

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Fasindor

12,5 mg, 25 mg, 50 mg

kapsule, tvrde

sunitinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fasindor, 12,5 mg, kapsula, tvrda:

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

Fasindor, 25 mg, kapsula, tvrda:

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

Fasindor, 50 mg, kapsula, tvrda:

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Fasindor, 12,5 mg, kapsula, tvrda

Tvrda želatinska kapsula sa narandžastom kapom i narandžastim tijelom kapsule, sa odštampanim bijelim oznakama na tijelu kapsule „SNB“ i „12.5“. Kapsula je punjena narandžastim praškom. Kapsula je veličine 4.

Fasindor, 25 mg, kapsula, tvrda

Tvrda želatinska kapsula sa svijetlo braon kapom i narandžastim tijelom kapsule, sa odštampanim bijelim oznakama na tijelu kapsule „SNB“ i „25“. Kapsula je punjena narandžastim praškom. Kapsula je veličine 3.

Fasindor, 50 mg, kapsula, tvrda

Tvrda želatinska kapsula sa svijetlo braon kapom i svijetlo braon tijelom kapsule, sa odštampanim crnim oznakama na tijelu kapsule „SNB“ i „50“. Kapsula je punjena narandžastim praškom. Kapsula je veličine 1 EL (izdužena).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Lijek Fasindor je indikovao za liječenje neoperabilnih i/ili metastatskih malignih gastrointestinalnih tumora strome (GIST) kod odraslih pacijenata nakon neuspješnog liječenja imatinibom, zbog rezistencije ili intolerancije.

**Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.**

Metastatski karcinomi bubrežnih ćelija (MRCC *engl. Metastatic renal cell carcinoma*)

Lijek Fasindor je indikovano za liječenje uznapredovalog/metastatskog karcinoma bubrežnih ćelija (MRCC) kod odraslih pacijenata.

Neuroendokrini tumori pankreasa ((pNET) *enlg. Pancreatic neuroendocrine tumours*)

Lijek Fasindor je indikovano za liječenje neoperabilnih ili metastatskih, dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora pankreasa (pNET) kod odraslih pacijenata sa progresijom bolesti.

4.2. Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom Fasindor treba da započne ljekar koji ima iskustva u primjeni citotoksičnih lijekova.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Fasindor za liječenje GIST i MRCC je oralna doza od 50 mg koja se uzima jednom dnevno, tokom četiri uzastopne nedelje, nakon čega slijedi dvonedeljni period odmora (režim 4/2), da bi se postigao kompletni ciklus od 6 nedelja.

Preporučena doza lijeka Fasindor za liječenje pNET je oralna doza od 37,5 mg koja se uzima jednom dnevno, bez planiranog perioda odmora.

Podešavanje doza

Bezbednost i podnošljivost

Za liječenje GIST i MRCC prilagođavanje doziranja se može postići dozama od po 12,5 mg na osnovu individualne bezbednosti i podnošljivosti. Dnevna doza ne treba da bude veća od 75 mg, niti manja od 25 mg.

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

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

Inhibitori/induktori CYP3A4

Treba izbjegavati istovremenu primjenu sunitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4 kao što je rifampicin (pogledati dijelove 4.4 i 4.5). Ukoliko to nije moguće, možda će biti potrebno da se doza sunitiniba povećava postepeno u dozama od po 12,5 mg (do 87,5 mg dnevno za liječenje GIST i MRCC ili 62,5 mg dnevno za liječenje pNET) na osnovu pažljivog praćenja podnošljivosti lijeka.

Treba izbjegavati istovremenu primjenu sunitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4, kao što je ketokonazol (pogledati dijelove 4.4 i 4.5). Ukoliko to nije moguće, možda će biti potrebno da se doza sunitiniba smanji na minimalnu dozu od 37,5 mg dnevno za liječenje GIST i MRCC ili 25 mg dnevno za liječenje pNET na osnovu pažljivog praćenja podnošljivosti lijeka.

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

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost lijeka Fasindor kod pacijenata mlađih od 18 godina nije utvrđena.

**Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.**

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

Stariji pacijenti

Približno jedna trećina ukupnog broja pacijenata u kliničkim studijama koji su primali sunitinib bila je starosti 65 godina ili stariji. Nije zapažena značajna razlika u bezbjednosti ili efikasnosti lijeka između mlađih i starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavanje početne doze sunitiniba kada se primjenjuje kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A i B). Sunitinib nije ispitivan kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C), pa se iz tog razloga njegova primjena kod ovih pacijenata ne preporučuje (pogledati dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

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

Način primjene

Lijek Fasindor je namijenjen za oralnu upotrebu. Može se uzeti sa hranom ili bez nje.

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

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Treba izbjegavati istovremenu primjenu sa snažnim induktorima CYP3A4, zato što oni mogu sniziti koncentraciju sunitiniba u plazmi (pogledati dijelove 4.2 i 4.5).

Treba izbjegavati istovremenu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A4, zato što oni mogu povećati koncentraciju sunitiniba u plazmi (pogledati dijelove 4.2 i 4.5).

Poremećaji kože i tkiva

Pacijente treba upozoriti da tokom liječenja sunitinibom može doći do depigmentacije kose ili kože. Drugi mogući dermatološki efekti obuhvataju suvoću kože, zadebljanje ili pucanje kože, plikove ili osip na dlanovima i tabanima.

Gore navedene reakcije nisu kumulativne, obično su reverzibilne i generalno nisu rezultirale prekidom liječenja. Prijavljivani su slučajevi gangrenozne piodermije koji su uglavnom reverzibilni nakon prekida terapije sunitinibom. Prijavljene su i teške kožne reakcije, uključujući slučajeve multiformnog eritema (EM), slučajeve koji ukazuju na *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom. Ukoliko su prisutni znaci i simptomi SJS, TEN ili EM (kao što je progresivni kožni osip sa plikovima ili lezije mukoze), terapiju sunitinibom treba obustaviti. Ukoliko se potvrdi dijagnoza SJS ili TEN, terapija sunitinibom se ne smije ponovo započinjati. U nekim slučajevima u kojima se sumnjalo na EM, pacijenti su podnosili ponovno uvođenje sunitiniba u terapiju u nižoj dozi nakon povlačenja reakcije; neki od ovih pacijenata su istovremeno primali terapiju kortikosteroidima ili antihistaminicima (pogledati dio 4.8).

Hemoragija i krvarenje tumora

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

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

Epistaksa je najčešća hemoragijska neželjena reakcija usljed primjene lijeka, a opisana je kod otprilike polovine pacijenata sa solidnim tumorima koji su imali hemoragijske događaje. Neki od ovih slučajeva su bili teški, ali veoma rijetko sa smrtnim ishodom.

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

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

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

Gastrointestinalni poremećaji

Dijareja, nauzeja/povraćanje, abdominalni bol, dispepsija i stomatitis/bol u ustima su najčešće prijavljivane gastrointestinalne neželjene reakcije; takođe je prijavljena pojava ezofagitisa (pogledati dio 4.8).

Suportivna terapija gastrointestinalnih neželjenih reakcija koje zahtijevaju liječenje obuhvata primjenu lijekova antiemetičkog dejstva, antidijaroike ili antacide.

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

Hipertenzija

Tokom terapije sunitinibom prijavljena je hipertenzija, uključujući tešku hipertenziju (>200 mmHg za sistolni ili 110 mmHg za dijastolni pritisak). Pacijente treba ispitati, a ako se hipertenzija potvrdi, treba ih liječiti na odgovarajući način. Preporučuje se privremeno obustavljanje lijeka kod pacijenata sa teškom hipertenzijom koja se ne može kontrolisati lijekovima. Liječenje se ponovo započinje onda kada je postignuta odgovarajuća kontrola hipertenzije (pogledati dio 4.8).

Hematološki poremećaji

Prijavljeno je smanjenje apsolutnog broja neutrofila i smanjenje broja trombocita povezano sa primjenom sunitiniba (pogledati dio 4.8). Gore navedeni događaji nisu bili kumulativni, obično su bili reverzibilni, a generalno nisu doveli do obustavljanja primjene lijeka. Nijedan od ovih događaja u studijama faze 3 nije bio fatalan, ali rijetki hematološki događaji sa smrtnim ishodom, uključujući krvarenje povezano sa trombocitopenijom i infekcije uzrokovane neutropenijom, zabilježeni su tokom postmarketinškog praćenja lijeka.

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

Kompletna krvna slika treba da se uradi na početku svakog terapijskog ciklusa liječenja kod pacijenata koji primaju sunitinib (pogledati dio 4.8).

Kardiološki poremećaji

Kardiovaskularni događaji, uključujući srčanu insuficijenciju, kardiomiopatiju, smanjenje ejekcione frakcije lijeve komore ispod donje granice normalnih vrijednosti, miokarditis, miokardijalnu ishemiju i infarkt miokarda, od kojih su neki slučajevi imali fatalni ishod, zabilježeni su kod pacijenata na terapiji sunitinibom. Ovi podaci ukazuju da sunitinib povećava rizik od kardiomiopatije. Nisu identifikovani dodatni faktori rizika kardiomiopatije izazvane sunitinibom kod pacijenata na terapiji ovim lijekom, osim efekta specifičnog za sam lijek.

Sunitinib treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji imaju rizik za razvoj ovih događaja ili koji imaju navedene događaje u anamnezi (pogledati dio 4.8).

Pacijenti koji su imali srčane događaje u toku 12 mjeseci prije započinjanja terapije sunitinibom, kao što su infarkt miokarda (uključujući tešku/nestabilnu anginu pektoris), bajpas graftove koronarnih arterija/perifernih arterija, simptomatsku kongestivnu srčanu insuficijenciju, cerebrovaskularne događaje ili prolazni ishemijski napad, ili plućnu emboliju, bili su isključeni iz svih kliničkih studija sa sunitinibom. Nije poznato da li su pacijenti koji imaju neki od ovih propratnih poremećaja izloženi većem riziku za razvoj disfunkcije lijeve komore povezane sa sunitinibom.

