

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sunitinib Krka 12,5 mg kapseli, kova
Sunitinib Krka 25 mg kapseli, kova
Sunitinib Krka 50 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 12,5 mg:aa sunitinibia.
Yksi kova kapseli sisältää sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 25 mg:aa sunitinibia.
Yksi kova kapseli sisältää sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 50 mg:aa sunitinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli).

Sunitinib Krka 12,5 mg kapseli

Kova liivatekapseli, jossa on oranssi kansiosa ja oranssi runko-osa, runko-osaan on painettu valkoisella ”SNB” ja ”12.5”. Kapseli on täytetty oranssinvärisellä jauheella. Kapselin koko: 4 (pituus noin 14 mm).

Sunitinib Krka 25 mg kapseli

Kova liivatekapseli, jossa on karamellinvärinen (vaaleanruskea) kansiosa ja oranssi runko-osa, runko-osaan on painettu valkoisella ”SNB” ja ”25”. Kapseli on täytetty oranssinvärisellä jauheella. Kapselin koko: 3 (pituus noin 16 mm).

Sunitinib Krka 50 mg kapseli

Kova liivatekapseli, jossa on karamellinvärinen (vaaleanruskea) kansiosa ja karamellinvärinen runko-osa, runko-osaan on painettu mustalla ”SNB” ja ”50”. Kapseli on täytetty oranssinvärisellä jauheella. Kapselin koko: 1EL (pidennetty; pituus noin 20 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gastrointestinaalinen stroomakasvain (GIST)

Sunitinib Krka on tarkoitettu inoperaabelin ja/tai metastasoituneen pahanlaatuisen gastrointestinaalisen stroomakasvaimen (GIST) hoitoon aikuisille, silloin kun imatinibihoito on resistenssin tai intoleranssin vuoksi epäonnistunut.

Metastasoitunut munuaissolukarsinooma (MRCC)

Sunitinib Krka on tarkoitettu edenneen/metastasoituneen munuaissolukarsinooman (MRCC) hoitoon aikuisille.

Haiman neuroendokriiniset kasvaimet (haiman NET)

Sunitinib Krka on tarkoitettu inoperaabeleiden tai metastasoituneiden hyvin erilaistuneiden haiman neuroendokriinisten kasvainten (haiman NET) hoitoon aikuisille taudin edetessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Sunitinib Krka -hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön.

Annostus

GIST ja MRCC: Sunitinib Krka -valmisteen suositusannostus on 50 mg kerran vuorokaudessa suun kautta 4 perättäisen viikon ajan, minkä jälkeen on 2 viikon hoitotauko (hoito-ohjelma 4/2). Tästä muodostuu yksi 6 viikon hoitosykli.

Haiman NET: Sunitinib Krka -valmisteen suositusannos on 37,5 mg kerran vuorokaudessa suun kautta ilman suunniteltua hoitotaukoa.

Annosmuutokset

Turvallisuus ja siedettävyyys

GIST ja MRCC: Annosta voidaan muuttaa 12,5 mg:n kerta-annoksin potilaan yksilöllisen turvallisuuden ja sietokyvyn perusteella. Vuorokausiannos ei saa olla yli 75 mg eikä alle 25 mg.

Haiman NET: Annosta voidaan muuttaa 12,5 mg kerta-annoksin potilaan yksilöllisen turvallisuuden ja sietokyvyn perusteella. Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa suurin käytetty annos oli 50 mg vuorokaudessa.

Annostelun keskeyttäminen voi olla tarpeen potilaan yksilöllisen turvallisuuden ja sietokyvyn vuoksi.

CYP3A4:n estäjät/induktorit

Samanaikaista potenttien CYP3A4:n induktorien (kuten rifampisiin) antoa on vältettävä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos tämä ei ole mahdollista, sunitinibin annosta on ehkä suurennettava 12,5 mg:n lisäyksin (enintään kokonaisannokseen 87,5 mg/vrk GIST- ja MRCC-käyttöaiheissa tai enintään kokonaisannokseen 62,5 mg/vrk haiman NET -käyttöaiheessa) siedettävyyden huolellisen seurannan perusteella.

Sunitinibin samanaikaista antoa potenttien CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsolin) kanssa on vältettävä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos tämä ei ole mahdollista, sunitinibin annos on ehkä pienennettävä vähimmäismäärään 37,5 mg/vrk GIST- ja MRCC-käyttöaiheissa tai vähimmäismäärään 25 mg/vrk haiman NET -käyttöaiheessa siedettävyyden huolellisen seurannan perusteella.

Potilaille on harkittava jotakin sellaista samanaikaista vaihtoehtoista lääkevalmistetta, jonka ei odoteta indusoivan tai estävän CYP3A4:ää lainkaan tai vain vähän.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Sunitinib Krka -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaille potilaille ei ole osoitettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Iäkkäät

Kliinisissä tutkimuksissa noin 1/3 sunitinibia saaneista potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. Nuorten ja iäkkäiden potilaiden välillä ei havaittu merkittäviä eroja turvallisuudessa tai hoidon tehossa.

Maksan vajaatoiminta

Aloitusannoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokat A ja B). Sunitinibia ei ole tutkittu tutkimushenkilöillä, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C), ja siksi sen käyttöä ei voida suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Aloitusannoksen muutosta ei vaadita annosteltaessa sunitinibia potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (lievästä vaikeaan) tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.

Annosmuutosten tulee perustua potilaan yksilölliseen turvallisuuteen ja sietokykyyn (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Sunitinib Krka otetaan suun kautta joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta. Potilaan tulee ottaa tavanomainen lääkärin määräämä annos seuraavana päivänä.

Sunitinibi-kapseleita ei saa painaa läpipainopakkauksen folion läpi, sillä kapseli voi rikkoutua. Kapseli tulee poistaa pakkauksesta vetämällä folio irti yhdestä irrotetusta kapselilokerosta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Samanaikaista antoa potenttien CYP3A4:n induktorien kanssa on vältettävä, koska se voi pienentää plasman sunitinibipitoisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Samanaikaista antoa potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa on vältettävä, koska se voi suurentaa plasman sunitinibipitoisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Ihon ja kudosten häiriöt

Potilaalle on kerrottava, että sunitinibihoidon aikana voi ilmetä hiusten tai ihon depigmentaatiota. Muita mahdollisia ihovaikutuksia ovat ihon kuivuminen, paksuneminen tai halkeileminen, rakkulamuodostus tai ihottuma kämmenissä ja jalkapohjissa.

Nämä vaikutukset eivät olleet kumulatiivisia vaan tyypillisesti korjaantuivat eivätkä yleensä johtaneet hoidon lopettamiseen. Pyoderma gangrenosum -tapauksia on raportoitu. Nämä tapaukset yleensä paranivat, kun sunitinibin anto keskeytettiin. Vakavia ihoreaktioita, mm. erythema multiforme sekä Stevens-Johnsonin oireyhtymään ja toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin viittaavia tapauksia, on raportoitu. Osa näistä tapauksista on johtanut kuolemaan. Jos näihin sairauksiin viittaavia merkkejä tai oireita ilmenee (esim. paheneva ihottuma, johon liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita), sunitinibihoito tulee keskeyttää. Jos Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin diagnoosi varmistuu, hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Joissakin epäillyissä erythema multiformen tapauksissa potilaat sietivät sunitinibihoidon aloittamisen uudelleen pienemmällä annoksella reaktion häviämisen jälkeen. Osa näistä potilaista sai myös samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla tai antihistamiineilla (ks. kohta 4.8).

Verenvuoto ja kasvaimen verenvuoto

Sunitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu verenvuototapahtumia, kuten verenvuotoja maha-suolikanavassa, hengitysteissä, virtsateissä ja aivoissa. Osa näistä tapahtumista on johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Verenvuototapahtumien tavanomaiseen arviointiin tulee kuulua täydellinen verenkuva ja lääkärintarkastus.

Verenvuotohaittavaikutuksista yleisin oli nenäverenvuoto, jota ilmoitettiin noin puolella niistä potilaista, joilla oli kiinteitä kasvaimia ja joilla oli ilmennyt jokin verenvuototapahtuma. Jotkut nenäverenvuototapahtumista olivat vaikeita, mutta johtivat kuolemaan vain erittäin harvoin.

Kasvaimen verenvuotoa, joskus liittyen kasvaimen nekroosiin, on raportoitu. Jotkut näistä verenvuototapahtumista johtivat kuolemaan.

Verenvuoto kasvaimessa voi alkaa yhtäkkiä. Jos kyseessä on keuhkokasvain, verenvuoto kasvaimesta voi ilmetä vaikeana ja hengenvaarallisena veriyskänä (hemoptyyysi) tai verenvuotona keuhkoista.

Keuhkoverenvuotoa on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa, ja sitä on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen sunitinibihoitoa saaneilla MRCC-, GIST- ja keuhkosityöpöpotilailla. Osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Sunitinibia ei ole hyväksytty keuhkosityövän hoitoon.

Jos potilas saa samanaikaisesti verenhytytmistä estävää lääkettä (esim. varfariinia, asenokumarolia), häneltä on aika ajoin määritettävä täydellinen verenkuva (trombosyytit) ja hytytmistekijät (P-TT-INR), ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Yleisimmin ilmoitetut ruoansulatuskanavan häiritsevät vaikutukset olivat ripuli, pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, dyspepsia ja stomatiitti/suukipu. Myös esofagiittia on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Ruoansulatuskanavan häiritsevien vaikutusten hoitoon voi kuulua pahoinvointi-, ripuli- tai antasidilääkitys.

Joissakin tapauksissa niillä sunitinibilla hoidetuilla potilailla, joilla oli vatsaontelon pahanlaatuinen kasvain, raportoitiin vakavia, jopa kuolemaan johtaneita ruoansulatuskanavan komplikaatioita, mukaan lukien ruoansulatuskanavan puhkeama.

Kohonnut verenpaine

Sunitinibin käytön yhteydessä on ilmoitettu verenpaineen kohoamista, myös vaikeaa verenpainetta (systolinen > 200 mmHg tai diastolinen 110 mmHg). Potilaat on tutkittava kohonneen verenpaineen varalta ja hoidettava asianmukaisesti. Hoidon tilapäistä keskeyttämistä suositellaan, jos potilaan vaikeasti kohonnutta verenpainetta ei saada hoidolla hallintaan. Sunitinibihoitoa voidaan jatkaa, kun kohonnut verenpaine on saatu asianmukaisesti hallintaan (ks. kohta 4.8).

Hematologiset häiriöt

Sunitinibin käytön yhteydessä raportoitiin absoluuttisen neutrofiilimäärän ja verihiutalemäärän pienenemistä (ks. kohta 4.8). Nämä tapahtumat eivät olleet kumulatiivisia vaan tyypillisesti korjaantuivat eivätkä yleensä johtaneet hoidon lopettamiseen. Yksikään kolmannen vaiheen tutkimuksissa todetuista tapahtumista ei ollut kuolemaan johtava, mutta valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on joissakin harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu hematologisia tapahtumia, mukaan lukien trombosytopeniaan ja neutropeenisiin infektioihin liittyviä verenvuotoja, jotka johtivat kuolemaan.

Anemiaa on havaittu ilmaantuvan sunitinibihoiton alkuvaiheessa sekä myöhemmin hoidon aikana.

Sunitinibihoitoa saavalta potilaalta tulee määrittää täydellinen verenkuva jokaisen hoitosyklin alussa (ks. kohta 4.8).

Sydänhäiriöt

Sunitinibilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu sydän- ja verisuonitapahtumia, mukaan lukien sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen alle normaalin alaraja-arvon, sydänlihastulehdus, sydänlihaskemia ja sydäninfarkti. Osa näistä tapahtumista on johtanut kuolemaan. Nämä tiedot viittaavat siihen, että sunitinibi lisää kardiomyopatian riskiä. Hoitoa saaneilla potilailla ei ole tunnistettu lääkeaineen spesifisen vaikutuksen lisäksi muita erityisiä riskitekijöitä sunitinibin aiheuttamaan kardiomyopatiaan. Sunitinibia on käytettävä varoen potilailla, joilla on riski saada tai joilla on aikaisemmin ilmennyt edellä mainittuja tapahtumia (ks. kohta 4.8).

Kaikista sunitinibin kliinisistä tutkimuksista poissuljettiin potilaat, joilla oli ollut sunitinibin antoa edeltäneiden 12 kuukauden aikana jokin sydäntapahtuma, kuten sydäninfarkti (myös vaikea/epästabiili angina), sepelvaltimon/ääreisvaltimon ohitusleikkaus, oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aivoverisuonitapahtuma tai ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA) tai keuhkoveritulppa. Ei tiedetä, liittyykö sunitinibin käyttöön suurempi vasemman kammion toimintahäiriön kehittymisen riski potilailla, joilla on jokin edellä mainittu sairaus samanaikaisesti.

Lääkärin tulee arvioida riskiä lääkkeen mahdollisia hyötyjä vasten. Potilaita on seurattava sunitinibihoiton aikana tarkoin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kliinisten merkkien ja oireiden

varalta, erityisesti jos potilaalla on sydämeen liittyviä riskitekijöitä ja/tai hänellä on aikaisemmin todettu sepelvaltimotauti. Sydämen vasemman kammion ejektiofraktion mittaamista sekä lähtötilanteessa että ajoittain sunitinibioidon aikana on harkittava. Ejektiofraktion mittaamista lähtötilanteessa on harkittava myös silloin, kun potilaalla ei ole sydämeen liittyviä riskitekijöitä.

Sunitinibioidon lopettamista suositellaan, jos potilaalla ilmenee kliinisiä merkkejä kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta. Sunitinibioido on keskeytettävä ja/tai annosta pienennettävä potilaalla, jolla ei ole kliinistä näyttöä kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta, mutta jolla ejektiofraktio on pienempi kuin 50 % ja laskee yli 20 % verrattuna lähtötasoon.

QT-ajan piteneminen

Sunitinibilille altistuneilla potilailla on todettu QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes). QT-ajan piteneminen voi suurentaa potilaan riskiä saada ventrikulaarisia rytmihäiriöitä, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa.

Varovaisuutta on noudatettava sunitinibin käytössä potilaille, joiden QT-ajan tiedetään olleen aiemmin pidentynyt; potilaille, jotka käyttävät sydämen rytmihäiriölääkkeitä tai QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkevalmisteita; tai potilaille, joilla on entuudestaan jokin relevantti sydänsairaus, bradykardia tai elektrolyyttihäiriöitä. Sunitinibin samanaikaista antoa potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa on vältettävä, koska plasman sunitinibipitoisuus voi suurentua (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 4.8).

Laskimoiden tromboemboliset tapahtumat

Sunitinibia saaneilla potilailla on raportoitu hoitoon liittyneitä laskimoiden tromboembolisia tapahtumia, mukaan lukien syvä laskimotukos ja keuhkoveritulppa (ks. kohta 4.8). Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on todettu kuolemaan johtaneita keuhkoveritulppatapauksia.

Valtimoiden tromboemboliset tapahtumat

Sunitinibioidoita saaneilla potilailla on raportoitu valtimoiden tromboembolisia tapahtumia, jotka johtivat joskus potilaan kuolemaan. Yleisimpiä tapahtumia olivat aivoverisuonitapahtumat, ohimenevät aivojen verenkiertohäiriöt ja aivoinfarktit. Valtimoiden tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä olivat syöpäsairauden ja vähintään 65 vuoden iän lisäksi kohonnut verenpaine, diabetes ja aiempi tromboembolinen sairaus.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen sunitinibioidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

Tromboottisen mikroangiopatian diagnoosi, mukaan lukien tromboottinen trombositopeninen purppura (TTP) ja hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS), on otettava huomioon, jos potilaalla ilmenee hemolyyttistä anemiamia, trombositopeniaa, väsymystä, fluktuoivia neurologisia oireita ja löydöksiä, munuaisten vajaatoimintaa ja kuumetta. Tapaukset ovat joskus johtaneet munuaisten vajaatoimintaan tai kuolemaan. Sunitinibioido tulisi lopettaa, jos potilaalle kehittyy tromboottinen mikroangiopatia. TMA:n hoito on aloitettava viipymättä. Tromboottisen mikroangiopatian oireiden häviämistä on todettu sunitinibioidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Kilpirauhasen toimintahäiriö

Jokaisen potilaan kilpirauhasen toiminta on suositeltavaa tutkia lähtötilanteessa laboratoriotutkimuksella. Kilpirauhasen vajaatoimintaa tai liikatoimintaa sairastavat potilaat tulee hoitaa tavanomaisen lääketieteellisen käytännön mukaisesti ennen sunitinibioidon aloittamista. Sunitinibioidon aikana kilpirauhasen toimintaa on seurattava säännöllisesti 3 kuukauden välein. Lisäksi potilaita on tarkkailtava tiiviisti kilpirauhasen toimintahäiriön merkkien ja oireiden varalta hoidon aikana. Jos potilaalle kehittyy kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavia merkkejä ja/tai oireita, kilpirauhasen toiminta on tutkittava laboratoriotutkimuksella kliinisen tarpeen mukaan. Potilaat, joille kehittyy

kilpirauhasen toimintahäiriö, on hoidettava tavanomaisen lääketieteellisen käytännön mukaan.

Kilpirauhasen vajaatoimintaa on havaittu ilmaantuvan sunitinibioidon alkuvaiheessa sekä myöhemmin hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Haimatulehdus

Seerumin lipaasi- ja amylaasiaktiivisuuden lisääntymistä havaittiin sunitinibia saaneilla potilailla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia. Näillä potilailla lipaasiaktiivisuuden lisääntyminen oli ohimenevää eikä siihen yleensä liittynyt haimatulehduksen merkkejä tai oireita (ks. kohta 4.8).

Vakavia haimatapahtumia, joista osa on johtanut kuolemaan, on ilmoitettu. Jos potilaalla on haimatulehduksen oireita, sunitinibihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa.

Maksatoksisuus

Sunitinibihoitoa saaneilla potilailla on havaittu maksatoksisuutta. Maksan vajaatoimintaa, joka osassa tapauksista johti potilaan kuolemaan, havaittiin alle 1 %:lla sunitinibihoitoa saaneista potilaista, joilla oli kiinteä kasvain. Maksan toimintakokeiden tuloksia (alaniinitransaminaasi- [ALAT], aspartaattitransaminaasi- [ASAT], bilirubiinipitoisuuksia) on seurattava ennen hoidon aloittamista, kunkin hoitosyklin aikana ja kliinisen tarpeen mukaan. Jos maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ilmenee, sunitinibihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa (ks. kohta 4.8).

Munuaisten toiminta

Munuaisten toimintahäiriöitä, vajaatoimintaa ja/tai akuuttia vajaatoimintaa on raportoitu ja ne ovat johtaneet joissakin tapauksissa potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Taustalla olevan munuaissolukarsinooman lisäksi munuaisten toimintahäiriön/vajaatoiminnan riskitekijöitä sunitinibia saavilla potilailla ovat korkea ikä, diabetes, taustalla oleva munuaisten toimintahäiriö, sydämen vajaatoiminta, kohonnut verenpaine, sepsis, dehydraatio/hypovolemia ja rabdomyolyyysi.

Sunitinibioidon jatkamisen turvallisuutta potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea proteinuria, ei ole arvioitu järjestelmällisesti.

Proteinuriaa ja joissakin harvinaisissa tapauksissa nefroottista oireyhtymää on ilmoitettu. Virtsakokeiden tekemistä lähtötilanteessa suositellaan, ja potilasta tulee seurata proteinurian kehittymisen tai pahenemisen varalta. Sunitinibihoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee nefroottinen oireyhtymä.

Fistelit

Jos fistelimuodostusta ilmenee, sunitinibihoito on keskeytettävä. Sunitinibioidon jatkamisesta potilaille, joilla on havaittu fisteleitä, on saatavilla vain vähän tietoa (ks. kohta 4.8).

Heikentynyt haavojen paraneminen

Haavojen paranemisen on raportoitu heikentyneen sunitinibioidon aikana.

Sunitinibin vaikutusta haavojen paranemiseen ei ole tutkittu systemaattisissa kliinisissä tutkimuksissa. Jos potilaalle suunnitellaan suurta leikkausta, sunitinibihoito suositellaan varotoimena keskeyttämään tilapäisesti. Hoidon uudelleen aloittamisen ajankohdasta suuren leikkauksen jälkeen on vähän kliinistä kokemusta. Päätöksen sunitinibioidon aloittamisesta uudelleen suuren leikkauksen jälkeen on siksi perustuttava kliiniseen arvioon siitä, miten potilas on toipunut leikkauksesta.

Leukaluun osteonekroosi

Sunitinibi-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu leukaluun osteonekroosia. Suurin osa tapauksista raportoitiin potilailla, jotka olivat saaneet edeltävää tai samanaikaista laskimonsisäistä bisfosfonaattilääkitystä. Bisfosfonaattien laskimonsisäiseen käyttöön tiedetään liittyvän leukaluun

osteonekroosin riski. Varovaisuutta on siksi noudatettava, kun Sunitinib Krka -valmistetta ja laskimonsisäisiä bisfosfonaatteja käytetään joko samanaikaisesti tai peräkkäin.

Invasiiviset hammastoimenpiteet on myös tunnistettu riskitekijäksi. Ennen Sunitinib Krka -hoidon aloittamista on harkittava hampaiden kunnan tarkistamista ja sopivaa ehkäisevää hammashoitoa. Invasiivisia hammastoimenpiteitä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä, jos potilas on saanut aiemmin tai saa parhaillaan bisfosfonaatteja laskimonsisäisesti (ks. kohta 4.8).

Yliherkkyys/angioödeema

Jos yliherkkyyden aiheuttamaa angioödeemaa ilmenee, sunitinibihoito on keskeytettävä ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

Kouristuskohtaukset

Sunitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu kouristuskohtauksia. Jos potilaalla ilmenee kouristuskohtauksia ja merkkejä/oireita, jotka viittaavat korjaantuvaan posterioriseen leukoenkefalopatioireyhtymään (esim. kohonnut verenpaine, päänsärky, vireystason heikkeneminen, mentaalisten toimintojen muuttuminen ja näönmenetykset, mukaan lukien kortikaalinen sokeus), oireet, myös kohonnut verenpaine, on saatava hallintaan. Sunitinibihoitoon tilapäistä keskeyttämistä suositellaan: kun oireet häviävät, hoito voidaan aloittaa uudelleen hoitavan lääkärin harkinnan mukaan (ks. kohta 4.8).

Tuumorilyysioireyhtymä (TLS)

Tuumorilyysioireyhtymätapauksia, joista osa johti kuolemaan, on todettu harvoin sunitinibihoitoa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä seurannassa. Tuumorilyysioireyhtymän riskitekijöitä ovat suuri tuumoritaakka, krooninen munuaisten vajaatoiminta, oliguria, dehydraatio, hypotensio ja virtsan happamuus. Näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja hoidettava tarpeen mukaan. Profylaktista nesteytystä on harkittava.

Infektiot

Vakavia infektoita, joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita, on raportoitu neutropenian yhteydessä ja ilman neutropeniaa. Nekrotisoivaa faskiittia, myös välilihassa, on raportoitu melko harvoin. Osa tapauksista on johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalle kehittyy nekrotisoiva faskiitti, sunitinibihoito tulee keskeyttää ja aloittaa viipymättä tilanteen edellyttämä hoito.

Hypoglykemia

Sunitinibihoitoon aikana on ilmoitettu verensokerin laskua, joka on joissakin tapauksissa aiheuttanut kliinisiä oireita ja vaatinut sairaalahoitoa tajunnan menetyksen vuoksi. Sunitinibihoito tulee keskeyttää tilapäisesti, jos oireista hypoglykemiaa ilmenee. Diabeetikkojen verensokeriarvo tulee tarkistaa säännöllisesti, jotta diabeteslääkevalmisteen annosta voidaan tarvittaessa muuttaa hypoglykemiariskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.8).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Lääkevalmisteet, jotka voivat suurentaa plasman sunitinibipitoisuuksia

CYP3A4:n estäjien vaikutus

Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin kerta-annos sunitinibimaa laattia samanaikaisesti vahvan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin kanssa, sunitinibin ja päämetaboliitin yhdistetty enimmäispitoisuus (C_{max}) suureni 49 % ja pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala ($AUC_{0-\infty}$) 51 %.

Sunitinibin anto yhdessä vahvojen CYP3A4:n estäjien (kuten ritonaviirin, itrakonatsolin, erytromysiinin, klaritromysiinin, greippimehun) kanssa voi suurentaa sunitinibin pitoisuuksia.

Siksi samanaikaista hoitoa CYP3A4:n estäjien kanssa on vältettävä tai valittava muu samanaikainen vaihtoehtoinen lääkevalmiste, joka ei estä CYP3A4:ää lainkaan tai mahdollisesti vain vähän.

Jos tämä ei ole mahdollista, Sunitinib Krka -annos on ehkä pienennettävä vähimmäismäärään 37,5 mg/vrk GIST- ja MRCC-käyttöaiheissa tai vähimmäismäärään 25 mg/vrk haiman NET -käyttöaiheessa siedettävyyden huolellisen seurannan perusteella (ks. kohta 4.2).

Rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP:n) estäjien vaikutus

Saatavilla on vain vähän kliinisiä tietoja sunitinibin ja BCRP:n estäjien välisestä yhteisvaikutuksesta, eikä yhteisvaikutuksen mahdollisuutta sunitinibin ja muiden BCRP:n estäjien välillä voida sulkea pois (ks. kohta 5.2).

