioară  reversibilă\* |  |
| **Tulburări**  **oculare** |  | Edem periorbital  Edem palpebral  Hipersecreţie lacrimală |  |  |  |
| **Tulburări**  **cardiace** |  | Ischemie miocardiacăk,\*  Fracţie de ejecţie scăzutăl | Insuficienţă cardiacă  congestivă  Infarct miocardicm,\*  Insuficienţă  cardiacă\*  Cardiomiopatie\*  Revărsat pericardic  Prelungirea  intervalului QT pe electrocardiogramă | Insuficienţă  ventriculară stângă\*  Torsada vârfurilor |  |
| **Tulburări**  **vasculare** | Hipertensiune arterială | Tromboză venoasă  profundă  Bufeuri  Hiperemie facială | Hemoragie  tumorală\* |  | Anevrisme și disecții arteriale\* |
| **Tulburări**  **respiratorii,**  **toracice şi**  **mediastinale** | Dispnee  Epistaxis  Tuse | Embolie pulmonară\*  Revărsat pleural\*  Hemoptizie  Dispnee de efort  Durere orofaringianăn  Congestie nazală  Uscăciune a mucoasei nazale | Hemoragie pulmonară\* Insuficienţă respiratorie \* |  |  |
| **Tulburări**  **gastro-intestinale** | Stomatită o  Durere abdominalăp  Vărsături  Diaree  Dispepsie  Greaţă  Constipaţie | Boală de reflux gastroesofagian  Disfagie  Hemoragie gastrointestinală\*  Esofagită\*  Distensie abdominală  Disconfort abdominal  Hemoragie rectală  Sângerări gingivale  Ulceraţii ale cavităţii bucale  Proctalgii  Cheilită  Hemoroizi  Glosodinie  Dureri la nivelul cavităţii bucale  Xerostomie  Flatulenţă  Disconfort la nivelul cavităţii bucale  Eructaţie | Perforaţie gastro-intestinalăq,\*  Pancreatită  Fistulă anală  Colităr |  |  |
| **Tulburări**  **hepatobiliare** |  |  | Insuficienţă  hepatică\*  Colecistităs,\*  Funcţionare  anormală a ficatului | Hepatită |  |
| **Afecţiuni**  **cutanate şi ale**  **ţesutului**  **subcutanat** | Modificări ale culorii  tegumentelort  Eritrodizestezie palmoplantară  Erupţie cutantă  tranzitorieu  Modificări de culoare ale părului  Xerodermie | Exfoliere cutanată  Reacţii cutanatev  Eczemă  Vezicule  Eritem  Alopecie  Acnee  Prurit  Hiperpigmentare cutanată  Leziuni cutanate  Hipercheratoză  Dermatită  Afecţiuni ale unghiilorw |  | Eritem polimorf\*  Sindrom Stevens-Johnson\*  Pyoderma  gangrenosum  Necroliză epidermică toxică\* |  |
| **Tulburări**  **musculoscheletice şi ale ţesutului**  **conjunctiv** | Dureri la nivelul  extremităţilor/ membrelor  Artralgii  Dorsalgii | Dureri musculo-scheletice  Spasme musculare  Mialgii  Slăbiciune musculară | Osteonecroza  maxilarului  Fistule\* | Rabdomioliză\*  Miopatie |  |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** |  | Insuficienţă renală\*  Insuficienţă renală acută\*  Cromaturie  Proteinurie | Hemoragie a  tractului urinar | Sindrom nefrotic |  |
| **Tulburări**  **generale şi la**  **nivelul locului de administrare** | Inflamaţii ale  mucoaselor  Fatigabilitatex  Edemy  Pirexie | Durere toracică  Durere  Simptome asemănătoare gripei  Frisoane | Întârziere a  vindecării rănilor |  |  |
| **Investigaţii**  **diagnostice** |  | Scădere a greutăţii  Scădere a numărului de  celule sanguine albe  Creştere a lipazei  Scădere a numărului de  trombocite  Scădere a hemoglobinei  Creştere a amilazeiz  Creştere a aspartatamino-transferazei  Creştere a alaninamino-transferazei  Creştere a creatininei sanguine  Creştere a presiunii sanguine  Creştere a acidului uric sanguin | Creştere a creatininfosfokinazei sanguine  Creşterea  hormonului de  stimulare tiroidiană sanguin |  |  |

\* Inclusiv deces

Următorii termeni au fost combinaţi:

a Rinofaringită şi herpes oral

b Bronşită, infecţii ale tractului respirator inferior, pneumonie şi infecţii ale tractului respirator

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

d Candidoză esofagiană şi candidoză bucală

e Celulită şi infecţii tegumentare

f Sepsis şi şoc septic

g Abces abdominal, sepsis abdominal, diverticulită şi osteomielită

h Microangiopatie trombotică, purpură trombocitopenică trombotică și sindrom hemolitic-uremic

I Scădere a apetitului şi anorexie

j Disgeuzie, ageuzie şi tulburări ale gustului

k Sindrom coronarian acut, angină pectorală, angină pectorală instabilă, ocluzie arterială coronariană și ischemie

miocardică

l Fracţie de ejecţie scăzută/anormală

m Infarct miocardic acut, infarct miocardic și infarct miocardic silenţios

n Dureri orofaringiene şi faringolaringiene

o Stomatită şi stomatită aftoasă

p Dureri abdominale, dureri în etajul abdominal inferior şi dureri în etajul abdominal superior

q Perforaţie gastrointestinală şi perforaţie intestinală

r Colită și colită ischemică

s Colecistită şi colecistită nelitiazică

t Colorarea în galben a tegumentelor, modificări ale culorii tegumentelor şi tulburări de pigmentare

u Dermatită psoriaziformă, erupţie cutanată tranzitorie exfoliativă, erupţie cutanată tranzitorie, erupţie cutanată tranzitorie eritematoasă, erupţie cutanată tranzitorie foliculară, erupţie cutanată tranzitorie generalizată, erupţie cutanată tranzitorie maculară, erupţie cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupţie cutanată tranzitorie papulară şi erupţie cutanată tranzitorie pruriginoasă

v Reacţie cutanată şi afecţiuni ale tegumentelor

w Afecţiuni şi modificări ale culorii unghiilor

x Fatigabilitate şi astenie

y Edem al feţei, edem şi edem periferic

z Amilază şi amilază crescută

Descrierea reacţiilor adverse selectate

*Infecţii şi infestări*

Au fost raportate cazuri de infecţii grave (cu sau fără neutropenie), inclusiv cazuri cu evoluţie letală. Au fost raportate cazuri de fasceită necrozantă, inclusiv de perineu, unele dintre ele letale (vezi şi pct.

4.4).

*Tulburări hematologice şi limfatice*

Scăderi absolute ale numărului de neutrofile cu grad de severitate 3 şi 4 s-au raportat la 10% şi, respectiv, 1,7% dintre pacienţii aflaţi în studiul pentru indicația de GIST de fază 3, la 16% şi, respectiv, la 1,6% dintre pacienţii aflaţi în studiul pentru indicația de MRCC de fază 3, la 13% şi, respectiv, la 2,4% dintre pacienţii aflaţi în studiul pentru indicația de pNET de fază 3. Scăderi ale numărului de trombocite cu grad de severitate 3 şi 4 s-au raportat la 3,7% şi, respectiv, la 0,4% dintre pacienţii aflaţi în studiul pentru indicația de GIST de fază 3, la 8,2% şi, respectiv, la 1,1% dintre pacienţii aflaţi în studiul pentru indicația de MRCC de fază 3, la 3,7% şi, respectiv, la 1,2% dintre pacienţii aflaţi în studiul pentru indicația de pNET de fază 3 (vezi pct. 4.4).