Ljekarima se preporučuje da procijene rizik u odnosu na potencijalnu korist liječenja sunitinibom. Pacijente treba pažljivo pratiti da bi se otkrili klinički znaci i simptomi kongestivne srčane insuficijencije tokom terapije sunitinibom, posebno kod pacijenata sa kardiološkim faktorima rizika i/ili pacijentima sa bolešću koronarnih arterija u anamnezi. Procjena bazalne LVEF, kao i njeno povremeno mjerenje treba uzeti u obzir kod pacijenata koji uzimaju sunitinib. Kod pacijenata bez kardioloških faktora rizika, treba razmotriti mjerenje bazalne ejekcione frakcije.

Ako postoji klinički manifestna kongestivna srčana insuficijencija, preporučuje se prekid terapije sunitinibom. Primjenu lijeka treba obustaviti i/ili smanjiti dozu kod pacijenata bez klinički manifestne kongestivne srčane insuficijencije, ali kod kojih je ejekciona frakcija $<50\%$ i $>20\%$ u odnosu na bazalne vrijednosti.

Produženje QT intervala

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

Sunitinib treba pažljivo primjenjivati kod pacijenata sa produženjem QT intervala u anamnezi, kod pacijenata koji se liječe antiaritmicima ili lijekovima koji produžavaju QT interval, ili kod pacijenata sa relevantnim prethodno-postojećim oboljenjima srca, bradikardijom ili disbalansom elektrolita. Istovremenu primjenu sunitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba ograničiti zbog mogućeg povećanja koncentracije sunitiniba u plazmi (pogledati dijelove 4.2, 4.5 i 4.8).

Venski tromboembolijski događaji

Venski tromboembolijski događaji povezani sa terapijom sunitinibom zabilježeni su kod pacijenata koji su primali sunitinib, uključujući duboku vensku trombozu i plućnu emboliju (pogledati dio 4.8). Tokom postmarketinškog praćenja zabilježeni su slučajevi plućne embolije sa smrtnim ishodom.

Arterijski tromboembolijski događaji

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

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF (vaskularni endotelni faktor rasta) puta kod pacijenata sa hipertenzijom ili bez nje može podstaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka terapije sunitinibom, ovaj rizik treba pažljivo razmotriti kod pacijenata sa faktorima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Ako dođe do pojave hemolitičke anemije, trombocitopenije, zamora, fluktuirajućih neuroloških manifestacija, oštećenja bubrega i povišene tjelesne temperature, potrebno je uzeti u obzir dijagnozu TMA, uključujući trombotičku trombocitopenijsku purpuru (TTP) i hemolitički uremijski sindrom (HUS), koji ponekad dovodi do bubrežne insuficijencije ili smrtnog ishoda. Kod pacijenata kod kojih se razvije TMA, primjenu sunitiniba treba obustaviti i hitno započeti terapiju. Nakon obustave primjene sunitiniba zabilježeno je povlačenje simptoma TMA (pogledati dio 4.8).

Tireoidna disfunkcija

Laboratorijsko mjerenje bazalnih vrijednosti tireoidne funkcije se preporučuje kod svih pacijenata. Pacijenti sa postojećim hipotireoidizmom ili hipertireoidizmom treba da se liječe prema važećim medicinskim standardima kao i prije započinjanja terapije sunitinibom. Tokom terapije sunitinibom potrebno je sprovoditi rutinsko praćenje tireoidne funkcije na svaka 3 mjeseca. Dodatno, pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se uočili znaci i simptomi tireoidne disfunkcije dok su na terapiji sunitinibom, a kod pacijenata kod kojih se jave znaci i/ili simptomi koji ukazuju na tireoidnu disfunkciju treba izvršiti laboratorijske analize tireoidne funkcije ukoliko je klinički indikovano. Pacijente kod kojih se razvije tireoidna disfunkcija treba liječiti prema važećim medicinskim standardima.

Zabilježeno je da se hipotireoidizam javlja kako u ranijoj fazi, tako i kasnije u toku terapije sunitinibom (pogledati dio 4.8).

Pankreatitis

Povišenje aktivnosti serumskih lipaza i amilaza zapaženo je kod pacijenata sa raznim solidnim tumorima koji su bili na terapiji sunitinibom. Povišenje aktivnosti lipaze bilo je prolazno i generalno nije bilo praćeno znacima ili simptomima pankreatitisa kod osoba sa raznim tipovima solidnih tumora (pogledati dio 4.8).

Zabilježeni su i slučajevi ozbiljnih pankreatičnih događaja, od kojih neki sa fatalnim ishodom.

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

Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost je zabilježena kod pacijenata liječenih sunitinibom. Slučajevi insuficijencije jetre, neki sa smrtnim ishodom, zabilježeni su kod <1% pacijenata sa solidnim tumorima koji su liječeni sunitinibom. Potrebno je praćenje funkcionalnih testova jetre (alanin transaminaza [ALT], aspartat transaminaza [AST], nivo bilirubina) prije započinjanja terapije, tokom svakog terapijskog ciklusa i onda kada je klinički indikovano. Ukoliko su prisutni znaci ili simptomi insuficijencije jetre, potrebno je prekinuti terapiju sunitinibom i preduzeti odgovarajuće suportivne mjere (pogledati dio 4.8).

Bubrežna funkcija

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

Faktori rizika povezani sa smanjenom funkcijom/insuficijencijom bubrega, kod pacijenata na terapiji sunitinibom, uključivali su, uz postojeći karcinom bubrežnih ćelija, starost; dijabetes melitus; postojeće bubrežno oštećenje; srčanu insuficijenciju; hipertenziju; sepsu; dehidraciju/hipovolemiju i rabdomiolizu.

Bezbjednost kontinuirane primjene sunitiniba kod pacijenata sa umjerenom ili teškom proteinurijom nije sistematski ispitivana.

Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.

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

Fistula

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

Komplikacije pri zarastanju rana

Tokom terapije sunitinibom prijavljeni su slučajevi poremećaja zarastanja rana.

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

Osteonekroza vilice

Kod pacijenata liječenih sunitinibom prijavljeni su slučajevi osteonekroze vilice. Većina slučajeva zabilježena je kod pacijenata koji su prethodno ili istovremeno primali terapiju bisfosfonatima intravenskim putem, za čiju primjenu je osteonekroza poznat rizik. Iz tog razloga, lijek Fasindor i bisfosfonate (intravenski) treba primjenjivati sa oprezom, bilo da se primjenjuju istovremeno ili jedan za drugim.

Invazivne stomatološke procedure takođe su identifikovane kao faktor rizika. Prije započinjanja terapije lijekom Fasindor treba sprovesti stomatološki pregled i odgovarajuće preventivne stomatološke mjere. Ukoliko je moguće, invazivne stomatološke procedure treba izbjegavati kod pacijenata koji su nedavno primali ili primaju bisfosfonate intravenskim putem (pogledati dio 4.8).

Preosjetljivost/angioedem

Ukoliko zbog preosjetljivosti dođe do pojave angioedema treba prekinuti terapiju sunitinibom i pružiti standardnu medicinsku negu (pogledati dio 4.8).

Konvulzije

U kliničkim studijama sunitiniba, kao i tokom postmarketinškog praćenja, zabilježena je pojava konvulzija. Pacijenti sa konvulzijama i znacima/simptomima koji odgovaraju posteriornom reverzibilnom sindromu leukoencefalopatije (*engl. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS*), kao što su hipertenzija, glavobolja, smanjena budnost, promjenjene mentalne funkcije i gubitak vida, uključujući i kortikalno sljepilo, treba da se kontrolišu lijekovima, uključujući i liječenje hipertenzije. Preporučuje se privremeno obustavljanje terapije sunitinibom; poslije popravljivanja stanja, terapija može ponovo početi na osnovu mišljenja ljekara (pogledati dio 4.8).

Sindrom lize tumora (*engl. tumour lysis syndrome, TLS*)

Slučajevi TLS, ponekad sa fatalnim ishodom, rijetko su opisani u kliničkim ispitivanjima i zabilježeni su tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata koji su liječeni sunitinibom. Faktori rizika za TLS obuhvataju veliko opterećenje tumorom, postojeću hroničnu bubrežnu insuficijenciju, oliguriju, dehidrataciju, hipotenziju i kiseli urin. Ove pacijente treba pažljivo pratiti i liječiti ukoliko je klinički indikovano, a treba razmotriti i profilaktičku hidrataciju.

Infekcije

Zabilježene su ozbiljne infekcije, sa ili bez neutropenije, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom. Zabilježeni su povremeni slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa, uključujući perineum, ponekad sa fatalnim ishodom (pogledati dio 4.8).

Kod pacijenata kod kojih se javi nekrotizirajući fasciitis, treba prekinuti primjenu sunitiniba i primijeniti odgovarajuću terapiju.

Hipoglikemija

Tokom liječenja sunitinibom prijavljeno je sniženje nivoa glukoze u krvi koje je u nekim slučajevima bilo klinički simptomatsko i zahtjevalo hospitalizaciju usljed gubitka svijesti. U slučaju simptomatske hipoglikemije, potrebno je privremeno prekinuti primjenu sunitiniba. Nivo glukoze u krvi kod pacijenata sa dijabetesom potrebno je redovno provjeravati kako bi se procijenilo da li je potrebno podesiti doziranje lijekova protiv dijabetesa da bi se minimizirao rizik od hipoglikemije (pogledati dio 4.8).