Lääkevalmisteet, jotka voivat pienentää plasman sunitinibipitoisuuksia CYP3A4:n induktorien vaikutus

Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin kerta-annos sunitinibia samanaikaisesti CYP3A4:n induktorin rifampisiinin kanssa, sunitinibin ja päämetaboliitin yhdistetty C_{max} -arvo pieni 23 % ja $AUC_{0-\infty}$ -arvo 46 %.

Sunitinibin anto yhdessä vahvojen CYP3A4:n induktorien (kuten deksametasonin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, rifampisiinin, fenobarbitaalin tai mäkikuismaa eli *Hypericum perforatumia* sisältävien rohdosvalmisteiden) kanssa voi pienentää sunitinibin pitoisuuksia. Siksi samanaikaista hoitoa CYP3A4:n induktorien kanssa on vältettävä tai valittava muu samanaikainen vaihtoehtoinen lääkevalmiste, joka ei indusoi CYP3A4:ää lainkaan tai mahdollisesti vain vähän. Jos tämä ei ole mahdollista, Sunitinib Krka -annostusta on ehkä suurennettava 12,5 mg/vrk:n kerta-annoksin (enintään määrään 87,5 mg/vrk GIST- ja MRCC-käyttöaiheissa tai määrään 62,5 mg/vrk haiman NET -käyttöaiheessa) siedettävyyden huolellisen seurannan perusteella (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä ja välttämään raskaaksituloa sunitinibihoidon aikana.

Raskaus

Sunitinibin käyttöä raskaana oleville naisille ei ole tutkittu. Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta, myös sikiön epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Sunitinibia ei saa käyttää raskausaikana eikä naispotilaille, jotka eivät käytä tehokasta raskaudenehkäisyä, jollei mahdollinen hyöty oikeuta sikiölle koituvaa mahdollista riskiä. Jos sunitinibia annetaan raskaana olevalle tai jos potilas tulee raskaaksi sunitinibihoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta vaarasta.

Imetys

Sunitinibi ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotan rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö sunitinibi tai sen aktiivinen päämetaboliitti ihmisen rintamaitoon. Koska vaikuttavat aineet yleensä erittyvät ihmisen rintamaitoon ja koska rintaruokitut lapset voivat saada tästä vakavia haittavaikutuksia, sunitinibihoidon aikana ei saa imettää.

Hedelmällisyys

Ei-kliinisten tutkimusten tulosten perusteella sunitinibihoito voi vaarantaa sekä miehen että naisen hedelmällisyyden (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sunitinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilasta on varoitettava, että hänellä voi ilmetä heitehuimausta sunitinibioidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Vakavimmat sunitinibiin liittyvät haittavaikutukset ovat munuaisten vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, keuhkoveritulppa, ruoansulatuskanavan puhkeaminen ja verenvuodot (esim. hengitysteissä, ruoansulatuskanavassa, kasvaimessa, virtsateissä ja aivoissa). Osa tapauksista johti kuolemaan. Yleisimpiä kaikenasteisia haittavaikutuksia (ilmeni RCC-, GIST- ja haiman NET-rekisteröintitutkimuksissa mukana olleilla potilailla) olivat ruokahalun väheneminen, makuuain häiriöt, kohonnut verenpaine, uupumus, ruoansulatuskanavan häiriöt (esim. ripuli, pahoinvointi, suutulehdus, dyspepsia ja oksentelu), ihon värjäytyminen sekä käsi-jalkaoireyhtymä. Nämä oireet saattavat vähentyä hoitoa jatkettaessa. Kilpirauhasen vajaatoiminta saattaa kehittyä hoidon aikana. Hematologiset häiriöt (kuten neutropenia, trombosytopenia ja anemia) kuuluvat yleisimpien haittavaikutusten joukkoon.

Edellä kohdassa 4.4 ja tässä kohdassa 4.8 jäljempänä lueteltujen kuolemaan johtaneiden tapahtumien lisäksi muita sunitinibiin mahdollisesti liittyviä kuolemaan johtaneita tapahtumia olivat monielinräiriö, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, peritoneaalinen verenvuoto, lisämunuaisten vajaatoiminta, ilmarinta, sokki ja äkkikuolema.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset, joita raportoitiin GIST-, MRCC- ja haiman NET -potilailla, kun 7115 potilaasta kerätyt tiedot yhdistettiin, on lueteltu alla elinjärjestelmän, esiintymistiheyden ja vaikeusasteen mukaan (NCI-CTCAE). Mukana ovat myös haittavaikutukset, jotka on todettu markkinoille tulon jälkeen kliinisissä tutkimuksissa. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan laskevassa järjestyksessä.

Esiintymistiheyksien määritelmät: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvainen | Harvainen | Tuntematon |
|--------------------------------------|--|---|---|--|------------|
| Infektiot | | Virusinfektiot ^a Hengitystieinfektiot ^{b,*} Absessi ^{c,*} Sieni-infektiot ^d Virtsatieinfektio Ihoinfektiot ^e Sepsis ^{f,*} | Nekrotisoiva faskiitti* Bakteeriinfektiot ^g | | |
| Veri ja imukudos | Neutropenia Trombosytopenia Anemia Leukopenia | Lymfosytopenia | Pansytopenia | Tromboottinen mikroangiopatia ^{h,*} | |
| Immuunijärjestelmä | | | Yliherkkyys | Angioedeema | |
| Umpieritys | Kilpirauhasen vajaatoiminta | | Kilpirauhasen liikatoiminta | Kilpirauhastulehdus | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Ruokahalun väheneminen ⁱ | Elimistön kuivuminen Hypoglykemia | | Tuumorilyysi- oireyhtymä* | |
| Psyykkiset häiriöt | Unettomuus | Masennus | | | |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Tuntematon |
|---|---|--|---|--|--------------------------------------|
| Hermosto | Heitehuimaus Päänsärky Makuuain häiriö ^j | Perifeerinen neuropatia Parestesia Hypoestesia Hyperestesia | Aivoverenvuoto* Aivoverisuonitapahtuma* Ohimenevä iskeeminen kohta | Posteriorinen reversiibeli enkefalopatia-oireyhtymä* | |
| Silmät | | Periorbitaalinen edeema Silmäluomien turvotus Kyyneleestein lisääntyminen | | | |
| Sydän | | Sydänlihaskemia ^{k,*} Ejektiofraktion lasku ^l | Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta Sydäninfarkti ^{m,*} Sydämen vajaatoiminta* Kardiomyopatia* Perikardiaalinen effuusio Pidetynyt QT-aika EKG:ssä | Vasemman kammion vajaatoiminta* Kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) | |
| Verisuonisto | Kohonnut verenpaine | Syvä laskimotromboosi Kuumat aallot Kasvojen punoitus ja kuumotus | Verenvuoto kasvaimessa* | | Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot* |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hengenahdistus Nenäverenvuoto Yskä | Keuhkoembolia* Pleuraeffuusio* Veriyskö Rasitukseen liittyvä hengenahdistus Suunielun kipu ⁿ Nenän tukkoisuus Nenän kuivuminen | Keuhkoverenvuoto* Hengityksen vajaatoiminta* | | |
| Ruoansulatuselimistö | Stomatiitti ^o Vatsakipu ^p Oksentelu Ripuli Dyspepsia Pahoinvointi Ummetus | Gastroesofageaalinen refluktiauti Dysfagia Ruoansulatuskanavan verenvuoto* Esofagiitti* Vatsan pingotus Vatsavaivat Verenvuoto peräsuolesta Verenvuoto ikenistä Suun haavautuminen Peräsuolikipu Huulitulehdus Peräpukamat Kielikipu Suukipu Suun kuivuminen Ilmavaivat Epämiellyttävä tunne suussa Röyhtäily | Ruoansulatuskanavan puhkeaminen ^{q,*} Haimatulehdus Peräaukon fisteli Koliitti ^r | | |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Tuntematon |
|--|--|---|---|--|-------------------|
| Maksa ja sappi | | | Maksan vajaatoiminta* Sappirakkotulehdus ^{s,*} Maksan toimintahäiriö | Hepatiitti | |
| Iho ja ihonalainen kudos | Ihon värimuutokset ^t Käsi-jalkaoireyhtymä Ihottuma ^u Hiusten värimuutokset Ihon kuivuminen | Ihon hilseily Ihoreaktio ^v Ekseema Rakkula Punoitus Hiustenlähtö Akne Kutina Ihon hyperpigmentaatio Iholeesio Hyperkeratoosi Ihotulehdus Kynsihäiriö ^w | | Erythema multiforme* Stevens-Johnsonin oireyhtymä* Pyoderma gangrenosum Toksinen epidermaalinen nekrolyysi* | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Raajakipu Nivelkipu Selkäkipu | Tuki- ja liikuntaelimistön kipu Lihasspasmit Lihaskipu Lihasheikkous | Leukaluun osteonekroosi Fisteli* | Rabdomyolyysi* Myopatia | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Munuaisten vajaatoiminta* Akuutti munuaisten vajaatoiminta* Kromaturia Proteinuria | Verenvuoto virtsateissä | Nefroottinen oireyhtymä | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Limakalvotulehdus Väsytys ^x Edeema ^y Kuume | Rintakipu Kipu Influenssan kaltainen oireisto Vilunväristykset | Heikentynyt haavojen paraneminen | | |
| Tutkimukset | | Painon lasku Valkosolun määrän pieneneminen Lipaasiarvon suureneminen Verihiutalemäärän pieneneminen Hemoglobiiniarvon pieneneminen Amylaasiarvon suureneminen ^z Aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen Kreatiniiniarvon suureneminen Verenpaineen nousu Virtsahappopitoisuuden suureneminen veressä | Veren kreatiini-kinaasiarvon suureneminen Veren tyreotropiinin nousu | | |

- * mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset
- Seuraavat termit on yhdistetty:
- a nasofaryngiitti ja suuherpes
 - b keuhkoputkitlehdus, alahengitystieinfektio, keuhkokuume ja hengitystieinfektio
 - c paise, paise raajassa, peräaukon paise, ikenen märkäpesäke, maksapaise, haiman märkäpesäke, välilihan paise, peräsuolenvieruspaise, peräsuolipaise, ihonalainen paise ja hammasabsessi
 - d ruokatorven kandidiaasi ja suun kandidiaasi
 - e selluliitti ja ihoinfektio
 - f sepsis ja septinen sokki
 - g vatsaontelon sisäinen märkäkertymä, vatsaontelon sepsis, divertikuliitti ja osteomyeliitti
 - h tromboottinen mikroangiopatia, tromboottinen trombosytopeeninen purppura, hemolyytis -ureeminen oireyhtymä
 - i vähentynyt ruokahalu ja ruokahaluttomuus
 - j dysgeusia, ageusia ja makuaistin häiriö
 - k akuutti koronaarisyndrooma, angina pectoris, epästabili angina, sepelvaltimotukos, sydänlihaskemia
 - l ejektiofraktion lasku/poikkeama
 - m akuutti sydäninfarkti, sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti
 - n suunielun sekä nielun ja kurkunpään kipu
 - o stomatiitti ja aftainen stomatiitti
 - p vatsakipu, alavatsan ja ylävatsan kipu
 - q ruoansulatuskanavan puhkeaminen ja suoliston puhkeaminen
 - r koliitti ja iskeeminen koliitti
 - s sappirakkotulehdus ja kivetön sappirakkotulehdus
 - t ihon kellertäminen, ihon värjäytyminen ja pigmenttihäiriö
 - u psoriasiforminen dermatiitti, kesivä ihottuma, ihottuma, punoittava ihottuma, follikulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, täpläinen ihottuma, täpläinen ja näppyläinen ihottuma, näppyläinen ihottuma ja kutiava ihottuma
 - v ihoreaktio ja ihosairaus
 - w kynsihäiriö ja kynsien värjäytyminen
 - x väsymys ja astenia
 - y kasvojen edeema, edeema ja perifeerinen edeema
 - z amylaasiarvo ja amylaasiarvon suureneminen

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Vakavia infektoita (joihin liittyi neutropenia tai joihin sitä ei liittynyt), mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu. Nekrotisoivaa faskiittia, myös välilihassa, on raportoitu. Osa tapauksista on johtanut kuolemaan (ks. myös kohta 4.4).

Veri ja imukudos

Absoluuttisen neutrofiilimäärän pientymistä vaikeusasteelle 3 ilmoitettiin 10 %:lla potilaista ja vaikeusasteelle 4 1,7 %:lla potilaista kolmannen vaiheen GIST-tutkimuksessa. Vastaavat luvut kolmannen vaiheen MRCC-tutkimuksessa olivat 16 % ja 1,6 % ja kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa 13 % ja 2,4 %. Verihiutalemäärän pientymistä vaikeusasteelle 3 ilmoitettiin 3,7 %:lla potilaista ja vaikeusasteelle 4 0,4 %:lla potilaista kolmannen vaiheen GIST-tutkimuksessa. Vastaavat luvut kolmannen vaiheen MRCC-tutkimuksessa olivat 8,2 % ja 1,1 % ja kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa 3,7 % ja 1,2 % (ks. kohta 4.4).

Verenvuototapahtumia ilmeni 18 %:lla sunitinibia saaneista potilaista ja 17 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista kolmannen vaiheen GIST-tutkimuksessa. Aiemmin hoitamattomassa MRCC:ssa verenvuototapahtumia ilmeni 39 %:lla sunitinibia saaneista potilaista ja 11 %:lla α -interferonipotilaista. Vähintään vaikeusasteen 3 verenvuototapahtumia ilmeni 17 sunitinibipotilaalla (4,5 %) ja viidellä α -interferonipotilaalla (1,7 %). Niistä potilaista, jotka saivat sunitinibia sytokiini-refraktaariseen MRCC:hen, verenvuotoa ilmeni 26 %:lla. Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa verenvuototapahtumia (pois lukien nenäverenvuoto) raportoitiin 21,7 %:lla potilaista sunitinibiryhmässä ja 9,85 %:lla lumelääkeryhmässä (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa kasvaimen verenvuotoa raportoitiin noin 2 %:lla GIST-potilaista.

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyyksireaktioita, mukaan lukien angioedeemaa, on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Umpieritys

Kahdessa sytokiini-refraktaarisesta MRCC:tä koskeneessa tutkimuksessa ilmoitettiin haittavaikutuksena kilpirauhasen vajaatoiminta seitsemällä sunitinibia saaneella potilaalla (4 %). Tutkimuksessa, joka koski aiemmin hoitamattomia MRCC:tä, ilmoitettiin kilpirauhasen vajaatoimintaa 61 potilaalla (16 %) sunitinibiryhmässä ja 3 potilaalla (< 1 %) α -interferoniryhmässä.

Lisäksi neljällä sytokiini-refraktaarisella MRCC-potilaalla (2 %) ilmoitettiin tyreotropiinin (TSH) nousua. Kaiken kaikkiaan 7 %:lla MRCC-tutkimuspopulaatiosta ilmeni joko kliinistä tai laboratoriotutkimuksiin perustuvaa näyttöä hoidon aikana alkaneesta kilpirauhasen vajaatoiminnasta. Hankittu kilpirauhasen vajaatoiminta ilmeni 6,2 %:lla sunitinibia saaneista ja 1 %:lla lumelääkettä saaneista GIST-potilaista. Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa kilpirauhasen vajaatoimintaa raportoitiin kuudella sunitinibia saaneella potilaalla (7,2 %) ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla (1,2 %).

Kilpirauhasen toimintaa seurattiin prospektiivisesti kahdessa rintasyöpäpotilailla tehdyssä tutkimuksessa. Sunitinibia ei ole hyväksytty rintasyövän hoitoon. Yhdessä tutkimuksessa kilpirauhasen vajaatoimintaa raportoitiin 15:lla sunitinibia saaneella (13,6 %) ja 3:lla tavanomaista hoitoa saaneella potilaalla (2,9 %). Veren tyreotropiinin nousua raportoitiin yhdellä sunitinibia saaneella potilaalla (0,9 %), mutta ei yhdelläkään tavanomaista hoitoa saaneista. Kilpirauhasen liikatoimintaa ei raportoitu sunitinibia saaneilla potilailla, mutta sitä raportoitiin yhdellä tavanomaista hoitoa saaneista (1,0 %). Toisessa tutkimuksessa kilpirauhasen vajaatoimintaa raportoitiin yhteensä 31:llä sunitinibia saaneella potilaalla (13 %) ja kahdella kapesitabiinia saaneista potilaista (0,8 %). Veren tyreotropiinin nousua raportoitiin 12:lla sunitinibia saaneella potilaalla (5,0 %), mutta ei yhdelläkään kapesitabiinia saaneista. Kilpirauhasen liikatoimintaa raportoitiin neljällä sunitinibia saaneella potilaalla (1,7 %), mutta ei yhdelläkään kapesitabiinia saaneista. Veren tyreotropiinin laskua raportoitiin kolmella sunitinibia saaneella potilaalla (1,3 %), mutta ei yhdelläkään kapesitabiinia saaneista. Kilpirauhashormonin (T4) nousua raportoitiin kahdella sunitinibia saaneella (0,8 %) ja yhdellä kapesitabiinia saaneella potilaalla (0,4 %). Trijodotyroniinin (T3) nousua raportoitiin yhdellä sunitinibia saaneella potilaalla (0,8 %), mutta ei yhdelläkään kapesitabiinia saaneista. Kaikki raportoidut kilpirauhasen toimintaan liittyneet tapahtumat olivat vaikeusastetta 1 tai 2 (ks. kohta 4.4).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Haiman NET-potilailla raportoitiin hypoglykemiatapauksia suuremmalla esiintymistiheydellä kuin MRCC- ja GIST-potilailla. Suurinta osaa näistä kliinisissä tutkimuksissa havaituista haittatapahtumista ei kuitenkaan pidetty tutkimushoitoon liittyvinä (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Sunitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on saatu harvoin (< 1 %) raportteja potilaista, joilla on ilmennyt kouristuskohtauksia ja joilla on radiologisesti todettu posteriorinen reversiibeli leukoenkefalopatiooireyhtymä (RPLS). Osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Kouristuskohtauksia on ilmennyt potilailla, joilla on radiologisesti todettu etäpesäkkeitä aivoissa, mutta myös potilailla ilman radiologista näyttöä aivojen etäpesäkkeistä (ks. kohta 4.4).

Sydän

Kliinisissä tutkimuksissa vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF-arvo) pienenemistä ≥ 20 % ja alle normaalin alaraja-arvon raportoitiin noin 2 %:lla sunitinibilla hoidetuista GIST-potilaista, 4 %:lla sytokiini-refraktaarisista MRCC-potilaista ja 2 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista GIST-potilaista. LVEF-arvojen pieneneminen ei näytä olleen progressiivista vaan LVEF-arvo parani usein hoidon jatkuessa. Tutkimuksessa, joka koski aiemmin hoitamattomia MRCC:tä, LVEF-arvo oli alle normaalin alarajan 27 %:lla sunitinibipotilaista ja 15 %:lla α -interferonipotilaista. Kahdella sunitinibia saaneella potilaalla (< 1 %) diagnosoitiin kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Sydämen vajaatoimintaa, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ja sydämen vasemman kammion

vajaatoimintaa ilmoitettiin 1,2 %:lla sunitinibilla hoidetuista GIST-potilaista ja 1 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista GIST-potilaista. Keskeisessä kolmannen vaiheen GIST-tutkimuksessa (N = 312) raportoitiin hoitoon liittyneitä kuolemaan johtaneita sydänhaittoja 1 %:lla potilaista kummassakin tutkimusryhmässä (eli sekä sunitinibi- että lumelääkeryhmässä). Toisen vaiheen sytokiini-refraktaarista MRCC:tä koskeneessa tutkimuksessa 0,9 %:lla potilaista ilmeni hoitoon liittynyt kuolemaan johtanut sydäninfarkti. Kolmannen vaiheen tutkimuksessa, johon osallistui aiemmin hoitoa saamattomia MRCC-potilaita, kuolemaan johtaneita sydäntapahtumia ilmeni 0,6 %:lla α -interferonipotilaista, mutta ei yhdelläkään (0 %) sunitinibipotilaalla. Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa yhdellä sunitinibia saaneella potilaalla (1 %) ilmeni hoitoon liittynyt kuolemaan johtanut sydämen vajaatoiminta.

Verisuonisto

Kohonnut verenpaine

Verenpaineen kohoaminen oli hyvin yleisesti raportoitu haittavaikutus kliinisissä tutkimuksissa. Sunitinibiannosta pienennettiin tai sen anto keskeytettiin tilapäisesti noin 2,7 %:lla potilaista, joilla todettiin verenpainetta. Yhdenkään potilaan sunitinibihoitoa ei lopetettu pysyvästi. Vaikeaa verenpaineen kohoamista (systolinen > 200 mmHg tai diastolinen 110 mmHg) raportoitiin 4,7 %:lla potilaista, joilla oli kiinteitä kasvaimia. Verenpaineen kohoamista ilmoitettiin noin 33,9 %:lla potilaista, jotka saivat sunitinibia aiemmin hoitamattomaan MRCC:hen, verrattuna 3,6 %:iin potilaista, jotka saivat α -interferonia. Vaikeaa verenpaineen kohoamista raportoitiin 12 %:lla aiemmin hoitamattomista sunitinibipotilaista ja < 1 %:lla α -interferonipotilaista. Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa kohonnutta verenpainetta raportoitiin 26,5 %:lla potilaista sunitinibiryhmässä ja 4,9 %:lla lumelääkeryhmässä. Vaikeaa verenpaineen kohoamista ilmeni 10 %:lla sunitinibia saaneista haiman NET -potilaista ja 3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Laskimoiden tromboemboliset tapahtumat

Hoitoon liittyneitä laskimoiden tromboembolisia tapahtumia ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa noin 1,0 %:lla sunitinibia saaneista potilaista, joilla oli kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien GIST ja RCC.

Kolmannen vaiheen GIST-tutkimuksessa laskimoiden tromboembolisia tapahtumia ilmeni seitsemällä sunitinibia saaneella potilaalla (3 %), mutta ei yhdelläkään lumelääkettä saaneista: näistä seitsemästä potilaasta viidellä ilmeni vaikeusasteen 3 ja kahdella vaikeusasteen 1 tai 2 syvä laskimotukos. Näistä seitsemästä GIST-potilaasta neljällä hoito lopetettiin heti, kun syvä laskimotukos oli havaittu.

Kolmannen vaiheen tutkimuksessa, joka koski aiemmin hoitamattomia MRCC:tä, laskimoiden tromboembolisia tapahtumia ilmoitettiin kolmella potilaalla sunitinibia saaneella potilaalla (3 %) ja kahdessa sytokiini-refraktaarista MRCC:tä koskeneessa tutkimuksessa 4 potilaalla (2 %). Näistä potilaista yhdeksällä ilmeni keuhkoveritulppa: yksi tapaus oli vaikeusastetta 2 ja kahdeksan tapaus vaikeusastetta 4. Kahdeksalla näistä potilaista ilmeni syvä laskimotukos: yksi tapaus vaikeusastetta 1, kaksi tapaus vaikeusastetta 2, neljä tapaus vaikeusastetta 3 ja yksi tapaus vaikeusastetta 4. Sytokiini-refraktaarista MRCC:tä koskeneessa tutkimuksessa annostelu keskeytettiin yhdellä potilaalla, jolla esiintyi keuhkoveritulppa.

Aiemmin hoitamattomien MRCC-potilaiden α -interferoniryhmässä 6 potilaalla (2 %) ilmeni laskimoiden tromboembolisia tapahtumia: yhdellä potilaalla (< 1 %) ilmeni vaikeusasteen 3 syvä laskimotukos ja viidellä potilaalla (1 %) keuhkoveritulppa, kaikki vaikeusastetta 4.

Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa laskimoiden tromboembolisia tapahtumia raportoitiin yhdellä potilaalla (1,2 %) sunitinibihaarassa ja 5 potilaalla (6,1 %) lumelääkehaarassa. Kahdella lumelääkettä saaneella potilaalla oli syvä laskimotukos, toisella vaikeusastetta 2 ja toisella vaikeusastetta 3.

Yhtään kuolemantapausta ei ilmoitettu GIST-, MRCC- ja haiman NET -rekisteröintitutkimuksissa. Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu kuolemaan johtaneita tapauksia.

Kolmannen vaiheen tutkimuksissa keuhkoveritulppia ilmoitettiin noin 3,1 %:lla sunitinibia saaneista GIST-potilaista ja noin 1,2 %:lla sunitinibia saaneista MRCC-potilaista. Kolmannen vaiheen haiman

NET -tutkimuksessa sunitinibia saaneilla potilailla ei raportoitu keuhkoveritulppia. Harvoja kuolemaan johtaneita tapauksia on havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

Sunitinibin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli ollut keuhkoveritulppa edeltäneiden 12 kuukauden aikana.

Kolmannen vaiheen rekisteröintitutkimuksissa keuhkotapahtumia (eli hengenahdistus, pleuraeffuusio, keuhkoveritulppa tai keuhkoedeema) ilmoitettiin noin 17,8 %:lla sunitinibia saaneista GIST-potilaista, noin 26,7 %:lla sunitinibia saaneista MRCC-potilaista ja 12 %:lla sunitinibia saaneista haiman NET -potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa sunitinibia saaneista potilaista, joilla oli kiinteä kasvain (mukaan lukien GIST ja MRCC), keuhkotapahtumia ilmoitettiin noin 22,2 %:lla.

Ruoansulatuselimistö

Haimatulehdusta on todettu melko harvoin (< 1 %) potilailla, jotka saavat sunitinibihoitoa GIST:iin tai MRCC:hen. Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa ei raportoitu hoitoon liittyvää haimatulehdusta (ks. kohta 4.4).