Evenimentele hemoragice au fost raportate la 18% dintre pacienţii cărora li s-a administrat sunitinib în studiul pentru indicația de GIST de fază 3, comparativ cu 17% la pacienţii cărora li s-a administrat placebo. 39% dintre pacienţii cu MRCC, netratați anterior, cărora li s-a administrat sunitinib au prezentat evenimente hemoragice, comparativ cu 11% dintre pacienţii cărora li s-a administrat interferon-α (IFN-α). Şaptesprezece (4,5%) pacienţi cărora li s-a administrat sunitinib, faţă de 5 (1,7%) pacienţi cărora li s-a administrat IFN-α au prezentat evenimente hemoragice de gradul 3 sau mai mare. 26% dintre pacienţii 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 pacienţii cărora li s-a administrat sunitinib în studiul pNET de fază 3, comparativ cu 9,85% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

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

*Tulburări ale sistemului imunitar*

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

*Tulburări endocrine*

Hipotiroidismul a fost raportat ca reacţie adversă la 7 pacienţi (4%) cărora li s-a administrat sunitinib în cele două 2 studii MRCC la pacienţi refractari la tratamentul cu citokine; la 61 pacienţi (16%) cărora li s-a administrat sunitinib şi la trei 3 pacienţi (< 1%) din braţul cu IFN-α în studiul MRCC la pacienţi cărora nu li s-a administrat anterior tratament.

În plus, s-a raportat creşterea hormonului stimulator tiroidian (TSH) la 4 pacienţi (2%) cu MRCC refractar la tratamentul cu citokine. În total, 7% din populaţia cu MRCC a prezentat date de laborator sau clinice de hipotiroidism apărut în cursul tratamentului. Hipotiroidismul dobândit s-a observat la 6,2% dintre pacienţii cu GIST trataţi cu sunitinib, faţă de 1% dintre cei cărora li s-a administrat placebo. În cadrul studiului pNET de fază 3 a fost raportat hipotiroidism la 6 pacienţi (7,2%) cărora li s-a administrat sunitinib şi la 1 pacient (1,2%) căruia i s-a administrat placebo.

Funcţia tiroidiană a fost monitorizată prospectiv, în două 2 studii la pacienţi cu neoplasm mamar; Sunitinibul nu este aprobat pentru utilizare în neoplasm mamar. Într-un studiu, hipotiroidismul a fost raportat la 15 (13,6%) pacienţi cărora li s-a administrat sunitinib şi la 3 (2,9%) pacienţi cărora li s-a administrat tratamentul standard. Creşterea TSH sanguin a fost raportată la 1 (0,9%) pacient căruia i s-a administrat sunitinib şi la niciun pacient căruia i s-a administrat tratamentul standard. Hipertiroidismul nu a fost raportat la niciunul dintre pacienţii trataţi cu sunitinib şi 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%) pacienţi trataţi cu sunitinib şi la 2 (0,8%) pacienţi trataţi cu capecitabină. Creşterea TSH sanguin a fost raportată la 12 (5,0%) pacienţi trataţi cu sunitinib şi la niciun pacient tratat cu capecitabină. Hipertiroidismul a fost raportat la 4 (1,7%) pacienţi trataţi cu sunitinib şi la niciun pacient tratat cu capecitabină. Scăderea TSH sanguin a fost raportată la 3 (1,3%) pacienţi trataţi cu sunitinib şi la niciun pacient tratat cu capecitabină. Creşterea T4 a fost raportată la 2 (0,8%) pacienţi trataţi cu sunitinib şi la 1 (0,4%) pacient tratat cu capecitabină. Creşterea T3 a fost raportată la 1 (0,8%) pacient tratat cu sunitinib şi la niciun pacient tratat cu capecitabină. Toate evenimentele raportate legate de tiroidă au fost de grad 1-2 (vezi pct. 4.4).

*Tulburări metabolice şi de nutriţie*

O incidenţă mai mare a hipoglicemiei a fost raportată la pacienţii cu pNET, în comparaţie cu pacienții cu MRCC şi GIST. Cu toate acestea, majoritatea acestor reacţii 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 şi în supravegherea după punerea pe piaţă au fost raportate câteva cazuri (<1%), unele letale, de subiecţi având crize convulsive şi imagini radiologice de SLPR. S-au observat convulsii la pacienţii cu sau fără metastaze cerebrale documentate radiologic (vezi pct. 4.4).

*Tulburări cardiace*

În cadrul studiilor clinice, scăderi ale fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) de 20% şi sub limita inferioară a valorilor normale au fost raportate la aproximativ 2% dintre pacienţii cu GIST, la 4% dintre pacienţii cu MRCC refractar la tratamentul cu citokine, trataţi cu sunitinib şi la 2% dintre pacienţii cu GIST cărora li s-a administrat placebo. Aceste scăderi ale FEVS nu par să fie progressive şi, deseori, s-au ameliorat la continuarea tratamentului. În studiul pentru MRCC la pacienţi netratați anterior, 27% dintre pacienţii cărora li s-a administrat sunitinib şi 15% dintre pacienţii cărora li s-a administrat IFN-α au avut o valoare a FEVS sub limita inferioară a valorilor normale. Doi (< 1%) pacienţi cărora li s-a administrat sunitinib au fost diagnosticaţi cu ICC.

La pacienţii cu GIST, „insuficienţa cardiacă”, „insuficienţa cardiacă congestivă” sau „insuficienţa ventriculară stângă” au fost raportate la 1,2% dintre pacienţii trataţi cu sunitinib şi la 1% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo. În studiul pivot pentru indicația de GIST de fază 3 (N = 312), reacţiile cardiace letale legate de tratament au apărut la 1% dintre pacienţi, în fiecare braţ al studiului (și anume braţele cu sunitinib şi placebo). Într-un studiu de fază 2 la pacienţi cu MRCC refractar la citokine, 0,9% dintre pacienţi au avut infarct miocardic letal legat de tratament, iar în studiul de fază 3 la pacienţi cu MRCC netratați anterior, 0,6% dintre pacienţii din braţul cu IFN-α şi 0% pacienţi din braţul cu sunitinib au avut evenimente cardiace letale. În studiul pentru indicația de pNET de fază 3, 1 (1%) pacient căruia i s-a administrat sunitinib a avut insuficienţă cardiacă letală legată de tratament.

*Tulburări vasculare*

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a fost o reacţie 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 pacienţii care au avut hipertensiune arterială. La niciunul dintre aceşti pacienţi nu a fost întrerupt permanent tratamentul cu sunitinib. Hipertensiunea arterială severă (TA sistolică >200 mmHg sau TA distolică >110 mmHg) a fost raportată la 4,7% dintre pacienţii cu tumori solide. Hipertensiunea arterială a fost raportată la aproximativ 33,9% dintre pacienţii cu MRCC netratați anterior, cărora li s-a administrat sunitinib pentru MRCC, comparativ cu 3,6% dintre pacienţii cărora li s-a administrat IFN-α. Hipertensiunea arterială severă a fost raportată la 12% dintre pacienţii netratați anterior şi cărora li s-a administrat sunitinib, şi la <1% dintre pacienţii cărora li s-a administrat IFN-α. Hipertensiunea arterială a fost raportată la 26,5% dintre pacienţii trataţi cu sunitinib în studiul pentru indicația de pNET de fază 3, comparativ cu 4,9% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo. Hipertensiunea arterială severă a fost raportată la 10% dintre pacienţii cu pNET trataţi cu sunitinib şi la 3% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo.

Evenimente tromboembolice venoase

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

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

Treisprezece pacienţi (3%) cărora li s-a administrat sunitinib în studiul pentru indicația de MRCC de fază 3 la pacienţi netratați anterior şi 4 pacienţi (2%) din cele 2 studii pentru indicația de MRCC la pacienţi refractari la tratamentul cu citokine au avut evenimente tromboembolice venoase. Nouă dintre aceşti pacienţi au avut emboli pulmonare, 1 a avut embolie pulmonară de grad 2 şi 8 de grad 4. Opt din aceşti pacienţi au avut TVP, 1 cu grad 1, 2 cu grad 2, 4 cu grad 3 şi 1 dintre aceştia cu grad 4. La un pacient cu embolie pulmonară din studiul pentru indicația de MRCC efectuat la pacienţi refractari la tratamentul cu citokine s-a întrerupt tratamentul.

