

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nibufar 12,5 mg tvrde kapsule
Nibufar 25 mg tvrde kapsule
Nibufar 50 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tvrde kapsule od 12,5 mg

Jedna kapsula sadrži 12,5 mg sunitiniba.

Tvrde kapsule od 25 mg

Jedna kapsula sadrži 25 mg sunitiniba

Tvrde kapsule od 50 mg

Jedna kapsula sadrži 50 mg sunitiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Nibufar 12,5 mg tvrde kapsule

Tvrde želatinske kapsule veličine '4' s narančastom kapičom i narančastim tijelom. Na tijelu je bijelom tintom otisnuta oznaka 'SB 12,5' i bijela linija. Sadrže žute do narančaste granule. Dužina kapsule iznosi cca. 14,3 mm.

Nibufar 25 mg tvrde kapsule

Tvrde želatinske kapsule veličine '3' s kapičom boje karamela i narančastim tijelom. Na tijelu je bijelom tintom otisnuta oznaka 'SB 25' i bijela linija. Sadrže žute do narančaste granule. Dužina kapsule iznosi cca. 15,9 mm.

Nibufar 50 mg tvrde kapsule

Tvrde želatinske kapsule veličine '1' s kapičom i tijelom boje karamela. Na tijelu je bijelom tintom otisnuta oznaka 'SB 50' i bijela linija. Sadrže žute do narančaste granule. Dužina kapsule iznosi cca. 19,4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gastrointestinalni stromalni tumor (GIST)

Nibufar je indiciran za liječenje neoperabilnog i/ili metastatskog malignog gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST) u odraslih bolesnika nakon neuspješnog liječenja imatinibom zbog rezistencije ili nepodnošenja.

Metastatski karcinom bubrežnih stanica (engl. metastatic renal cell carcinoma, MRCC)

Nibufar je indiciran za liječenje uznapredovalog/metastatskog karcinoma bubrežnih stanica (MRCC-a) u odraslih bolesnika.

Neuroendokrini tumori gušterače (engl. *pancreatic neuroendocrine tumours*, pNET)

Nibufar je indiciran za liječenje neoperabilnih ili metastatskih, dobro diferenciranih neuroendokrinih tumora gušterače (pNET) u odraslih bolesnika u kojih je došlo do progresije bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Nibufar mora započeti liječnik s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

Doziranje

Za liječenje GIST-a i MRCC-a preporučena doza lijeka Nibufar je 50 mg, a uzima se peroralno jedanput na dan tijekom 4 uzastopna tjedna, nakon čega slijedi dvotjedni period odmora (shema 4/2), tako da ukupan ciklus traje 6 tjedana.

Za liječenje pNET-a preporučena doza lijeka Nibufar je 37,5 mg, a uzima se peroralno jedanput na dan bez predviđenog razdoblja odmora.

Prilagodbe doze

Sigurnost i podnošljivost

U liječenju GIST-a i MRCC-a doza se može prilagođavati u koracima od 12,5 mg, ovisno o sigurnosti i podnošljivosti u pojedinog bolesnika. Dnevna doza ne smije premašiti 75 mg niti se smije smanjiti na manje od 25 mg.

U liječenju pNET-a doza se može prilagođavati u koracima od 12,5 mg, ovisno o sigurnosti i podnošljivosti u pojedinog bolesnika. Najviša primijenjena doza u ispitivanju pNET-a faze III iznosila je 50 mg na dan.

Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, možda će biti potrebni privremeni prekidi doziranja.

Inhibitori/induktori CYP3A4

Treba izbjegavati istodobnu primjenu sunitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4, kakav je rifampicin (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ako to nije moguće, možda će biti potrebno povećavati dozu sunitiniba u koracima od 12,5 mg (do 87,5 mg na dan za GIST i MRCC odnosno 62,5 mg na dan za pNET), uz pažljivo praćenje podnošljivosti.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu sunitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4, kakav je ketokonazol (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ako to nije moguće, možda će biti potrebno smanjiti dozu sunitiniba do najmanje 37,5 mg na dan za GIST i MRCC odnosno 25 mg na dan za pNET), uz pažljivo praćenje podnošljivosti.