Hiperamonemična encefalopatija

Hiperamonemična encefalopatija je primjećena kod sunitiniba (pogledati dio 4.8). Kod pacijenata koji razviju neobjašnjivu letargiju ili promjene u mentalnom statusu, treba izmjeriti nivo amonijaka i započeti odgovarajuću kliničku terapiju.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

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

Lijekovi koji mogu povećati koncentraciju sunitiniba u plazmi

Efekti CYP3A4 inhibitora

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

Primjena sunitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ritonavir, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, sok od grejpfruta) može da dovede do povećanja koncentracije sunitiniba u plazmi.

Prema tome, istovremenu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba izbjegavati, ili treba razmotriti primjenu drugih lijekova bez ili sa minimalnim potencijalom za inhibiciju CYP3A4.

Ako to nije moguće, dozu lijeka Fasindor treba smanjiti na minimalnu dozu od 37,5 mg dnevno za liječenje GIST i MRCC ili na 25 mg dnevno za liječenje pNET, bazirano na pažljivom praćenju podnošljivosti (pogledati dio 4.2).

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

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

Lijekovi koji mogu sniziti koncentraciju sunitiniba u plazmi

Efekti CYP3A4 induktora

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

Primjena sunitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbiton, ili biljni preparati koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*) može dovesti do sniženja koncentracije sunitiniba u plazmi. Stoga, istovremenu primjenu sa CYP3A4 induktorima treba izbjegavati ili treba razmotriti primjenu drugih lijekova bez ili sa minimalnim potencijalom za indukciju CYP3A4.

Ako to nije moguće, dozu lijeka Fasindor trebalo bi povećati u dozama od po 12,5 mg (do 87,5 mg dnevno za liječenje GIST i MRCC ili 62,5 mg dnevno za pNET), bazirano na pažljivom praćenju podnošljivosti (pogledati dio 4.2.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija za muškarce i žene

Reproduktivno sposobne žene treba savjetovati da koriste efektivne mjere kontracepcije i da ne zatrudne tokom terapije sunitinibom.

Trudnoća

Ne postoje studije o primjeni sunitiniba kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost, uključujući izazivanje fetalnih malformacija (pogledati dio 5.3). Sunitinib ne treba primjenjivati tokom trudnoće, kao ni kod žena koje ne koriste odgovarajuće mjere kontracepcije, ukoliko potencijalna korist od primjene lijeka ne prevazilazi potencijalni rizik za fetus. Ako se sunitinib primjeni tokom trudnoće ili ako pacijentkinja zatrudni tokom primjene sunitiniba, treba je upozoriti na potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Sunitinib i/ili njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko ženki pacova. Ne zna se da li se sunitinib ili njegov aktivni metabolit izlučuju u mlijeko dojilja. Pošto se lijekovi obično izlučuju u mlijeko dojilja, kao i zbog potencijala lijeka da izazove ozbiljna neželjena djelovanja kod odojčadi, žene koje su na terapiji sunitinibom treba da prekinu dojenje.

Plodnost

Na osnovu podataka iz prekliničkih ispitivanja, smatra se da primjena sunitiniba može dovesti do oštećenja plodnosti kod muškaraca i žena (pogledati dio 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek Fasindor ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti da mogu da imaju vrtoglavicu tokom liječenja sunitinibom.

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak bezbjednosnog profila

Najozbiljnije neželjene reakcije povezane sa primjenom sunitiniba, od kojih su neke fatalne, su bubrežna insuficijencija, srčana insuficijencija, plućna embolija, gastrointestinalne perforacije i hemoragije (npr. respiratornog trakta, gastrointestinalne hemoragije, hemoragija tumora, urinarnog trakta i mozga). Najčešće neželjene reakcije bilo kog stepena (javile su se kod pacijenata u RCC, GIST i pNET registracionim ispitivanjima) uključuju smanjen apetit, poremećaj čula ukusa, hipertenziju, zamor, gastrointestinalne tegobe (npr. proliv, mučnina, stomatitis, dispepsija i povraćanje), promjenu boje kože i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske. Ovi simptomi se mogu smanjiti sa nastavkom terapije.

Tokom liječenja se može razviti hipotireoidizam. Hematološki poremećaji (npr. neutropenija, trombocitopenija i anemija) se ubrajaju među najčešće neželjene reakcije.

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjena djelovanja koja su zabilježena u skupnim podacima od 7115 pacijenata sa GIST, MRCC i pNET, navedene su u nastavku teksta, prema klasi organskih sistema, učestalosti i stepenu ozbiljnosti (NCI-CTCAE). Takođe su obuhvaćene i neželjena djelovanja koje su zapažene u kliničkim studijama nakon

stavljanja lijeka u promet. U svakoj grupi učestalosti, neželjena djelovanja navedena su prema opadajućoj ozbiljnosti.

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

Tabela 1 - Neželjena djelovanja zabilježene u kliničkim ispitivanjima

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Virusne infekcije ^a Respiratorne infekcije ^{b*} Apsces ^{c*} Gljivične infekcije ^d Infekcije urinarnog trakta Infekcije kože ^e Sepsa ^{f,*}	Nekrotizirajući fasciitis* Bakterijske infekcije ^g		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija Trombocitopenija Anemija Leukopenija	Limfopenija	Pancitopenija	Trombotička mikroangiopatija ^h *	
Poremećaji imunog sistema			Preosjetljivost	Angioedem	
Endokrini poremećaji	Hipotireoidizam		Hipertireoidizam	Tireoiditis	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Smanjen apetit ⁱ	Dehidratacija Hipoglikemija		Sindrom lize tumora*	
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Depresija			
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica Glavobolja Poremećaj čula ukusa ^j	Periferna neuropatija Parestezija Hipoestezija Hiperestezija	Cerebralna hemoragija* Cerebrovaskularni događaj* Prolazni ishemijski napad	Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije*	Hiperamonična encefalopatija
Poremećaji oka		Periorbitalni edem Edem očnih kapaka Povećana lakrimacija			

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Rijetko	Nepoznato
Kardiološki poremećaji		Ishemija miokarda ^{k,*} Smanjena ejekciona frakcija ^l	Kongestivna srčana insuficijencija Infarkt miokarda ^{m,*} Srčana insuficijencija* Kardiomiopatija* Perikardijalna efuzija Produženje QT intervala na EKG-u	Insuficijencija lijeve komore* <i>Torsade de pointes</i>	
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija	Duboka venska tromboza Naleti vrućine Crvenilo	Hemoragija tumora*		Aneurizme i disekcije arterije*
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispnea Epistaksa Kašalj	Plućna embolija* Pleuralna efuzija* Hemoptiza Dispnea u naporu Orofaringealni bol ⁿ Nazalna kongestija Suvoća nazalnog predela	Plućna hemoragija* Respiratorna insuficijencija*		
Gastrointestinalni poremećaji	Stomatitis ^o Abdominalni bol ^p Povraćanje Dijareja Dispepsija Mučnina Konstipacija	Gastro-efezofagealna refluksna bolest Disfagija Gastrointestinalna hemoragija* Ezofagitis* Distenzija u stomaku Nelagodnost u stomaku Hemoragija u rektumu Krvarenje iz desni Ulceracije u ustima Proktalgija Heilitis Hemoroidi Glosodinija Bol u ustima Suvoća usta Flatulencija Nelagodnost u ustima Podrigivanje	Gastrointestinalna perforacija ^{q,*} Pankreatitis Analna fistula Kolitis ^r		

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Rijetko	Nepoznato
Hepatobilijarni poremećaji			Insuficijencija jetre* Holecistitis*,* Poremećaj funkcije jetre	Hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Promjena boje kože ^t Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije Osip ^u Promjena boje kose Suvoća kože	Eksfolijacija kože Kožne reakcije ^v Ekcem Plikovi Eritem Alopecija Akne Pruritus Hiperpigmentacija kože Kožne lezije Hiperkeratoze Dermatitis Oboljenja nokta ^w		Eritema multiforme* Stevens-Johnson sindrom* Gangrenozna piodermija Toksična epidermalna nekroliza*	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u ekstremitetima Artralgija Bol u leđima	Bol u mišićima i kostima Spazam mišića Mijalgija Slabost mišića	Osteonekroza vilice Fistula*	Rabdomioliza* Miopatija	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Bubrežna insuficijencija* Akutna bubrežna insuficijencija* Hromaturija Proteinurija	Krvarenje u urinarnom traktu	Nefrotski sindrom	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene	Inflamacija mukoze Zamor ^x Edem ^y Pireksija	Bol u grudima Bol Bolest slična gripu Jeza	Usporeno zarastanje		

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Rijetko	Nepoznato
Ispitivanja		Smanjenje tjelesne mase Smanjenje broja bijelih krvnih zrnaca Povećanje vrijednosti lipaze Smanjenje broja trombocita Smanjenje hemoglobina Povećanje vrijednosti amilaze ^z Povećanje vrijednosti aspartat aminotransferaze Povećanje vrijednosti alanin aminotransferaze Povećanje vrijednosti kreatinina u krvi Povećanje krvnog pritiska Povećanje mokraćne kiseline u krvi	Povećanje vrijednosti kreatinin fosfokinaze u krvi Povećanje tireostimulirajućeg hormona u krvi		

* Uključujući događaje sa smrtnim ishodom

Kombinovani su sljedeći termini:

^a Nazofaringitis i oralni herpes.

^b Bronhitis, infekcija donjeg respiratornog trakta, pneumonija i infekcija respiratornog trakta.

^c Apsces, apsces ekstremiteta, analni apsces, apsces desni, apsces jetre, apsces pankreasa, perinealni apsces, perirektalni apsces, rektalni apsces, subkutani apsces i apsces zuba.

^d Ezofagealna i oralna kandidijaza.

^e Celulitis i infekcije kože.

^f Sepsa i septički šok.

^g Abdominalni apsces, abdominalna sepsa, divertikulitis i osteomijelitis.