La pacienţii cu MRCC netratați anterior şi la care s-a administrat IFN-α, au fost raportate 6 (2%) evenimente tromboembolice venoase; 1 pacient (<1%) a avut TVP de grad 3 şi 5 pacienţi (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 şi la 5 (6,1%) pacienţi din grupul cu administrare de placebo în studiul pentru indicația de pNET de fază 3. Doi dintre aceşti pacienţi cărora li s-a administrat placebo au avut TVP, unul cu grad 2 şi unul cu grad 3.

În studiile pentru autorizarea pentru indicațiile GIST, MRCC şi pNET nu a fost raportat niciun caz cu evoluţie letală. Cazurile cu evoluţie letală au fost observate în supravegherea după punerea pe piaţă a medicamentului.

Cazurile de embolie pulmonară au fost observate la aproximativ 3,1% dintre pacienţii cu GIST şi la aproximativ 1,2% dintre pacienţii cu MRCC, cărora li s-a administrat sunitinib în studii de fază 3. Nu a fost raportat niciun caz de embolie pulmonară la pacienţi cu pNET cărora li s-a administrat sunitinib în studiul de fază 3. În supravegherea după punerea pe piaţă au fost raportate cazuri rare cu evoluţie letală.

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

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

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

*Tulburări gastro-intestinale*

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

Au fost raportate hemoragii gastrointestinale letale la 0,98% dintre pacienţii cărora li s-a administrat

placebo în studiul GIST de fază 3.

*Tulburări hepatobiliare*

Au fost raportate cazuri de disfuncţie hepatică, care pot include modificări ale valorilor testelor funcţionale hepatice, hepatită sau insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.4).

*Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat*

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

*Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv*

Au fost raportate cazuri de miopatie şi/sau rabdomioliză, unele cu evoluţie spre insuficienţă renală acută. Pacienţii cu semne sau simptome de toxicitate musculară trebuie trataţi conform practicii medicale standard (vezi şi pct. 4.4).

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

La pacienţii trataţi cu sunitinib au fost raportate cazuri de ONM, majoritatea apărând la pacienţi care prezintă factori de risc identificaţi pentru ONM, în special expunerea la bifosfonaţi administraţi pe cale intravenoasă şi/sau antecedente de afecţiuni dentare care au necesitat proceduri stomatologice invazive (vezi şi pct. 4.4).

*Investigaţii diagnostice*

Date din studiile non-clinice (*in vitro* şi *in vivo*), la doze mai mari decât cele recomandate la om, au indicat că sunitinibul are potenţialul de a inhiba procesul de repolarizare a potenţialului de acţiune

cardiac (de exemplu, prelungirea intervalului QT).

Creşteri ale intervalului QTc la peste 500 ms au fost raportate la 0,5% dintre cazuri şi modificări faţă de valorile iniţiale mai mari de 60 ms au fost raportate la 1,1% dintre cei 450 de pacienţi cu tumori solide; ambii parametri sunt recunoscuţi ca modificări potenţial semnificative. La concentraţii aproximativ de două ori mai mari decât cele terapeutice, a fost demonstrat că sunitinibul prelungeşte intervalul QTcF (corecţia Fridericia a intervalului QT).

Prelungirea intervalului QTc a fost evaluată într-un studiu cu 24 pacienţi 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 medie a modificării, ajustată în funcţie de placebo, >10 ms cu o limită superioară a intervalului de încredere (IÎ) 90% >15 ms) la concentraţia terapeutică (ziua 3) utilizând metoda de corecţie a valorilor măsurate în timpul unei zile cu valorile iniţiale şi la o valoare mai mare decât concentraţia terapeutică (ziua 9) utilizând ambele metode de corecţie cu valorile iniţiale. 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 concentraţii plasmatice terapeutice prevăzute după administrarea dozei iniţiale recomandate de 50 mg) cu ajutorul metodei de corecţie a valorilor măsurate în timpul unei zile cu valorile iniţiale, semnificaţia 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 pacienţii din populaţiile măsurabile sau cu intenţie 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 concentraţii plasmatice terapeutice, modificarea medie maximă a intervalului QTcF (corecţia Fridericia) faţă de valorile iniţiale a fost de 9 ms (IÎ 90%: 15,1 ms). La concentraţii de aproximativ două ori mai mari decât cele terapeutice, modificarea maximă a intervalului QTcF faţă de valorile iniţiale a fost de 15,4 ms (IÎ 90%: 22,4 ms). Moxifloxacina (400 mg) utilizată ca martor pozitiv a demonstrat o modificare medie maximă a intervalului QTcF faţă de valorile iniţiale 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).

Siguranţa pe termen lung în MRCCSiguranţa pe termen lung a sunitinibului la pacienţii cu MRCC a fost analizată în 9 studii clinice încheiate, efectuate în condiţii de tratament de prima linie la 5739 pacienţi refractari la terapia cu bevacizumab şi refractari la terapia cu citokine, din care 807 (14%) au fost trataţi timp de ≥ 2 ani până la 6 ani. În cazul celor 807 pacienţi cărora li s-a administrat tratament de lungă durată cu sunitinib, cele mai multe reacţii adverse legate de tratament (RALT) au avut loc iniţial în primele 6 luni – 1 an şi apoi au fost stabile sau au scăzut ca frecvenţă în timp, cu excepţia 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 şi adolescenţi

Profilul de siguranţă al sunitinibului a fost extras dintr-un studiu de fază 1, în cadrul căruia s-a evaluat creşterea dozei, un studiu deschis de fază 2, un studiu de fază 1/2 cu un singur braţ şi din publicaţii, după cum se descrie mai jos.

Un studiu de fază 1, în cadrul căruia s-a evaluat creşterea dozei de sunitinib administrat pe cale orală, s-a efectuat la 35 pacienţi, incluzând 30 pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 3 şi 17 ani) şi 5 adulţi tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 şi 21 ani) cu tumori solide refractare, din care majoritatea avuseseră un diagnostic primar de tumoră cerebrală. Toţi participanţii la studiu au prezentat reacţii adverse la medicament; majoritatea reacţiilor adverse au fost severe (grad de toxicitate ≥3) şi au inclus toxicitate cardiacă. Cele mai frecvente reacţii adverse la medicament au fost toxicitate gastrointestinală (GI), neutropenie, fatigabilitate şi creştere a valorii ALT. Riscul de reacţii adverse cardiace la medicament a părut să fie mai mare la pacienţii copii şi adolescenţi cu expunere anterioară la iradiere cardiacă sau antracicline, în comparaţie cu acei pacienţi copii şi adolescenţi fără expunere anterioară. La acești pacienţii copii şi adolescenţi fără expunere anterioară la antracicline 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 pacienţi, incluzând 27 pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 3 şi 16 ani) şi 2 adulţi tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 şi 19 ani) cu gliom recurent/progresiv/refractar de grad înalt (HGG) sau ependimom. Nu au existat reacţii adverse de grad 5 în niciunul dintre grupuri. Cele mai frecvente reacţii adverse (≥10%) legate de tratament au fost scăderea numărului de neutrofile (6 [20,7%] pacienţi) şi hemoragie intracraniană (3 [10,3%] pacienţi).