Treba razmotriti odabir drugog lijeka za istodobnu primjenu, a koji nema ili ima neznatan potencijal za indukciju ili inhibiciju CYP3A4.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Nibufar u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene.

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

Starije osobe

Otpriblike trećina bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali sunitinib imala je 65 ili više godina. Nisu opažene značajne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između mlađih i starijih bolesnika.

Oštećenje jetre

Ne preporučuje se prilagođavati početnu dozu kada se sunitinib primjenjuje u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A i B). Sunitinib nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) te se stoga njegova primjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre ne može preporučiti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu kada se sunitinib primjenjuje u bolesnika s oštećenjem bubrega (blagim do teškim) ili u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti na hemodijalizi. Kasnije prilagodbe doze trebaju se zasnivati na individualnoj sigurnosti i podnošljivosti (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Nibufar je namijenjen za peroralnu primjenu. Može se uzimati s hranom ili bez nje.

Ako bolesnik propusti dozu lijeka, ne smije mu se dati dodatna doza. Bolesnik treba uzeti uobičajenu propisanu dozu sljedećeg dana.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Treba izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim induktorima CYP3A4 jer oni mogu smanjiti koncentraciju sunitiniba u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A4 jer oni mogu povećati koncentraciju sunitiniba u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Poremećaji kože i mekih tkiva

Bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja sunitinibom može doći do depigmentacije kose ili kože. Drugi mogući dermatološki učinci obuhvaćaju suhoću, zadebljanje ili pucanje kože, mjehuriće ili osip na dlanovima i tabanima.

Navedene reakcije nisu bile kumulativne naravi, već su obično bile reverzibilne i u pravilu nisu uzrokovale prekid liječenja. Prijavljeni su slučajevi gangrenozne piodermije, općenito reverzibilne nakon prekida uzimanja sunitiniba. Prijavljene su teške kožne reakcije, uključujući slučajeve multiformnog eritema (EM), slučajeve koji upućuju na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), od kojih su neki imali smrtni ishod. Ako su znakovi ili simptomi SJS, TEN ili EM prisutni (npr. progresivni kožni osip često s mjehurima ili oštećenjima sluznice) liječenje sunitinibom treba prekinuti. Ako je dijagnoza SJS ili TEN potvrđena, liječenje se ne smije ponovno započeti. U nekim slučajevima za koje postoji sumnja na EM bolesnici su podnijeli ponovno uvođenje terapije sunitinibom u nižim dozama nakon povlačenja reakcije; neki od tih bolesnika su također primali istodobno liječenje kortikosteroidima ili antihistaminicima (vidjeti dio 4.8).

Krvarenje i tumorsko krvarenje

Hemoragični događaji prijavljeni tijekom kliničkih ispitivanja sunitiniba i za vrijeme praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, od kojih su neki imali smrtni ishod, obuhvaćali su krvarenja u probavnom sustavu, dišnom sustavu, mokraćnom sustavu i mozgu (vidjeti dio 4.8).

Rutinska procjena događaja krvarenja treba obuhvatiti kompletnu krvnu sliku i fizikalni pregled.

Epistaksa je bila najčešći tip krvarenja uzrokovan lijekom, a prijavljena je u približno polovici bolesnika sa solidnim tumorima u kojih je došlo do krvarenja. Neki su slučajevi epistakse bili teški, ali su vrlo rijetko imali smrtni ishod.

Prijavljeni su slučajevi krvarenja tumora, ponekad udruženi s nekrozom tumorskog tkiva; neka od tih krvarenja završila su smrću.

Tumorsko krvarenje može nastupiti iznenada, a u slučaju tumora pluća može se ispoljiti kao teška i po život opasna hemoptiza ili plućno krvarenje. U kliničkim su ispitivanjima opaženi, a nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni slučajevi plućnog krvarenja u bolesnika koji su primali sunitinib za liječenje MRCC-a, GIST-a i karcinoma pluća. Nibufar nije odobren za primjenu u bolesnika s rakom pluća.