^h Trombotička mikroangiopatija, trombotička trombocitopenijska purpura i hemolitički uremijski sindrom.

ⁱ Anoreksija i oslabljeni apetit.

^j Disgeuzija, ageuzija i poremećaj čula ukusa.

^k Akutni koronarni sindrom, angina pectoris, nestabilna angina, okluzija koronarnih arterija i ishemija miokarda.

^l Smanjena/izmjenjena ejakciona frakcija.

^m Akutni infarkt miokarda, infarkt miokarda i „tihi” infarkt miokarda.

ⁿ Orofaringealni i faringolaringealni bol.

^o Stomatitis i aftozni stomatitis.

^p Abdominalni bol, bol u donjem dijelu abdomena i bol u gornjem dijelu abdomena.

^q Gastrointestinalna perforacija i intestinalna perforacija.

^r Kolitis i ishemijski kolitis

^s Holecistitis i akalkulozni holecistitis.

Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.

^t Žuta prebojenost kože, diskoloracija kože i poremećaj pigmenta.

^u Dermatitis nalik na psorijazu, ekfolijativni osip, osip, eritematozni osip, folikularni osip, generalizovani osip, makularni osip, makulo-papularni osip, papularni osip i osip sa svrabom.

^v Kožne reakcije i poremećaji kože.

^w Oboljenje nokta i diskoloracija.

^x Zamor i astenija.

^y Edem lica, edem i periferni edem.

^z Povećane vrijednosti amilaza.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije i infestacije

Prijavljivani su slučajevi ozbiljnih infekcija (sa ili bez neutropenije), uključujući slučajeve sa fatalnim ishodom. Slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa (uključujući perineum) su takođe zabilježeni, neki sa smrtnim ishodom (pogledati takođe dio 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

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

Hemoragijski događaji su zabilježeni kod 18% pacijenata koji su primali sunitinib u GIST studiji faze 3, u poređenju sa 17% pacijenata koji su dobijali placebo. Kod pacijenata koji su primali sunitinib za liječenje do tada neliječnog (tzv. "naive") MRCC, 39% je imalo krvarenje u poređenju sa 11% pacijenata koji su liječeni interferonom- α (INF- α). Sedamnaest (4,5%) pacijenata koji su bili liječeni sunitinibom prema 5 (1,7%) pacijenata koji su bili na INF- α su imali krvarenja stepena 3 ili većeg. Od pacijenata koji su primali sunitinib za liječenje MRCC refraktornog na citokine, 26% imalo je krvarenja. Hemoragijski događaji, isključujući epistaksu, javili su se kod 21,7% pacijenata koji su primali sunitinib u pNET studiji faze 3, u poređenju sa 9,85% pacijenata koji su primali placebo (pogledati dio 4.4).

U kliničkim studijama, hemoragije tumora javljale su se kod približno 2% pacijenata sa GIST.

Poremećaji imunskog sistema

Prijavljivani su slučajevi reakcija preosjetljivosti, uključujući angioedem (pogledati dio 4.4).

Endokrini poremećaji

Hipotireoidizam je zabilježen kao neželjena reakcija kod 7 pacijenata (4%) koji su primali sunitinib u dvije studije sa MRCC refraktornim na citokine; kod 61 pacijenta (16%) koji su uzimali sunitinib i kod 3 pacijenta (<1%) liječenih INF- α u studiji do tada neliječnog (tzv. "naive") MRCC.

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

Tireoidna funkcija prospektivno je praćena u dvije studije kod pacijenata sa karcinomom dojke; lijek Fasindor nije odobren za liječenje karcinoma dojke. U jednoj studiji hipotireoidizam je zabilježen kod 15 (13,6%) pacijenata na terapiji sunitinibom i 3 (2,9%) pacijenta na standardnoj terapiji. Povećanje nivoa TSH u krvi je zabilježeno kod 1 (0,9%) pacijenta na terapiji sunitinibom i ni kod jednog pacijenta na standardnoj terapiji. Hipertireoidizam nije zabilježen kod pacijenata na terapiji sunitinibom, a zabilježen je kod 1 (1,0%) pacijenta na standardnoj terapiji. U drugoj studiji hipotireoidizam je zabilježen kod ukupno 31 (13%) pacijenta na terapiji

sunitinibom i 2 (0,8%) ispitanika na terapiji kapecitabinom. Povećanje nivoa TSH u krvi je zabilježeno kod 12 (5,0%) pacijenata na terapiji sunitinibom, a ni kod jednog pacijenta na terapiji kapecitabinom. Hipertireoidizam je zabilježen kod 4 (1,7%) pacijenta na terapiji sunitinibom i ni kod jednog pacijenta na terapiji kapecitabinom. Snižanje nivoa TSH u krvi je zabilježeno kod 3 (1,3%) pacijenta na terapiji sunitinibom, a ni kod jednog pacijenta na terapiji kapecitabinom. Povećanje nivoa T4 je zabilježeno kod 2 (0,8%) pacijenta na terapiji sunitinibom i kod 1 (0,4%) pacijenta na terapiji kapecitabinom. Povećanje nivoa T3 je zabilježeno kod 1 (0,8%) pacijenta na terapiji sunitinibom, a ni kod jednog pacijenta na terapiji kapecitabinom. Svi događaji povezani sa tireoideom su bili stepena 1-2 (pogledati dio 4.4).

Poremećaji metabolizma i ishrane

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

Poremećaji nervnog sistema

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

Kardiološki poremećaji

U kliničkim studijama, smanjenje ejectionne frakcije lijeve komore (LVEF) od $\geq 20\%$ i ispod donje granice normalnih vrijednosti, zabilježeno je kod približno 2% pacijenata sa GIST koji su primali sunitinib, kod 4% pacijenata sa MRCC refraktornim na citokine i kod 2% pacijenata sa GIST koji su dobijali placebo. Ta smanjenja LVEF izgleda da nisu bila progresivna i često se stanje popravljalo tokom daljeg liječenja. U studiji kod do tada neliječenog (tzv. "naive") MRCC, 27% pacijenata koji su primali sunitinib i 15% pacijenata koji su liječeni INF- α imalo je vrijednosti LVEF ispod donje granice normalnih vrijednosti tog parametra. Kod dva pacijenta (<1%) koji su primali sunitinib postavljena je dijagnoza kongestivne srčane insuficijencije.

Kod pacijenata sa GIST, 'srčana insuficijencija', 'kongestivna srčana insuficijencija' ili 'insuficijencija lijeve komore', prijavljene su kod 1,2% pacijenata koji su liječeni sunitinibom i kod 1% pacijenata koji su dobijali placebo. U pivotalnoj GIST studiji faze 3 (N=312) fatalni srčani događaji povezani sa terapijom zabilježeni su kod 1% pacijenata u obje terapijske grupe (sunitinib i placebo grupa). U studiji faze 2 kod pacijenata sa MRCC refraktornim na citokine, kod 0,9% pacijenata došlo je do pojave fatalnog infarkta miokarda kao posljedice liječenja. U studiji faze 3 kod do tada neliječenog (tzv. "naive") MRCC, 0,6% pacijenata koji su liječeni INF- α i 0% pacijenata koji su primali sunitinib su imali fatalne srčane događaje. U pNET studiji faze 3 jedan (1%) pacijent koji je primao sunitinib imao je fatalnu insuficijenciju srca povezanu sa terapijom.

Vaskularni poremećaji

Hipertenzija

Hipertenzija je bila vrlo česta neželjena reakcija koja je prijavljena u kliničkim studijama. Doze sunitiniba bile su smanjene ili je uzimanje lijeka bilo privremeno prekinuto kod približno 2,7% pacijenata kod kojih se pojavila hipertenzija. Terapija sunitinibom nije trajno prekinuta ni kod jednog od tih pacijenata. Teška hipertenzija (>200 mmHg za sistolni ili 110 mmHg za dijastolni pritisak) zabilježena je kod 4,7% pacijenata sa solidnim tumorima. Hipertenzija je zabilježena kod približno 33,9% pacijenata koji su uzimali sunitinib za liječenje do tada neliječenog (tzv. "naive") MRCC u poređenju sa 3,6% pacijenata liječenih sa INF- α . Teška hipertenzija zabilježena je kod 12% prethodno neliječenih pacijenata koji su primali sunitinib i kod <1% pacijenata liječenih INF- α . Hipertenzija je prijavljena kod 26,5% pacijenata koji su primali sunitinib u pNET studiji faze 3, u poređenju sa 4,9% pacijenata koji su dobijali placebo. Teška hipertenzija je zabilježena kod 10% pacijenata sa pNET koji su primali sunitinib i kod 3% pacijenata koji su primali placebo.

Venski tromboembolijski događaji

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

Sedam pacijenata (3%) koji su primali sunitinib i ni jedan pacijent koji je dobijao placebo u toku GIST studije faze 3 imalo je venske tromboembolijske događaje; 5 od 7 pacijenata imalo je duboku vensku trombozu stepena 3, a 2 su imala stepena 1 ili 2. Četiri od tih 7 GIST pacijenata prekinulo je liječenje poslije prve opservacije duboke venske tromboze.

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

Tokom liječenja do tada neliječenog (tzv. "naive") MRCC, 6 pacijenata (2%) koji su liječeni INF- α imalo je duboke venske tromboze: 1 pacijent (< 1%) imao je duboku vensku trombozu stepena 3, a 5 pacijenata (1%) imalo je plućnu emboliju, svi stepena 4.

U pNET studiji faze 3, venski tromboembolijski događaji prijavljeni su kod 1 pacijenta (1,2%) u grupi koja je primala sunitinib i kod 5 pacijenata (6,1%) u grupi koja je dobijala placebo. Dva pacijenta u grupi koja je dobijala placebo imala su duboku vensku trombozu, jedan stepena 2, a drugi stepena 3.