Un studiu de fază 1/2 cu un singur braţ s-a efectuat la 6 pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 13 şi16 ani) cu GIST avansat nerezecabil. Cele mai frecvente reacţii adverse la medicament au fost diareea, greaţa, scăderea numărului de leucocite, neutropenia şi cefaleea la 3 (50%) pacienţi fiecare, în principal de grad 1 sau 2 ca severitate. Patru din cei 6 pacienţi (66,7%) au prezentat reacţii adverse legate de tratament de grad 3-4 (hipofosfatemie, neutropenie şi trombocitopenie de grad 3 la 1 pacient fiecare şi neutropenie de grad 4 la 1 pacient). În acest studio nu au existat raportări de reacţii adverse grave (RAG) sau reacţii adverse la medicament de grad 5. Atât în studiul clinic, cât şi în publicaţii, profilul de siguranţă a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut la adulţi.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectatăprin intermediul sistemului naţional de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România:

Agenţia Naţională a Medicamentelor şi a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucureşti 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

**4.9 Supradozaj**

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu Sunitinib Alkaloid-INT, iar tratamentul supradozajului trebuie să cuprindă măsurile generale de îngrijire. Dacă există indicaţie, eliminarea substanţei active neabsorbită poate fi realizată prin emeză sau lavaj gastric. Au fost raportate cazuri de supradozaj; câteva cazuri au fost asociate cu reacţii adverse caracteristice profilului de siguranţă cunoscut al sunitinib.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01EX01

Mecanism de acţiune

Sunitinib inhibă mai mulţi RTK implicaţi în creşterea tumorală, neoangiogeneza patologică şi progresia metastatică a cancerului. Sunitinib a fost identificat ca fiind un inhibitor al receptorilor pentru factorul de creştere derivat din trombocite (PDGFRα şi PDGFRß), al receptorilor pentru factorul de creştere endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 şi VEGFR3), al receptorului pentru factorul celulelor stem (KIT), al tirozin kinazei 3 Fms-like (FLT3), al receptorului pentru factorul de stimulare a coloniiilor (CSF-1R) şi al receptorului pentru factorul neurotrofic derivat din linia celulară glială (RET). În teste celulare şi biochimice, metabolitul principal demonstrează o potenţă similară comparativ cu sunitinib.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Siguranţa şi eficacitatea clinică a sunitinib s-au studiat pentru tratamentul pacienţilor cu GIST cu rezistenţă la imatinib (şi anume aceia care au prezentat progresia bolii în timpul sau după tratamentul cu imatinib) sau cu intoleranţă la imatinib (şi anume cei care au prezentat toxicitate semnificativă în cursul tratamentului cu imatinib, care a împiedicat continuarea terapiei), în tratamentul pacienţilor având MRCC şi în tratamentul pacienţilor având tumori pNET nerezecabile.

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

*Tumorile stromale gastro-intestinale*

S-a realizat un studiu iniţial, deschis, de creştere a dozei la pacienţii cu GIST după eşecul imatinibului (doza mediană zilnică maximă – 800 mg) datorită rezistenţei sau intoleranţei. Au fost incluşi 97 de pacienţi cărora li s-auadministrat diferite doze şi scheme; 55 de pacienţi au fost trataţi cu 50 mg sunitinib 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 (IÎ 95% = 22,0 – 46,0).

S-a efectuat un studiu de Fază 3 randomizat,dubluorb,controlatplacebo,cusunitiniblapacienţicu GIST care au prezentat intoleranţă, sau progresia bolii în timpul sau după tratamentul cu imatinib (doza mediană zilnică maximă– 800mg).Înaceststudiu,312pacienţiaufostrandomizaţi(2:1)săli se administreze fie 50 mg sunitinib, fie placebo, oral o dată pe zi conform Schemei 4/2 până la progresiaboliisauretragereadinstudiudint*r-*un alt motiv (207 pacienţi au fost trataţi cu sunitinib şila105s*-*aadministratplacebo).Criteriul principal de evaluare a eficacitățiialstudiuluiafostTTP,definitca fiind durata de timp de la randomizare până la prima documentare a progresiei obiective a tumorii. În momentul anal*i*zeiintermediarepredefinite *TT*P *medi*an în cazul administrării de sunitinib a fost de 28,9 săptămâni (IÎ95%= 21,3 - 34,1), conform evaluării investigatorului şi de 27,3 săptămâni (IÎ 95% = 16,0 - 32,1) conform evaluării independente şi a fost statistic semnificativ mai lung decât TTP în cazul administrării de placebo de 5,1 săptămâni (IÎ 95% = 4,4 - 10,1) conform investigatorului şi de 6,4 săptămâni (IÎ 95% = 4,4 - 10,1) conform evaluării independente. Diferenţa de supravieţuire globală (SG) a fost statistic în favoarea sunitinib [rata riscului(RR): 0,491, (IÎ 95%= 0,290 - 0,831)]; riscul de deces a fost de 2 ori mai mare la pacienţii din braţul placebo comparativ cu braţul sunitinib.

După analiza intermediară de eficacitate şi siguranţă, la recomandarea unui Comitet de Monitorizare a Datelor şi Siguranţei (DSMB) independent, studiul a fost desecretizat şi astfel pacienţii din braţul placebo au primit tratament în mod deschis cu sunitinib.

Un număr total de 255 de pacienţi au fost tratați cu sunitinib în cadrul fazei deschise de tratament a studiului, inclusiv 99 de pacienţi cărora li s-a administrat iniţial placebo.

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

**Tabelul 2. Rezumatul criteriilor finale de eficacitate în GIST (Populaţia ITT)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Tratament dublu-orb a** | | | | |
|  | **Mediană (ÎI 95%)** | | **Rata riscului** | | **Grup**  **pacienţi**  **trecuţi de la** **placebo la**  **tratamentb** |
| **Criteriu principal final** | **Sunitinib** | **Placebo** | **(ÎI 95%)** | **Valoarea p** |
|  |  | | | | |
| 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) |
| **Criteriu 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 (saptămâni)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: IÎ=interval de încredere; ITT=intenţia de tratament; NA=nu se aplică; ORR=rata de răspuns obiectiv;

SG=supravieţuirea globală; PFS=supravieţuirea fără progresia bolii; TTP=timpul până la progresia tumorii.

a Rezultatele tratamentului dublu orb au fost obţinute pe o populaţie ITT şi utilizează măsurare radiologică centralizată adecvată.

b Rezultatele de eficacitate pentru cei 99 de subiecţi care au trecut prin tratament încrucişat, de la placebo la

sunitinib după divulgarea medicaţiei. Valorile iniţiale 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 subiecţilor cu răspuns confirmat cu un IÎ 95%.

e Mediana nu a fost atinsă datorită faptului că datele obţinute nu erau încă mature.

Mediana SG la populaţia ITT a fost de 72,7 săptămâni şi de 64,9 săptămâni (RR: 0,876; IÎ 95%:

0,679; 1,129; p=0,306) în braţul de tratament cu sunitinib respectiv, cu administrare de placebo. În această analiză, braţul cu administrare de placebo a inclus acei pacienţi randomizaţi la administrarea de placebo, cărora ulterior li s-a administrat tratament cu sunitinib, în cadrul fazei deschise de tratament a studiului.

*Carcinomul renal metastatic la pacienţi netratați anterior*

S*-*aefec*t*uatunstudiuinternaţionaldefază3,randomizat,multicentriccarea evaluateficacitateaşi siguranţa sunitinib comparativ cu IF*N-*αlapacienţi cu RCC metastatic netratați anterior. Au fost randomizaţi şapte sute cincizecidepacienţiînproporţie1*:*1că*t*rebraţelestudiului;auutilizattratament cusunitinibînciclurirepetatede6săptămâni,constândînadministrareapecaleoralăzilnică adozei de *5*0 *mg* timp de 4 săptămâni, urmată de o pauză terapeutică de 2 săptămâni (Schema 4/2) sau au fost tratați cu IF*N-*α, administrat sub formă de injecţie subcutanată cu doza de 3 milioane unităţi (MU) în prima săptămână, 6 MU în a doua săptămână şi 9 MU în a treia săptămână apoi în fiecare săptămână în 3 zile non-consecutive.