Kolmannen vaiheen GIST-tutkimuksessa ilmeni kuolemaan johtanut ruoansulatuskanavan verenvuoto 0,98 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Maksaja sappi

Maksan toimintahäiriöitä on raportoitu. Näitä voivat olla maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, hepatiitti tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalainen kudus

Pyoderma gangrenosum -tapauksia on raportoitu. Nämä tapaukset yleensä paranivat, kun sunitinibin anto keskeytettiin (ks. myös kohta 4.4).

Luusto, lihakset ja sidekudos

Joissakin tapauksissa on ilmoitettu myopatiaa ja/tai rabdomyolyyysiä, joista osaan liittyi akuutti munuaisten vajaatoiminta. Potilasta, jolla ilmenee lihastoksisuuden merkkejä tai oireita, tulee hoitaa tavanomaisen lääketieteellisen käytännön mukaisesti (ks. kohta 4.4).

On ilmoitettu fistelimuodostustapauksia, toisinaan tuumorinekroosiin ja -regressioon liittyviä, joista osa on johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Sunitinibilla hoidetuilla potilailla on raportoitu leukaluun osteonekroosia. Suurin osa tapauksista ilmeni potilailla, joilla oli leukaluun osteonekroosin tunnettuja riskitekijöitä, erityisesti altistus laskimonsisäisesti annetuille bisfosfonaateille ja/tai aikaisempia invasiivisia hoitotoimenpiteitä vaatineita hammassairauksia (ks. myös kohta 4.4).

Tutkimukset

Tiedot ei-kliinisistä (*in vitro* ja *in vivo*) tutkimuksista, joissa käytettiin ihmiselle suositeltua suurempia annoksia, osoittavat, että sunitinibi pystyy estämään sydämen aktiopotentiaalin repolarisaatiota (johtaen esim. QT-ajan pitenemiseen).

QTc-aika piteni yli 500 ms:iin 0,5 %:lla tutkimushenkilöistä, ja QT-aika muuttui lähtötilanteesta yli 60 ms 1,1 %:lla niistä 450 potilaasta, joilla oli kiinteä kasvain. Näitä molempia parametrejä pidetään mahdollisesti merkittävinä muutoksina. Sunitinibin on osoitettu pidentävän QTcF-aikaa (Friderician menetelmällä korjattu QT-aika) pitoisuuksilla, jotka ovat hoitopitoisuuksiin nähden noin kaksinkertaisia.

QTc-ajan pitenemistä on analysoitu 24 potilaan tutkimuksessa. Potilaat olivat 20–87-vuotiaita ja heillä oli pitkälle edennyt syöpä. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että sunitinibi vaikutti QTc-aikaan (määritelmä: kun keskimääräinen lumeryhmän tuloksella korjattu muutos oli > 10 ms, 90 %:n

luottamusvälin [CI] yläraja > 15 ms) hoitopitoisuuksilla (päivä 3), kun lähtöarvoina käytettiin saman päivän ennen annostelua saatuja arvoja (within-day baseline correction). Sunitinibi vaikutti QTc-aikaan myös hoitopitoisuuden ylittävillä pitoisuuksilla (päivä 9), kun käytössä olivat molemmat lähtötilanteen korjausmenetelmät. Yhdenkään potilaan QTc-arvo ei ollut > 500 ms. Tämän löydöksen kliininen merkitys on epäselvä, vaikka vaikutus QTcF-aikaan havaittiinkin päivänä kolme 24 tuntia annostelun jälkeen (eli ajankohdassa, jolloin odotettavasti saavutetaan hoitopitoisuus plasmassa suositellulla 50 mg:n aloitusannoksella) käytettäessä päiväkohtaista korjausmenetelmää.

Kun potilaita arvioitiin kattavilla perättäisillä EKG-mittauksilla ajankohtina, jolloin sunitinibilla oli saavutettu hoitopitoisuus tai hoitopitoisuuden ylittävä pitoisuus, yhdellekään potilaalle arvioitavissa olevassa ryhmässä tai hoitoaikeen mukaisessa (ITT) -ryhmässä ei kehittynyt vaikeaksi (eli vähintään vaikeusaste 3, Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] versio 3.0) luokiteltavaa QTc-ajan pitenemistä.

Plasman hoitopitoisuuksilla suurin keskimääräinen QTcF-ajan (Friderician korjausmenetelmä) muutos lähtötilanteesta oli 9 ms (90 % CI: 15,1 ms). Kun pitoisuudet olivat noin kaksinkertaiset, suurin QTcF-ajan muutos lähtötilanteesta oli 15,4 ms (90 % CI: 22,4 ms). Positiivisena vertailuaineena käytetyllä moksifloksasiinilla (400 mg) suurin keskimääräinen QTcF-ajan muutos lähtötilanteesta oli 5,6 ms. QTc-ajan piteneminen ei ylittänyt vaikeusastetta 2 (CTCAE versio 3.0) yhdelläkään tutkimushenkilöllä (ks. kohta 4.4).

Pitkän aikavälin turvallisuus MRCC:ssä

Sunitinibin pitkän aikavälin turvallisuutta analysoitiin 9 päättyneestä tutkimuksesta, joissa sunitinibia käytettiin MRCC-potilaiden ensilinjan hoitona tai bevasitumabi- tai sytokiinirefraktaarissa taudissa. Tutkimuksissa oli mukana yhteensä 5 739 potilasta, joista 807 (14 %) sai hoitoa vähintään 2 vuotta ja enintään 6 vuotta. Pitkäaikaista sunitinibihoitoa saaneella 807 potilaalla useimmat hoitoon liittyneet haittatapahtumat ilmenivät alun perin ensimmäisten 6 kuukauden–1 vuoden aikana, minkä jälkeen haittatapahtumien esiintyvyys vakiintui tai väheni ajan myötä. Poikkeuksena oli kilpirauhasen vajaatoiminta, jonka esiintyvyys lisääntyi vähitellen ajan kuluessa ja uusia tapauksia ilmeni koko 6 vuoden ajanjaksolla. Pitkäaikaiseen sunitinibihoitoon ei näyttänyt liittyvän uudentyyppisiä hoitoon liittyneitä haittatapahtumia.

Pediatriiset potilaat

Sunitinibin turvallisuusprofiili perustuu ensimmäisen vaiheen annosmääritystutkimukseen, toisen vaiheen avoimeen tutkimukseen, ensimmäisen/toisen vaiheen yksihaaraiseen tutkimukseen ja julkaisuihin, kuten seuraavassa on kuvattu.

Ensimmäisen vaiheen tutkimuksessa suun kautta otettavan sunitinibiannoksen määrittämiseksi oli mukana 35 potilasta. Näistä 30 oli lapsipotilaita (ikä: 3–17 vuotta) ja 5 nuoria aikuispotilaita (ikä: 18–21 vuotta), joilla oli refraktaarisia kiinteitä kasvaimia. Suurimmalla osalla potilaista ensisijaisena diagnoosina oli aivokasvain. Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla ilmeni haittavaikutuksia; useimmat haitat olivat vaikeita (vaikeusaste ≥ 3) ja näihin lukeutui sydäntoksisuus. Yleisimmät haittavaikutukset olivat ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus, neutropenia, väsymys ja ALAT-arvon nousu. Sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten riski näytti olevan suurempi pediatriisilla potilailla, jotka ovat aikaisemmin altistuneet sydämen alueelle annetulle sädehoidolle tai antrasykliineille, kuin näille tekijöille altistumattomilla lapsipotilailla. Näillä pediatriisilla potilailla, jotka eivät aikaisemmin ole altistuneet antrasykliineille tai sydämen alueelle annetulle sädehoidolle, on tunnistettu suurin siedetty annos (maximum tolerated dose, MTD) (ks. kohta 5.1).

Toisen vaiheen avoimessa tutkimuksessa oli mukana 29 potilasta, joista 27 oli lapsipotilaita (ikä: 3–16 vuotta) ja 2 nuoria aikuispotilaita (ikä: 18–19 vuotta). Potilailla oli uusiutuva/etenevä/refraktaarinen korkea-asteinen glioma tai ependymooma. Kummassakaan ryhmässä ei ilmennyt vaikeusasteen 5 haittavaikutuksia. Yleisimmät (≥ 10 %) hoitoon liittyneet haittatapahtumat olivat neutrofilimäärän pieneneminen (6 potilaalla [20,7 %]) ja kallon sisäinen verenvuoto (3 potilaalla [10,3 %]).

Ensimmäisen/toisen vaiheen yksihaarisessa tutkimuksessa oli mukana 6 pediatria potilasta (ikä: 13–16 vuotta), joilla oli edennyt inoperaabeli GIST. Yleisimmät haittavaikutukset olivat ripuli,

pahoinvointi, valkosolumäärän pieneneminen, neutropenia ja päänsärky. Kutakin haittaa ilmeni 3 potilaalla (50,0 %) ja ne olivat pääasiassa vaikeusastetta 1 tai 2. Neljällä potilaalla 6:sta (66,7 %) ilmeni hoitoon liittyneitä vaikeusasteen 3–4 haittatapahtumia (vaikeusasteen 3 hypofosfatemiaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa kutakin yhdellä potilaalla ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa yhdellä potilaalla). Tässä tutkimuksessa ei raportoitu vakavia haittatapahtumia (SAE) eikä vaikeusasteen 5 haittavaikutuksia. Sekä tässä kliinisessä tutkimuksessa että julkaisuissa turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Sunitinibin yliannostukselle ei ole spesifistä vastalääkettä, joten potilaalle tulee antaa yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa. Imeytymätön lääkeaine voidaan tarvittaessa poistaa elimistöstä oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla. Yliannostustapauksia on raportoitu. Joihinkin tapauksiin liittyy sunitinibin tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia haittavaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, Muut proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX01

Vaikutusmekanismi

Sunitinibi estää useita reseptorityrosiinikinaaseja (RTK), jotka osallistuvat kasvaimen kasvuun, neoangiogeneesiin ja syövän metastasointiin. Sunitinibi on tunnistettu lääkeaineeksi, joka estää verihäntäkasvutekijän reseptoreita (PDGFR α ja PDGFR β), verisuonen endoteelikasvutekijän reseptoreita (VEGFR1, VEGFR2 ja VEGFR3), kantasolutekijän reseptoria (KIT), Fms-tyyppistä tyrosiinikinaasi-3:a (FLT3), kantasoluryhmiä stimuloivan kasvutekijän reseptoria (CSF-1R) ja gliasolulinjasta saadun neurotrofisen tekijän reseptoria (RET). Sunitinibin päämetaboliitin voimakkuus on ollut biokemiallisissa ja solukokeissa samaa luokkaa kuin sunitinibilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sunitinibin kliinistä turvallisuutta ja tehoa on tutkittu GIST-potilailla, jotka olivat resistenttejä imatinibille (sairaus eteni imatinibihoiton aikana tai sen jälkeen); potilailla, jotka olivat intoleranteja imatinibille (imatinibihoiton aikana ilmennyt merkittävä toksisuus esti imatinibin käytön jatkamisen); MRCC-potilailla ja potilailla, joilla oli inoperaabeli haiman NET.

Teho perustuu GIST:ssa taudin etenemiseen kuluvaan aikaan (TTP) ja potilaiden eloonjäämisen lisääntymiseen, aiemmin hoitamattomassa MRCC:ssa progressiovapaaseen eloonjäämiseen (PFS), sytokiini-refraktaarisessa MRCC:ssa objektiivisiin hoitovasteisiin (ORR) ja haiman NET:ssä PFS:ään.

Gastrointestinaaliset stroomakasvaimet

Ensimmäiseen GISTiä koskeneeseen avoimeen annoshakututkimukseen osallistui potilaita, joiden imatinibihoito (mediaaniannos enintään 800 mg/vrk) oli resistenssin tai intoleranssin vuoksi epäonnistunut. Tutkimukseen otettiin mukaan 97 potilasta, jotka saivat erisuuruisia annoksia erilaisissa

hoito-ohjelmissa: 55 potilasta sai 50 mg suositellun hoito-ohjelman mukaan (4 viikkoa hoitoa, 2 viikon tauko, ns. hoito-ohjelma 4/2).

Tässä tutkimuksessa mediaaniaika taudin etenemiseen oli 34,0 viikkoa (95 % CI: 22,0–46,0).

Kolmannen vaiheen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun ja lumekontrolloituun sunitinibitutkimukseen otettiin GIST-potilaita, jotka olivat intolerantteja imatinibille tai joiden tauti oli edennyt imatinibihoidon (mediaaniannos enintään 800 mg/vrk) aikana tai sen jälkeen. Tutkimuksen 312 potilasta satunnaistettiin (2:1) saamaan suun kautta joko 50 mg sunitinibia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa hoito-ohjelmalla 4/2, kunnes tauti etenisi tai potilas lopettaisi tutkimuksen muusta syystä (potilasta 207 sai sunitinibia ja 105 lumelääkettä). Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli aika taudin etenemiseen (= aika satunnaistamisesta ensimmäiseen objektiivisesti todennettuun taudin etenemishetkeen). Suunnitellun alustavan analyysin tekoheikellä mediaaniaika taudin etenemiseen oli sunitinibiryhmässä 28,9 viikkoa (95 % CI: 21,3–34,1) tutkijan arvioimana ja 27,3 viikkoa (95 % CI: 16,0–32,1) riippumattoman seurantaryhmän arvioimana, mikä on tilastollisesti merkitsevästi pitempi kuin lumelääkeryhmässä 5,1 viikkoa (95 % CI: 4,4–10,1) tutkijan arvioimana ja 6,4 viikkoa (95 % CI: 4,4–10,0) riippumattoman seurantaryhmän arvioimana. Ero kokonaisuonjäämisessä oli tilastollisesti sunitinibin eduksi (riskitehyksien suhde [HR]: 0,491 [95 % CI: 0,290–0,831]); kuolemanriski oli lumelääkeryhmässä 2 kertaa suurempi kuin sunitinibiryhmässä.

Koska alustava analyysi oli positiivinen tehon ja turvallisuuden suhteen, sokkoutus purettiin tutkimuksen riippumattoman tietojen seurantatoimikunnan suosituksesta ja lumehaaran potilaille tarjottiin sunitinibihoitoa.

Yhteensä 255 potilasta sai sunitinibia tutkimuksen avoimessa vaiheessa, mukaan lukien ne 99 potilasta, jotka saivat ensin lumelääkettä.

Ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien analyysit tutkimuksen avoimessa vaiheessa vahvistivat alustavassa analyysissä saadut tulokset, kuten taulukossa 2 on esitetty:

Taulukko 2. GIST-yhteenveto tehon päätetapahtumista (ITT-populaatio)

| Päätetapahtuma | Kaksoissokkoutettu hoito ^a | | | | Lumelääke cross-over-ryhmä hoito ^b |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------|-------------------------|---------|---|
| | Mediaani (95 % CI) | | Riskitehyksien suhde | | |
| | Sunitinibi | Lumelääke | (95 % CI) | p-arvo | |
| Ensisijainen | | | | | |
| TTP (viikkoa) | | | | | |
| Välianalyysi | 27,3 (16,0; 32,1) | 6,4 (4,4; 10,0) | 0,329 (0,233; 0,466) | < 0,001 | - |
| Lopullinen | 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) |
| Toissijainen | | | | | |
| PFS (viikkoa) ^c | | | | | |
| Välianalyysi | 24,1 (11,1; 28,3) | 6,0 (4,4; 9,9) | 0,333 (0,238; 0,467) | < 0,001 | - |
| Lopullinen | 22,9 (10,9; 28,0) | 6,0 (4,4; 9,7) | 0,347 (0,253; 0,475) | < 0,001 | - |
| ORR (%)^d | | | | | |
| Välianalyysi | 6,8 (3,7; 11,1) | 0 (-) | NA | 0,006 | - |
| Lopullinen | 6,6 (3,8; 10,5) | 0 (-) | NA | 0,004 | 10,1 (5,0; 17,8) |
| OS (viikkoja)^e | | | | | |
| Välianalyysi | - | - | 0,491 (0,290; 0,831) | 0,007 | - |

| | | | | | |
|------------|-------------------|----------------------|-------------------------|-------|---|
| Lopullinen | 72,7 (61,3; 83,0) | 64,9 (45,7; 96,0) | 0,876 (0,679; 1,129) | 0,306 | - |
|------------|-------------------|----------------------|-------------------------|-------|---|

Lyhenteet: CI = luottamusväli, ITT = hoitoaikeen mukainen, NA = ei käytettävissä, ORR = objektiivinen hoitovaste, OS = kokonaiseloonjääminen, PFS = progressiivapaa eloonjääminen, TTP = aika taudin etenemiseen.

- ^a Tulokset kaksoissokkoutetusta hoidosta on saatu ITT-populaatiosta ja keskitetyn radiologisen arvioinnin mittaustuloksia käyttäen.
- ^b Tehoa koskevat tulokset 99 potilaalta, jotka siirtyivät lumelääkeryhmästä sunitinibiryhmään sokkoutuksen purkamisen jälkeen. Lähtötilanne asetettiin uudelleen cross-over-hetkellä, ja tehoanalyysit perustuivat tutkijan arviointiin.
- ^c Alustavan analyysin PFS-luvut on päivitetty alkuperäisten tulosten uudelleenarvioinnin perusteella.
- ^d Prosentuaalinen osuus potilaista, jotka saivat vasteen vahvistetusti (CI 95 %).
- ^e Mediaania ei vielä saavutettu, koska tiedonkeruu oli kesken.

Kokonaiseloonjäämisen mediaani ITT-populaatiossa oli sunitinibihaarassa 72,7 viikkoa ja lumelääkehaarassa 64,9 viikkoa (HR: 0,876, 95 % CI: 0,679–1,129, $p = 0,306$). Tässä analyysissä lumelääkehaarassa on mukana ne potilaat, jotka myöhemmin saivat sunitinibihoitoa.

Aiemmin hoitamaton metastasoitunut munuaisolukarsinoma

Kolmannen vaiheen satunnaistetussa kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa arvioitiin sunitinibin tehoa ja turvallisuutta verrattuna α -interferoniin potilailla, joilla oli aiemmin hoitamaton MRCC. 750 potilasta satunnaistettiin 1:1 saamaan joko sunitinibia toistuvissa 6 viikon hoitosykleissä (50 mg/vrk suun kautta 4 viikon ajan, mitä seurasi 2 viikon hoitotauko, hoito-ohjelma 4/2), tai α -interferonia (3 milj. yksikköä ihon alle ensimmäisellä viikolla, 6 milj. yksikköä toisella viikolla, 9 milj. yksikköä kolmannella viikolla ja sen jälkeen kolmena ei-perättäisenä päivänä joka viikko).

Hoidon keston mediaani oli 11,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,4–46,1) sunitinibiryhmässä ja 4,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–45,6) α -interferoniryhmässä. Sunitinibia saaneista potilaista 23,7 %:lla esiintyi vakavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ja α -interferonia saaneista potilaista 6,9 %:lla. Silti haittavaikutusten takia hoidon keskeytti sunitinibipotilaista 20 % ja α -interferonipotilaista 23 %. Hoidon keskeytyksiä tapahtui 202 sunitinibipotilaalla (54 %) ja 141 α -interferonipotilaalla (39 %). Annoksen pienennyksiä oli 194 sunitinibipotilaalla (52 %) ja 98 α -interferonipotilaalla (27 %). Potilaita hoidettiin taudin etenemiseen saakka, tai kunnes he vetäytyivät tutkimuksesta. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli PFS. Suunniteltu alustava analyysi osoitti, että sunitinibilla saatava hyöty oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin α -interferonilla. Tässä tutkimuksessa PFS:n mediaani oli sunitinibiryhmässä 47,3 viikkoa verrattuna 22,0 viikkoon α -interferoniryhmässä: HR oli 0,415 (95 % CI: 0,320–0,539, p -arvo < 0,001). Muut päätetapahtumat olivat ORR, OS ja turvallisuus. Keskitetty radiologinen arviointi lopetettiin ensisijaisen päätetapahtuman saavuttamisen jälkeen. Loppuanalyysissä ORR oli tutkijan arvioimana 46 % (95 % CI: 41–51 %) sunitinibihaarassa ja 12,0 % (95 % CI: 9–16 %) α -interferonihaarassa ($p < 0,001$).

Elinäika sunitinibiryhmässä oli pidempi kuin α -interferoniryhmässä. OS:n mediaani oli 114,6 viikkoa sunitinibihaarassa (95 % CI: 100,1–142,9) ja 94,9 viikkoa α -interferonihaarassa (95 % CI: 77,7–117,0): riskitiheyksien suhde oli 0,821 (95 % CI: 0,673–1,001, $p = 0,0510$, stratifioimaton log-rank).

Yhteenveto ITT-ryhmän PFS:tä ja OS:sta (määritetty keskitetyssä radiologisessa arvioinnissa) on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3. Aiemmin hoitamaton MRCC–yhteenveto tehoa kuvaavista pääte tapahtumista (ITT-populaatio)

| Progressiivapaa eloonjääminen | Sunitinibi (N = 375) | α -interferoni (N = 375) |
|--|-------------------------|------------------------------------|
| Tauti ei edennyt, potilas elossa [n (%)] | 161 (42,9) | 176 (46,9) |
| Taudin eteneminen tai kuolema [n (%)] | 214 (57,1) | 199 (53,1) |
| PFS (viikkoa) | | |
| Kvartaali (95 % CI) | | |
| 25 % | 22,7 (18,0; 34,0) | 10,0 (7,3; 10,3) |

| | | |
|--|----------------------|--------------------|
| 50 % | 48,3 (46,4; 58,3) | 22,1 (17,1; 24,0) |
| 75 % | 84,3 (72,9; 95,1) | 58,1 (45,6; 82,1) |
| Stratifioimaton analyysi | | |
| Riskitiheyksien suhde (sunitinibi vs IFN- α) | 0,5268 | |
| Riskitiheyksien suhteen 95 %:n CI | (0,4316; 0,6430) | |
| p-arvo ^a | < 0,0001 | |
| Kokonaiseloonjääminen | | |
| Potilaan ei tiedetä kuolleen [n (%)] | 185 (49,3) | 175 (46,7) |
| Havaittu kuolema [n (%)] | 190 (50,7) | 200 (53,3) |
| OS (viikkoa) | | |
| Kvartaali (95 % CI) | | |
| 25 % | 56,6 (48,7; 68,4) | 41,7 (32,6; 51,6) |
| 50 % | 114,6 (100,1; 142,9) | 94,9 (77,7; 117,0) |
| 75 % | NA (NA-NA) | NA (NA-NA) |
| Stratifioimaton analyysi | | |
| Riskitiheyksien suhde (sunitinibi vs IFN- α) | 0,8209 | |
| Riskitiheyksien suhteen 95 %:n CI | (0,6730; 1,0013) | |
| p-arvo ^a | 0,0510 | |

Lyhenteet: CI = luottamusväli, INF- α = α -interferoni, ITT = hoitoaikeen mukainen, N = potilaiden lukumäärä, NA = ei käytettävissä, OS = kokonaiseloonjääminen, PFS = progressiivapaa eloonjääminen.

^a 2-suuntainen log-rank-testi.

Sytokiini-refraktaarinen metastasoitunut munuaissolukarsinoma

Toisen vaiheen sunitinibitutkimukseen otettiin potilaita, jotka olivat olleet refraktaarisia aiemmalle sytokiinihoidolle interleukiini 2:lla tai α -interferonilla. Tutkimuksen 63 potilasta saivat 50 mg:n sunitinibia loitusannoksen suun kautta kerran vuorokaudessa 4 perättäisen viikon ajan, minkä jälkeen pidettiin 2 viikon hoitotauko. Koko hoitosyklin kesto oli siis 6 viikkoa (hoito-ohjelma 4/2). Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli objektiivisten hoitovasteiden määrä kriteereillä, joita käytetään kiinteisiin kasvaimiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST).

Tässä tutkimuksessa objektiivinen hoitovaste saavutettiin 36,5 %:lla potilaista (95 % CI: 24,7–49,6 %) ja TTP:n mediaani oli 37,7 viikkoa (95 % CI: 24,0–46,4).

Näiden tulosten vahvistamiseksi tehtiin avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa arvioitiin sunitinibin tehoa ja turvallisuutta MRCC-potilailla, jotka olivat olleet refraktaarisia aiemmalle sytokiinihoidolle. 106 potilasta sai ainakin yhden 50 mg:n sunitinibiannoksen hoito-ohjelmalla 4/2.

Tässä tutkimuksessa tehon ensisijainen päätetapahtuma oli ORR. Toissijaiset päätetapahtumat olivat TTP, vasteen kesto (DR) ja OS.

ORR saavutettiin 35,8 %:lla potilaista (95 % CI: 26,8–47,5 %). DR:n ja OS:n mediaaneja ei ollut vielä saavutettu.

Haiman neuroendokriiniset kasvaimet

Toisen vaiheen supportiivisessa, avoimessa monikeskustutkimuksessa arvioitiin sunitinibin tehoa ja turvallisuutta monoterapiana annoksella 50 mg vuorokaudessa 4/2-hoito-ohjelmalla potilailla, joilla oli inoperaabeli haiman NET. Haiman saarekesolukasvainta sairastavien 66 potilaan kohortissa hoitovasteiden osuus (ensisijainen päätetapahtuma) oli 17 %.

Keskeisessä kolmannen vaiheen kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa sunitinibia tutkittiin monoterapiana potilailla, joilla oli inoperaabeli haiman NET.

Potilailla tuli olla todennettu, RECIST-kriteereihin perustuva taudin eteneminen edeltävän 12 kuukauden aikana. Heidät satunnaistettiin (1:1) saamaan joko 37,5 mg sunitinibia kerran vuorokaudessa ilman suunniteltua taukoa (N = 86) tai lumelääkettä (N = 85).