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

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

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

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

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

Gastrointestinalni poremećaji

Pankreatitis je opisan povremeno (<1%) kod pacijenata koji su primali sunitinib za GIST ili MRCC.

Pankreatitis povezan sa primjenom lijeka nije zabilježen u pNET studiji faze 3 (pogledati dio 4.4).

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

Hepatobilijarni poremećaji

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Prijavljivani su slučajevi gangrenozne piodermije, koji se obično povlače nakon prekida terapije sunitinibom (pogledati takođe dio 4.4).

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

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

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

Slučajevi osteonekroze vilice prijavljeni su kod pacijenata liječenih sunitinibom, većina njih se javila kod pacijenata koji su imali identifikovane faktore rizika za pojavu osteonekroze vilice, naročito izloženost intravenskim bisfosfonatima i/ili stomatološko oboljenje u anamnezi koje je zahtjevalo invazivne stomatološke procedure (takođe pogledati dio 4.4).

Ispitivanja

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

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

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

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

Pri terapijskim koncentracijama u plazmi, maksimalna srednja promjena QTcF intervala (*Frederica's correction*) u odnosu na početne vrijednosti je bila 9 msec (90% CI: 15,1 msec). Pri koncentracijama otprilike dva puta većim od terapijskih, maksimalna promjena QTcF intervala u odnosu na početne vrijednosti iznosila je 15,4 msec (90% CI: 22,4 msec). Moksifloksacin (400 mg) koji je korišćen kao pozitivna kontrola, pokazao je maksimalnu srednju promenu QTcF intervala od 5,6 msec u odnosu na početne vrijednosti. Nijedan ispitanik nije osjetio veći uticaj na QTc interval od definisanog stepenom 2 (verzija 3.0 vodiča CTCAE) (pogledati dio 4.4).

Dugoročna bezbjednost kod MRCC

Dugoročna bezbjednost primjene sunitiniba kod pacijenata sa MRCC analizirana je na osnovu podataka iz 9 završenih kliničkih studija sprovedenih na 5739 pacijenata refraktornih na terapiju bevacizumabom i citokinima gde je sunitinib primjenjivan kao prva linija terapije, od kojih je 807 (14%) liječeno u periodu ≥ 2

Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.

godine do 6 godina. Kod 807 pacijenata koji su primali dugoročnu terapiju sunitinibom, većina neželjenih reakcija povezanih sa terapijom (egl. *treatment-related adverse events TRAE*) inicijalno se javila tokom prvih 6 mjeseci - godinu dana, a zatim se njihova učestalost održavala ili smanjivala, sa izuzetkom hipotireoidizma koji se postepeno pojačavao tokom vremena, sa novim slučajevima zabilježenim tokom perioda od 6 godina. Produžena primjena sunitiniba nije se mogla povezati sa novim tipovima neželjenih reakcija prouzrokovanih terapijom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil sunitiniba proizašao je iz ispitivanja faze 1 u kojem se ispitivalo povećanje doze, otvorenog ispitivanja faze 2, ispitivanja faze 1/2 sa jednom grupom pacijenata i iz publikacija, kako je opisano u nastavku teksta.

Ispitivanje povećanja doze faze 1 za oralni oblik sunitiniba sprovedeno je kod 35 pacijenata koje je obuhvatalo 30 pedijatrijskih pacijenata (starosti od 3 do 17 godina) i 5 mlađih odraslih pacijenata (starosti od 18 do 21 godine), sa refraktornim solidnim tumorima, od kojih je većina imala primarnu dijagnozu tumora na mozgu. Svi učesnici u ispitivanju imali su neželjene reakcije na lijek; većina njih je bila teška (stepen toksičnosti ≥ 3) i uključivala je kardiološku toksičnost. Najčešće neželjene reakcije na lijek bile su toksični efekat na gastrointestinalni trakt (GI toksičnost), neutropenija, zamor i povišenje vrijednosti ALT. Čini se da je rizik od kardioloških neželjenih reakcija na lijek bio veći kod pedijatrijskih pacijenata koji su prethodno bili izloženi zračenju srca ili antraciklinima u poređenju sa onim pedijatrijskim pacijentima bez prethodne izloženosti. Kod ovih pedijatrijskih pacijenata bez prethodne izloženosti antraciklinima ili srčanom zračenju identifikovana je maksimalna tolerisana doza (engl. *maximum tolerated dose MTD*) (pogledati dio 5.1).

Otvoreno ispitivanje faze 2 sprovedeno je kod 29 pacijenata koje je obuhvatalo 27 pedijatrijskih pacijenata (starosti od 3 do 16 godina) i 2 mlađa odrasla pacijenta (starosti od 18 do 19 godina) sa rekurentnim/progresivnim/refraktornim gliomom visokog stepena (HGG) ili ependimomom. U nijednoj od grupa nisu zabilježene neželjene reakcije 5. stepena. Najčešći ($\geq 10\%$) štetni događaji povezani sa liječenjem bili su smanjenje broja neutrofila (6 [20,7 %] pacijenta) i intrakranijalno krvarenje (3 [10,3 %] pacijenta).

Ispitivanje faze 1/2 sa jednom grupom pacijenata sprovedeno je kod 6 pedijatrijskih pacijenata (starosti od 13 do 16 godina) sa uznapredovalim neoperabilnim GIST. Najčešće neželjene reakcije prvenstveno 1. ili 2. stepena težine bile su dijareja, mučnina, smanjenje broja leukocita, neutropenija i glavobolja i svaka od njih pojavila se kod 3 (50,0 %) pacijenta. Neželjeni događaji 3.-4. stepena povezani sa liječenjem pojavili su se kod 4 od 6 pacijenta (66,7 %) (hipofosfatemija, neutropenija i trombocitopenija 3. stepena prijavljene su svaka kod 1 pacijenta, dok je neutropenija 4. stepena prijavljena kod 1 pacijenta). U ovom ispitivanju nisu prijavljeni ozbiljni neželjeni događaji ili neželjene reakcije 5. stepena. U kliničkom ispitivanju i publikacijama sigurnosni profil je bio u skladu sa poznatim sigurnosnim profilom kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH

Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.

putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nema specifičnog antidota za liječenje predoziranja lijekom Fasindor, a liječenje predoziranja treba da se sastoji od opštih suportivnih mjera. Ako je indikovano, eliminacija neresorbovanog lijeka može se postići indukcijom povraćanja ili lavažom želuca. Prijavljeni su slučajevi predoziranja; neki slučajevi bili su povezani sa neželjenim reakcijama koje su u skladu sa poznatim bezbjednosnim profilom sunitiniba.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze

ATC šifra: L01EX01

Mehanizam djelovanja

Sunitinib inhibira multiple receptore tirozin kinaze (RTKs), koji su uključeni u rast tumora, neoangiogenezu i metastatsku progresiju karcinoma. Sunitinib je identifikovan kao inhibitor receptora za faktor rasta porijeklom od trombocita (PDGFR α i PDGFR β), receptora za vaskularni endotelni faktor rasta (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptora za faktor rasta matičnih ćelija (KIT), Fms-slične tirozinske kinaze-3 (FLT3), receptora za faktor stimulacije kolonija (CSF-1R) i receptora neurotrofnog faktora dobijenog iz glija ćelija (RET). Primarni metabolit ima sličnu potenciju kao i sam sunitinib, što je pokazano biohemijskim i ćelijskim testovima.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Klinička bezbjednost i efikasnost sunitiniba ispitivana je u liječenju pacijenata sa malignim GIST koji su bili rezistentni na imatinib (tj. koji su imali progresiju bolesti tokom ili nakon liječenja imatinibom) ili koji nisu podnosili imatinib (tj. kod kojih je imatinib ispoljio značajnu toksičnost što je isključilo njegovu dalju primjenu), kod pacijenata sa MRCC i kod pacijenata oboljelih od neoperabilnih pNET.

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

Gastrointestinalni tumori strome

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

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

Randomizovana, placebo kontrolisana, dvostruko-slijepa studija faze 3, sprovedena je kod GIST pacijenata koji nisu tolerisali imatinib, ili su imali progresiju bolesti tokom i poslije liječenja imatinibom (medijana maksimalne dnevne doze 800 mg). U ovoj studiji, 312 pacijenata je randomizovano (2:1) da dobijaju sunitinib 50 mg ili placebo, oralno, jedanput dnevno po režimu 4/2 do progresije bolesti ili isključenja iz studije usljed nekog drugog razloga (207 pacijenata bilo je na terapiji sunitinibom, dok je 105 pacijenata dobijalo placebo).

Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.

Primarni parametar praćenja efikasnosti studije bio je TTP, definisan kao vrijeme od randomizacije do prve objektivne potvrde progresije tumora. U vrijeme unaprijed definisane privremene analize medijana TTP kod pacijenata na terapiji sunitinibom iznosila je 28,9 nedelja (95% CI= 21,3;34,1), kako je procijenjeno od strane istraživača, i 27,3 nedelja (95% CI= 16,0;32,1), kako je procijenjeno od strane nezavisne recenzije, i bila je statistički značajno duža nego TTP kod pacijenata koji su dobijali placebo i kod kojih je iznosila 5,1 nedelju (95% CI= 4,4;10,1), procijenjeno od strane istraživača, i 6,4 nedelje (95% CI= 4,4;10,0), procijenjeno od strane nezavisne recenzije. Razlika u ukupnom preživljavanju (engl. *Overall Survival, OS*) bila je statistički povoljna za sunitinib [hazard ratio (HR): 0,491 (95% CI= 0,290;0,831)]; rizik od smrti je bio dvaput veći kod pacijenata koji su dobijali placebo u poređenju sa pacijentima na terapiji sunitinibom.