Duratamedieatratamentuluiafostde11,1luni(înintervalul:0,4 -46,1)pentrutratamentulcu sunitinibşide4,1luni(înintervalul:0,1 -45,6) pentru tratamentul cu IF*N-*α.Aufostraportate evenimente adverse grave asociate tratamentului (EAAT) la 23,7% dintre pacienţii tratați cu sunitinibşila6,9%dintrepacienţ*i*i tratați cu IF*N-*α. Totuşi,rateledeîntrerupereatratamentului din cauzareacţiiloradverseaufost 20%pentrusunitinibşide 23%pentruIF*N-*α. Întreruperea administrăriidozelora avutlocla202pacienţi(54%)trataţicusunitinibşila141pacienţi(39%)trataţi *c*u *IFN-*α. Reducerea dozeloraavutlocla194pacienţi(52%)trataţicusunitinibşila 98pacienţi(27%)trataţicuIF*N-*α. Pacienţiiaufosttrataţipânălaprogresiaboliisauretragereadinstudiu.Criteriul principal de evaluare a eficacitățiiafostsupravieţuirea fără progresie a bolii (PFS).Încadrul studiului,oanalizăintermediarăplanificatăaevidenţiatunavantajstatisticsemnificativpentru sunitinib, în comparaţie cu IF*N-*α , PFS medianăpentrugrupultratatcusunitinibafostde 47,3 săptămâni, comparativ cu 22,0 săptămâni pentru grupul tratat cu IFN-α; RR a fost 0,415 (IÎ 95%: 0,320; 0,539, valoarea p<0,001). Alte criterii finale au inclus ORR, SG şi siguranţa. 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% (IÎ 95%: 41%; 51%) pentru braţul de tratament cu sunitinib şi de 12,0% (IÎ 95%: 9%; 16%) pentru braţul de tratament cu IFN-α (p<0,001).

Tratamentul cu sunitinib a fost asociat cu o supravieţuire mai lungă în comparaţie cu IFN-α. Valoarea

medie de SG a fost de 114,6 săptămâni pentru braţul de tratament cu sunitinib (IÎ 95%: 100,1; 142,9) şi de 94,9 săptămâni pentru pentru braţul de tratament cu IFN-α (IÎ 95%: 77,7; 117,0) cu o rată a riscului de 0,821 (IÎ 95%: 0,673; 1,001; p = 0,0510 prin test nestratificat log-rank).

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

**Tabelul 3. Rezumatul criteriilor finale de eficacitate pentru pacienți cu MRCC netratați anterior**

**(Populaţia ITT)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Rezumatul supravieţuirii fără progresia bolii** | **Sunitinib**  **(N = 375)** | **IFN-α**  **(N = 375)** |
| Pacientul nu a prezentat progresie a bolii sau nu a decedat [n (%)] | 161 (42,9) | 176 (46,9) |
| Pacientul sub observaţie a prezentat progresie a bolii sau a decedat [n (%)] | 214 (57,1) | 199 (53,1) |
| PFS (săptămâni) | | |
| Cvartilă (IÎ 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-α) | 0,5268 | |
| IÎ 95% pentru rata riscului | (0,4316; 0,6430) | |
| Valoarea-pa | <0,0001 | |
| **Rezumatul supravieţuirii globale** | | |
| Nu se cunoaşte dacă pacientul a decedat  [n (%)] | 185 (49,3) | 175 (46,7) |
| Subiectul în observaţie a decedat [n (%)] | 190 (50,7) | 200 (53,3) |
| SG (săptămâni) | | |
| Cvartilă (IÎ 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-α) | 0,8209 | |
| IÎ 95% pentru rata riscului | (0,6730; 1,0013) | |
| Valoarea-pa | 0,0510 | |

Abrevieri: IÎ=interval de încredere; INF-α=interferon-alfa; ITT=intenţia de tratament; N=număr de pacienţi; NA=nu se aplică, SG=supravieţuirea globală; PFS=supravieţuirea 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 pacienţi refractari la terapia anterioară cu citokine, interleukină 2 sau IFN-α. Şaizeci şi trei de pacienţi au fost trataţi cu o doză iniţială de 50 mg de 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). Criteriul principal de evaluare a eficacității 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% (IÎ 95%: 24,7%; 49,6%), iar TTP a fost de 37,7 săptămâni (IÎ 95%: 24,0; 46,4).

Un studiu multicentric de confirmare, deschis, cu braţ unic, de evaluare a eficacităţii şi siguranţei sunitinibului a fost efectuat la pacienţii cu MRCC refractari la terapia anterioară cu citokine. O sută şase pacienţi au fost trataţi cu cel puţin o doză de 50 mg sunitinib conform schemei 4/2.

Criteriul principal de evaluare a eficacității al acestui studiu a fost ORR. Criteriile secundare au inclus TTP, durata răspunsului terapeutic (DR) şi SG.

În acest studiu, ORR a fost de 35,8% (IÎ 95%: 26,8% - 47,5%). Nu s-au obţinut încă DR median şi SG.

*Tumori neuroendocrine pancreatice*

Un studiu de susţinere de fază 2 deschis multicentric a evaluat eficienţa şi siguranţa monoterapiei cu sunitinib administrat 50 mg zilnic utilizând schema 4/2 la pacienţi cu pNET nerezecabile. Într-un grup de 66 de pacienţi cu tumori ale celulelor insulare pancreatice, rata de răspuns, ca criteriu principal a fost 17%.

Un studiu pivotal de fază 3, multicentric, internațional, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu sunitinib ca monoterapie, a fost efectuat la pacienţi cu pNET nerezecabile.

Pacienţii la care s-a solicitat documentarea progresiei bolii, bazată pe criteriile RECIST, din ultimele12 luni, au fost randomizați (1:1), fie pentru administrarea dozei de sunitinib 37,5 mg o dată pe zi, fără perioadă liberă (n = 86) fie pentru administrarea placebo (n = 85).

Criteriul principal a fost compararea PFS la pacienţii care au primit sunitinib versus pacienţii care au primit placebo. Alte obiective au inclus SG, ORR, PRO şi siguranţa.

Datele demografice au fost comparabile între grupurile cu administrare de sunitinib şi placebo. În plus, 49% dintre pacienţii care au primit sunitinib au prezentat tumori nefuncţionale faţă de 52% dintre pacienţii care au primit placebo şi 92% dintre pacienţii din ambele grupuri au prezentat metastaze hepatice.

Utilizarea analogilor de somatostatină a fost permisă în studiu.

Un total de 66% dintre pacienţii tratați cu sunitinib au utilizat anterior terapie sistemică, comparativ cu 72% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo. În plus, 24% dintre pacienţii trataţi cu sunitinib au utilizat analogi de somatostatină, comparativ cu 22% dintre pacienţii la care s-a administrat placebo.