Ensisijainen tavoite oli verrata PFS:ää sunitinibia tai lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä. Muita päätetapahtumia olivat OS, ORR, potilaiden raportoimat oireet ja elämänlaatu (PRO) ja lääkkeen turvallisuus.

Sunitinibi- ja lumelääkeryhmän potilaiden demografiset taustatiedot olivat vertailukelpoisia. Lisäksi 49 %:lla sunitinibiryhmän ja 52 %:lla lumelääkeryhmän potilaista oli toimimattomia kasvaimia, ja molemmissa tutkimushaaroissa 92 %:lla potilaista oli maksametastaaseja.

Somatostatiinianalogien käyttö oli tutkimuksessa sallittua.

Yhteensä 66 % sunitinibihaaran ja 72 % lumelääkehaaran potilaista oli saanut systeemistä hoitoa ennen tutkimusta. Lisäksi 24 % sunitinibipotilaista ja 22 % lumelääkepotilaista oli saanut somatostatiinianalogeja.

Sunitinibilla saavutettiin kliinisesti merkittävä hyöty tutkijoiden arvioimassa PFS:ssä lumelääkkeeseen verrattuna. Sunitinibihaarassa PFS:n mediaani oli 11,4 kuukautta ja lumelääkehaarassa 5,5 kuukautta [riskitiheyksien suhde 0,418 (95 % CI: 0,263–0,662), p-arvo = 0,0001]. Kuten taulukossa 4 on esitetty, tulokset taudin etenemisen suhteen olivat samanlaisia, kun RECIST-kriteereitä sovellettiin tutkijoiden mittaustuloksiin (johdettu vastearviointi). Riskitiheyksien suhde havaittiin suotuisaksi sunitinibille kaikissa lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan arvioituissa alaryhmissä, mukaan lukien analyysi edeltävien systeemisten hoitojen lukumäärästä. Sunitinibihaaran potilaista yhteensä 29 ja lumelääkehaaran potilaista yhteensä 24 eivät olleet saaneet edeltävää systeemistä hoitoa. Näiden potilaiden progressiovapaan eloonjäämisen riskitiheyksien suhde oli 0,365 (95 % CI: 0,156–0,857), p = 0,0156. Samalla tavoin 57 sunitinibihaaran potilaan (mukaan lukien yhden edeltävän systeemisen hoidon saaneet 28 potilasta ja kaksi tai useampia edeltäviä systeemisiä hoitoja saaneet 29 potilasta) ja 61 lumelääkehaaran potilaan (mukaan lukien yhden edeltävän systeemisen hoidon saaneet 25 potilasta ja kaksi tai useampia edeltäviä systeemisiä hoitoja saaneet 36 potilasta) PFS:n riskitiheyksien suhde oli 0,456 (95 % CI: 0,264–0,787), p = 0,0036.

PFS:n herkkyysanalyysi tehtiin tapauksissa, joissa taudin eteneminen perustui tutkijan raportoimaan kasvaimen koon mittaamiseen ja joissa kaikkien muiden syiden paitsi tutkimuksen päättymisen vuoksi sensoroituja koehenkilöitä pidettiin PFS-tapahtumina. Tämän analyysin avulla saatiin konservatiivinen ja ensisijaista analyysia tukeva sunitinibin hoitotehon arvio: riskitiheyksien suhde 0,507 (95 % CI: 0,350–0,733), p = 0,000193. Keskeinen haiman NET -tutkimus päätettiin ennenaikaisesti riippumattoman tutkimusta monitoroivan komitean suosituksesta, ja ensisijainen päätetapahtuma perustui tutkijan arviointiin. Näillä molemmilla tekijöillä on voinut olla vaikutusta hoitotehon arvioihin.

Tutkijan arvioon perustuvan PFS:n systemaattisen virheen poissulkemiseksi kuvista tehtiin sokkoutettu keskitetty riippumaton arviointi. Tehty arviointi tukee tutkijoiden arviointia, kuten taulukossa 4 on esitetty.

Taulukko 3. Tehoa kuvaavat tulokset kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksesta

| Tehoa kuvaava muuttuja | Sunitinibi (N = 86) | Lumelääke (N = 85) | Riski- tiheyksien suhde (95 % CI) | p-arvo |
|--|------------------------|-----------------------|--|-----------------------|
| Progressiovapaa eloonjääminen [mediaani, kuukautta (95 % CI)] tutkijan arvioimana | 11,4 (7,4; 19,8) | 5,5 (3,6; 7,4) | 0,418 (0,263; 0,662) | 0,0001 ^a |
| Progressiovapaa eloonjääminen [mediaani, kuukautta (95 % CI)] johdettuna vastearviointina (RECIST-kriteereitä sovellettiin tutkijoiden mittaustuloksiin) | 12,6 (7,4; 16,9) | 5,4 (3,5; 6,0) | 0,401 (0,252; 0,640) | 0,000066 ^a |

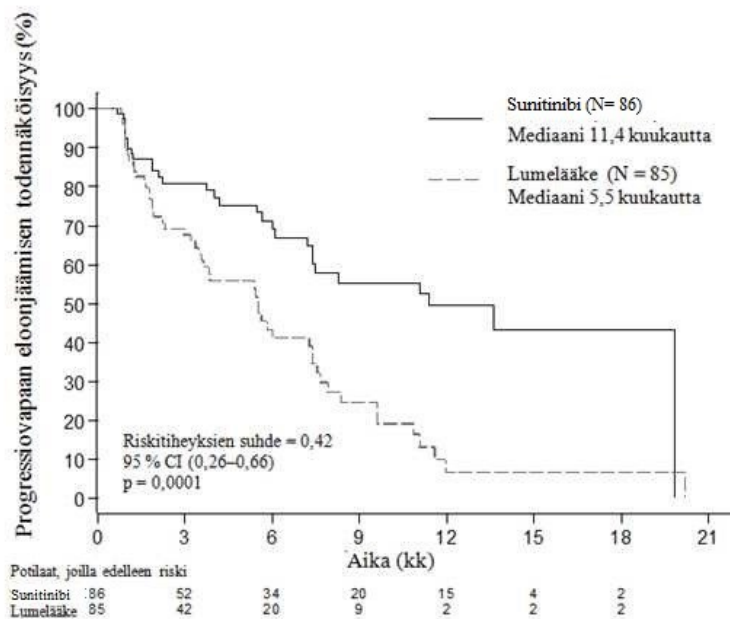
| | | | | |
|--|----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| Progressiivapaa eloonjääminen [mediaani, kuukautta (95 % CI)] sokkoutettu, riippumaton ja keskitetty kasvainten arviointi | 12,6 (11,1; 20,6) | 5,8 (3,8; 7,2) | 0,315 (0,181; 0,546) | 0,000015 ^a |
| Kokonaiseloonjääminen [5 vuoden seuranta-aika] [mediaani, kuukautta (95 % CI)] | 38,6 (25,6; 56,4) | 29,1 (16,4; 36,8) | 0,730 (0,504; 1,057) | 0,0940 ^a |
| Objektiivinen hoitovaste [% , (95 % CI)] | 9,3 (3,2; 15,4) | 0 | NA | 0,0066 ^b |

Lyhenteet: CI = luottamusväli, N = potilaiden lukumäärä, NA = ei käytettävissä, haiman NET = haiman neuroendokriiniset kasvaimet, RECIST = vasteen arviointikriteerit kiinteissä kasvaimissa.

^a 2-suuntainen stratifioimaton log-rank-testi

^b Fisherin eksakti testi

Kuva 1. Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksen progressiivapaaan eloonjäämisen Kaplan-Meierin kuvaaja



Lyhenteet: CI = luottamusväli, N = potilaiden lukumäärä, haiman NET = haiman neuroendokriiniset kasvaimet.

Kokonaiseloonjäämistä koskevat tulokset eivät olleet valmiit tutkimuksen päättyessä [sunitinibihaarassa 20,6 kuukautta (95 % CI: 20,6 – ei saavutettu), lumelääkehaarassa ei saavutettu (95 % CI: 15,5 – ei saavutettu), riskitehtyksiensuhde 0,409 (95 % CI: 0,187–0,894), p = 0,0204].

Sunitinibihaarassa oli 9 kuolemaa ja lumelääkehaarassa 21.

Taudin edetessä potilaiden sokkoutus purettiin ja lumelääkettä saaneille potilaille tarjottiin mahdollisuutta osallistua erilliseen avoimeen sunitinibijatkotutkimukseen. Koska tutkimus päättyi ennen aikaisesti, myös tässä vaiheessa jäljellä olevien potilaiden sokkoutus purettiin ja potilaille tarjottiin mahdollisuutta osallistua erilliseen avoimeen sunitinibijatkotutkimukseen. Yhteensä 59 potilasta lumelääkehaaran 85 potilaasta (69,4 %) siirtyi sunitinibihoitoon (cross-over) joko tutkimuksen aikana taudin edettyä tai tutkimuksen päättyessä, kun sokkoutus purettiin. Jatkotutkimuksessa 5 vuoden seurannan jälkeen todettu kokonaiseloonjäämisen riskitehtyksiensuhde oli 0,730 (95 % CI: 0,504–1,057).

EORTC QLQ-C-30 -kyselylomakkeeseen (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) perustuvat tulokset osoittivat, että yleinen terveyteen liittyvä elämänlaatu ja 5 toiminnallista osa-aluetta (fyysinen, rooliin liittyvä, kognitiivinen, emotiaalinen ja sosiaalinen) säilyivät sunitinibipotilailla lumelääkepotilaisiin verrattuna haittavaikutusten pysyessä vähäisinä.

Neljännän vaiheen kansainvälisessä, yksihaaraisessa, avoimessa monikeskustutkimuksessa arvioitiin sunitinibin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli etenevä, edennyt/metastasoitunut, hyvin erilaistunut, inoperaabeli haiman NET.

106 potilasta (61 potilasta aiemmin hoitamattomien kohortissa ja 45 potilasta myöhemmän hoitolinjan kohortissa) sai sunitinibia päivittäisellä annostuksella 37,5 mg kerran vuorokaudessa suun kautta ilman taukoja.

Tutkijan arvioiman progressiovapaan eloonjäämisen mediaanikesto oli 13,2 kuukautta sekä koko potilasjoukossa (95 % CI: 10,9–16,7) että aiemmin hoitamattomien kohortissa (95 % CI: 7,4–16,8).

Pediatriset potilaat

Sunitinibin käytöstä pediatriassa potilailla on vain vähän kokemusta (ks. kohta 4.2).

Ensimmäisen vaiheen tutkimuksessa suun kautta otettavan sunitinibiannoksen määrittämiseksi oli mukana 35 potilasta. Näistä 30 oli lapsipotilaita (ikä: 3–17 vuotta) ja 5 nuoria aikuispotilaita (ikä: 18–21 vuotta), joilla oli refraktaarisia kiinteitä kasvaimia. Suurimmalla osalla näistä potilaista ensisijaisena diagnoosina oli aivokasvain. Tutkimuksen ensimmäisessä osassa havaittiin annosta rajoittavaa sydäntoksisuutta. Tämän vuoksi tutkimusta muutettiin siten, että siitä suljettiin pois mahdollisesti sydäntoksista hoitoa (mukaan lukien antrasykliinejä) tai sydämen alueelle annettua sädehoitoa aikaisemmin saaneet potilaat. Tutkimuksen toisessa osassa, jossa mukana oli aiempaa syöpähoitoa saaneita potilaita, mutta joilla ei ollut sydäntoksisuuden riskitekijöitä, sunitinibihoito oli yleensä siedettyä ja kliinisesti hallittavissa annoksella 15 mg/m² vuorokaudessa (MTD) hoito-ohjelmalla 4/2. Yksikään tutkittavista ei saanut täydellistä tai osittaista hoitovastetta. Kuudella potilaalla (17 %) todettiin stabiili tauti. Yhdellä GIST-potilaalla, joka otettiin tutkimukseen mukaan annostasolla 15 mg/m², ei saatu näyttöä hoidon hyödyistä. Havaitut haittavaikutukset olivat kaiken kaikkiaan samanlaisia kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8).

Toisen vaiheen avoimessa tutkimuksessa oli mukana 29 potilasta, joista 27 oli lapsipotilaita (ikä: 3–16 vuotta) ja 2 nuoria aikuispotilaita (ikä: 18–19 vuotta). Potilailla oli korkea-asteinen gliooma tai ependymooma. Tutkimus lopetettiin tutkimussuunnitelmaan sisältyneeseen välianalyysiin, koska tauti ei pysynyt hallinnassa. PFS:n mediaani oli 2,3 kuukautta korkea-asteisen gliooman ryhmässä ja 2,7 kuukautta ependymoomaryhmässä. Kokonaiseloonjäämisen mediaani oli 5,1 kuukautta korkea-asteisen gliooman ryhmässä ja 12,3 kuukautta ependymoomaryhmässä. Yhdistettäessä em. ryhmien potilaiden tulokset yleisimmän ($\geq 10\%$) raportoidut hoitoon liittyneet haittatapahtumat olivat neutrofiilimäärän pieneneminen (6 potilaalla [20,7 %]) ja kallonsisäinen verenvuoto (3 potilaalla [10,3 %]) (ks. kohta 4.8).

Näyttö ensimmäisen/toisen vaiheen tutkimuksesta, jossa oli mukana 6 pediatria GIST-potilasta (ikä: 13–16 vuotta; sunitinibin annostus 15–30 mg/m² vuorokaudessa suun kautta hoito-ohjelmalla 4/2), sekä saatavilla olleista julkaistuista tiedoista (20 pediatria tai nuorta aikuista GIST-potilasta) osoitti, että sunitinibihoito johti taudin stabiloitumiseen 18 potilaalla 26:sta (69,2 %) joko imatinibihoidon epäonnistumisen tai intoleranssin kehittymisen jälkeen (16 potilaalla 21:stä stabiili tauti) tai uuden taudin kehittymisen (*de novo*)/leikkauksen jälkeen (2 potilaalla 5:stä stabiili tauti). Tässä ensimmäisen/toisen vaiheen tutkimuksessa stabiili tauti todettiin 3 potilaalla 6:sta (1 potilas oli saanut imatinibia neoadjuvanttihoitona) ja taudin eteneminen 3 potilaalla 6:sta (1 potilas oli saanut imatinibia adjuvanttihoitona). Samassa tutkimuksessa 4 potilaalla 6:sta (66,7 %) ilmeni hoitoon liittyneitä vaikeusasteen 3–4 haittatapahtumia (vaikeusasteen 3 hypofosfatemiaa, neutropeniaa ja trombositopeniaa kutakin yhdellä potilaalla ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa yhdellä potilaalla). Lisäksi julkaisuissa raportoitiin seuraavia vaikeusasteen 3 haittavaikutuksia viidellä potilaalla: väsymys (2 tapahtumaa), ruoansulatuskanavan haittavaikutukset (mukaan lukien ripuli) (2), hematologiset haittavaikutukset (mukaan lukien anemia) (2), sappirakkotulehdus (1), kilpirauhasen liikatoiminta (1) ja limakalvotulehdus (1).

Populaatiofarmakokineettisen ja farmakokineettisen/farmakodynaamisen analyysin tarkoituksena oli ekstrapoloida sunitinibin farmakokinetiikkaa sekä tärkeimpiä turvallisuuteen ja tehoon liittyviä

päätetapahtumia pediatriassa GIST-potilailla (ikä: 6–17 vuotta). Analyysi perustui tietoihin, jotka oli kerätty aikuisilta GIST-potilailta sekä aikuisilta ja lapsipotilailta, joilla oli kiinteitä kasvaimia. Mallinnusanalyyseistä perusteella nuorempi ikä ja pienempi kehon koko eivät näyttäneet vaikuttavan negatiivisesti turvallisuus- ja tehovasteisiin suhteissa sunitinibialtistukseen plasmassa. Nuorempi ikä ja pienempi kehon koko eivät näyttäneet vaikuttavan negatiivisesti sunitinibin riski-hyötysuhteeseen vaan tähän vaikutti pääasiassa lääkeaineen altistus plasmassa.

EMA on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset sunitinibin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien munuais- tai munuaislaskarsinooman hoidossa (lukuunottamatta nefroblastoomaa, nefroblastomatoosia, kirkassolusarkoomaa, mesoblastista nefroomaa, munuaisen medullaarista karsinoomaa ja munuaisen rabdoidista tuumoria) (ks. kohta 4.2).

EMA on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset sunitinibin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien gastroenteropankreaalisten neuroendokriinisten kasvainten hoidossa (lukuunottamatta neuroblastoomaa, neurogaglioblastomaa ja feokromosytoomaa) (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Sunitinibin farmakokinetiikkaa tutkittiin 135 terveellä vapaaehtoisella tutkimushenkilöllä ja 266 potilaalla, joilla oli kiinteä kasvain. Farmakokinetiikka oli samankaltainen kaikissa tutkituissa potilasryhmissä, joilla oli kiinteitä kasvaimia, ja terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä.

AUC- ja C_{max} -arvot suurenevat suhteessa annokseen annosvälillä 25–100 mg. Toistuvassa päivittäisessä annostelussa sunitinibin pitoisuus 3–4-kertaistuu ja sen päämetaboliitin pitoisuus 7–10-kertaistuu. Sunitinibin ja sen aktiivisen päämetaboliitin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 10–14 päivässä. Päivään 14 mennessä sunitinibin ja sen aktiivisen päämetaboliitin yhdistetty pitoisuus plasmassa on 62,9–101 ng/ml: se on prekliinisten tutkimustulosten perusteella arvioitu tavoitepitoisuusalue, joka estää reseptoreiden fosforylaation *in vitro* ja johtaa kasvaimen kasvun pysähtymiseen/vähenemiseen *in vivo*. Aktiivisen päämetaboliitin osuus kokonaispitoisuudesta on 23–37 %. Toistuva päivittäinen anto tai toistuvat hoitosykli testatuissa hoito-ohjelmissä eivät muuttaneet sunitinibin tai sen aktiivisen päämetaboliitin farmakokinetiikkaa merkittävästi.

Imeytyminen

Sunitinibin C_{max} saavutetaan yleensä 6–12 tunnin kuluttua (aika enimmäispitoisuuden saavuttamiseen, T_{max}) suun kautta annosta.

Ruokailu ei vaikuta sunitinibin biologiseen hyötysuuteen.

Jakautuminen

In vitro -kokeissa sunitinibi sitoutui ihmisen plasman proteiineihin 95-prosenttisesti ja sen aktiivinen päämetaboliitti 90-prosenttisesti ilman ilmeistä riippuvuutta pitoisuudesta. Sunitinibin jakautumistilavuus (V_d) oli suuri (2 230 l), mikä viittaa siihen, että sunitinibi jakautuu kudoksiin.

Metaboliset interaktiot

Kaikille testatuille sytokromi P450 (CYP) -isoformeille (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ja CYP4A9/11) lasketut *in vitro* K_i -arvot osoittavat, etteivät sunitinibi ja sen aktiivinen päämetaboliitti todennäköisesti indusoi kliinisesti merkittävästi sellaisten lääkeaineiden metaboliaa, jotka saattavat metaboloitua edellä mainittujen entsyymien välityksellä.

Biotransformaatio

Sunitinibi metaboloituu ensisijaisesti CYP-isoformin CYP3A4:n välityksellä aktiiviseksi päämetaboliitiksi, desetyylisunitinibiksi, jonka sama isoentsyymi metaboloii edelleen.

Sunitinibin samanaikaista antoa vahvojen CYP3A4:n induktorien tai estäjien kanssa on vältettävä, koska se voi muuttaa plasman sunitinibipitoisuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Eliminaatio

Sunitinibi ja sen metaboliitit kulkeutuvat pääasiassa ulosteeseen (61 %). Annetusta annoksesta 16 % eliminoituu munuaisten kautta. Sunitinibi ja sen aktiivinen päämetaboliitti olivat tärkeimmät tunnistetut yhdisteet, joiden radioaktiiviset osuudet yhdistetyissä näytteissä olivat 91,5 % plasmassa, 86,4 % virtsassa ja 73,8 % ulosteessa. Vähemmän tärkeitä metaboliitteja tunnistettiin myös virtsasta ja ulosteesta mutta ei yleensä plasmasta. Kokonaispuhdistuma (CL) suun kautta annossa oli 34–62 l/h. Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin sunitinibia suun kautta, sen eliminaation puoliintumisaika oli noin 40–60 h ja sen tärkeimmän aktiivisen desetyylimetaboliitin 80–110 h.

Samanaikainen anto BCRP:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa

Sunitinibi on effluksitransportteri BCRP:n substraatti *in vitro*. Tutkimuksessa A6181038 gefitinibin (BCRP:n estäjä) samanaikainen anto ei johtanut kliinisesti merkittävään vaikutukseen sunitinibin eikä sunitinibin + metaboliitin C_{max} - ja AUC-arvoihin (ks. kohta 4.5). Tämä tutkimus oli avoin vaiheen 1/2 monikeskustutkimus, jossa selvitettiin sunitinibin turvallisuutta/siedettävyyttä, suurinta siedettyä annosta ja tuumorin kasvua ehkäisevää vaikutusta MRCC-potilailla yhdistettäessä sunitinibi gefitinibiin. Tutkimuksen toissijaisena tavoitena oli tutkia gefitinibin (250 mg vuorokaudessa) ja sunitinibin (37,5 mg [kohortti 1, n = 4] tai 50 mg [kohortti 2, n = 7] vuorokaudessa 4 viikon ajan, jonka jälkeen 2 viikon tauko) yhdistelmän farmakokineetiikkaa. Sunitinibin farmakokineettisten parametrien muutokset eivät olleet kliinisesti merkittäviä eivätkä viitanneet lääkkeiden yhteisvaikutuksiin. Koska tutkimushenkilöitä oli suhteellisen vähän (n = 7 + 4) ja farmakokineettisten parametrien vaihtelu tutkimushenkilöiden välillä oli kohtalaista tai suurta, tämän tutkimuksen löydöksiä lääkkeiden farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista on tulkittava varoen.

Erityisryhmät

Maksan toimintahäiriö

Sunitinibi ja sen päämetaboliitti metaboloituvat pääasiassa maksassa. Systeeminen altistus sunitinibin kerta-annoksen jälkeen oli samankaltainen tutkimushenkilöillä, joilla oli lievä tai keskivaikea (Child-Pughin luokat A ja B) maksan vajaatoiminta, kuin tutkimushenkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaali. Sunitinibia ei ole tutkittu tutkimushenkilöillä, joilla maksan vajaatoiminta on vaikea (Child-Pughin luokka C).

Syöpäpotilailla tehdyistä tutkimuksista poissuljettiin ne potilaat, joiden ALAT- tai ASAT-arvo oli > 2,5 x normaali yläraja-arvo tai > 5,0 x normaali yläraja-arvo, jos syynä oli maksan etäpesäke.

Munuaisten toimintahäiriö

Populaatiofarmakokineettiset analyysit ovat osoittaneet, että sunitinibin arvioidulla kreatiniinipuhdistuman (CL_{Cr}) vaihteluvälillä (42–347 ml/min) mitattuna sunitinibin näennäinen puhdistuma (CL/F) ei muuttunut. Yksittäisen sunitinibiannoksen jälkeen systeeminen altistus oli samankaltainen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma CL_{Cr} < 30 ml/min) sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaali (CL_{Cr} > 80 ml/min). Vaikka sunitinibi ja sen päämetaboliitti eivät eliminoituneet loppuvaiheessa olevaa munuaissairautta sairastavien potilaiden hemodialysissä, näillä potilailla systeeminen kokonaisaltistus sunitinibilille oli 47 % pienempi ja sen päämetaboliitille 31 % pienempi verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaali.

Paino, suorituskyky

Demografisten tietojen populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, ettei aloitusannosta tarvitse muuttaa potilaan ruumiinpainon tai suorituskykyä ilmaisevan ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -asteen mukaan.

Sukupuoli

Saatavilla olevat tutkimustulokset viittaavat siihen, että sunitinibin näennäinen puhdistuma (CL/F) naisilla voi olla 30 % pienempi kuin miehillä. Tämä ero ei kuitenkaan vaadi annoksen muuttamista.

Pediatriset potilaat

Sunitinibin käytöstä pediatriassa potilailla on vain vähän kokemusta (ks. kohta 4.2).

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä käytettiin yhdistettyjä tietoja aikuisista GIST-potilaista sekä aikuisista ja pediatriasta potilaista, joilla oli kiinteitä kasvaimia. Iän ja kehon koon (paino tai pinta-ala) sekä muiden selittävien muuttujien vaikutusta sunitinibin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokineettisiin parametreihin arvioitiin askeltavan kovariaattien mallinnusanalyysin avulla. Ikään ja kehon kokoon liittyvien testattujen muuttujien joukossa ikä oli merkittävä sunitinibin näennäiseen puhdistumaan vaikuttava muuttuja (mitä nuorempi pediatrien potilas, sitä pienempi näennäinen puhdistuma). Samoin kehon pinta-ala oli merkittävä aktiivisen metaboliitin näennäiseen puhdistumaan vaikuttava muuttuja (mitä pienempi kehon pinta-ala, sitä pienempi näennäinen puhdistuma).