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

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

Analize primarnih i sekundarnih parametara praćenja ishoda u toku otvorene faze studije su potvrdile rezultate dobijene u vrijeme privremene analize, kao što je prikazano u tabeli 2:

Tabela 2 - Kratak pregled parametara praćenja ishoda koji se odnose na efikasnost kod GIST (ITT populacija)

Dvostruko slijepa terapija ^a		Hazard ratio		Terapija u grupi nakon placeba ^b	
Medijana (95% CI)					
Sunitinib	Placebo	(95% CI)	p-vrijednost		
Primarni					
TTP (nedelje)					
Privremena analiza	27,3 (16,0, 32,1)	6,4 (4,4, 10,0)	0,329 (0,233, 0,466)	< 0,001	-
Finalna analiza	26,6 (16,0, 32,1)	6,4 (4,4, 10,0)	0,339 (0,244, 0,472)	< 0,001	10,4 (4,3, 22,0)
Sekundarni					
PFS (nedelje) ^c					
Privremena analiza	24,1 (11,1, 28,3)	6,0 (4,4, 9,9)	0,333 (0,238, 0,467)	< 0,001	-
Finalna analiza	22,9 (10,9, 28,0)	6,0 (4,4, 9,7)	0,347 (0,253, 0,475)	< 0,001	-
ORR (%) ^d					
Privremena analiza	6,8 (3,7, 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Finalna analiza	6,6 (3,8, 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0, 17,8)
OS (nedelje) ^e					
Privremena analiza	-	-	0,491 (0,290, 0,831)	0,007	-
Finalna analiza	72,7 (61,3, 83,0)	64,9 (45,7, 96,0)	0,876 (1,129)	0,306	-

Skraćenice: CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); ITT= planirana populacija koja je trebalo da prima terapiju (engl. *intent-to-treat*); ORR=stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*);

OS=ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*); PFS=preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*); TTP=vrijeme do progresije tumora (engl. *time-to-tumour progression*).

^a Rezultati dvostruko slijepe terapije su iz ITT populacije i dobijeni su primjenom centralnog radiološkog mjerenja, kako je odgovarajuće.

^b Rezultati efikasnosti za 99 ispitanika koji su prešli sa terapije placebom na terapiju sunitinibom nakon završetka slijepe faze studije. Tačka prelaska na terapiju lijekom Fasindor je uzeta kao polazna tačka i analize efikasnosti su zasnovane na procjeni istraživača.

^c Vrijednosti PFS korišćene u privremenoj analizi su ažurirane u skladu sa ponovo izračunatim originalnim podacima.

^d Rezultati za ORR su prikazani kao procenat ispitanika sa potvrđenim odgovorom sa 95% intervalom pouzdanosti.

^e Medijana nije postignuta zato što podaci još nisu upotrijebljeni.

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

Liječenje neliječenog "naive" metastatskog karcinoma bubrežnih ćelija

Multicentrična, internacionalna, randomizovana studija faze 3 ispitivala je efikasnost i bezbjednost sunitiniba u poređenju sa terapijom IFN- α kod pacijenata sa do tada neliječenim (tzv. "naive") MRCC. Sedam stotina i pedeset pacijenata randomizovano je u odnosu 1:1; oni su liječeni ili sunitinibom u ponovljenim ciklusima od 6 nedelja: ciklus se sastojao od 4 nedelje terapije sa 50 mg lijeka oralno, jedanput dnevno, a zatim je nastupila pauza od 2 nedelje (režim 4/2) ili IFN- α , koji je primjenjivan subkutano u dozi od 3 miliona jedinica tokom prve nedelje, 6 miliona jedinica tokom druge nedelje i 9 miliona jedinica treće nedelje i nadalje, tokom 3 neuzastopna dana svake nedelje.

Medijana trajanja terapije iznosila je 11,1 mjesec (raspon: 0,4; 46,1) za terapiju sunitinibom i 4,1 mjesec (raspon: 0,1; 45,6) za terapiju sa IFN- α . Ozbiljni neželjeni događaji povezani sa terapijom (engl. TRSAEs - *Treatment-related serious adverse events*) prijavljeni su kod 23,7% pacijenata koji su primali sunitinib i kod 6,9% pacijenata koji su primali IFN- α . Međutim, procenat prekida terapije zbog neželjenih događaja iznosio je 20% za sunitinib i 23% za IFN- α . Prekidi doziranja javili su se kod 202 pacijenta (54%) koji su primali sunitinib i kod 141 pacijenta (39%) koji su primali IFN- α . Doze su smanjene kod 194 pacijenta (52%) koji su primali sunitinib i kod 98 pacijenata (27%) koji su primali IFN- α . Pacijenti su dobijali terapiju do progresije bolesti ili do povlačenja iz ispitivanja. Primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS). Planirana privremena analiza u toku ispitivanja pokazala je statistički značajnu prednost sunitiniba u odnosu na IFN- α . U ovoj studiji, medijana PFS za grupu pacijenata liječenih sunitinibom bila je 47,3 nedelje prema 22,0 nedelje kod pacijenata liječenih IFN- α ; hazard ratio bio je 0,415 (95% CI= 0,320-0,539, p <0,001).

Drugi parametri praćenja efikasnosti uključivali su stopu objektivnog odgovora (engl. *Objective Response Rate, ORR*), ukupno preživljavanje (engl. *Overall Survival, OS*) i bezbjednost. Ključna radiološka procjena (engl. *core radiology assessment*) prekinuta je nakon postizanja primarnog parametra praćenja ishoda. Prilikom konačne analize, ORR utvrđen na osnovu procjene istraživača iznosio je 46% (95% CI: 41%; 51%) za grupu koja je primala sunitinib i 12,0% (95% CI: 9%; 16%) za grupu koja je primala IFN- α (p<0,001).

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

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

Tabela 3 - Pregled parametara praćenja ishoda efikasnosti kod neliječenog "naive" mRCC (ITT populacija)

	Sunitinib (N = 375)	IFN- α (N = 375)
Pregled preživljavanja bez progresije bolesti		
Ispitanici kod kojih nije došlo do progresije bolesti ili smrti [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Ispitanici kod kojih je došlo do progresije bolesti ili smrti [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (nedelje)		
Kvartil (95% CI)		
25%	22,7 (18,0, 34,0)	10,0 (7,3, 10,3)
50%	48,3 (46,4, 58,3)	22,1 (17,1, 24,0)
75%	84,3 (72,9, 95,1)	58,1 (45,6, 82,1)
Nestratifikovana analiza		
Hazard ratio (sunitinib nasuprot IFN- α)	0,5268	
95% CI za hazard ratio	(0,4316, 0,6430)	
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
	Sunitinib (N = 375)	IFN- α (N = 375)
Pregled preživljavanja bez progresije bolesti		
Pregled ukupnog preživljavanja		
Ispitanici za koje nije poznato da su umrli [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Ispitanici za koje je zabilježeno da su umrli [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (nedelje)		
Kvartil (95% CI)		
25%	56,6 (48,7, 68,4)	41,7 (32,6, 51,6)
50%	114,6 (100,1, 142,9)	94,9 (77,7, 117,0)
75%	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Nestratifikovana analiza		
Hazard ratio (sunitinib nasuprot IFN- α)	0,8209	
95% CI za hazard ratio	(0,6730, 1,0013)	
p-vrijednost ^a	0,0510	

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

^a Iz dvostranog log-rank testa.

Metastatski karcinom bubrega (MRCC) refraktoran na citokine

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

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

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

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

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

Neuroendokrini tumori pankreasa

Podržavajuća, otvorena, multicentrična studija faze 2 procjenjivala je efikasnost i bezbjednost sunitiniba, primjenjenog kao monoterapija u dozi od 50 mg dnevno prema režimu 4/2 kod pacijenata sa neoperabilnim pNET. U kohorti sa 66 pacijenata sa tumorom ostrvskih ćelija pankreasa, stopa primarnog parametra ishoda iznosila je 17%.

Pivotalna, multicentrična, internacionalna, randomizovana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana studija faze 3 sprovedena je kod pacijenata sa neoperabilnim pNET primjenom sunitiniba u monoterapiji.

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

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

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

Tokom ispitivanja bila je dozvoljena primjena analoga somatostatina.

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

Zabilježena je klinički značajna prednost sunitiniba u poređenju sa placebom u PFS procijenjenog od strane istraživača. Medijana PFS iznosila je 11,4 mjeseca za grupu koja je primala sunitinib u poređenju sa 5,5 mjeseci za grupu koja je primala placebo [hazard ratio: 0,418 (95% CI: 0,263; 0,662), p-vrijednost= 0,0001]; slični rezultati su zabilježeni kada su za utvrđivanje progresije bolesti korišćene izvedene procjene odgovora tumora, zasnovane na primjeni RECIST kriterijuma na mjerenja tumora od strane istraživača, kao što je pokazano u Tabeli 4. Hazard ratio u korist sunitiniba zabilježen je u svim podgrupama procjenjivanih osnovnih karakteristika, uključujući analizu prema broju prethodnih sistemskih terapija.

Ukupno 29 pacijenata u grupi koja je primala sunitinib i 24 pacijenta u grupi koja je dobijala placebo nije primalo prethodnu sistemsku terapiju; među ovim pacijentima hazard ratio za PFS iznosio je 0,365 (95% CI 0,156; 0,857), p= 0,0156. Kod ukupno 57 pacijenata u grupi koja je primala sunitinib (uključujući 28 sa jednom prethodnom sistemskom terapijom i 29 sa dvije ili više prethodnih sistemskih terapija), kao i kod 61 pacijenta u grupi koja je dobijala placebo (uključujući 25 sa jednom prethodnom sistemskom terapijom i 36 sa dvije ili više prethodnih sistemskih terapija), hazard ratio za PFS iznosio je 0,456 (95% CI: 0,264; 0,787), p= 0,0036.