S-a observat un avantaj clinic semnificativ al sunitinibului, faţă de placebo, din punct de vedere al ratei de supravieţuire fără progresie a bolii (PFS) evaluată de investigator. Valoarea mediană a PFS a fost11,4 luni pentru grupul de tratament cu sunitinib, comparativ cu 5,5 luni pentru grupul cu administrare de placebo [rata riscului: 0,418 (IÎ 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 subgrupurile care au evaluat caracteristicile de bază, inclusiv o analiză după numărul terapiilor sistemice anterioare. Un total de 29 de pacienţi din grupul de tratament cu sunitinib şi 24 din grupul cu administrare de placebo nu au utilizat anterior tratament sistemic; dintre aceşti pacienţi, rata riscului pentru PFS a fost de 0,365 (IÎ 95%: 0,156, 0,857), p = 0,0156. Similar, dintre cei 57 pacienţi din grupul cu administrare de sunitinib (incluzând 28 cu o terapie sistemică anterioară şi 29 cu 2 sau mai multe terapii sistemice anterioare) şi 61 pacienţi din grupul cu administrare de placebo (incluzând 25 cu o terapie sistemică anterioară şi 36 cu 2 sau mai multe terapii sistemice anterioare), rata riscului pentru PFS a fost de 0,456 (IÎ 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 şi în care toţi subiecţii cenzuraţi pentru alte motive decât terminarea studiului au fost consideraţi evenimente PFS. Această analiză a oferit o evaluare neexagerată a efectului terapeutic al sunitinibului şi a susţinut analiza primară, demonstrând o rată a riscului de 0,507 (IÎ 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 influenţarea evaluării PFS de către investigator s-a efectuat o BICR; această verificare a susţinut 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**  **(IÎ 95%)** | **Valoarea p** |
| Supravieţuirea fără progresia bolii  [mediană, (IÎ 95%)] prin evaluarea  Investigatorului | 11,4  (7,4; 19,8) | 5,5  (3,6; 7,4) | 0,418  (0,263; 0,662) | 0,0001a |
| Supravieţuirea fără progresia bolii  [mediană, (IÎ 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) | 0,000066a |
| Supravieţuirea fără progresia bolii  [mediană, (IÎ 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) | 0,000015a |
| Supravieţuirea globală [5 ani  urmărire]  [mediană, luni (IÎ 95%)] | 38,6  (25,6; 56,4) | 29,1  (16,4; 36,8) | 0,730  (0,504; 1,057) | 0,0940a |
| Rata de răspuns terapeutic obiectiv  [mediană, (IÎ 95%)] | 9,3  (3,2; 15,4) | 0 | NA | 0,0066b |

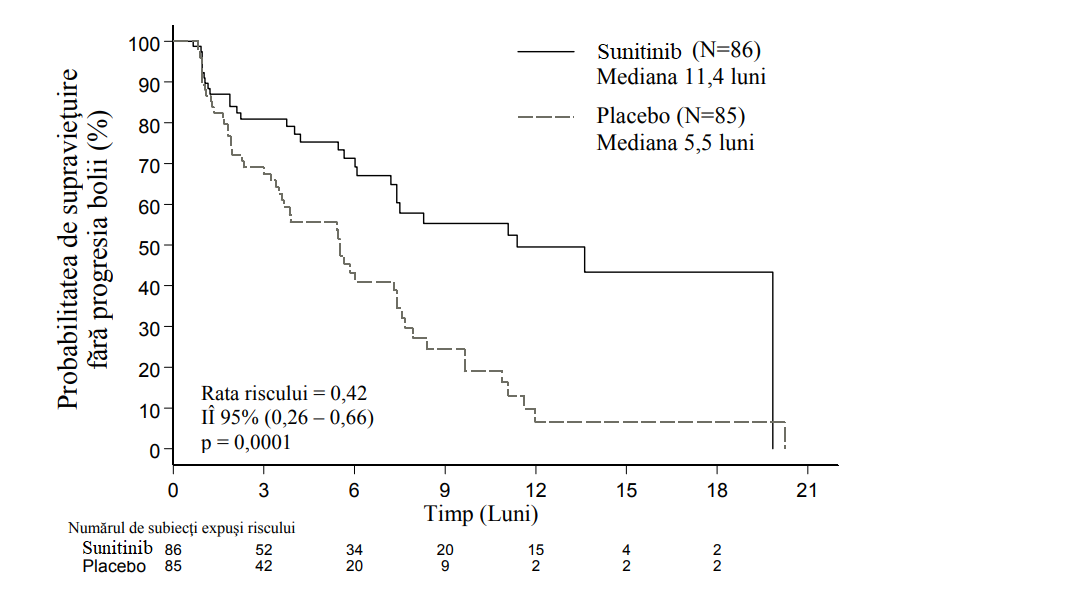
Abrevieri: IÎ=interval de încredere; N=număr de pacienţi; NA=nu se aplică; pNET=tumori neuroendocrine pancreatice; RECIST= Criteriile de evaluare a răspunsului terapeutic pentru tumorile

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: IÎ=interval de încredere, N=număr de pacienţi, PFS=supravieţuire fără progresie a bolii,

pNET=tumori neuroendocrine pancreatice.

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

La progresia bolii, pacienţilor li s-au dezvăluit datele privind medicaţia şi pacienţilor cărora li s-a administrat placebo li s-a oferit accesul la o extensie separată a unui studiu deschis cu sunitinib. Din cauza închiderii precoce a studiului, pacienţilor rămaşi li s-au dezvăluit datele privind medicaţia şi li s-a oferit acces într-o extensie a studiului deschis cu sunitinib. Un total de 59 din 85 pacienţi (69,4%) din grupul cu administrare de placebo au trecut la tratamentul cu sunitinib în regim deschis, în urma progresiei bolii sau la anularea regimului orb la încheierea studiului. Supravieţuirea globală observată după 5 ani de urmărire în cadrul extensiei studiului a demonstrat o rată a riscului de 0,730 (IÎ 95% 0,504; 1,057).

Rezultatele aferente Chestionarelor “Calitatea vieţii” ale Organizaţiei Europene pentru Cercetarea şi Tratamentul Cancerului (EORTC QLQ-C30) (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - EORTC QLQ-C30) au evidenţiat menţinerea calităţii generale globale a vieţii legate de sănătate şi a celor 5 domenii funcţionale (fizic, rol, cognitiv, emoţional şi social) la pacienţii trataţi cu sunitinib, comparativ cu placebo, cu efecte adverse simptomatice limitate.

Un studiu multinaţional de fază 4, multicentric, cu un singur braţ, deschis, pentru evaluarea eficacităţii şi siguranţei sunitinibului a fost efectuat la pacienţi cu pNET progresive, avansate/ metastatice, bine diferenţiate, nerezecabile.

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

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

Copii şi adolescenţi

Experienţa privind utilizarea sunitinibului la copii şi adolescenţi este limitată (vezi pct. 4.2.).

Un studiu de fază 1, în cadrul căruia s-a evaluat creşterea dozei de sunitinib administrat pe cale orală, s-a efectuat la 35 pacienţi, incluzând 30 pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 3 şi 17 ani) şi 5 adulţi tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 şi 21 ani) cu tumori solide refractare, din care majoritatea fuseseră înrolaţi cu un diagnostic primar de tumoră cerebrală. Cardiotoxicitatea care limitează doza a fost observată în prima parte a studiului, care, în consecinţă, a fost modificat, pentru a exclude pacienţii cu expunere anterioară la terapii potenţial cardiotoxice (inclusiv antracicline) sau la iradiere cardiacă. În a doua parte a studiului, care a inclus pacienţi cu terapie anterioară antitumorală, dar fără factori de risc pentru toxicitatea cardiacă, sunitinibul a fost, în general, tolerabil şi controlabil clinic la doza de 15 mg/m2 zilnic (DMT), utilizând schema 4/2. Niciunul dintre subiecţi nu a obţinut răspuns complet sau răspuns parţial. Boala stabilă a fost observată la 6 pacienţi (17%). Un pacient cu GIST a fost înrolat pentru a i se administra o doză de 15 mg/m2, fără vreo dovadă de beneficiu. Reacţiile adverse observate la medicament au fost similare, în general, cu cele observate la adulţi (vezi pct. 4.8).

Un studiu deschis de fază 2 s-a efectuat la 29 pacienţi, incluzând 27 pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 3 şi 16 ani) şi 2 adulţi tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 şi 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 şi 2,7 luni în grupul cu ependimom. SG mediană globală a fost de 5,1 luni în grupul cu HGG şi de 12,3 luni în grupul cu ependimom. Cele mai frecvente (≥10%) reacţii adverse legate de tratament raportate la pacienţi în ambele grupuri combinate au fost scăderea numărului de neutrofile (6 pacienţi [20,7%]) şi hemoragie intracraniană (3 pacienţi [10,3%]) (vezi pct. 4.8).