Lisäksi 3 pediatrien tutkimuksen (2 tutkimuksessa potilailla oli kiinteitä kasvaimia ja 1 tutkimuksessa GIST; ikä: 6–11 vuotta ja 12–17 vuotta) yhdistettyjen tietojen integroidun populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lähtötilanteen kehon pinta-ala (BSA) oli merkittävä sunitinibin ja sen aktiivisen metaboliitin näennäiseen puhdistumaan vaikuttava muuttuja. Tämän analyysin perusteella pediatrialle potilaille, joiden BSA on 1,10–1,87 m², annetun noin 20 mg/m² vuorokausiannoksen odotetaan johtavan vastaavaan (75–125 % AUC-arvosta) plasma-altistukseen sunitinibille ja sen aktiiviselle metaboliitille kuin aikuisilla GIST-potilailla, jotka saavat sunitinibia 50 mg vuorokaudessa hoito-ohjelmalla 4/2 (AUC 1233 ng.h/ml). Pediatriassa tutkimuksissa sunitinibin aloitusannos oli 15 mg/m² (perustuen ensimmäisen vaiheen annosmääritystutkimuksessa tunnistettuun MTD:hen, ks. kohta 5.1), jota suurennettiin pediatriassa GIST-potilailla ensin annokseen 22,5 mg/m² ja sitten annokseen 30 mg/m² (kokonaisannos 50 mg vuorokaudessa ei saanut ylittyä) yksilöllisen turvallisuuden ja sietokyvyn perusteella. Lisäksi pediatriassa GIST-potilaita koskevissa julkaisuissa laskennallinen aloitusannos oli 16,6–36 mg/m² ja annosta suurennettiin jopa annokseen 40,4 mg/m² (kokonaisannos 50 mg vuorokaudessa ei ylittynyt).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja apinoilla tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa, jotka kestivät pisimmillään 9 kuukautta, sunitinibilla tunnistettiin seuraavia vaikutuksia tärkeimmissä kohde-elimissä: ruoansulatuskanava (oksentelu ja ripuli apinoilla); lisämunuainen (kortikaalinen kongestio ja/tai verenvuoto rotilla ja apinoilla ja rotilla lisäksi kuolio, jota seurasi fibroosi); hemolymfopoieettinen järjestelmä (luuytimen hyposellulaarisuus ja imunestevaje kateenkorvassa, pernassa ja imusolmukkeissa); eksokriininen haima (rauhasrakkulasolujen degranulaatio, johon liittyi yksittäisten solujen kuolio); sylkirauhanen (rauhasrakkuloiden hypertrofia); nivelet (kasvulevyjen paksuneminen); kohtu (atrofia) ja munasarjat (follikkelikehityksen heikkeneminen). Kaikki löydökset ilmenivät kliinisesti merkittäville plasman sunitinibipitoisuuksilla. Muissa tutkimuksissa todettuja muita vaikutuksia olivat QTc-ajan piteneminen, sydämen vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen, kivesten siementiehyiden atrofia, munuaisten mesangiaalisten solujen lisääntyminen, verenvuoto ruoansulatuskanavassa ja suun limakalvoilla ja aivolisäkkeen etuosan solujen hypertrofia. Kohdun (endometriumin atrofia) ja luiden kasvulevyjen (fyysis paksuneminen tai ruston dysplasia) muutosten arvellaan liittyvän sunitinibin farmakologiseen vaikutukseen. Useimmat näistä löydöksistä korjaantuivat 2–6 viikon kuluttua ilman hoitoa.

Genotoksisuus

Sunitinibin mahdollista genotoksisuutta on arvioitu *in vitro* ja *in vivo*. Sunitinibi ei ollut mutageeninen bakteereille, jotka oli aktivoitu metabolisesti rotan maksalla. Sunitinibi ei aiheuttanut kromosomirakenteen poikkeavuuksia ihmisen ääreisverenkierron lymfosyyttisoluisissa *in vitro*. Sen sijaan niissä todettiin *in vitro* polyploidiaa (moninkertaisia kromosomipoikkeavuuksia), johon joko liittyi metabolinen aktivaatio tai ei. Sunitinibi ei ollut klastogeeninen rotan luuytimessä *in vivo*. Aktiivisen päämetaboliitin mahdollista genotoksisuutta ei ole arvioitu.

Karsinogeenisuus

Kuukauden kestoisessa annosmääritystutkimuksessa suun kautta letkulla annetut toistuvat vuorokausiannokset (0, 10, 25, 75 tai 200 mg/kg/vrk) rasH2-siirtogeenisille hiirille aiheuttivat karsinoomaa ja pohjukaissuolen Brunnerin rauhasen hyperplasiaa suurimmalla tutkitulla annoksella (200 mg/kg/vrk).

Kuuden kuukauden kestoisen karsinogeenisuustutkimus suoritettiin rasH2-siirtogeenisillä hiirillä,

joille annettiin suun kautta letkulla toistuvia vuorokausiannoksia (0, 8, 25, 75 [pienennettiin 50:een] mg/kg/vrk). Maha-pohjukaisuuolikkarsinomia, taustalla olevan hemangiosarkooman ilmaantuvuuden lisääntymistä ja/tai mahan limakalvon hyperplasiaa havaittiin annoksilla ≥ 25 mg/kg/vrk 1 tai 6 kuukauden hoidon jälkeen ($\geq 7,3$ -kertainen AUC suositeltuja vuorokausiannoksia saaneisiin potilaisiin verrattuna).

Rotilla tehdyssä kahden vuoden kestoisessa karsinogeenisuustutkimuksessa (0, 0,33, 1 tai 3 mg/kg/vrk) sunitinibin anto 28 vuorokauden jaksoina, joita seurasi 7 vuorokauden kestoisen lääkkeetön jakso, lisäsi annoksia 3 mg/kg/vrk saavilla urosrotilla feokromosytoomien ja lisämunuaisytimen hyperplasian ilmaantumista > 1 vuoden kuluttua annostelun aloittamisesta ($\geq 7,8$ -kertainen AUC suositeltuja vuorokausiannoksia saaneisiin potilaisiin verrattuna). Pohjukaisuuolen Brunnerin rauhasen karsinomiaa ilmeni naarailla annoksella ≥ 1 mg/kg/vrk ($\geq 0,9$ -kertainen AUC suositeltuja vuorokausiannoksia saaneisiin potilaisiin verrattuna) ja uroksilla annoksella 3 mg/kg/vrk ($\geq 7,8$ -kertainen AUC suositeltuja vuorokausiannoksia saaneisiin potilaisiin verrattuna), ja uroksilla esiintyi limasolujen hyperplasiaa rauhasmahassa annoksella 3 mg/kg/vrk ($\geq 7,8$ -kertainen AUC suositeltuja vuorokausiannoksia saaneisiin potilaisiin verrattuna). rasH2-siirtogeenisillä hiirillä todettujen kasvainlöydösten ja rotilla tehtyjen karsinogeenisuuslöydösten merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei todettu vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Rotille ja apinoille tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa havaittiin, että kliinisesti merkittävä systeeminen altistus ilmeni naaraan hedelmällisyydessä follikkelin atresiana, keltarauhasen rappeutumisena, kohdun endometriumin muutoksina ja kohdun ja munasarjojen painon pienenemisenä. Kun plasman sunitinibipitoisuus oli 25-kertainen ihmisen systeemiseen altistukseen verrattuna, urosrottien hedelmällisyydessä ilmeni seuraavia vaikutuksia: kivesten siementiehyiden atrofia, lisä kivesten siittiömäärän väheneminen ja eturauhasen ja siemenrakkuloiden kolloidivaje.

Kun plasman sunitinibipitoisuus oli 5,5-kertainen ihmisen systeemiseen altistukseen verrattuna, alkio-/sikiökuolleisuus naarasrotilla ilmeni elävien sikiöiden lukumäärän merkittävänä vähenemisenä, resorptioiden lukumäärän ja implantaation jälkeisten menetysten lisääntymisenä sekä koko poikueen menetyksenä kahdeksalla tiineellä naaraalla 28:sta. Kun plasman sunitinibipitoisuus oli 3-kertainen ihmisen systeemiseen altistukseen verrattuna, tiineiden kaniinien kohdun paino pieneni ja elävien sikiöiden määrä väheni, mikä johtui resorptioiden ja implantaation jälkeisten menetysten lukumäärän lisääntymisestä sekä koko poikueen menetyksestä neljällä tiineellä naaraalla kuudesta. Rotille organogeneesin aikana annettu ≥ 5 mg/kg/vrk sunitinibihoito aiheutti kehitysvaikutuksia, kuten sikiön selkärangan epämuodostumien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Epämuodostumat ilmenivät pääasiassa rintarangan/lannerangan luutumisen viivästyminenä ja niitä ilmeni, kun plasman sunitinibipitoisuus oli 5,5-kertainen ihmisen systeemiseen altistukseen verrattuna. Kaniineilla kehitysvaikutuksiin kuului huulihalkioiden ilmaantuvuuden lisääntyminen, kun plasman sunitinibipitoisuus oli suurin piirtein sama kuin ihmisellä havaittu. Niillä ilmeni myös huulihalkioita ja suulakihalkioita, kun plasman sunitinibipitoisuus oli 2,7-kertainen ihmisen systeemiseen altistukseen verrattuna.

Sunitinibin (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg/vrk) vaikutuksia pre- ja postnataaliseen kehitykseen arvioitiin tiineillä rotilla tehdyssä tutkimuksessa. Emon painonnousu väheni tiineyden ja imetyksen aikana annoksilla ≥ 1 mg/kg/vrk, mutta emoon kohdistuvaa lisääntymistoksisuutta ei havaittu annoksilla 3 mg/kg/vrk saakka (arvioitu altistus $\geq 2,3$ -kertainen suositeltuja vuorokausiannoksia saaneiden potilaiden AUC:hen verrattuna). Jälkeläisen painon alenemista havaittiin ennen vieroitusta ja vieroituksen jälkeen annoksella 3 mg/kg/vrk. Kehitystoksisuutta ei havaittu annoksella 1 mg/kg/vrk (arvioitu altistus $\geq 0,9$ -kertainen suositeltuja vuorokausiannoksia saaneiden potilaiden AUC:hen verrattuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

12,5 mg kovat kapselit

Kapselin sisältö

Povidoni K30 LP
Mikrokiteinen selluloosa (aste 102)
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakka
Titaanidioksidi (E171)
Propyleeniglykoli

25 mg kovat kapselit

Kapselin sisältö

Povidoni K30 LP
Mikrokiteinen selluloosa (aste 102)
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakka
Titaanidioksidi (E171)
Propyleeniglykoli

50 mg kovat kapselit

Kapselin sisältö

Povidoni K30 LP
Mikrokiteinen selluloosa (aste 102)
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakka
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaukset: 2 vuotta.

HDPE-purkit: 2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki, jossa on lapsiturvallinen, kuivausainetta sisältävä polypropeeni (PP)–suljin, sisältää 30 kovaa kapselia.

OPA/Alu/PE/Alu -kerta-annosläpipainopakkaus, jossa on poistettava folio sekä kuivausainetta, sisältää 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 21 x 1, 28 x 1 tai 30 x 1 kovaa kapselia, kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

12,5 mg: 37967

25 mg: 37968

50 mg: 37969

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.7.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sunitinib Krka 12,5 mg hårda kapslar

Sunitinib Krka 25 mg hårda kapslar

Sunitinib Krka 50 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller sunitinibmalat motsvarande 12,5 mg sunitinib.

Varje hård kapsel innehåller sunitinibmalat motsvarande 25 mg sunitinib.

Varje hård kapsel innehåller sunitinibmalat motsvarande 50 mg sunitinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel (kapsel).

Sunitinib 12,5 mg kapsel

Hård gelatinkapsel med orange lock och orange kropp, märkt med vitt tryck "SNB" och "12.5" på kroppen. Kapseln är fylld med orange pulver. Kapselstorlek: 4 (längd på cirka 14 mm).

Sunitinib 25 mg kapsel

Hård gelatinkapsel med karamellfärgat (ljusbrunt) lock och orange kropp, märkt med vitt tryck "SNB" och "25" på kroppen. Kapseln är fylld med orange pulver. Kapselstorlek: 3 (längd på cirka 16 mm).

Sunitinib 50 mg kapsel

Hård gelatinkapsel med karamellfärgat (ljusbrunt) lock och karamellfärgad kropp, märkt med svart tryck "SNB" och "50" på kroppen. Kapseln är fylld med orange pulver. Kapselstorlek: 1EL (avlång; längd på cirka 20 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gastrointestinal stromacellstumör (GIST)

Sunitinib Krka är indicerat för behandling av ej resektabel och/eller metastaserad malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST) hos vuxna patienter efter terapivikt med imatinib på grund av resistens eller intolerans.

Metastaserad njurcellscancer (MRCC)

Sunitinib Krka är indicerat för behandling av avancerad/metastaserad njurcellscancer (MRCC) hos vuxna patienter.

Neuroendokrina tumörer i pankreas (pNET)

Sunitinib Krka är indicerat för behandling av inoperabla eller metastaserade, väl differentierade, progredierande, neuroendokrina tumörer i pankreas (pNET) hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Sunitinib Krka ska initieras av läkare med erfarenhet av administrering av cancerläkemedel.

Dosering

För GIST och MRCC är den rekommenderade dosen av Sunitinib Krka 50 mg peroralt en gång dagligen i 4 på varandra följande veckor, följt av ett uppehåll under 2 veckor (schema 4/2), vilket ger en komplett cykel av 6 veckor.

För pNET är den rekommenderade dosen av Sunitinib Krka 37,5 mg peroralt en gång dagligen utan något planerat uppehåll.

Dosändringar

Säkerhet och tolerabilitet

För GIST och MRCC kan dosändring göras i steg om 12,5 mg, baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet. Den dagliga dosen ska inte överstiga 75 mg eller understiga 25 mg.

För pNET kan dosändring göras i steg om 12,5 mg, baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet. Den högsta dosen som gavs i fas 3-studien av pNET var 50 mg/dag.

Upphåll i administreringen kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet.

CYP3A4 hämmare/inducerare

Samtidig administrering av en potent CYP3A4-inducerare som t.ex. rifampicin ska undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.5). Om detta inte är möjligt, kan sunitinib-dosen behöva ökas i steg om 12,5 mg (upp till 87,5 mg dagligen för GIST och MRCC eller 62,5 mg dagligen för pNET), samtidigt som tolerabiliteten följs noggrant.

Samtidig administrering av sunitinib och en potent CYP3A4-hämmare som t.ex. ketokonazol skall undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.5). Om detta inte är möjligt, kan sunitinib-dosen behöva minskas till minimum 37,5 mg dagligen för GIST och MRCC eller 25 mg dagligen för pNET, samtidigt som tolerabiliteten följs noggrant.

Vid val av ett annat läkemedel för samtidig administrering, bör sådana utan eller med liten risk att inducera eller hämma CYP3A4 väljas.

Specifika patientgrupper

Pediatrik population

Säkerheten och effekten hos Sunitinib Krka vid behandling av patienter under 18 år har inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitten 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Äldre

Cirka en tredjedel av patienterna i kliniska studier som fick sunitinib var 65 år eller äldre. Inga påtagliga skillnader vad avser säkerhet eller effekt har iakttagits mellan yngre och äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Justering av startdosen rekommenderas inte vid administrering av sunitinib till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B). Inga studier har utförts med sunitinib till personer med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Användning till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion kan därför inte rekommenderas (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs vid administrering av sunitinib till patienter med nedsatt njurfunktion (lätt till svår nedsättning) eller med terminal njursjukdom (ESRD) i hemodialys. Senare dosjusteringar bör baseras på individuell säkerhet och tolerabilitet (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Sunitinib Krka är avsedd för oral användning och kan tas oberoende av måltid.

Om patienten glömt att ta en dos ska inte någon extra dos ges. Patienten ska ta den förskrivna dosen påföljande dag, som han/hon normalt skulle ha gjort.

Sunitinibkapslarna ska inte tryckas ut genom blisterfolien då detta kan skada kapslarna. Kapseln ska avlägsnas från blisterförpackningen genom att dra av folien från en separat blistercell.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig administrering med en potent CYP3A4-inducerare ska undvikas, eftersom den kan minska plasmakoncentrationerna av sunitinib (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig administrering med en potent CYP3A4-hämmare ska undvikas, eftersom den kan öka plasmakoncentrationerna av sunitinib (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Hud och vävnad

Patienterna ska informeras om att färgpigmenten i hår eller hud kan försvinna under behandling med sunitinib. Andra möjliga hudbiverkningar är t.ex. torrhet, förtjockning av eller uppkomst av sprickor i huden, blåsor eller utslag i handflator och på fotsulor.

Ovanstående reaktioner var inte kumulativa. De var oftast reversibla och behandlingen behövde vanligen inte utsättas. Fall av pyoderma gangrenosum, generellt reversibel efter avslutad behandling med sunitinib, har rapporterats. Svåra kutana reaktioner, inklusive fall av erythema multiforme (EM), fall som tyder på Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), varav några dödliga, har rapporterats. Om tecken eller symtom på SJS, TEN eller EM (t.ex. progressiva hudutslag ofta med blåsor eller slemhinneskador) uppstår, bör behandlingen med sunitinib avslutas. Om diagnos för SJS eller TEN fastställs, bör behandlingen inte återupptas. I vissa fall av misstänkt EM, tolererade patienter återinsättning av behandling med sunitinib vid lägre dos efter utläkning av reaktionen. Vissa av dessa patienter fick också samtidig behandling med kortikosteroider eller antihistaminer (se avsnitt 4.8).

Blödningar och tumörblödningar

Blödningsepisoder, varav några dödliga, rapporterades i kliniska studier med sunitinib och vid övervakning efter godkännande för försäljning har omfattat mag-tarmblödningar, blödningar i luftvägar och urinvägar samt hjärnblödning (se avsnitt 4.8).

Rutinundersökningar vid blödningshändelser ska inkludera blodstatus och kroppsundersökning.

Näsblödning var den vanligaste blödningskomplikationen och rapporterades hos cirka hälften av de patienter med solida tumörer som upplevde hemorragiska biverkningar. Några av fallen med näsblödning var av allvarlig art, men mycket sällan med dödlig utgång.

Fall av tumörblödning, ibland i samband med tumörnekros, har rapporterats, varav några med dödlig utgång.

Tumörblödning kan uppträda plötsligt, och kan vid lungtumörer ge svår och livshotande hemoptys eller lungblödning. Fall av lungblödning, vissa med dödlig utgång, har observerats i kliniska

prövningar och rapporterats efter godkännande för försäljning hos patienter som behandlas med sunitinib för MRCC, GIST och lungcancer. Sunitinib är inte godkänt för användning på patienter med lungcancer.

Patienter som samtidigt behandlats med antikoagulantia (t.ex. warfarin, acenokumarol) kan behöva följas upp med jämna mellanrum med fullständig bedömning av blodstatus (trombocyter) och koagulationsfaktorer (PT/INR) samt kroppsundersökning.

Gastrointestinala biverkningar

Diarré, illamående/kräkningar, buksmärta, dyspepsi och stomatit/smärta i munnen var de vanligast rapporterade gastrointestinala biverkningarna, men även fall av esofagit har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Understödjande behandling vid gastrointestinala, behandlingskrävande biverkningar kan innefatta behandling med antiemetikum, antidiarroikum eller antacida.

Allvarliga, även dödliga gastrointestinala komplikationer, inkluderande gastrointestinal perforation, har rapporterats hos patienter med intraabdominella sjukdomar som behandlas med sunitinib.

Hypertoni

Hypertoni har rapporterats i samband med sunitinib, däribland svår hypertoni (> 200 mmHg systoliskt eller 110 mmHg diastoliskt). Patienter skall följas med avseende på hypertoni och vid behov erhålla lämplig medicinsk behandling. Tillfälligt behandlingsuppehåll rekommenderas för patienter med svår hypertoni, som inte kan kontrolleras med mediciner. Behandlingen kan återupptas så snart hypertoni är under kontroll (se avsnitt 4.8).

Hematologiska biverkningar

Minskade absoluta neutrofilvärden och minskade trombocytvärden rapporterades i samband med sunitinib (se avsnitt 4.8). Ovanstående biverkningar var inte kumulativa. De var oftast reversibla och behandlingen behövde vanligen inte utsättas. Inga av dessa händelser i fas 3 studierna var dödliga, men ett fåtal dödliga hematologiska händelser, däribland blödningar som förknippats med trombocytopeni och neutropena infektioner, har rapporterats vid övervakningen efter godkännande för försäljning.

Anemi har observerats såväl tidigt som sent vid sunitinibbehandling.

Fullständig bedömning av blodstatus bör göras i början av varje behandlingscykel på patienter som behandlas med sunitinib (se avsnitt 4.8).

Hjärtbiverkningar

Kardiovaskulära biverkningar, däribland hjärtsvikt, kardiomyopati, en minskning av vänster ventrikulär ejektionsfraktion till ett värde under den nedre normalgränsen, myokardit, myokardischemi och hjärtinfarkt, varav några dödliga, har rapporterats hos patienter som behandlats med sunitinib. Dessa data tyder på att sunitinib ökar risken för kardiomyopati. Inga ytterligare specifika riskfaktorer för sunitinibrelaterad kardiomyopati förutom den läkemedelsspecifika effekten har identifierats hos behandlade patienter. Sunitinib ska användas med försiktighet hos patienter som riskerar att få, eller tidigare fått, dessa biverkningar (se avsnitt 4.8).

Patienter som under de senaste 12 månaderna hade drabbats av hjärtsjukdom, som t.ex. hjärtinfarkt (inklusive svår/instabil angina), koronar/perifer artär-bypasstransplantation, symtomatisk kronisk hjärtsvikt (CHF), cerebrovaskulär händelse eller transitorisk ischemisk attack eller lungemboli uteslöts från samtliga kliniska studier med sunitinib. Det är okänt huruvida patienter med dessa samtida tillstånd kan löpa högre risk att utveckla sunitinib-relaterad vänsterkammardysfunktion.

Läkare bör väga denna risk mot den eventuella nyttan av läkemedlet. Patienter bör följas upp noggrant vad avser kliniska tecken och symtom på kronisk hjärtsvikt när de behandlas med sunitinib, i synnerhet patienter med kardiella riskfaktorer och/eller en historik av kranskärlssjukdom. Utgångsvärdet för LVEF bör fastställas och återkommande utvärdering göras hos patienter som får

behandling med sunitinib. Hos patienter utan kardiella riskfaktorer bör ett utgångsvärde för tömningsfraktionen fastställas.

Vid kliniska tecken på kronisk hjärtsvikt rekommenderas utsättande av sunitinib. Hos patienter utan kliniska tecken på kronisk hjärtsvikt men med minskning av tömningsfraktion $< 50\%$ och $> 20\%$ under utgångsvärdet bör behandlingen med sunitinib avbrytas och/eller dosen sänkas.

Förlängning av QT-intervallet

Förlängning av QT-intervallet och Torsade de pointes har observerats hos patienter som behandlats med sunitinib. Förlängning av QT-intervallet kan medföra ökad risk för ventrikulärrytmier, inklusive Torsade de pointes.

Sunitinib skall användas med försiktighet till patienter med en känd anamnes av förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika eller läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, eller patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Samtidig behandling med sunitinib och potent CYP3A4-hämmare ska begränsas p.g.a. risken för ökad plasmakoncentration av sunitinib (se avsnitt 4.2, 4.5 och 4.8).

Venösa tromboemboliska biverkningar

Behandlingsrelaterade venösa tromboemboliska biverkningar rapporterades hos patienter som behandlades med sunitinib inkluderande djup ventrombos och lungemboli (se avsnitt 4.8). Fall av lungemboli med dödlig utgång har rapporterats vid övervakningen efter godkännande för försäljning.

Arteriella tromboemboliska biverkningar

Fall av arteriella tromboemboliska biverkningar, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med sunitinib. Bland de vanligaste biverkningarna fanns cerebrovaskulär händelse, transitorisk ischemisk attack och hjärninfarkt. Riskfaktorer som förknippades med arteriella tromboemboliska biverkningar, förutom den underliggande maligna sjukdomen och åldern ≥ 65 år, innefattade hypertoni, diabetes mellitus och tidigare tromboembolisk sjukdom.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användningen av vaskulär endotelcellstillväxtfaktor (VEGF)-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga beaktas innan sunitinib sätts in till patienter med riskfaktorer som hypertoni eller en anamnes med aneurysm.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Diagnosen av TMA, inkluderande trombotisk trombocytopen purpura (TTP) och hemolytisk uremiskt syndrom (HUS), som i vissa fall kan leda till njursvikt eller dödlig utgång, ska övervägas vid händelse av hemolytisk anemi, trombocytopeni, trötthet, fluktuerande neurologisk manifestation, njursvikt och feber. Behandling med sunitinib ska avbrytas hos patienter som utvecklar TMA och snabb behandling krävs. Avklingning av effekterna av TMA har observerats efter utsatt behandling (se avsnitt 4.8).

Rubbningar i sköldkörtelfunktionen

Laboratorieprover som utgångsvärde för kontroll av sköldkörtelfunktionen rekommenderas för alla patienter. Patienter med befintlig hypotyreos eller hypertyreos ska behandlas enligt medicinsk praxis innan behandling med sunitinib påbörjas. Under sunitinibbehandling ska rutinemässig övervakning av sköldkörtelfunktionen utföras var tredje månad. Dessutom ska patienterna följas noga avseende tecken och symptom på sköldkörtelrubbningar under behandlingen. Patienter som utvecklar tecken och/eller symptom på sköldkörtelrubbningar ska utföra laborietester av sköldkörtelfunktionen när det anses kliniskt indicerat. De patienter som utvecklar sköldkörtelrubbningar ska behandlas enligt medicinsk praxis.

Hypotyreos har observerats både tidigt och sent under behandlingen med sunitinib (se avsnitt 4.8).