Analiza osjetljivosti PFS sprovedena je tamo gde je progresija zasnovana na mjerenjima tumora koja je zabilježio istraživač i gde su svi ispitanici pregledani iz razloga koji nemaju veze sa prekidom ispitivanja tretirani kao PFS događaji. Ova analiza pružila je konzervativnu procjenu terapijskog efekta sunitiniba i

podržala je primarnu analizu, pokazujući hazard ratio od 0,507 (95% CI: 0,350; 0,733), $p = 0,000193$. Pivotalna pNET studija prijevremeno je prekinuta po preporuci nezavisne Komisije za praćenje lijeka, a primarni parametar praćenja ishoda je zasnovan na procjeni istraživača i oba su mogla da utiču na procjenu terapijskog efekta.

Da bi se isključila pristrasnost u procjeni PFS od strane istraživača, sproveden je slijep, nezavisan, centralni pregled snimaka. Taj pregled je podržao procjene istraživača, kao što je prikazano u Tabeli 4.

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

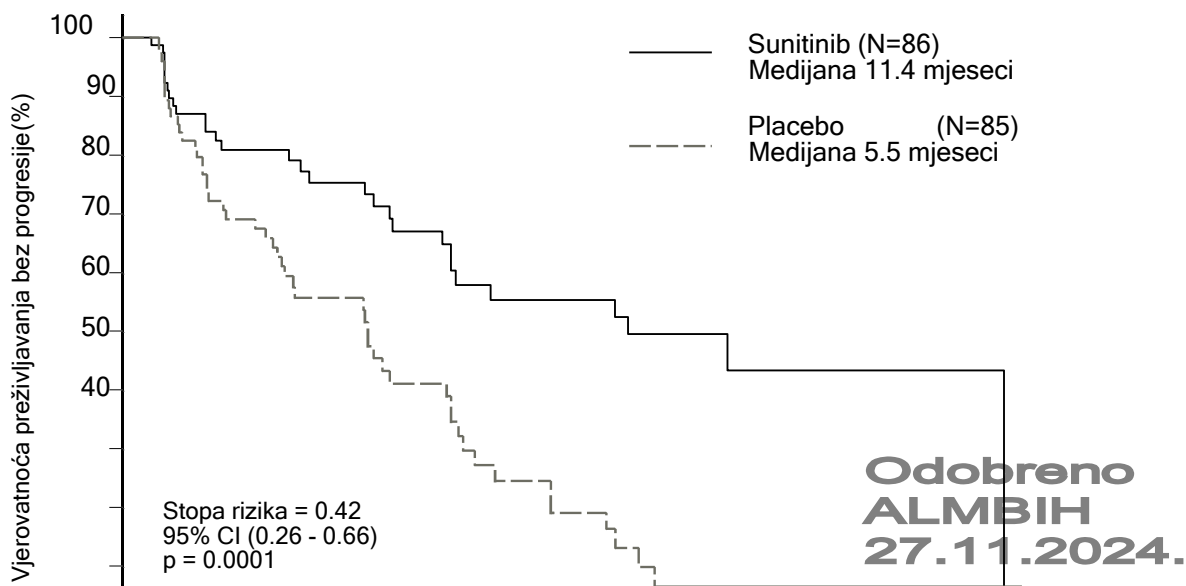
Parametar efikasnosti	Sunitinib (N = 86)	Placebo (N = 85)	Hazard Ratio (95% CI)	p-vrijednost
Preživljavanje bez progresije [medijana, mjeseci (95% CI)] prema procjeni istraživača	11,4 (7,4, 19,8)	5,5 (3,6, 7,4)	0,418 (0,263, 0,662)	0,0001 ^a
Preživljavanje bez progresije [medijana, mjeseci (95% CI)] na osnovu izvedene procjene odgovora tumora zasnovane na primjeni RECIST na mjerenja tumora od strane istraživača	12,6 (7,4, 16,9)	5,4 (3,5, 6,0)	0,401 (0,252, 0,640)	0,000066 ^a
Preživljavanje bez progresije [medijana, mjeseci (95% CI)] na osnovu slijepog, nezavisnog, centralnog pregleda procjene tumora	12,6 (11,1, 20,6)	5,8 (3,8, 7,2)	0,315 (0,181, 0,546)	0,000015 ^a
Ukupno preživljavanje [nakon 5 godina praćenja] [medijana, mjeseci (95% CI)]	38,6 (25,6, 56,4)	29,1 (16,4, 36,8)	0,730 (0,504, 1,057)	0,0940 ^a
Stopa objektivnog odgovora [% (95% CI)]	9,3 (3,2, 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

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

^a dvostrani nestratifikovani log-rank test

^b Fišerov tačan test

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





Broj pacijenata sa rizikom

Sunitinib	86	52	34	20	15	4	2
Placebo	85	42	20	9	2	2	2

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

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

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

Rezultati Upitnika o kvalitetu života Evropske organizacije za istraživanje i liječenje karcinoma (engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire EORTC QLQ-C30*) pokazali su da sveukupni globalni kvalitet života u vezi sa zdravljem i 5 funkcionalnih domena (fizički, funkcionalni, kognitivni, emotivni i socijalni) održani kod pacijenata koji su primali terapiju sunitinibom u poređenju sa placebo, uz ograničene neželjene simptomatske efekte.

Multinacionalna, multicentrična, otvorena studija faze 4 sa jednom grupom, koja je procjenjivala efikasnost i bezbjednost sunitiniba, sprovedena je kod pacijenata sa progresivnim, uznapredovalim/metastatskim, dobro diferenciranim, neoperabilnim pNET.

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

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

Pedijatrijska populacija

Iskustvo sa primjenom sunitiniba kod pedijatrijskih pacijenata je ograničeno (pogledati dio 4.2).

Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.

Ispitivanje povećanja doze faze 1 za oralni oblik sunitiniba sprovedeno je na 35 pacijenata, 30 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 3 do 17 godina) i 5 mladih odraslih pacijenata (uzrasta od 18 do 21 godine) sa refraktornim solidnim tumorima, od kojih je većina imala tumor na mozgu kao primarnu dijagnozu. Kardiološka toksičnost koja ograničava dozu je uočena u prvoj polovini ispitivanja koje je iz tog razloga izmjenjeno kako bi se isključili pacijenti koji su prethodno bili izloženi potencijalno kardiotoksičnim terapijama (uključujući antracikline) ili zračenju srca. U drugom dijelu ispitivanja koje je uključivalo pacijente sa prethodnom antikancerskom terapijom, ali bez rizika za pojavu kardiološke toksičnosti, sunitinib je uglavnom bio podnošljiv i klinički se mogao primjenjivati u dozi od 15 mg/m²/dan po režimu 4/2. Ni jedan od ispitanika nije postigao potpuni odgovor ili djelimični odgovor. Stabilna bolest je uočena kod 6 pacijenata (17%). Jedan pacijent sa GIST je uključen u ispitivanje sa dozom 15 mg/m² bez dokaza o koristi. Uočene neželjene reakcije sveukupno su bile slične onima koje su zabilježene kod odraslih (pogledati dio 4.8).

Otvorena studija faze 2 sprovedena je na 29 pacijenata koje su činili 27 pedijatrijskih pacijenata (starosti od 3 do 16 godina) i 2 mlada odrasla pacijenta (uzrasta od 18 do 19 godina) sa HGG ili ependimomom. Studija je zatvorena u vrijeme planirane privremene analize zbog nemogućnosti kontrole bolesti. Medijana PFS bila je 2,3 mjeseca u grupi sa HGG i 2,7 mjeseca u grupi sa ependimomom. Medijana ukupnog OS bila je 5,1 mjeseca u grupi sa HGG i 12,3 mjeseca u grupi sa ependimomom. Najčešći (≥10%) prijavljeni neželjeni događaji povezani sa liječenjem kod pacijenata u obe grupe zajedno su smanjeni broj neutrofila (6 pacijenata [20,7%]) i intrakranijalna hemoragija (3 pacijenta [10,3%]) (pogledati dio 4.8).

Dokazi iz faze 1/2 studije oralno primenjenog sunitiniba sprovedene na 6 pedijatrijskih pacijenata sa GIST starosti od 13 do 16 godina koji su primali sunitinib na listi 4/2, u dozama u rasponu od 15 mg/m² dnevno do 30 mg/m² dnevno i dostupni objavljeni podaci (20 pedijatrijskih ili mladih odraslih pacijenata sa GIST) ukazuju da je liječenje sunitinibom rezultiralo stabilizacijom bolesti kod 18 od 26 (69,2%) pacijenata, bilo nakon neuspjeha liječenja imatinibom ili netolerancije (16 pacijenata sa stabilnom bolešću od 21) ili de novo/poslije operacije (2 pacijenta sa stabilnom bolešću od 5). U studiji Faze 1/2, stabilna bolest i napredovanje bolesti zabilježene su kod 3 od 6 pacijenata (1 pacijent je dobio neo-adjutant, a 1 pacijent adjutant-imatinib). U istoj studiji, 4 od 6 pacijenata (66,7%) iskusili su neželjene događaje povezane sa terapijom stepena 3-4 (hipofosfatemija 3. stepena, neutropenija i trombocitopenija kod po 1 pacijenta i neutropenija 4. stepena kod 1 pacijenta). Pored toga, publikacije su prijavile sljedeće neželjene reakcije na lijek 3. stepena koje je iskusilo 5 pacijenata: umor (2), gastrointestinalne neželjene reakcije na lijek (uključujući dijareju) (2), hematološke neželjene reakcije na lijek (uključujući anemiju) (2), holecistitis (1), hipertireoza (1) i mukozitis (1).