Dovezile dintr-un studiu de fază 1/2 cu sunitinib administrat pe cale orală, efectuat la 6 pacienţi copii şi adolescenţi cu GIST, cu vârsta cuprinsă între 13 şi 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, şi datele publicate disponibile (20 pacienţi copii şi adolescenţi sau adulţi tineri cu GIST) au arătat că tratamentul cu sunitinib a dus la stabilizarea bolii la 18 din 26 (69,2%) pacienţi, medicamentul fiind administrat fie după eşecul sau intoleranţa la tratamentul cu imatinib (16 pacienţi cu boală stabilă, din 21), fie de novo/după intervenţia chirurgicală (2 pacienţi cu boală stabilă, din 5). În studiul de fază 1/2, stabilizarea bolii şi progresia bolii au fost observate fiecare la 3 din 6 pacienţi (la 1 pacient s-a administrat tratament neoadjuvant şi, respectiv, la 1 pacient s-a administrat tratament adjuvant cu imatinib). În acelaşi studiu, 4 din 6 pacienţi (66,7%) au prezentat reacţii adverse legate de tratament de grad 3-4 (hipofosfatemie, neutropenie şi trombocitopenie de grad 3 la 1 pacient fiecare şi neutropenie de grad 4 la 1 pacient). În plus, în cadrul publicaţiilor au fost raportate următoarele reacţii adverse la medicament, de grad 3, apărute la 5 pacienţi: fatigabilitate (2), reacţii adverse gastro-intestinale (inclusiv diaree) (2), reacţii adverse hematologice (inclusiv anemie) (2), colecistită (1), hipertiroidism (1) şi mucozită (1).

O analiză populaţională de farmacocinetică (FC) şi farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) s-a efectuat cu scopul de a extrapola FC şi obiectivele cheie de siguranţă şi eficacitate ale sunitinibului la pacienţii copii şi adolescenţii cu GIST (cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani). Această analiză s-a bazat pe datele colectate de la adulţi cu GIST sau tumori solide, şi de la pacienţii copii şi adolescenţi cu tumori solide. Pe baza analizelor de modelare, se pare că vârsta mai tânără şi dimensiunea corporală mai redusă nu influenţează în mod negativ răspunsurile de siguranţă şi eficacitate la expunerea plasmatică la sunitinib. Raportul beneficiu/risc al sunitinibului nu a părut a fi influenţat în mod negativ de vârsta mai tânără sau de dimensiunea corporală mai redusă şi, în principal, a fost determinat de expunerea sa plasmatică.

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatele studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține 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 şi tumora renală rabdoidă) (vezi pct. 4.2).

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatele studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține sunitinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (exclusiv neuroblastomul, neuroganglioblastomul şi feocromocitomul) (vezi pct. 4.2).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

FC sunitinib a fost evaluată la 135 de voluntari sănătoşi şi 266 de pacienţi cu tumori solide. FC a fost similară pentru toate populaţiile cu tumori solide studiate şi la voluntarii sănătoşi.

Pentru doze cuprinse între 25-100 mg, aria de sub curba concentraţiei plasmatice (ASC) în funcţie de timp şi Cmax cresc proporţional cu doza. Prin administrare zilnică repetată, sunitinibul se acumulează de 3-4 ori, iar principalul său metabolit activ, de 7 – 10 ori. Concentraţiile plasmatice ale sunitinibului şi ale principalului său metabolit la starea de echilibru se obţin în 10-14 zile. În ziua 14, concentraţiile plasmatice combinate pentru sunitinib şi metabolitul său activ sunt de 62,9 - 101 ng/ml, care corespund concentraţiilor ţintă pentru care datele non-clinice demonstrează inhibiţie in vitroa fosforilării receptorilor, ceea ce duce la staţionare tumorală/reducerea creşterii 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.

Absorbţie

După administrarea orală a sunitinibului, Cmax sunt de obicei observate la 6 – 12 ore de la administrare, reprezentând timpul până la atingerea concentraţiilor plasmatice maxime (tmax).

Alimentele nu au niciun efect asupra biodisponibilităţii sunitinibului.

Distribuţie

În studii in vitro, legarea de proteinele plasmatice a sunitinibului şi a principalului său metabolit activ a fost de 95% şi respectiv, 90%, aparent indiferent de concentraţie. Volumul aparent de distribuţie (Vd) al sunitinibului a fost mare, 2230 l, ceea ce indică distribuţia tisulară.

Interacţiuni metabolice

Valorile Ki calculate *in vitro* pentru toate izoformele de citocrom CYP P450 testate (CYP1A2,

CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 şi CYP4A9/11)

au indicat faptul că este puţin probabil, şi fără relevanţă clinică, ca sunitinibul şi principalul său

metabolit activ să inducă metabolizarea altor substanţe 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 aceeaşi izoenzimă.

Administrarea concomitentă a sunitinibului cu inductori sau inbitori potenţi al CYP3A4 trebuie evitată deoarece pot duce la modificări ale concentraţiilor plasmatice de sunitinib (vezi pct. 4.4. şi 4.5).

Eliminare

Se excretă predominant prin materiile fecale (61%), iar substanţa activă nemodificată şi metaboliţii eliminaţi renal reprezintă 16% din doza administrată. Sunitinibul şi principalul său metabolit activ au fost principalii compuşi identificaţi în plasmă, urină şi materii fecale, reprezentând 91,5%, 86,4% şi respectiv, 73,8% din radioactivitatea probelor adunate. Metaboliţii minori s-au identificat în urină şi materii fecale şi, în general, nu s-au observat în plasmă. Clearence-ul oral total (CL/F) a fost de 34-62 l/h. După administrare orală la voluntari sănătoşi, timpii de înjumătăţire plasmatică prin eliminare ai sunitinibului şi ai principalului său metabolit activ desetilat sunt de aproximativ 40-60 ore şi, 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 Cmax 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 sunitinib 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 pacienţi

*Insuficienţa hepatică*

Sunitinibul şi metabolitul principal sunt metabolizaţi în principal de către ficat. Expunerea sistemică după o singură doză de sunitinib a fost similară la subiecţi cu deteriorare hepatică uşoară sau moderată (clasele Child-Pugh A şi B) comparativ cu subiecţii cu funcţie hepatică normală. Sunitinibul nu a fost studiat la pacienţi cu deteriorare hepatică severă (clasa Child Pugh C).

Studiile la pacienţii cu cancer au exclus pacienţii cu ALT sau AST >2,5 x limita superioară a normalului (LSN) sau >5,0 x LSN dacă aceasta era cauzată de metastazele hepatice.

*Insuficienţa renală*

Analizele FC populaţionale arată că clearence-ul aparent al sunitinibului (CL/F) nu a fost afectat de clearence-ul creatininei (CLcr) în limitele evaluate (42–347 ml/min). Expunerile sistemice după administrarea unei singure doze de sunitinib au fost similare la pacienţi cu insuficienţă renală severă (CLcr <30 ml/min) faţă de pacienţi cu funcţie renală normală (CLcr >80 ml/min). Deşi sunitinibul şi metabolitul său principal nu au fost eliminaţi prin hemodializă la pacienţii cu afecţiune renală în stadiu terminal, expunerile totale sistemice au fost mai mici cu 47% pentru sunitinib şi 31% pentru metabolitul său principal, faţă de pacienţii cu funcţie renală normală.

*Greutate, indici de performanţă*

Analizele FC populaţionale ale datelor demografice arată că nu este necesară ajustarea dozelor în funcţie 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 bărbaţii, însă această diferenţă nu impune ajustări ale dozelor.