Pankreatit

Förhöjd serumlipas- och amylasaktivitet har iakttagits hos patienter med olika solida tumörer som

behandlades med sunitinib. Den förhöjda lipasaktiviteten var övergående och åtföljdes vanligen inte av tecken eller symtom på pankreatit hos patienter med olika solida tumörer (se avsnitt 4.8).

Fall av allvarliga pankreatiska händelser, några med dödlig utgång, har rapporterats. Vid symtom på pankreatit skall behandlingen med sunitinib avbrytas och patienterna skall ges lämplig understödande behandling.

Levertoxicitet

Levertoxicitet har observerats hos patienter som behandlats med sunitinib. Fall av leversvikt, några med dödlig utgång, observerades hos < 1 % av patienterna med solida tumörer som behandlades med sunitinib. Leverfunktionstester (alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT], bilirubinhalt) bör utföras före start av behandling, under varje behandlingscykel och så snart det föreligger klinisk indikation. Vid tecken eller symtom på leversvikt ska behandlingen med sunitinib avbrytas och adekvat understödande behandling sättas in (se avsnitt 4.8).

Njurfunktion

Fall av nedsatt njurfunktion, njursvikt och/eller akut njursvikt, i några fall med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Riskfaktorer som förknippades med nedsatt njurfunktion/njursvikt hos patienter som fick sunitinib innefattade, förutom underliggande RCC, hög ålder, diabetes mellitus, underliggande njurinsufficiens, hjärtsvikt, hypertoni, sepsis, dehydrering/hypovolemi och rabdomyolys.

Säkerheten vid fortsatt behandling med sunitinib hos patienter med måttlig till svår proteinuri är inte metodiskt utvärderad.

Fall av proteinuri och sällsynta fall av nefrotiskt syndrom har rapporterats. Urinanalys för fastställande av utgångsvärde rekommenderas, och patienter ska följas avseende utveckling eller förvärrande av proteinuri. Vid nefrotiskt syndrom ska behandling med sunitinib avbrytas.

Fistel

Behandling med sunitinib ska avbrytas om fistel bildas. Informationen är begränsad avseende fortsatt behandling med sunitinib till patienter med fistel (se avsnitt 4.8).

Försämrad sårläkning

Fall av försämrad sårläkning har rapporterats under behandling med sunitinib.

Inga formella kliniska studier på effekten av sunitinib på sårläkning har genomförts. Tillfälligt avbrott i behandlingen med sunitinib rekommenderas av försiktighetsskäl hos patienter som ska genomgå större kirurgiska ingrepp. Det finns begränsad klinisk erfarenhet vad gäller lämplig tidpunkt för återinsättande av behandlingen efter en omfattande kirurgisk intervention. Därför bör beslutet att återuppta behandlingen med sunitinib efter en omfattande kirurgisk intervention baseras på klinisk bedömning av patientens återhämtning efter ingreppet.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats hos patienter behandlade med sunitinib. Majoriteten av dessa fall rapporterades hos patienter som tidigare eller samtidigt fått bisfosfonatbehandling intravenöst, vilket i sig är en identifierad risk för osteonekros i käken. Försiktighet ska råda då Sunitinib Krka ges samtidigt eller efter intravenös bisfosfonatbehandling.

Invasiva tandingrepp är också en identifierad riskfaktor. En tandläkarundersökning med lämplig profylaktisk tandläkarbehandling ska övervägas innan behandling med Sunitinib Krka påbörjas. Invasiva tandingrepp ska undvikas om möjligt hos patienter som tidigare fått eller får bisfosfonatbehandling intravenöst (se avsnitt 4.8).

Överkänslighet/angioödem

Om angioödem på grund av överkänslighet uppträder, ska behandling med sunitinib avbrytas och

patienten behandlas enligt medicinsk praxis (se avsnitt 4.8).

Kramper

I kliniska studier med sunitinib och från erfarenhet vid övervakningen efter godkännandet för försäljning har kramper rapporterats. Patienter med kramper och tecken/symtom som stämmer överens med reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS), som t.ex. hypertoni, huvudvärk, minskad vakenhet, förändrade mentala funktioner och synförlust, inklusive kortikal blindhet, ska följas upp medicinskt, inkluderande blodtrycks kontroll. Temporärt uppehåll i behandlingen med sunitinib rekommenderas; därefter kan behandlingen återupptas efter bedömning av behandlande läkare (se avsnitt 4.8).

Tumörlyssyndrom (TLS)

Sällsynta fall av TLS, vissa med dödlig utgång, har observerats i kliniska prövningar och rapporterats vid övervakningen efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlas med sunitinib. Riskfaktorer för TLS är hög tumörbörda, föreliggande kronisk njurinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotoni och sur urin. Dessa patienter ska noggrant övervakas och behandlas efter kliniskt behov. Profylaktisk hydrering ska övervägas.

Infektioner

Allvarliga infektioner, med eller utan neutropeni, några med dödlig utgång, har rapporterats. Mindre vanliga fall av nekrotiserande fasciit, även i perineum, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Behandlingen med sunitinib ska avbrytas hos patienter som utvecklar nekrotiserande fasciit och lämplig behandling sätts in omedelbart.

Hypoglykemi

Minskade blodglukosnivåer, i några fall med kliniska symtom och som krävde sjukhusvård på grund av medvetslöshet, har rapporterats under behandling med sunitinib. I händelse av symtomatisk hypoglykemi ska behandlingen med sunitinib temporärt avbrytas. Hos diabetespatienter bör blodglukosnivåerna kontrolleras regelbundet för bedömning av om doseringen av diabetesläkemedel behöver justeras för att minimera risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.8).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har enbart utförts på vuxna.

Läkemedel som kan öka plasmakoncentrationerna av sunitinib

Effekt av CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av en singeldos sunitinib och den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol till friska frivilliga resulterade i en förhöjning av maximal koncentration (C_{max}) och area under kurvan ($AUC_{0-\infty}$) för kombinationen [sunitinib + primär metabolit] med 49 % respektive 51 %.

Behandling med sunitinib i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice) kan öka sunitinibkoncentrationerna.

En kombination med CYP3A4-hämmare bör därför undvikas eller val av samtidig behandling med annat läkemedel med ingen eller minimal potential att hämma CYP3A4 bör övervägas.

Om detta inte är möjligt, kan dosen av Sunitinib Krka behöva minskas till minimum 37,5 mg dagligen för GIST och MRCC eller 25 mg dagligen för pNET, och tolerabiliteten skall följas noggrant (se avsnitt 4.2).

Effekt av hämmare av bröstcancerresistensprotein (BCRP)

Det finns begränsade kliniska data om interaktionen mellan sunitinib och BCRP-hämmare och en möjlig interaktion mellan sunitinib och andra BCRP-hämmare kan inte uteslutas (se avsnitt 5.2).

Läkemedel som kan minska plasmakoncentrationerna av sunitinib

Effekt av CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av en singeldos sunitinib och CYP3A4-induceraren rifampicin till friska frivilliga resulterade i en minskning av C_{max} - och $AUC_{0-\infty}$ -värdena för kombinationen [sunitinib + primär metabolit] med 23 % respektive 46 %.

Behandling med sunitinib i kombination med potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller (traditionella) växtbaserade läkemedel innehållande johannesört/*Hypericum perforatum*) kan minska sunitinibkoncentrationerna. Kombination med CYP3A4-inducerare bör därför undvikas eller val av samtidig behandling med annat läkemedel med ingen eller minimal potential att inducera CYP3A4 bör övervägas. Om detta inte är möjligt, kan dosen av Sunitinib Krka behöva ökas genom tillägg av 12,5 mg-doser (upp till 87,5 mg dagligen för GIST och MRCC eller 62,5 mg dagligen för pNET), och tolerabiliteten skall följas noggrant (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmetoder för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder skall rådas att använda tillförlitliga preventivmetoder och undvika att bli gravida under den tid de behandlas med sunitinib.

Graviditet

Studier med sunitinib på gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet, inklusive fostermisbildningar (se avsnitt 5.3). Sunitinib ska inte användas under graviditet eller av kvinnor som inte använder tillförlitliga preventivmedel, såvida inte nytta överväger den potentiella risken för fostret. Om sunitinib används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen med sunitinib måste hon underrättas om den potentiella risken för fostret.

Amning

Sunitinib och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råtta. Det är inte känt huruvida sunitinib eller dess primära, aktiva metabolit utsöndras i bröstmjölk hos människa. Eftersom aktiva substanser vanligen utsöndras i bröstmjölk hos människa och det finns en risk för allvarliga biverkningar hos barn som ammas, bör kvinnor inte amma medan de behandlas med sunitinib.

Fertilitet

Prekliniska studier har visat att den manliga och kvinnliga fertiliteten kan nedsättas av behandling med sunitinib (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sunitinib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska informeras om att de kan känna yrsel vid behandling med sunitinib.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna som förknippas med behandling med sunitinib, vissa fatala, är njursvikt, hjärtsvikt, lungemboli, gastrointestinal perforation och blödningar (t.ex. i andningsvägar, magtarmkanal samt tumör-, urinvägs-, och hjärnblödningar). De vanligaste biverkningarna av alla svårighetsgrader (som upplevdes av patienterna i registreringsprövningarna för RCC, GIST och pNET) var nedsatt aptit, smakstörningar, hypertoni, trötthet, gastrointestinala problem (bl.a. diarré, illamående, stomatit, dyspepsi och kräkningar), missfärgad hud och hand-fotsyndrom. Dessa symtom kan avta under behandlingens gång. Hypotyreos kan utvecklas under behandlingen. Hematologiska rubbningar (t.ex. neutropeni, trombocytopeni och anemi) är några av de vanligaste

läkemedelsbiverkningarna.

Dödsfall, andra än de som tagits upp i avsnitt 4.4 ovan eller 4.8 nedan, som ansågs ha ett möjligt samband med sunitinib inkluderade multisystemisk organsvikt, disseminerad intravaskulär koagulation, peritonealblödning, binjurebarksinsufficiens, pneumothorax, chock och plötslig död.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats hos patienterna med GIST, MRCC och pNET (sammanslagen data om 7 115 patienter) framgår av nedanstående tabell, klassificerade efter organsystem, frekvens och svårighetsgrad (NCI-CTCAE). Biverkningar rapporterade efter marknadsgodkännande identifierade i kliniska prövningar är också inkluderade. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighet.

Frekvensen definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4. Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar

| Organklass | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Ingen känd frekvens |
|---|--|---|--|--|---------------------|
| Infektioner och infestationer | | Virala infektioner ^a Infektioner i andningsvägarna ^{b,*} Abscess ^{c,*} Svampinfektioner ^d Urinvägsinfektion Hudinfektioner ^e Sepsis ^{f,*} | Nekrotiserande fasciit* Bakteriella infektioner ^g | | |
| Blodet och lymfsystemet | Neutropeni Trombocytopeni Anemi Leukopeni | Lymfopeni | Pancytopeni | Trombotisk mikroangiopati ^{h,*} | |
| Immunsystemet | | | Överkänslighet | Angioödem | |
| Endokrina systemet | Hypotyreos | | Hypertyreos | Tyroidit | |
| Metabolism och nutrition | Minskad aptit ⁱ | Dehydrering Hypoglykemi | | Tumörlyssyndrom* | |
| Psykiska störningar | Sömnlöshet | Depression | | | |
| Centrala och perifera nervsystemet | Yrsel Huvudvärk Smakstörningar ^j | Perifer neuropati Parestesi Hypoestesi Hyperestesi | Cerebral blödning* Cerebrovaskulär händelse* Transitorisk ischemisk attack (TIA) | Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom* | |
| Ögon | | Periorbitalt ödem Ögonlocksödem Ökad lakrimation | | | |

| Organklass | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Ingen känd frekvens |
|--|--|---|--|--|---|
| Hjärtat | | Myokardischemi ^{k,*} Sänkt tömningsfraktion ^l | Kronisk hjärtsvikt Hjärtinfarkt ^{m,*} Hjärtsvikt* Kardiomyopati* Perikardiell utgjutning Förlängt QT-intervall | Vänsterkammarsvikt* <i>Torsade de pointes</i> | |
| Blodkärl | Hypertoni | Djup ventrombos Blodvallning Rodnad | Tumörblödning* | | Aneurysmer och arteriella dissektioner* |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Dyspné Epistaxis Hosta | Lungemboli* Pleurautgjutning* Hemoptys Ansträngningsdyspné Orofaryngeal smärta ⁿ Nästäppa Torr nässlemhinna | Lungblödning* Andningssvikt* | | |
| Magtarmkanalen | Stomatit ^o Buxmärtor ^p Kräkningar Diarré Dyspepsi Illamående Förstopning | Gastroesofageal refluxsjukdom Dysfagi Gastrointestinal blödning* Esofagit* Svullen buk Obehag i buken Rektal blödning Tandköttsblödning Munsår Proktalgi Kelilit Hemorroider Glossodyn Oral smärta Muntorrhet Flatulens Besvär från munhålan Rapningar | Gastrointestinal perforation ^{q,*} Pankreatit Analfistel Kolit ^r | | |
| Lever och gallvägar | | | Leversvikt* Kolecystit ^{s,*} Onormal leverfunktion | Hepatit | |

| Organklass | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Ingen känd frekvens |
|--|---|---|--|---|---------------------|
| Hud och subkutan vävnad | Missfärgning av huden ^t Hand-fotsyndrom Utslag ^u Förändrad hårfärg Torr hud | Hudexfoliation Hudreaktion ^v Eksem Blåsor Erytem Alopeci Akne Klåda Hyperpigmentering Hudförändringar Hyperkeratos Dermatit Nagelförändringar ^{vv} | | Erythema multiforme* Stevens-Johnsons syndrom* Pyoderma gangrenosum Toxisk epidermal nekrolys* | |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Smärtor i extremiteterna Artralgi Ryggsmärter | Muskuloskeletal smärta Muskelkramper Myalgi Muskelsvaghet | Käkosteonekros Fistel* | Rabdomyolys* Myopati | |
| Njurar och urinvägar | | Njursvikt* Akut njursvikt* Missfärgad urin Proteinuri | Blödning i urinvägarna | Nefrotiskt syndrom | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Slemhinneinflammation Trötthet ^x Ödem ^y Pyrexia | Bröstmärta Smärta Influensaliknande sjukdom Frossa | Försämrad sårhäkning | | |
| Undersökningar | | Viktnedgång Sänkt antal vita blodkroppar Förhöjt lipasvärde Sänkt trombocytvärde Sänkt hemoglobinvärde Förhöjt amylasvärde ^z Förhöjt aspartataminotransferasvärde (ASAT) Förhöjt alaninaminotransferasvärde (ALAT) Förhöjt blodkreatininvärde Höjt blodtryck Förhöjd urinsyra i blod | Förhöjt kreatinfosfokinase i blod Förhöjda nivåer av tyreoidstimulerande hormon | | |

* Inkluderande fatala händelser.

Följande termer har kombinerats:

^a Nasofaryngit och oral herpes.

^b Bronkit, nedre luftvägsinfektion, pneumoni och luftvägsinfektion.

^c Abscesser, abscess på extremitet, analabscess, abscess i tandkött, leverabscess, pankreasabscess, perinealabscess, perirektal abscess, rektalabscess, subkutan abscess, och tandabscess.

- d Esofageal candidiasis och oral candidiasis.
- e Celluliter och hudinfektioner.
- f Sepsis och septisk chock.
- g Abdominal abscess, abdominal sepsis, divertikulit, och osteomyelit.
- h Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopen purpura och hemolytiskt uremiskt syndrom.
- i Minskad aptit och anorexi.
- j Dysgeusi, ageusi och smakstörningar.
- k Akut koronarsyndrom, angina pectoris, instabil angina, koronarkärlsocklusion och myokardischemi.
- l Sänkt/normal ejektionsfraktion.
- m Akut hjärtinfarkt, hjärtinfarkt och tyst hjärtinfarkt.
- n Orofaryngeal och faryngolaryngeal smärta.
- o Stomatit och aftös stomatit.
- p Buksmärtor, nedre buksmärtor och övre buksmärtor.
- q Gastrointestinal perforation och intestinal perforation.
- r Kolit och ischemisk kolit.
- s Kolecystit och akalkulös kolecystit.
- t Guldfärgad hud, missfärgad hud och pigmentförändringar.
- u Psoriasiform dermatit, exfoliativa utslag, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, generaliserade utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag och kliande utslag.
- v Hudreaktion och hudförändring.
- w Nagelförändringar och missfärgning.
- x Trötthet och asteni.
- y Ansiktsödem, ödem och perifert ödem.
- z Förhöjt amylasvärde.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Infektioner och infestationer

Allvarliga fall av infektioner (med eller utan neutropeni), inklusive fatala fall, har rapporterats. Sällsynta fall av nekrotiserande fasciit, även i perineum, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats (se även avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet

Minskat absolut antal neutrofiler i svårighetsgrad 3 respektive 4, rapporterade hos 10 % och 1,7 % av patienterna i fas 3 GIST-studien, hos 16 % och 1,6 % av patienterna i fas 3 MRCC-studien och hos 13 % och 2,4 % av patienterna i fas 3 pNET-studien. Minskat antal trombocyter i svårighetsgrad 3 respektive 4 rapporterades hos 3,7 % och 0,4 % av patienterna i fas 3 GIST-studien, hos 8,2 % och 1,1 % av patienterna i fas 3 MRCC-studien och hos 3,7 % och 1,2 % av patienterna i fas 3 pNETstudien (se avsnitt 4.4).

I en fas 3 studie av GIST uppträdde blödningar hos 18 % av de patienter som behandlades med sunitinib, jämfört med 17 % av de patienter som fick placebo. Blödningar uppträdde hos 39 % av de patienter med tidigare obehandlad MRCC som behandlades med sunitinib, jämfört med 11 % av de patienter som behandlades med interferon- α (IFN- α). Blödningar av grad 3 eller högre inträffade hos 17 (4,5 %) av de patienter som behandlades med sunitinib mot 5 (1,7 %) av de patienter som fick IFN α . Blödningar uppträdde hos 26 % av de patienter som behandlades med sunitinib vid cytokinrefraktär MRCC. Blödningar, undantaget näsblödning, rapporterades för 21,7 % av patienterna som fick sunitinib i fas 3-prövningen för pNET jämfört med 9,85 % av de patienter som fick placebo (se avsnitt 4.4).

I kliniska prövningar har tumörblödningar rapporterats hos cirka 2 % av patienterna med GIST.

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem, har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Endokrina sjukdomar

Hypotyreos rapporterades som en biverkningsreaktion hos 7 patienter (4 %) som behandlades med sunitinib i de båda studierna av cytokin-refraktär MRCC. I studien av tidigare obehandlade patienter

rapporterades hypotyreos hos 61 patienter (16 %) av de som fick sunitinib och hos tre patienter (<1 %) i interferon-alfa-armen.

Dessutom rapporterades förhöjda nivåer av tyroidstimulerande hormon (TSH) hos fyra cytokinrefraktära MRCC-patienter (2 %). Totalt sett visade 7 % av MRCC-populationen antingen kliniska eller laboratoriemässiga tecken på behandlingsorsakad hypotyreos. Förvärvad hypotyreos observerades hos 6,2 % av patienterna med GIST som behandlades med sunitinib, jämfört med 1 % som fick placebo. I fas 3-studien för pNET rapporterades hypotyreos hos 6 patienter (7,2 %) som fick sunitinib och hos en 1 patient (1,2 %) som fick placebo.

Sköldkörtelfunktionen monitorerades prospektivt i två studier på patienter med bröstcancer. Sunitinib är inte godkänt för behandling av bröstcancer. I en studie rapporterades hypotyreos hos 15 (13,6 %) av patienterna som behandlats med sunitinib, och hos 3 (2,9 %) av patienterna som fick standardbehandling. En TSH-höjning i blodet rapporterades hos 1 (0,9 %) patient som behandlades med sunitinib jämfört med ingen patient som fick standardbehandling. Hypertyreos rapporterades inte hos någon patient som behandlades med sunitinib men hos 1 (1,0 %) patient som fick standardbehandling. I den andra studien rapporterades hypotyreos hos sammanlagt 31 (13 %) av de sunitinib-behandlade patienterna och hos 2 (0,8 %) av patienterna som behandlades med capecitabine. En TSH-höjning i blodet rapporterades hos 12 (5,0 %) av de sunitinib-behandlade patienterna. Hos de patienter som behandlades med capecitabine rapporterades ingen höjning av TSH i blodet. Hypertyreos rapporterades hos 4 (1,7 %) av de patienter som fick sunitinib. Ingen hypertyreos rapporterades hos de som fick capecitabine. En minskning av TSH i blodet rapporterades hos 3 (1,3 %) av de patienter som fick sunitinib. Ingen TSH-minskning i blodet rapporterades hos de som fick capecitabine. En ökning av T4 rapporterades hos 2 (0,8 %) av de patienter som fick sunitinib, och hos 1 (0,4 %) av de patienter som fick capecitabine. En ökning av T3 rapporterades hos 1 (0,8 %) av de patienter som fick sunitinib. Ingen ökning av T3 rapporterades hos de capecitabine-behandlade patienterna. Alla rapporterade händelser relaterade till sköldkörteln, var av grad 1 - 2 (se avsnitt 4.4).

Metabolism och nutrition

Hypoglykemi har rapporterats med högre incidens hos patienter med pNET jämfört med MRCC och GIST. Trots detta har de flesta av dessa biverkningar observerade i kliniska prövningar ej bedömts vara relaterade till studiebehandling (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

I kliniska studier av sunitinib och vid övervakningen efter godkännande för försäljning har det förekommit ett fåtal rapporter (< 1 %), vissa fatala, gällande patienter med kramper och radiologiska fynd av RPLS. Kramper har observerats hos patienter med eller utan radiologiska fynd av hjärnmetastaser (se avsnitt 4.4).

Hjärtbiverkningar

I kliniska studier rapporterades en minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) med ≥ 20 %, och ett värde under nedre normalgränsen, hos cirka 2 % av GIST-patienterna och hos 4 % av cytokin-refraktära MRCC-patienterna som behandlades med sunitinib samt hos 2 % av de patienter med GIST som fick placebo. Minskningen av LVEF föreföll inte progrediera och förbättrades ofta vid fortsatt behandling. I studien av patienter med tidigare obehandlad MRCC hade 27 % av de som behandlades med sunitinib och 15 % av de som behandlades med IFN- α LVEF-värden som var lägre än den undre gränsen för referensområdet. Två patienter (< 1 %) som fick sunitinib diagnostiserades med CHF.

Hos GIST-patienter rapporterades ”hjärtsvikt”, ”kronisk hjärtsvikt” eller ”vänsterkammarsvikt” som biverkningar hos 1,2 % av patienterna behandlade med sunitinib och hos 1 % av patienterna som fick placebo. I den pivotala GIST fas 3-studien (N = 312), rapporterades behandlingsrelaterad dödlig hjärtbiverkan hos 1 % av patienterna i varje arm (d.v.s. sunitinib- och placeboarmen). I en fas 2-studie med cytokin-refraktära MRCC-patienter inträffade behandlingsrelaterad dödlig hjärtinfarkt hos 0,9 % av patienterna och i fas 3-studien med patienter med tidigare obehandlad MRCC inträffade dödlig hjärtbiverkan hos 0,6 % av patienterna i IFN- α -armen och inte hos någon patient i sunitinib-armen. I fas 3-studien för pNET drabbades 1 (1 %) patient som fick sunitinib av behandlingsrelaterad hjärtsvikt med dödlig utgång.

Kärlbiverkningar

Hypertoni

Hypertoni rapporterades som en mycket vanlig biverkning i kliniska prövningar. Sunitinibdosen fick minskas eller behandlingen temporärt avbrytas för cirka 2,7 % av de patienter som fick hypertoni. Ingen av dessa patienter behövde helt avbryta behandlingen med sunitinib. Svår hypertoni (> 200 mmHg systoliskt eller 110 mmHg diastoliskt) rapporterades hos 4,7 % av patienter med solida tumörer. Hypertoni rapporterades hos ungefär 33,9 % av patienter med tidigare obehandlade MRCC som behandlades med sunitinib jämfört med 3,6 % av de patienter som behandlades med IFN- α . Svår hypertoni uppträdde hos 12 % av tidigare obehandlade patienter som behandlades med sunitinib och hos < 1 % av de patienter som behandlades med IFN- α . Hypertoni rapporterades för 26,5 % av de patienter som fick sunitinib i fas 3-prövningen för pNET jämfört med 4,9 % av de patienter som fick placebo. Svår hypertoni rapporterades hos 10 % av de pNET-patienter som fick sunitinib jämfört med 3 % av de patienter som fick placebo.

Venösa tromboemboliska biverkningar

Behandlingsrelaterade venösa tromboemboliska biverkningar rapporterades hos ungefär 1,0 % av de patienter med solida tumörer som behandlades med sunitinib i kliniska prövningar inkluderande GIST och MRCC.

Sju patienter (3 %) av de som fick sunitinib och ingen av de som fick placebo i en fas 3-studie på patienter med GIST fick venösa tromboemboliska biverkningar; 5 av de 7 var grad 3 djup ventrombos (DVT), och 2 var grad 1 eller 2. Fyra av dessa 7 GIST-patienter avbröt behandlingen vid de första tecknen på DVT.