Populaciona PK i PK/PD analiza je sprovedena sa ciljem da se ekstrapolira PK i ključni parametri praćenja ishoda za bezbjednost i efikasnost sunitiniba kod pedijatrijskih pacijenata sa GIST (uzrasta 6-17 godina). Ova analiza je zasnovana na podacima koji su prikupljeni od odraslih osoba sa GIST ili solidnim tumorima i pedijatrijskih pacijenata sa solidnim tumorima. Na osnovu modeling analize, mladi uzrast i manja tjelesna veličina nisu uticali negativno na bezbjednost i efikasnost izloženosti sunitinibu u plazmi. Na odnos koristi/rizika za sunitinib nije negativno uticao mladi uzrast ili manja tjelesna veličina i uglavnom je zavisio od izloženosti lijeka u plazmi.

Evropska agencija za lijekove odložila je obavezu predaje rezultata ispitivanja sunitiniba kod svih podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji karcinoma bubrega i bubrežne karlice (izuzev nefroblastoma, nefroblastomatoze, "clear cell" sarkoma, mezoblastičnog nefroma, renalnog medularnog karcinoma i rabdoidnog tumora bubrega) (pogledati dio 4.2).

Evropska agencija za lijekove odložila je obavezu predaje rezultata ispitivanja sunitiniba kod svih podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji gastroenteropankreasnih neuroendokrinih tumora (izuzev neuroblastoma, neuroganglioblastoma, feohromocitoma) (pogledati dio 4.2).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.

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

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

Resorpcija

Poslije oralne primjene sunitiniba, vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije (C_{max}) generalno iznosi 6 do 12 sati (t_{max}) poslije primjene doze.

Hrana nema uticaja na biološku raspoloživost sunitiniba.

Distribucija

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

Metaboličke interakcije

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

Biotransformacija

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

Istovremenu primjenu sunitiniba sa snažnim induktorima ili inhibitorima CYP3A4 treba izbjegavati zato što koncentracija sunitiniba u plazmi može biti izmjenjena (pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

Eliminacija

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

Istovremena primjena sa lijekovima koji su inhibitori BCRP

In vitro, sunitinib je supstrat BCRP efluksnog transportera. U studiji A6181038 istovremena primjena gefitiniba, inhibitora BCRP, nije dovela do klinički značajnog efekta na C_{max} i PIK sunitiniba ili ukupnog lijeka (sunitinib + metabolit) (pogledati dio 4.5). Ova otvorena, multicentrična studija faze 1/2 je ispitivala bezbjednost/podnošljivost, maksimalnu podnošljivu dozu i antitumorsku aktivnost sunitiniba u kombinaciji sa gefitinibom kod ispitanika sa MRCC. Farmakokinetika gefitiniba (250 mg dnevno) i sunitiniba (37,5 mg

[Kohort 1, n=4] ili 50 mg [Kohort 2, n=7] dnevno tokom 4 nedelje, praćeno dvonedeljnim prekidom terapije) kada se istovremeno primjenjuju procjenjivana je kao sekundarni cilj terapije. Promjene farmakokinetičkih parametara sunitiniba nisu bile klinički značajne i nisu ukazivale na lijek-lijek interakcije. Međutim, kako je broj ispitanika bio relativno mali (npr. N=4+7), a umjereno velika varijabilnost farmakokinetičkih parametara među pacijentima, potreban je oprez kada se interpretiraju farmakokinetičke lijek-lijek interakcije iz ove studije.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

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

U ispitivanja pacijenata sa kancerom nisu bili uključeni pacijenti kod kojih su vrijednosti ALT ili AST bile >2,5 puta od gornjih granica normalnih vrijednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN), ili >5,0 puta ULN zbog metastaza u jetri.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Tjelesna masa, status performansi

Populaciona farmakokinetička analiza demografskih podataka ukazuje da nije potrebno prilagođavanje početne doze na osnovu tjelesne mase ili ECOG statusa performansi (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG).

Pol

Dostupni podaci pokazuju da žene mogu imati otprilike 30% niži klirens (CL/F) sunitiniba nego muškarci: ova razlika ne zahtjeva prilagođavanje početne doze.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo o upotrebi sunitiniba kod pedijatrijske populacije je ograničeno (pogledati dio 4.2). Završene su populaciona farmakokinetička analiza za objedinjene podatke kod odraslih pacijenata sa GIST i solidnim tumorima i pedijatrijske pacijente sa solidnim tumorima. Izvršena je postepena modeling analiza varijabli kako bi se procijenio značaj uzrasta i veličine tijela (ukupna tjelesna masa ili površina tijela) kao i ostalih varijabli za važne farmakokinetičke parametre sunitiniba i njegovih aktivnih metabolita. Od ispitivanih varijabli povezanih sa uzrastom i veličinom tijela, uzrast je bio značajnija varijabla za prividni klirens sunitiniba (što je mlađi uzrast pedijatrijskih pacijenata, niži je prividni klirens). Slično, površina tijela je bila značajna varijabla za prividni klirens aktivnog metabolita (što je manja površina tijela, niži je prividni klirens).

Pored toga, na osnovu integrisane farmakokinetičke analize objedinjenih podataka iz 3 pedijatrijske studije (2 pedijatrijske studije solidnog tumora i 1 pedijatrijska GIST studija; uzrasti: 6 godina do 11 godina i 12 godina do 17 godina), osnovna tjelesna površina (BSA) je bila značajna kovarijanta prema klirensu sunitiniba i njegovog aktivnog metabolita. Na osnovu ove analize, doza od približno 20 mg/m² dnevno kod pedijatrijskih pacijenata, sa vrijednostima BSA između 1,10 i 1,87 m², očekuje se da može da omogući izloženost sunitinibu u plazmi i njegovom aktivnom metabolitu uporedivu (između 75 i 125% PIK-a) sa onom kod odraslih sa GIST koji su uzimali sunitinib od 50 mg dnevno sa rasporedom 4/2 (PIK 1233 ng.hr/ml). U

Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.

pedijatrijskim studijama, početna doza sunitiniba bila je 15 mg/m² (na osnovu MTD identifikovane u fazi 1 povećanja doze, pogledati dio 5.1), koja se kod pedijatrijskih pacijenata sa GIST povećala na 22,5 mg/m², a zatim na 30 mg/m² (ne smije preći ukupnu dozu od 50 mg/dan) na osnovu individualne bezbjednosti/podnošljivosti kod pacijenta. Dalje, prema objavljenim literaturnim podacima kod pedijatrijskih pacijenata sa GIST, izračunata početna doza je bila u rasponu od 16,6 mg/m² do 36 mg/m², povećana na doze do 40,4 mg/m² (ne prelazeći ukupnu dozu od 50 mg/dan).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Genotoksičnost

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

Kancerogenost

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

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

U dvogodišnjoj studiji kancerogenosti sprovedenoj na pacovima (0; 0,33; 1 ili 3 mg/kg/dnevno), primjena sunitiniba u ciklusima od 28 dana nakon čega je slijedio sedmodnevni period bez primjene lijeka dovela je do povećanja incidence feohromocitoma i hiperplazije srži nadbubrega kod mužjaka pacova koji su primali 3 mg/kg/dan nakon > 1 godine primjene ($\geq 7,8$ puta PIK kod pacijenata koji su primali preporučenu dnevnu dozu). Karcinom Brunerovih žlijezda duodenuma javljao se pri dozama ≥ 1 mg/kg/dan kod ženki i dozama 3 mg/kg/dnevno kod mužjaka, dok je hiperplazija mukoznih ćelija bila uočljiva u žlijezdama želuca pri dozama od 3 mg/kg/dnevno kod mužjaka. Ove promjene javljale su se pri vrijednosti PIK koji je bio $\geq 0,9$; 7,8 i 7,8 puta veći od onog kod pacijenata koji su primali preporučenu dnevnu dozu, redom. Nije jasna relevantnost nalaza o neoplastičnim promjenama kod rasH2 transgenih miševa i pacova u studijama kancerogenosti za humanu populaciju.

Reproduktivna toksičnost i toksičnost na proces razvoja

Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Fasindor 12,5 mg kapsula, tvrda

Pomoćne supstance u kapsuli:

povidon K30 LP;

celuloza, mikrokristalna (102);

kroskarmeloza-natrijum;

magnezijum-stearat.

Sastav kapsule:

želatin;

titan-dioksid;

gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);

gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

Fasindor 25 mg kapsula, tvrda

Pomoćne supstance u kapsuli:

povidon K30 LP;

celuloza, mikrokristalna (102);

kroskarmeloza-natrijum;

magnezijum-stearat.

Sastav kapsule:

**Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.**

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

Fasindor 50 mg kapsula, tvrda

Pomoćne supstance u kapsuli:

povidon K30 LP;
celuloza, mikrokristalna (102);
kroskarmeloza-natrijum;
magnezijum-stearat.

Sastav kapsule:

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

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

Dvije (2) godine.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je oPA/Al/PE/Al peel off blister. Svaki blister sadrži 7 kapsula, tvrdih.
Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 28 kapsula, tvrdih (4 blistera po 7 kapsula), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

6.6. Upustva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

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

6.7. Režim izdavanja

ZU/Rp - Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

7. Proizvođač

ALKALOID AD Skopje,
Bul. Aleksandar Makedonski br.12,
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.

Proizvođač gotovog lijeka

ALKALOID AD Skopje,
Bul. Aleksandar Makedonski br.12,
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

ALKALOID d.o.o. Sarajevo,
Isevića sokak 6, Sarajevo,
Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Fasindor, 28 x 12,5 mg, kapsula, tvrda: 04-07.3-1-9989/21 od 08.12.2022.

Fasindor, 28 x 25 mg, kapsula, tvrda: 04-07.3-1-9990/21 od 08.12.2022.

Fasindor, 28 x 50 mg, kapsula, tvrda: 04-07.3-1-9991/21 od 08.12.2022

9. DATUM REVIZIJE REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

27.11. 2024.

**Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.**