*Copii şi adolescenţi*

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

În plus, pe baza unei analize populaţionale integrate de FC a datelor cumulate din 3 studii la copii şi adolescenţi (2 studii la copii şi adolescenţi cu tumori solide şi 1 studiu la copii şi adolescenţi cu GIST; vârstele au fost cuprinse între 6 şi 11 ani şi între 12 şi 17 ani), suprafaţa corporală la momentul initial (SCMI) a fost o covariabilă semnificativă a clearance-ului aparent al sunitinibului şi al metabolitului său activ. Pe baza acestei analize, se preconizează ca o doză de aproximativ 20 mg/m2 zilnic la pacienţii copii şi adolescenţi, cu valori ale SCMI între 1,10 şi 1,87 m2 să asigure expuneri plasmatice la sunitinib şi metabolitul său activ comparabile (între 75% şi 125% din ASC) cu cele de la adulţii cu GIST cărora li s-a administrat sunitinib 50 mg zilnic, după schema 4/2 (ASC 1233 ng **x**oră/ml). În studii la copii şi adolescenţi, doza iniţială de sunitinib a fost de 15 mg/m2 (pe baza DMT identificată în studiul de fază 1 în cadrul căruia s-a evaluat creşterea dozei, vezi pct. 5.1), care, la pacienţii copii şi adolescenţi cu GIST a crescut la 22,5 mg/m2 şi ulterior la 30 mg/m2 (fără să depăşească doza totală de 50 mg/zi), pe baza siguranţei/tolerabilităţii individuale a pacientului. În plus, pe baza literaturii publicate despre pacienţii copii şi adolescenţi cu GIST, doza iniţială calculată a variat dela 16,6 mg/m2 la 36 mg/m2, crescută la doze de până la 40,4 mg/m2 (fără să depăşească doza totală de 50 mg/zi).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

În studii de toxicitate cu doze repetate la şobolan şi maimuţă, cu durata de până la 9 luni, principalele efecte asupra organelor ţintă s-au identificat la nivelul tractului gastro-intestinal (emeză şi diaree la maimuţe), glandei suprarenale (congestie şi/sau hemoragie corticală la şobolani şi maimuţe, cu necroză urmată de fibroză la şobolani), sistemului hemolimfopoietic (hipocelularitate la nivelul măduvei osoase şi depleţie limfoidă la nivelul timusului, splinei şi a ganglionilor limfatici), pancreasului exocrin (degranulare a celulelor acinare cu necroză celulară), glandelor salivare (hipertrofie acinară), articulaţiilor (îngroşare a cartilajului de creştere), uterului (atrofie) şi ovarelor (reducerea dezvoltării foliculare). Acestea au survenit la niveluri de expunere plasmatică la sunitinib relevante clinic. Efecte adiţionale, observate în alte studii, au inclus: prelungirea intervalului QTc, scăderea FEVS şi atrofie tubulară testiculară, creştere a celulelor mezangiale la nivel renal, hemoragii la nivelul tractului gastro-intestinal şi ale mucoasei bucale, şi hipertrofia celulelor pituitare anterioare. Se consideră ca modificările uterine (atrofia endometrială) şi cele de la nivelul cartilajului de creştere (îngroşare metafizară sau displazie a cartilajului) sunt legate de acţiunea farmacologică a sunitinibului. Majoritatea acestor observaţii au fost reversibile după 2-6 săptămâni fără tratament.

Genotoxicitate

Potenţialul genotoxic al sunitinibului a fost evaluat *in vitro* şi *in vivo*. Sunitinibul nu a fost mutagenic în testul bacteriilor activate metabolic cu ficat de şobolan. In vitro, sunitinibul nu a indus aberaţii cromozomiale structurale ale limfocitelor periferice umane. *In vitro* s-a observat poliploidie (aberaţii cromozomiale numerice) în limfocitele periferice umane, atât în prezenţa cât şi în absenţa activării metabolice. *In vivo* sunitinibul nu a fost clastogenic la nivelul măduvei osoase la şobolan. Potenţialul 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 şoareci transgenici rasH2, au fost raportate carcinoame şi 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 [redusă la 50] mg/kg/zi) a fost efectuat la şoareci transgenici rasH2. Au fost raportate carcinoame gastroduodenale, o incidenţă crescută a hemangiosarcomului de fond şi/sau hiperplazia mucoasei gastrice la doze ≥25 mg/kg şi zi, după un tratament cu durată de 1 sau 6 luni (≥7,3 ori ASC la pacienţii cărora li s-a administrat doza zilnică recomandată [DZR]).

Într-un studiu de carcinogenitate, cu durată de 2 ani la şobolan, 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 creşterea incidenţei feocromocitomului şi hiperplaziei adrenomedulare la şobolani de sex masculin care au primit doze de 3 mg/kg/zi pe o perioadă >1 an (≥7,8 ori ASC la pacienţii cărora li s-a administrat DZR). Carcinomul glandelor Brunner duodenale a apărut la doze ≥1 mg/kg/zi la femele şi de 3 mg/kg/zi la masculi şi hiperplazia celulelor mucoasei a fost evidentă la nivelul zonei glandulare gastrice la doze de 3 mg/kg/zi la masculi, corespunzătoare la ≥0,9, 7,8, respectiv 7,8 ori ASC la pacienţii cărora li s-a administrat DZR. Este neclară relevanţa la om a rezultatelor de carcinogenitate observate la şoarece (transgenic rasH2) şi şobolan după tratament cu sunitinib.

Toxicitate asupra funcţiei de reproducere şi a dezvoltării

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

La şobolani, mortalitatea embrio-fetală a fost evidentă printr-o reducere semnificativă a numărului de feţi vii, creşterea numărului de resorbţii, creşterea pierderilor postimplantare şi 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 greutăţii uterului gravid şi a numărului de feţi vii s-au datorat creşterii numărului de resorbţii, creşterii pierderilor postimplantare şi 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 şobolani în timpul organogenezei a afectat dezvoltarea la doze ≥5 mg/kg/zi, prin creşterea incidenţei malformaţiilor scheletice fetale, caracterizată predominant ca osificare întârziată a vertebrelor toracice/lombare care au apărut la niveluri plasmatice de expunere de 5,5 ori expunerea sistemică la om. La iepuri, efectele asupra dezvoltării au constat în creşterea incidenţei cheiloschizisului la niveluri plasmatice de expunere aproximativ egale cu cele observate în practica clinică, iar cheiloschizis şi palatoschizis au apărut la niveluri plasmatice de expunere de 2,7 ori expunerea sistemică la om.

Sunitinib (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg/zi) a fost evaluat într-un studiu de dezvoltare pre- şi postnatal la femele gestante de şobolan. Creşterea în greutate maternală a fost scăzută în timpul perioadei de gestaţie şi alăptare la doze >1 mg/kg/zi şi niciun semn de toxicitate asupra funcţiei de reproducere maternală nu a fost observat la doze de până la 3 mg/kg/zi (expunere estimată > 2,3 ori ASC la pacienţii cărora li s-a administrat DZR). A fost observată scăderea greutăţii corporale a puilor înainte şi după înţărcare 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 ≥ 0,9 ori ASC la pacienţii cărora li s-a administrat DZR).

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Sunitinib Alkaloid-INT 12,5 mg capsule

*Capsulă*

Povidonă K30 LP(E1201)

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E 468)

Stearat de magneziu (E470b)

*Invelișul capsulei*

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

*Cerneală de inscripționare*

Shellac

Dioxid de titan (E171)

Propilenglicol

Sunitinib Alkaloid-INT 25 mg capsule

*Capsulă*

Povidonă K30 LP(E1201)

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E 468)

Stearat de magneziu (E470b)

*Invelișul capsulei*

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

*Cerneală de inscripționare*

Shellac

Dioxid de titan (E171)

Propilenglicol

Sunitinib Alkaloid-INT 50 mg capsule

*Capsulă*

Povidonă K30 LP(E1201)

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E 468)

Stearat de magneziu (E470b)

*Invelișul capsulei*

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

*Cerneală de inscripționare*

Shellac

Dioxid de titan (E171)

Propilenglicol

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Cutie cu blistere din Aluminiu-OPA/Al/PE conținând 28 capsule.

Cutie cu blistere perforate cu doză unitarădin Aluminiu-OPA/Al/PE conținând 28 x 1 capsule.

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Alkaloid – INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče, Osrednjeslovenska

Slovenia

**8. NUMERELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

14390/2022/01-02

14391/2022/01-02

14392/2022/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: Aprilie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2022