För tretton patienter (3 %) som fick sunitinib i fas 3-studien med patienter med obehandlad MRCC och 4 patienter (2 %) i de 2 studierna på cytokin-refraktär MRCC rapporterades venösa tromboemboliska biverkningar. Nio av dessa patienter hade lungemboli, 1 grad 2 och 8 grad 4. Åtta av dessa patienter hade DVT, 1 grad 1, 2 grad 2, 4 grad 3 och 1 grad 4. En patient med lungemboli i studien på cytokin-refraktär MRCC var på dosuppehåll.

Venösa tromboemboliska biverkningar rapporterades hos 6 (2 %) tidigare obehandlade MRCC-patienter som fick IFN- α ; 1 patient (< 1 %) fick DVT grad 3 och 5 patienter (1 %) hade lungemboli, samtliga grad 4.

Venösa tromboemboliska biverkningar rapporterades hos 1 (1,2 %) patient i sunitinibarmen och 5 (6,1 %) patienter i placeboarmen i fas 3-studien för pNET. Två av dessa patienter som fick placebo hade DVT, 1 grad 2 och 1 grad 3.

Inget fall med dödlig utgång rapporterades i någon registreringsstudie gällande patienter med GIST, MRCC eller pNET. Fall med dödlig utgång har observerats vid övervakningen efter godkännande för försäljning.

Fall av lungemboli observerades hos ca 3,1 % av de patienter med GIST och hos cirka 1,2 % av de patienter med MRCC som fick sunitinib i fas 3-studier. Inga fall av lungemboli har rapporterats för patienter med pNET som fick sunitinib i fas 3-studien. Sällsynta fall med dödlig utgång har observerats vid övervakningen efter godkännande för försäljning.

Patienter som haft lungemboli under de senaste 12 månaderna exkluderades från prövningar med sunitinib.

Pulmonella biverkningar (som dyspné, pleurautgjutning, lungemboli eller lungödem) rapporterades hos cirka 17,8 % av patienterna med GIST, hos cirka 26,7 % av patienterna med MRCC samt hos 12 % av patienterna med pNET som behandlades med sunitinib i fas 3-registreringsstudierna.

Cirka 22,2 % av patienter med solida tumörer, inklusive GIST och MRCC, som fick sunitinib i kliniska prövningar fick pulmonella biverkningar.

Gastrointestinala biverkningar

Pankreatit har observerats som mindre vanligt (< 1 %) hos patienter som behandlats med sunitinib vid GIST eller MRCC. Ingen behandlingsrelaterad pankreatit rapporterades i fas 3 pNET-studien (se avsnitt 4.4).

Dödlig gastrointestinal blödning inträffade hos 0,98 % av de patienter som fick placebo i GIST fas 3-studien.

Lever- och gallvägar

Leverdysfunktion har rapporterats och kan innefatta onormala leverfunktionsvärden, hepatit eller leversvikt (se avsnitt 4.4).

Hud och subkutan vävnad

Fall av pyoderma gangrenosum, generellt reversibelt efter utsättning av sunitinib, har rapporterats (se även avsnitt 4.4).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Fall av myopati och/eller rbdomyolys, i några fall med akut njursvikt, har rapporterats. Patienter som visar tecken eller symtom på muskeltoxicitet ska behandlas enligt medicinsk praxis (se avsnitt 4.4).

Fall av fistelbildning, ibland i samband med tumörnekros och regression, i några fall dödliga, har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros i käken har rapporterats hos patienter behandlade med sunitinib, de flesta inträffade hos patienter med identifierad riskfaktor för osteonekros i käken, framför allt hos patienter exponerade för bisfosfonatbehandling intravenöst eller tidigare tandsjukdom krävande invasiva tandingrepp (se även avsnitt 4.4).

Undersökningar

Data från prekliniska studier (*in vitro* och *in vivo*), med doser högre än den rekommenderade kliniska dosen, visar att sunitinib kan hämma hjärtats repolarisering efter aktionspotentialen (d.v.s. förlänga QT-intervallet).

Hos 450 patienter med solida tumörer förekom en förlängning av QTc-intervallet till mer än 500 ms hos 0,5 % och en förlängning från utgångsvärdet med mer än 60 ms hos 1,1 %. Båda dessa parametrar räknas som potentiellt signifikanta fynd. Sunitinib förlängde QTcF (QT-intervallet, korrigerat enligt Fridericia) vid ungefär den dubbla terapeutiska koncentrationen.

Förlängning av QTc-intervallet undersöktes i en studie på 24 patienter i åldrarna 20 - 87 år med långt framskriden sjukdom. Resultaten från denna studie visade att sunitinib har effekt på QTc-intervallet (definierat som en genomsnittlig placebojusterad förändring > 10 ms och ett övre 90 % konfidensintervall [KI] > 15 ms) vid terapeutisk koncentration (Dag 3), med användning av "within-day baseline correction" och vid högre koncentrationer (Dag 9), med användning av båda standardmetoderna för baslinjekorrigerig. Ingen patient hade ett QTc-värde > 500 ms. Trots att en effekt på QTcF-intervallet observerades dag 3, 24 timmar efter dosering (d.v.s. vid den förväntade terapeutiska plasmakoncentrationen efter den rekommenderade startdosen 50 mg), betraktas den kliniska relevansen av resultaten som oklar.

Vid omfattande periodisk utvärdering av EKG vid tidpunkter motsvarande terapeutiska eller högre exponeringar utvecklade ingen patient, vare sig i den evaluerbara eller i intent-to-treat (ITT)-populationen, någon förlängning av QTc-intervallet som bedömdes som "allvarlig" (d.v.s. \geq Grad 3 enligt Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 3.0).

Vid terapeutiska plasmakoncentrationer var den maximala genomsnittliga förändringen av QTcF-intervallet från baslinjen (korrigerat enligt Fridericia) 9 ms (90 % KI: 15,1 ms). Vid ungefär den dubbla terapeutiska koncentrationen var den maximala förändringen från baslinjen av QTcF-intervallet

15,4 ms (90 % KI: 22,4 ms). När moxifloxacin (400 mg) användes som positiv kontroll var den maximala genomsnittliga förlängningen av QTcF-intervallet 5,6 ms från baslinjen. Ingen patient hade en förlängning av QTc-intervallet som var större än grad 2 (CTCAE version 3.0) (se avsnitt 4.4).

Långsiktig säkerhet vid MRCC

Långsiktig säkerhet för sunitinib hos patienter med MRCC analyserades i 9 fullbordade kliniska studier på första linjens behandling av 5739 bevacizumabrefraktära och cytokinrefraktära patienter. Av dessa behandlades 807 (14 %) patienter i ≥ 2 år upp till 6 år. Hos de 807 patienter som behandlades långvarigt med sunitinib, uppstod de flesta behandlingsrelaterade biverkningarna initialt under de första 6 månaderna till det första året och var därefter stabila eller avtagande i frekvens över tid med undantag för hypotyreos, som gradvis ökade över tid, med nya fall under 6-årsperioden. Långvarig behandling med sunitinib var inte förenad med nya typer av behandlingsrelaterade biverkningar.

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för sunitinib har erhållits från en fas 1-doseskaleringsstudie, en öppen fas 2-studie, en enarmad fas 1/2-studie samt från publikationer så som beskrivs nedan.

En fas 1-doseskaleringsstudie av oralt sunitinib genomfördes på 35 patienter, varav 30 var pediatrika patienter (i åldern 3 till 17 år) och 5 var unga vuxna patienter (i åldern 18 – 21 år) med refraktära solida tumörer, av vilka flertalet hade en primär hjärntumördiagnos. Alla studiedeltagare upplevde biverkningar; de flesta var allvarliga (toxicitetsgrad ≥ 3) och innefattade kardiell toxicitet. De vanligaste biverkningarna var gastrointestinal (GI) toxicitet, neutropeni, trötthet och förhöjt ALAT. Risken för kardiella biverkningar föreföll vara högre hos pediatrika patienter med tidigare exponering för strålbehandling mot hjärtat eller antracyclin, jämfört med pediatrika patienter utan tidigare exponering. Hos dessa pediatrika patienter utan tidigare exponering för antracycliner eller strålbehandling mot hjärtat har den högsta tolererade dosen (MTD) fastställts (se avsnitt 5.1).

En öppen fas 2-studie genomfördes på 29 patienter, varav 27 var pediatrika patienter (i åldern 3 till 16 år) och 2 var unga vuxna patienter (i åldern 18 till 19 år) med recidiverande/progressivt/refraktärt höggradigt gliom (HGG) eller ependymom. Det förekom inte någon grad 5-biverkning i någon av grupperna. De vanligaste (≥ 10 %) behandlingsrelaterade biverkningarna var minskat antal neutrofiler (hos 6 patienter [20,7 %]) och intrakraniell blödning (hos 3 patienter [10,3 %]).

En enarmad fas 1/2-studie genomfördes på 6 pediatrika patienter (i åldern 13 till 16 år) med avancerad ej resektabel GIST. De vanligaste biverkningarna var diarré, illamående, sänkt antal vita blodkroppar, neutropeni och huvudvärk, vardera hos 3 (50 %) av patienterna, oftast av svårighetsgrad 1 eller 2. Fyra av sex patienter (66,7 %) fick behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 – 4 (hypofosfatem, neutropeni och trombocytopeni av grad 3 hos 1 patient vardera och neutropeni av grad 4 hos 1 patient). I denna studie rapporterades inga allvarliga biverkningar eller biverkningar av grad 5. Både i den kliniska studien och i publikationerna var säkerhetsprofilen i överensstämmelse med den kända säkerhetsprofilen hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen speciell antidot efter överdosering med sunitinib, och behandlingen efter överdosering skall bestå av allmänna stödjande åtgärder. Om indicerat, kan eliminering av icke-absorberad aktiv

substans uppnås genom emes eller ventrikelsköljning. Fall av överdosering har rapporterats. Några fall förknippades med biverkningar som överensstämmer med den kända säkerhetsprofilen för sunitinib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX01

Verkningsmekanism

Sunitinib hämmar flera RTK:er som påverkar tumörtillväxten, neoangiogenesen och metastasutvecklingen vid cancer. Sunitinib har påvisats kunna hämma de trombocytrelaterade tillväxtfaktorreceptorerna (PDGFR α och PDGFR β), VEGF-receptorerna (VEGFR1, VEGFR2 och VEGFR3), stamcellsfaktorreceptorn (KIT), Fms-liknande tyrosinkinas-3 (FLT3), kolonistimulerande faktorreceptorn (CSF-1R) samt den gliacellinlederiverade neurotrofa faktorreceptorn (RET). Den primära metaboliten har visat liknande effekt som sunitinib i biokemiska och cellulära analyser.

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska säkerheten och effekten hos sunitinib har studerats vid behandling av patienter med GIST, som var resistenta mot imatinib (d.v.s. erfor sjukdomsprogression under eller efter behandlingen med imatinib) eller var intoleranta mot imatinib (d.v.s. erfor signifikant toxicitet vid behandling med imatinib, vilket uteslöt ytterligare behandling), vid behandling av patienter med MRCC samt vid behandling av patienter med icke resektabel pNET.

Effektutvärderingen baseras på förlängd tid till tumörprogression (TTP) och ökad överlevnad i GIST, på progressionsfri överlevnad (PFS) och andel objektiv respons (ORR) vid tidigare obehandlad respektive cytokin-refraktär MRCC samt på PFS för pNET.

Gastrointestinala stromacellstumörer

En initial, öppen, dosupptrappande studie har utförts på patienter med GIST efter sviktande behandling med imatinib (median maximal daglig dos av 800 mg) på grund av resistens eller intolerans. I studien inkluderades 97 patienter med varierande doser och scheman, varav 55 patienter fick 50 mg enligt den rekommenderade behandlingsplanen i 4 veckor, följt av 2 veckors vila ("schema 4/2").

I denna studie var mediantiden fram till tumörprogression TTP 34,0 veckor (95 % KI = 22,0 - 46,0).

En fas 3, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av sunitinib har utförts på patienter med GIST, som var intoleranta mot eller hade upplevt sjukdomsprogression under eller efter behandling med imatinib (median maximal daglig dos var 800 mg). I denna studie randomiserades 312 patienter (2:1) till att få antingen 50 mg sunitinib eller placebo, peroralt en gång dagligen enligt schema 4/2 fram till sjukdomsprogression eller utträde ur studien av annat skäl (207 patienter fick sunitinib och 105 patienter fick placebo). Primär endpoint vad avser effekten i studien var TTP, definierat som tiden från randomisering till första dokumentering av objektiv tumörprogression. Vid den på förhand planerade interimanalysen var median-TTP för sunitinib 28,9 veckor (95 % KI = 21,3 - 34,1), enligt prövarens bedömning, och 27,3 veckor (95 % KI = 16,0 - 32,1), enligt bedömning av en oberoende kommitté, vilket var statistiskt signifikant längre än TTP för placebo som var 5,1 veckor (95 % KI = 4,4 - 10,1) enligt prövarens bedömning och 6,4 veckor (95 % KI = 4,4 - 10,0), enligt bedömning av den oberoende kommittén. Skillnaden i den totala överlevnaden (OS) var statistiskt fördelaktigare för sunitinib [hazard ratio: 0,491 95 % (KI 0,290 - 0,831)]. Risken för dödsfall var dubbelt så stor för patienter i placeboarmen, jämfört med sunitinib-armen.

Efter slutförd interimanalys av effekt och säkerhet blev, enligt rekommendation av det oberoende DSMB (Data and Safety Monitoring Board), studien öppen och patienterna i placeboarmen erbjuds behandling med sunitinib.

Totalt fick 255 patienter sunitinib i den öppna delen av studien, inkluderande de 99 patienter som

initialt behandlades med placebo.

Som framgår av tabell 2 nedan bekräftade analyserna av primära och sekundära endpoints i den öppna delen av studien resultaten från interimanalysen.

Tabell 5. GIST sammanfattning av endpoints för effekt (ITT-population)

| Endpoint | Behandling dubbelblindstudie ^a | | | | Placebo cross-over grupp-behandling ^b |
|---------------------------|---|-------------------|----------------------|---------|--|
| | Median (95 % KI) | | Hazard ratio | | |
| | Sunitinib | Placebo | (95 % KI) | p-värde | |
| Primär | | | | | |
| TTP (veckor) | | | | | |
| Interim | 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) |
| Sekundär | | | | | |
| PFS (veckor) ^c | | | | | |
| Interim | 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 | | | | | |
| Interim | 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) |
| OS (veckor) ^e | | | | | |
| Interim | - | - | 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 | - |

Förkortningar: KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; NA = ej relevant; ORR = objektiv respons;

OS = total överlevnad; PFS = progressionsfri överlevnad; TTP = tid till tumörprogression.

^a Resultaten från behandling i dubbelblindstudien kommer från ITT-populationen och mätningar gjorda av central radiolog, när tillämpligt.

^b Effektdata för de 99 patienter som gick från placebo till sunitinib när blindningen avbröts. Baslinjen återställdes vid övergången och effektanalyserna bygger på provarnas bedömning.

^c Interim PFS siffrorna har uppdaterats genomräkning av originaldata.

^d Resultat för ORR anges i procent av antal patienter med bekräftad respons med 95 % KI.

^e Median saknas eftersom data ännu inte utvärderats.

Median OS hos ITT-populationen var 72,7 veckor och 64,9 veckor (HR 0,876; 95 % KI 0,679 - 1,129; p = 0,306) i sunitinib, respektive placeboarmen. I den här analysen inkluderade placeboarmen de patienter som randomiserats till placebo och som senare behandlades med sunitinib i den öppna delen av studien.

Obehandlad metastaserad njurcellscancer

I en fas 3 randomiserad, internationell multicenterstudie, som genomfördes för att undersöka effekt

och säkerhet av sunitinib jämfört med IFN- α till patienter med tidigare obehandlad metastaserad RCC, randomiserades 750 patienter 1:1. De fick behandling med antingen sunitinib i upprepade 6-veckorscykler, bestående av fyra veckor med 50 mg dagligen, följt av 2 veckors uppehåll (schema 4/2), eller IFN- α , administrerat som subkutan injektion 3 ME första veckan, 6 ME andra veckan och därefter 9 ME i veckan fördelat på tre, ej på varandra följande, dagar varje vecka.

Behandlingens medianlängd var 11,1 månader (0,4 – 46,1) för sunitinib och 4,1 månader (0,1 – 45,6) för IFN- α . Behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar (TRSAE) rapporterades hos 23,7 % av patienterna som fick sunitinib och hos 6,9 % av patienterna som fick IFN- α . Andelen patienter som avbröt studien på grund av biverkningar var dock 20 % för sunitinib och 23 % för IFN- α . Dosuppehåll förekom hos 202 patienter (54 %) på sunitinib och hos 141 patienter (39 %) på IFN- α . Dosreduktion förekom hos 194 patienter (52 %) som stod på sunitinib och hos 98 patienter (27 %) på IFN- α . Patienterna behandlades till sjukdomsprogression eller fram till utträde ur studien av annat skäl. Primär endpoint för effekt var PFS. En planerad interimanalys visade en statistiskt signifikant fördel för sunitinib jämfört med IFN- α . Median PFS för gruppen som fick sunitinib var 47,3 veckor jämfört med 22,0 veckor för gruppen som fick IFN- α ; hazard ratio var 0,415 (95 % KI: 0,320 - 0,539, p-värde < 0,001). Andra endpoints inkluderade ORR, OS och säkerhetsaspekter. Ytterligare radiologiska undersökningar utfördes ej efter att primär endpoint uppnåtts. Vid den finala analysen var den av prövarna bedömda graden av objektiv respons (ORR) 46 % (95 % KI: 41 %, 51 %) för sunitinibarmen och 12,0 % (95 % KI: 9 % - 16 %) för IFN- α -armen (p < 0,001).

Behandling med sunitinib var förenad med längre överlevnad jämfört med IFN- α . Median totalöverlevnad (OS) var 114,6 veckor för sunitinib-armen (95 % KI: 100,1 – 142,9) och 94,9 veckor för IFN- α -armen (95 % KI: 77,7 – 117,0) med hazard ratio 0,821 (95 % KI: 0,673 – 1,001; p = 0,0510 med ostratifierad log-rank).

I tabell 3 nedan summeras PFS och OS, observerad hos ITT populationen, som är bestämd genom radiologiska undersökningar:

Tablell 6. Tidigare obehandlad mRCC sammanfattning av endpoints för effekt (ITT-populationen)

| | Sunitinib (N = 375) | IFN-α (N = 375) |
|--|--------------------------------|--|
| Summering av progressionsfri överlevnad | | |
| Patienter som ej progredierat eller avlidit [n (%)] | 161 (42,9) | 176 (46,9) |
| Patienter med observerad progression eller som avlidit [n (%)] | 214 (57,1) | 199 (53,1) |
| PFS (veckor) | | |
| Kvartil (95 % CI) | | |
| 25 % | 22,7 (18,0; 34,0) | 10,0 (7,3; 10,3) |
| 50 % | 48,3 (46,4; 58,3) | 22,1 (17,1; 24,0) |
| 75 % | 84,3 (72,9; 95,1) | 58,1 (45,6; 82,1) |
| Ostratifierad analys | | |
| Hazard ratio (sunitinib jämfört med IFN- α) | 0,5268 | |
| 95% KI för hazard ratio | (0,4316; 0,6430) | |
| p-värde ^a | < 0,0001 | |
| Summering av totalöverlevnad | | |
| Patienter som ej rapporterats avlidna [n (%)] | 185 (49,3) | 175 (46,7) |
| Avlidna patienter [n (%)] | 190 (50,7) | 200 (53,3) |
| OS (veckor) | | |
| Kvartil (95 % CI) | | |
| 25 % | 56,6 (48,7; 68,4) | 41,7 (32,6; 51,6) |
| 50 % | 114,6 (100,1; 142,9) | 94,9 (77,7; 117,0) |

| | | |
|---|------------------|----------------|
| 75 % | Uppgift saknas | Uppgift saknas |
| Ostratifierad analys | | |
| Hazard ratio (sunitinib jämfört med IFN- α) | 0,8209 | |
| 95 % KI för hazard ratio | (0,6730; 1,0013) | |
| p-värde ^a | 0,0510 | |

Förkortningar: KI = konfidensintervall; INF- α = interferon-alfa; ITT = intent-to-treat; N = antal patienter; NA = ej relevant; OS = total överlevnad; PFS = progressionsfri överlevnad.

^a Från ett 2-sidigt log-rank test.

Cytokin-refraktär metastatisk njurcellscancer

En fas 2-studie av sunitinib har utförts på patienter som var refraktära för tidigare cytokinbehandling med interleukin-2 eller IFN- α . Under en komplett behandlingscykel omfattande 6 veckor gavs 63 patienter en startdos av 50 mg sunitinib, att tas peroralt en gång om dagen i 4 på varandra följande veckor, följt av ett uppehåll under 2 veckor (schema 4/2). Primär endpoint vad avser effekt var ORR, baserat på Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

I denna studie var den objektiva responsen 36,5 % (95 % KI = 24,7 % - 49,6 %) och median-TTP var 37,7 veckor (95 % KI = 24,0 - 46,4).

En bekräftande, öppen, enarmad, multicenterstudie för bestämning av sunitinibs effekt och säkerhet har utförts på patienter med MRCC som var refraktära för en tidigare cytokinbehandling. En minsta dos av 50 mg sunitinib gavs till 106 patienter enligt schema 4/2.

Primär endpoint vad avser effekt i studien var ORR. Sekundära endpoints inkluderade TTP, responstid (duration of response, DR) och OS.

I denna studie var ORR 35,8 % (95 % KI = 26,8 % - 47,5 %). Median-DR och OS hade ännu inte uppnåtts.

Neuroendokrina tumörer i pankreas

I en bekräftande, öppen, multicenterstudie i fas 2 utvärderades effekten och säkerheten med sunitinib 50 mg som ensamt läkemedel dagligen på 4/2-schema hos patienter med icke resektabel pNET. I en kohort med 66 patienter med tumörer i de pankreatiska cellöarna var primär endpoint för respons lika med 17 %.

En pivotal, internationell, randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad multicenterprövning i fas 3 av sunitinib som enda läkemedel genomfördes på patienter med icke resektabel pNET.

Patienterna skulle ha haft dokumenterad progression, baserat på RECIST, inom de föregående 12 månaderna. De randomiserades (1:1) till att få antingen 37,5 mg sunitinib en gång dagligen utan planerat uppehåll (N = 86) eller placebo (N = 85).

Det primära målet var att jämföra PFS hos patienter som fick sunitinib jämfört med patienter som fick placebo. Andra endpoints var OS, ORR, PRO och säkerhet.

Demografiska data var jämförbara mellan sunitinib- och placebogrupperna. Dessutom hade 49 % av patienterna som stod på sunitinib icke-fungerande tumörer jämfört med 52 % av patienterna på placebo, och 92 % av patienterna i båda armarna hade levermetastaser.

Somatostatinanaloger fick användas i studien.

Sammanlagt 66 % av patienterna på sunitinib hade tidigare fått systemisk terapi jämfört med 72 % av patienterna på placebo. Dessutom hade 24 % av patienterna på sunitinib fått somatostatinanaloger jämfört med 22 % av patienterna på placebo.

En kliniskt signifikant fördel beträffande prövarbedömd PFS för sunitinib jämfört med placebo observerades. Medianen för PFS var 11,4 månader för sunitinibarmen jämfört med 5,5 månader för placeboarmen [hazard ratio: 0,418 (95 % KI 0,263, 0,662), p-värde = 0,0001]; liknande resultat observerades då härledda tumörresponsbedömningar baserat på applicering av RECIST på prövarbedömda tumörmått användes för att bestämma sjukdomsprogressionen så som visas i tabell 4. En hazard ratio som gynnade sunitinib observerades i alla undergrupper av utvärderade utgångsegenskaper, inklusive en analys av antal tidigare systemiska terapier. Totalt 29 patienter i sunitinibarmen och 24 i placeboarmen hade inte fått någon tidigare systemisk behandling; bland dessa patienter var hazard ratio för PFS 0,365 (95 % KI 0,156, 0,857), p = 0,0156. För 57 patienter i sunitinibarmen (däribland 28 med 1 tidigare systemisk terapi och 29 med 2 eller flera tidigare systemiska terapier) och 61 patienter i placeboarmen (däribland 25 med 1 tidigare systemisk terapi och 36 med 2 eller flera tidigare systemiska terapier) var hazard ratio för PFS 0,456 (95 % KI 0,264 - 0,787), p = 0,0036.

En sensitivetsanalys för PFS genomfördes i vilken progressionen baserades på prövarrapporterade tumörmått och där alla försökspersoner som uteslöts av andra skäl än studieavbrott behandlades som PFS-händelser. Denna analys gav ett konservativt estimat av behandlingseffekten för sunitinib och bekräftade den primära analysen, med en hazard ratio på 0,507 (95 % KI 0,350, 0,733), p = 0,000193. Den pivotala studien av pankreatisk NET avslutades i förtid på rekommendation av en oberoende läkemedelsövervakningskommitté, och primär endpoint baserades på prövarens bedömning, vilket båda kan ha påverkat estimaten av behandlingseffekten.

För att utesluta bias i den prövarbaserade bedömningen av PFS genomfördes en BICR av datortomografibilder; denna granskning bekräftade prövarens bedömning, så som visas i tabell 4.