Bolesnike koji se istodobno liječe antikoagulansima (npr. varfarinom ili acenokumarolom) može se povremeno kontrolirati provjeravanjem kompletne krvne slike (trombocita), faktora koagulacije (PV/INR) i fizikalnim pregledom.

Poremećaji probavnog sustava

Proljev, mučnina/povraćanje, bol u abdomenu, dispepsija i stomatitis/bol u ustima bile su najčešće prijavljene gastrointestinalne nuspojave; također su prijavljeni slučajevi upale jednjaka (vidjeti dio 4.8).

Ako gastrointestinalne nuspojave zahtijevaju liječenje, potporna skrb može obuhvatiti primjenu lijekova s antiemetičkim, antidijaroičkim ili antacidnim učinkom.

U bolesnika s intraabdominalnim malignim tumorima liječenih sunitinibom prijavljene su ozbiljne gastrointestinalne komplikacije, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući i gastrointestinalne perforacije.

Hipertenzija

Prijavljena je hipertenzija povezana sa sunitinibom, uključujući tešku hipertenziju (> 200 mmHg sistolički ili 110 mmHg dijastolički krvni tlak). U bolesnika treba napraviti probir na hipertenziju, koju treba primjereno kontrolirati. Preporučuje se privremeno prekinuti liječenje u bolesnika s teškom hipertenzijom koja nije regulirana lijekovima. Liječenje se može nastaviti tek nakon što se hipertenzija stavi pod kontrolu (vidjeti dio 4.8).

Hematološki poremećaji

Smanjenje apsolutnog broja neutrofila i smanjenje broja trombocita prijavljeni su vezano uz sunitinib (vidjeti dio 4.8). Navedeni događaji nisu bili kumulativne naravi, već su obično bili reverzibilni i u pravilu nisu uzrokovali prekid liječenja. Niti jedan od ovih događaja u ispitivanjima faze III nije bio smrtonosan, no tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki smrtonosni hematološki događaji, uključujući krvarenje povezano s trombocitopenijom i neutropenijske infekcije.

Opazeno je da se anemija javlja i u ranoj i u kasnoj fazi liječenja sunitinibom.

U bolesnika koji se liječe sunitinibom treba provjeriti kompletnu krvnu sliku na početku svakog ciklusa liječenja (vidjeti dio 4.8).

Srčani poremećaji

U bolesnika liječenih sunitinibom prijavljeni su kardiovaskularni događaji, uključujući zatajenje srca, kardiomiopatiju, smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke ispod donje granice normalnih vrijednosti, miokarditis, ishemiju miokarda i infarkt miokarda, od kojih su neki imali smrtni ishod. Ovi podaci upućuju na to da sunitinib povećava rizik od kardiomiopatije. U bolesnika nisu utvrđeni posebni dodatni faktori rizika za kardiomiopatiju uzrokovanu sunitinibom osim učinaka koji su svojstveni

samom lijeku. Primjenjujte sunitinib uz oprez u bolesnika s rizikom od tih događaja, ili bolesnika koji imaju te događaje u anamnezi (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici koji su u 12 mjeseci prije primjene sunitiniba imali neki srčani događaj, primjerice infarkt miokarda (uključujući tešku/nestabilnu anginu), koronarnu/periferu arterijsku prenosnicu, simptomatsko kongestivno zatajenje srca, cerebrovaskularni incident ili tranzitornu ishemijsku ataku, odnosno plućnu emboliju, nisu bili uključeni ni u jedno kliničko ispitivanje sunitiniba. Nije poznato jesu li bolesnici s ovim popratnim bolestima izloženi većem riziku za razvoj poremećaja funkcije lijeve klijetke povezanih sa sunitinibom.

Preporučuje se da liječnici odvagnu taj rizik u odnosu na moguću korist liječenja sunitinibom. Bolesnike treba pažljivo nadzirati dok primaju sunitinib kako bi se uočili klinički znakovi i simptomi kongestivnog zatajenja srca, osobito u bolesnika s kardijalnim faktorima rizika i/ili bolešću koronarnih arterija u anamnezi. Treba razmotriti i provjeru istisne frakcije lijeve klijetke na početku liječenja i povremeno tijekom liječenja sunitinibom. U bolesnika koji nemaju kardijalne faktore rizika treba razmotriti provjeru istisne frakcije na početku liječenja.

U slučaju kliničke manifestacije kongestivnog zatajenja srca preporučuje se prekinuti primjenu sunitiniba. Primjenu sunitiniba treba privremeno prekinuti i/ili smanjiti dozu u bolesnika u kojih nema kliničkih dokaza kongestivnog zatajenja srca, ali im je istisna frakcija < 50% i > 20% manja od početne vrijednosti.

Produljenje QT-intervalu

Produljenje QT-intervalu i *torsade de pointes* opaženi su u bolesnika izloženih sunitinibu. Produljenje QT-intervalu može povećati rizik od ventrikularnih aritmija, uključujući *torsade de pointes*.

Sunitinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji su već imali produljenje QT-intervalu, bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili lijekove koji mogu produljiti QT interval te bolesnika s relevantnim postojećim srčanim bolestima, bradikardijom ili poremećajima ravnoteže elektrolita. Istodobnu primjenu sunitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba ograničiti zbog mogućeg povećanja koncentracija sunitiniba u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 4.8).

Venski tromboembolijski događaji

Venski tromboembolijski događaji povezani s liječenjem prijavljeni su u bolesnika koji su primali sunitinib, uključujući duboku vensku trombozu i plućnu emboliju (vidjeti dio 4.8). U praćenju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi plućne embolije sa smrtnim ishodom.

Arterijski tromboembolijski događaji

U bolesnika liječenih sunitinibom prijavljeni su slučajevi arterijskih tromboembolijskih događaja. Najčešći događaji obuhvaćaju cerebrovaskularni incident, tranzitornu ishemijsku ataku i moždani udar. Uz postojeću zloćudnu bolest i dob od ≥ 65 godina, faktori rizika povezani s arterijskim tromboembolijskim događajima uključivali su hipertenziju, šećernu bolest i prethodnu tromboembolijsku bolest.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene lijeka Nibufar potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s faktorima rizika poput hipertenzije ili aneurizme u anamnezi.

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Ako dođe do pojave hemolitičke anemije, trombocitopenije, umora, fluktuirajućih neuroloških manifestacija, oštećenja bubrega i vrućice, potrebno je uzeti u obzir dijagnozu TMA, uključujući trombotičku trombocitopeničnu purpuru (TTP) i hemolitički uremički sindrom (HUS), što ponekad rezultira zatajenjem bubrega ili smrtnim ishodom. Terapija sunitinibom mora se prekinuti u bolesnika koji razviju TMA te je potrebno hitno liječenje. Povlačenje učinaka TMA primijećeno je nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.8).

Poremećaj funkcije štitnjače

Preporučuje se odrediti laboratorijske parametre funkcije štitnjače prije početka liječenja u svih bolesnika. Bolesnici s već postojećom hipotireozom ili hipertireozom moraju se prije započinjanja terapije sunitinibom liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom. Tijekom liječenja sunitinibom treba provoditi rutinske kontrole funkcije štitnjače svaka 3 mjeseca. Osim toga, bolesnike se tijekom liječenja mora pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi disfunkcije štitnjače, a u onih bolesnika u kojih se pojave znakovi i/ili simptomi koji ukazuju na disfunkciju štitnjače treba provesti laboratorijske testove funkcije štitnjače sukladno kliničkoj potrebi. Bolesnike u kojih se razvije poremećaj funkcije štitnjače treba liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

Hipotireoza je opažena i u ranoj i u kasnoj fazi liječenja sunitinibom (vidjeti dio 4.8).

Pankreatitis

Opazena je povećana aktivnost serumske lipaze i amilaze u bolesnika s različitim solidnim tumorima liječenih sunitinibom. Porast aktivnosti lipaze bio je prolazan i uglavnom nije bio popraćen znakovima ili simptomima pankreatitisa u bolesnika s različitim solidnim tumorima (vidjeti dio 4.8).