Tabell 7. Effekresultat för pNET från fas 3-studien

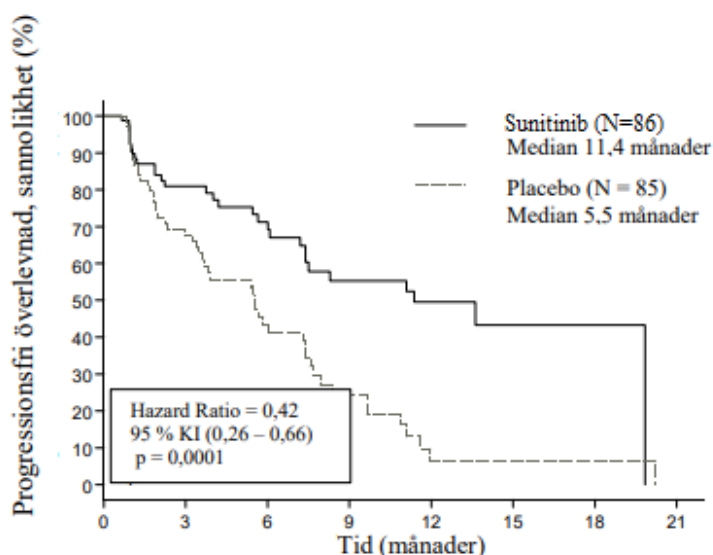
| Effektparameter | Sunitinib (N = 86) | Placebo (N = 85) | Hazard Ratio (95 % KI) | p-värde |
|--|-----------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------|
| Progressionsfri överlevnad [median, månader (95 % KI)] enligt prövarens bedömning | 11,4 (7,4; 19,8) | 5,5 (3,6; 7,4) | 0,418 (0,263; 0,662) | 0,0001 ^a |
| Progressionsfri överlevnad [median, månader (95 % KI)] enligt härledda tumörresponsbedömningar baserat på applicering av RECIST på prövarbedömda tumörmått | 12,6 (7,4; 16,9) | 5,4 (3,5; 6,0) | 0,401 (0,252; 0,640) | 0,000066 ^a |
| Progressionsfri överlevnad [median, månader (95 % KI)] enligt blindad, oberoende, central granskning av tumörbedömningar | 12,6 (11,1; 20,6) | 5,8 (3,8; 7,2) | 0,315 (0,181; 0,546) | 0,000015 ^a |
| Total överlevnad [5 års uppföljning] [median, månader (95 % KI)] | 38,6 (25,6; 56,4) | 29,1 (16,4; 36,8) | 0,730 (0,504; 1,057) | 0,0940 ^a |
| Objektiv respons [%; (95 % KI)] | 9,3 (3,2; 15,4) | 0 | Uppgift saknas | 0,0066 ^b |

Förkortningar: KI = konfidensintervall; N = antal patienter; NA = ej relevant; pNET = neuroendokrina tumörer i pankreas; RECIST = response evaluation criteria in solid tumours.

^a 2-sidigt, ostratifierat log-rank test

^b Fishers Exact-test

Figur 1. Kaplan-Meier-diagram för PFS i fas 3-studien för pNET



| Antal patienter som löper risk | | | | | | |
|--------------------------------|----|----|----|----|----|---|
| Sunitinib | 86 | 52 | 34 | 20 | 15 | 4 |
| Placebo | 85 | 42 | 20 | 9 | 2 | 2 |

Förkortningar: KI = konfidensintervall; N = antal patienter; PFS = progressionsfri överlevnad; pNET = neuroendokrina tumörer i pankreas.

Data gällande totalöverlevnad var inte färdiga vid tiden för avslut av studien [för sunitinibarmen 20,6 månader (95 % KI: 20,6; NR] jämfört med placeboarmen ej uppmätt (95 % KI: 15,5; NR) (hazard ratio: 0,409 (95 % KI: 0,187 - 0,894), p-värde = 0,0204]. Nio dödsfall inträffade i sunitinibarmen och 21 dödsfall i placeboarmen.

Vid sjukdomsprogression avblindades patienterna och patienterna på placebo erbjöds tillgång till öppen behandling med sunitinib i en separat förlängningsstudie. Som ett resultat av det förtida avslutandet av studien blev de resterande patienterna avblindade och erbjudna tillgång till öppen behandling med sunitinib i en förlängningsstudie. Totalt 59 av 85 patienter (69,4 %) från placeboarmen övergick till öppen behandling med sunitinib efter sjukdomsprogression eller vid avblindning vid studieavslut. Totalöverlevnad observerad efter 5 års uppföljning i förlängningsstudien uppvisade ett hazard ratio på 0,730 (95 % KI: 0,504 - 1,057).

Resultat från den EORTC-formuläret för livskvalitet (europeiska organisationen för forskning om och behandling av cancer, EORTC QLQ-C30) visade att den övergripande, globala hälsorelaterade livskvaliteten och de fem funktionsdomänerna (fysisk, kognitiv, emotionell och social funktion samt rollfunktion) bibehölls för patienter på behandling med sunitinib i jämförelse med placebo med begränsade, oönskade symtomatiska effekter.

I en multinationell, öppen singelarmsstudie i fas 4 som utfördes på flera forskningscentra undersöktes effekt och säkerhet av sunitinib på patienter med progressiv, avancerad/metastaserad, väl differentierad och icke resektabel pNET.

106 patienter (61 patienter i den behandlingsnaiva kohorten och 45 patienter i kohorten för senare behandlingslinjer) behandlades med sunitinib peroralt i dosen 37,5 mg en gång dagligen i ett kontinuerligt dagligt behandlingsschema.

Median-PFS enligt prövarens bedömning var totalt 13,2 månader, både hos den totala populationen (95 % KI: 10,9 - 16,7) och i den behandlingsnaiva kohorten (95 % KI: 7,4 - 16,8).

Pediatrik population

Det finns begränsad erfarenhet från användning av sunitinib till pediatrika patienter (se avsnitt 4.2).

En fas 1-doseskaleringsstudie av oralt sunitinib genomfördes på 35 patienter, varav 30 var pediatrika patienter (i åldern 3 till 17 år) och 5 var unga vuxna patienter (i åldern 18 till 21 år) med refraktära

solida tumörer, av vilka majoriteten var inskrivna med en primär hjärntumördiagnos. Dosbegränsande kardiotoxicitet observerades i den första delen av studien varför denna ändrades till att exkludera patienter med tidigare exponering för potentiellt kardiotoxiska terapier (t.ex. antracykliner) eller strålbehandling mot hjärtat. I den andra delen av studien som inkluderade patienter med tidigare terapi mot cancer men utan riskfaktorer för kardiell toxicitet, tolererades sunitinib generellt och kliniskt hanterbart vid dosen 15 mg/m² dagligen (MTD) enligt schema 4/2. Ingen patient uppnådde komplett respons eller partiell respons. Stabil sjukdom observerades hos 6 patienter (17 %). En patient med GIST rekryterades till dosnivån 15 mg/m² utan att visa tecken på behandlingsnytta. De observerade biverkningarna var överlag samma som för vuxna (se avsnitt 4.8).

En öppen fas 2-studie genomfördes på 29 patienter, varav 27 var pediatrika patienter (i åldern 3 till 16 år) och 2 var unga vuxna patienter (i åldern 18 till 19 år) med HGG eller ependymom. Studien avbröts vid tidpunkten för den planerade interimanalysen på grund av avsaknad av sjukdomskontroll. Median-PFS var 2,3 månader i HGG-gruppen och 2,7 månader i ependymomgruppen. Total överlevnad var i median 5,1 månader i HGG-gruppen och 12,3 månader i ependymomgruppen. De vanligaste ($\geq 10\%$) rapporterade behandlingsrelaterade biverkningarna i båda grupperna sammantaget var minskat antal neutrofiler (6 patienter [20,7 %]) och intrakraniell blödning (3 patienter [10,3 %]) (se avsnitt 4.8).

Evidens från en fas 1/2-studie av oralt sunitinib som genomfördes på 6 pediatrika patienter med GIST i åldern 13 till 16 år som fick sunitinib i schema 4/2, med doser från 15 mg/m² dagligen till 30 mg/m² dagligen, och tillgängliga publicerade data (20 pediatrika eller unga vuxna patienter med GIST) visade att sunitinibbehandling resulterade i stabilisering av sjukdomen hos 18 av 26 patienter (69,2 %), antingen efter svikt på eller intolerans mot imatinib (16 patienter med stabil sjukdom av 21), eller de novo/efter kirurgi (2 patienter med stabil sjukdom av 5). I denna fas 1/2-studie, observerades stabil sjukdom och sjukdomsprogression hos vardera 3 av 6 patienter (1 patient fick neo-adjutant och 1 patient fick adjutant imatinib). I samma studie fick 4 av 6 patienter (66,7 %) behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 – 4 (hypofosfatemi, neutropeni och trombocytopeni av grad 3 vardera hos 1 patient och en neutropeni av grad 4 hos 1 patient). Dessutom har följande grad 3-biverkningar hos 5 patienter rapporterats i publikationer: trötthet (2), gastrointestinala biverkningar (inklusive diarré) (2), hematologiska biverkningar (inklusive anemi) (2), kolecystit (1), hypertyreos (1) och mukositis (1).

En populationsfarmakokinetisk (PK) och farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) analys utfördes i syfte att extrapolera farmakokinetik och de viktigaste endpoints för sunitinibs säkerhet och effekt hos pediatrika patienter med GIST (i åldern 6 till 17 år). Denna analys baserades på data insamlade från vuxna med GIST eller solida tumörer, samt från pediatrika patienter med solida tumörer. Baserat på modelleringsanalyser påverkade inte lägre ålder och mindre kroppsstorlek responsen på sunitinib-exponering i plasma vad gäller säkerhet och effekt. Sunitinibs nytta-riskförhållande föreföll inte påverkas negativt av lägre ålder eller mindre kroppsstorlek och styrdes i huvudsak av dess exponering i plasma.

EMA har tagit bort kravet att lämna in resultaten från studien av sunitinib för alla undergrupper av den pediatrika populationen för behandling av njur- eller njurbäckencarcinom (med undantag för nefroblastom, nefroblastomatos, klarcellssarkom, mesoblastiskt nefrom, renalt medullärt karcinom och rabdoid tumör i njuren) (se avsnitt 4.2).

EMA har tagit bort kravet att lämna in resultaten från studien av sunitinib för alla undergrupper av den pediatrika populationen för behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (med undantag för neuroblastom, neuroanglioblastom och feokromocytom) (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

PK hos sunitinib och sunitinibmalat utvärderades hos 135 friska frivilliga och 266 patienter med solida tumörer. PK var likartad hos alla patientgrupper med solida tumörer som studerats och hos friska frivilliga.

Inom dosintervallet 25 - 100 mg ökar ytan under plasmakoncentrationstidskurvan (AUC) och C_{max}

proportionellt med dosen. Vid upprepad daglig administrering ackumuleras sunitinib 3 - 4-faldigt och dess primära aktiva metabolit ackumuleras 7 - 10-faldigt. Steady state-koncentrationer av sunitinib och dess primära aktiva metabolit uppnås inom 10 - 14 dagar. Efter 14 dagar är plasmakoncentrationerna av sunitinib tillsammans med dess aktiva metabolit 62,9 - 101 ng/ml, vilket är de målkoncentrationer som i prekliniska data förutsagts kunna hämma receptorfosforylering *in vitro* och orsaka tumörstas/tillväxtreduktion *in vivo*. Den primära aktiva metaboliten omfattar 23 % till 37 % av den totala exponeringen. Inga signifikanta förändringar i PK hos sunitinib eller dess primära aktiva metabolit har iakttagits efter upprepad daglig administrering eller efter upprepade cykler med de undersökta dosregimerna.

Absorption

Efter peroral administrering av sunitinib kan C_{max} i allmänhet ses 6 - 12 timmar, tid till maximal koncentration (T_{max}) efter administreringen.

Föda har ingen effekt på sunitinibs biologiska tillgänglighet.

Distribution

In vitro-analyser visade att sunitinibs och dess primära, aktiva metabolits bindning till humant plasmaprotein var 95 % respektive 90 %, utan påtagligt koncentrationsberoende. Distributionsvolymen (V_d) för sunitinib var stor, 2 230 l, vilket tydde på distribution till vävnaderna.

Metabolism

De beräknade K_i -värdena *in vitro* för alla undersökta cytokrom P450 (CYP) isoformer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 och CYP4A9/11) tyder inte på att sunitinib och dess primära, aktiva metabolit inducerar metabolism i någon kliniskt relevant utsträckning, av andra aktiva substanser som kan metaboliseras av dessa enzym.

Biotransformering

Sunitinib metaboliseras primärt av CYP3A4, den CYP-isoform som producerar dess primära aktiva metabolit, desetylsunitinib, som sedan ytterligare metaboliseras av samma enzym.

Behandling med sunitinib i kombination med potenta CYP3A4-inducerare eller hämmare ska undvikas eftersom plasmanivåerna av sunitinib kan påverkas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Eliminering

Utsöndring sker primärt via feces (61 %), medan 16 % av oförändrad aktiv substans och metaboliterna elimineras renalt. Sunitinib och dess primära aktiva metabolit var de främsta läkemedelsrelaterade ämnena i plasma, urin och feces och utgjorde 91,5 %, 86,4 % respektive 73,8 % av radioaktiviteten i polade prover. Mindre viktiga metaboliter kunde identifieras i urin och feces, men fanns i allmänhet inte i plasma. Totalt peroralt clearance (CL/F) var 34 - 62 l/timme. Efter peroral administrering till friska frivilliga är halveringstiderna för sunitinib och dess primära aktiva desetylmetabolit cirka 40 - 60 timmar respektive 80 - 110 timmar.

Samtidig administrering av läkemedel som är BCRP-hämmare

In vitro är sunitinib ett substrat till effluxtransportören BCRP. I studie A6181038 hade samtidig administrering av gefitinib, en BCRP-hämmare, ingen kliniskt relevant effekt på C_{max} eller AUC för sunitinib eller läkemedlet totalt (sunitinib + metabolit) (se avsnitt 4.5). Denna studie var en öppen multicenterstudie i fas 1/2 där man undersökte säkerhet/tolerabilitet, maximal tolererad dos samt antitumöraktivitet hos sunitinib i kombination med gefitinib hos patienter med MRCC. PK för gefitinib (250 mg dagligen) och sunitinib (37,5 mg [kohort 1, n = 4] eller 50 mg [kohort 2, n = 7] dagligen i ett schema med 4 veckor med behandling följt av 2 veckor utan), studerades när dessa gavs samtidigt, som ett sekundärt mål i studien. Förändringarna av PK-parametrarna för sunitinib hade ingen klinisk signifikans och visade inte på några läkemedelsinteraktioner. Med tanke på det relativt ringa antalet deltagare (N = 7 + 4) och den måttliga till höga variabiliteten för de farmakokinetiska parametrarna mellan olika patienter, måste dock försiktighet iakttas vid tolkningen av PK läkemedelsinteraktionerna i denna studie.

Specifika patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Sunitinib och dess primära metabolit metaboliseras huvudsakligen via levern. Den systemiska exponeringen efter en engångsdos sunitinib till försökspersoner med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass A och B) liknade den hos försökspersoner med normal leverfunktion. Inga studier har utförts med sunitinib till personer med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass C).

Studierna på cancerpatienter exkluderade patienter med ALAT eller ASAT > 2,5 x ULN (Upper Limit of Normal) eller > 5,0 x ULN, om orsaken var levermetastaser.

Nedsatt njurfunktion

Populations PK-analyser har indikerat att oralt clearance (CL/F) för sunitinib inte påverkas av kreatininclearance (CL_{Cr}) inom det studerade området (42 - 347 ml/minut). Systemisk exponering efter en engångsdos av sunitinib var samma hos personer med gravt nedsatt njurfunktion (CL_{Cr} < 30 ml/min) jämfört med personer med normal njurfunktion (CL_{Cr} > 80 ml/min). Trots att sunitinib och dess primära metabolit inte elimineras genom hemodialys hos patienter med kronisk njursvikt, var den totala systemiska exponeringarna 47 % lägre för sunitinib och 31 % för dess primära metabolit jämfört med personer med normal njurfunktion.

Vikt, prestationsförmåga

Populations PK-analys av demografiska data indikerar att justering av startdos inte behöver göras p.g.a. vikt eller för prestationsförmåga enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Kön

Tillgängliga data indikerar att kvinnor kan ha omkring 30 % lägre apparent clearance (CL/F) av sunitinib än män; denna skillnad behöver dock inte innebära dosjustering.

Pediatrik population

Det finns begränsad erfarenhet från användning av sunitinib till pediatrika patienter (se avsnitt 4.2). Populationens farmakokinetiska analyser utfördes från sammanslagen data från vuxna patienter med GIST och solida tumörer samt pediatrika patienter med solida tumörer. Stegvisa kovariatmodelleringsanalyser utfördes för att utvärdera effekten av ålder och kroppsstorlek (total kroppsvikt eller kroppsyta (BSA) liksom andra kovariater på viktiga PK-parametrar för sunitinib och dess aktiva metabolit. Bland testade ålders- och BSA-relaterade kovariater var ålder en signifikant kovariat för skenbart clearance av sunitinib (ju lägre ålder på den pediatrika patienten, desto mindre skenbart clearance). På liknande sätt var BSA en signifikant kovariat för skenbart clearance av den aktiva metaboliten (ju lägre BSA, desto lägre skenbart clearance).

Dessutom, baserat på en integrerad populationsfarmakokinetisk analys av sammanslagna data från de tre pediatrika studierna (2 studier på barn med solida tumörer och 1 studie på barn med GIST, ålder: 6 till 11 år och 12 till 17 år), var kroppsyta (BSA) vid baslinjen en viktig kovariat för skenbart clearance av sunitinib och dess aktiva metabolit. Baserat på denna analys förväntas en dos om cirka 20 mg/m² dagligen till pediatrika patienter med BSA mellan 1,10 – 1,87 m² ge en exponering i plasma för sunitinib och dess aktiva metabolit som är jämförbar (mellan 75 och 125 % av AUC) med den hos vuxna med GIST som får 50 mg sunitinib dagligen enligt schema 4/2 (AUC 1 233 ng/h/ml). I pediatrika studier, var startdosen sunitinib 15 mg/m² (baserat på MTD fastställt i en fas 1-doseskaleringsstudie, se avsnitt 5.1), vilken hos pediatrika patienter med GIST ökades till 22,5 mg/m² och därefter till 30 mg/m² (utan att överstiga en totaldos om 50 mg/dygn) baserat på säkerhet och tolerabilitet för den enskilda patienten. Enligt publicerad litteratur om pediatrika patienter med GIST, varierade den beräknade startdosen mellan 16,6 mg/m² och 36 mg/m² och ökades till så mycket som 40,4 mg/m² (utan att överstiga en totaldos om 50 mg/dygn).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med upprepade doser i upp till 9 månader på råttor och apa identifierades effekter på primära målorgan i gastrointestinalkanalerna (emes och diarré hos apa), i binjuren (kortikal stas och/eller

blödning hos råtta och apa, med nekros följt av fibros hos råtta), i det hemolymfopoetiska systemet (benmärgshypocellularitet och lymfoid utarmning av tymus, mjälte och lymfkörtel), i exokrina pankreas (acinärcellsdegranulering med singel cellnekros), i spottkörteln (acinarhypertrofi), i benleder (förtjockad tillväxtplatta), i uterus (atrofi) samt i ovarierna (minskad follikelutveckling). Alla fynd noterades vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer av sunitinib i plasma. Ytterligare effekter som observerats i andra studier inkluderade förlängt QTc-intervall, minskat LVEF-värde och testikulär tubulär atrofi, ökning av mesangialceller i njurarna, blödning i gastrointestinalkanalen och munslemhinnan samt hypertrofi i de främre, hypofysära cellerna. Förändringar i uterus (endometrieatrofi) och i bentillväxtplattan (fyseal förtjockning eller broskdysplasi) antas bero på sunitinibs farmakologiska effekt. Merparten fynd var reversibla efter 2 - 6 veckor utan behandling

Genotoxicitet

Sunitinibs genotoxiska potential utvärderades *in vitro* och *in vivo*. Sunitinib var inte mutationsframkallande i bakterier med metabolisk aktivering från råttlever. Sunitinib orsakade inte några strukturella kromosomavvikelser hos humana, perifera blodlymfocytter *in vitro*. Polyploidi (numeriska kromosomavvikelser) iaktogs i humana, perifera blodlymfocyter *in vitro*, både med och utan metabolisk aktivering. Sunitinib var inte klastogent i benmärg hos råtta *in vivo*. Den primära aktiva metaboliten har inte utvärderats vad avser eventuell genotoxicitet.

Karcinogenicitet

I en 1 månad lång dosbestämmande studie (0, 10, 25, 75 eller 200 mg/kg/dag) på rasH2-transgena möss som sondmatades med kontinuerlig daglig dosering, CDD, observerades karcinom och hyperplasi i Brunners körtlar i duodenum vid den högsta dosen (200 mg/kg/dag).

En 6 månader lång karcinogenicitetsstudie (0, 8, 25, 75 [reducerat till 50] mg/kg/dag) på rasH2-transgena möss som sondmatades har utförts. Gastroduodenala karcinom, en ökad förekomst av hemangiosarkom och/eller gastrisk mukosahyperplasi observerades vid doser ≥ 25 mg/kg/dag efter 1 månads eller 6 månaders behandling ($\geq 7,3$ gånger högre AUC-värde än hos patienter som fick den rekommenderade dagliga dosen, RDD).

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie på råtta (0, 0,33, 1 eller 3 mg/kg/dag) administrerades sunitinib i 28-dagarscykler följt av 7 dagar utan behandling. Resultatet var ökad incidens av feokromocytom och hyperplasi i binjuremärgen hos hanrättor som fick 3 mg/kg/dag efter > 1 års dosering ($\geq 7,8$ gånger högre AUC-värde än hos patienter som fick RDD). Karcinom i Brunners körtlar i duodenum sågs vid doser på ≥ 1 mg/kg/dag hos honrättor och vid 3 mg/kg/dag hos hanrättor, och slemhinnehypertrofi observerades i körtelmagen hos hanrättor vid dosen 3 mg/kg/dag, vilket inträffade vid $\geq 0,9$, 7,8 respektive 7,8 gånger högre AUC-värde än hos patienter som fick RDD. Relevansen för människa av dessa fynd vid karcinogenicitetsstudier på rasH2-transgena möss och hos råtta vid behandling med sunitinib är oklar.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Inga effekter på fertilitet i han- eller hondjur har observerats i reproduktionstoxikologiska studier. I toxicitetsstudier med upprepade doser som utförts på råtta och apa sågs emellertid effekter på fertilitet i hondjur i form av follikelatresi, degenerering av corpora lutea, endometrieförändringar i uterus samt minskad uterin och ovarial vikt vid systemexponering i kliniskt relevanta nivåer. Effekter på hanrättors fertilitet uppträdde i form av tubulär atrofi i testiklar, minskat antal spermier i bitestikel och kolloidal tömning i prostata och sädesblåsar vid exponeringsnivåer i plasma 25 gånger den systemiska exponeringen hos människa.

Hos råtta sågs embryo/foster-dödlighet i form av signifikant minskat antal levande foster, ökat antal resorptioner, ökad postimplantationsförlust och totalförlust av kullen hos 8 av 28 dräktiga honor vid exponeringsnivåer i plasma 5,5 gånger den systemiska exponeringen hos människa. Hos kanin kunde den minskade uterusvikten under dräktigheten och det minskade antalet levande foster härledas till det ökade antalet resorptioner, ökat antal förluster efter implantationen och total kullförlust hos 4 av 6 dräktiga honor vid exponeringsnivåer i plasma 3 gånger den systemiska exponeringen hos människa. Hos rättor, som behandlades med sunitinib under organogenes uppträdde effekter på utvecklingen i form av ökad förekomst av skeletala fostermissbildningar, företrädesvis karakteriserade som fördröjd

benbildning hos torakala/lumbala vertebra och vid exponeringsnivåer i plasma 5,5 gånger den systemiska exponeringen hos människa. Hos kanin bestod utvecklingseffekter i ökad förekomst av kluven läpp vid exponeringsnivåer i plasma ungefär jämförbara med dem som observerats kliniskt samt kluven läpp och kluven gom vid exponeringsnivåer i plasma 2,7 gånger den systemiska exponeringen hos människa.

Sunitinib (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg/dag) utvärderades i en studie av pre- och postnatal utveckling hos dräktiga råttor. Moderdjurets ökning av kroppsvikten minskade under dräktighet och digivning med > 1 mg/kg/dag men ingen reproduktionstoxicitet observerades hos moderdjuret vid doser upp till 3 mg/kg/dag (beräknad exponering > 2,3 gånger AUC-värdet hos patienter som får RDD). Minskad kroppsvikt hos avkomman observerades under perioden före och efter avvänjning vid dosen 3 mg/kg/dag. Ingen utvecklingstoxicitet sågs vid 1 mg/kg/dag (ungefärlig exponering \geq 0,9 gånger AUC-värdet hos patienter som får RDD).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

12,5 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Povidon K30 LP

Mikrokristallin cellulosa (grad 102)

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Trycksvärta

Shellack

Titandioxid (E171)

Propylenglykol

25 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Povidon K30 LP

Mikrokristallin cellulosa (grad 102)

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

Trycksvärta

Shellack

Titandioxid (E171)

Propylenglykol

50 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll
Povidon K30 LP
Mikrokristallin cellulosa (grad 102)
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Kapselhölje
Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

Trycksvärta
Shellack
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blistor: 2 år.
HDPE-burkar: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Detta läkemedel kräver inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-tablettburk med barnskyddande säkerhetsförseglad polypropylenförslutning (PP) med torkmedel innehållande 30 hårda kapslar.

OPA/Alu/PE/Alu avdragbart endosblister med torkmedel innehållande 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 21 x 1, 28 x 1 eller 30 x 1 hårda kapslar i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12,5 mg: 37967

25 mg: 37968

50 mg: 37969

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.7.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.