Prijavljeni su i slučajevi ozbiljnih događaja povezanih s gušteračom, od kojih su neki imali smrtni ishod. Pojave li se simptomi pankreatitisa, treba prekinuti primjenu sunitiniba te bolesnicima osigurati odgovarajuću suportivnu skrb.

Hepatotoksičnost

U bolesnika liječenih sunitinibom zabilježena je hepatotoksičnost. Zabilježeni su slučajevi zatajivanja jetre, neki sa smrtnim ishodom, u < 1% bolesnika sa solidnim tumorom liječenih sunitinibom. Potrebno je kontrolirati jetrenu funkciju (razine alanin transaminaze [ALT], aspartat transaminaze [AST] i bilirubina) prije početka liječenja, tijekom svakog ciklusa liječenja te kada je klinički indicirano. Pojave li se znakovi ili simptomi zatajivanja jetre, treba prekinuti primjenu sunitiniba te osigurati odgovarajuću suportivnu skrb (vidjeti dio 4.8).

Bubrežna funkcija

Zabilježeni su slučajevi oštećenja bubrega, zatajivanja bubrega i/ili akutnog zatajenja bubrega, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

Osim postojećeg RCC-a, faktori rizika povezani s oštećenjem/zatajenjem bubrega u bolesnika liječenih sunitinibom uključivali su stariju dob, šećernu bolest, postojeće oštećenje bubrega, zatajenje srca, hipertenziju, sepsu, dehidraciju/hipovolemiju i rabdmiolizu.

Nije sustavno ispitivana sigurnost kontinuiranog liječenja sunitinibom u bolesnika s umjerenom do teškom proteinurijom.

Zabilježeni su slučajevi proteinurije te rijetki slučajevi nefrotskog sindroma. Preporučuje se analiza mokraće prije početka liječenja kao i praćenje bolesnika u smislu pojave ili pogoršanja proteinurije. Treba prekinuti liječenje sunitinibom u bolesnika s nefrotskim sindromom.

Fistula

Dođe li do formiranja fistule, treba privremeno prekinuti liječenje sunitinibom. Ograničeni su podaci o nastavku primjene sunitiniba u bolesnika s fistulama (vidjeti dio 4.8).

Otežano cijeljenje rana

Tijekom liječenja sunitinibom zabilježeni su slučajevi otežanog cijeljenja rana.

Nisu provedena formalna ispitivanja utjecaja sunitiniba na cijeljenje rana. Preporučuje se privremen prekid liječenja sunitinibom kao mjera opreza u bolesnika u kojih se planira veći kirurški zahvat. Ograničeno je kliničko iskustvo što se tiče vremena koje treba proteći od velikog kirurškog zahvata do

ponovnog započinjanja liječenja. Stoga se odluka o nastavku liječenja sunitinibom nakon većeg kirurškog zahvata treba temeljiti na kliničkoj procjeni oporavka od operacije.

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika liječenih lijekom Nibufar zabilježeni su slučajevi osteonekroze čeljusti. Većina je slučajeva prijavljena u bolesnika koji su prethodno ili istodobno liječeni intravenski primijenjenim bisfosfonatima, za koje je osteonekroza čeljusti utvrđen rizik. Stoga je potreban oprez kada se Nibufar i intravenski bisfosfonati primjenjuju istodobno ili jedan iza drugoga.

I invazivni stomatološki zahvati prepoznati su kao faktor rizika. Prije liječenja lijekom Nibufar treba razmotriti stomatološki pregled i odgovarajuće preventivne stomatološke postupke. Ako je moguće, treba izbjegavati invazivne stomatološke postupke u bolesnika koji su prethodno primali ili primaju intravenske bisfosfonate (vidjeti dio 4.8).

Preosjetljivost/angioedem

Dođe li do angioedema zbog preosjetljivosti, treba privremeno prekinuti liječenje sunitinibom te primijeniti standardne mjere liječenja (vidjeti dio 4.8).

Napadaji

U kliničkim ispitivanjima sunitiniba i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi napadaja. Bolesnike s napadajima te znakovima/simptomima koji upućuju na sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS), kao što su hipertenzija, glavobolja, smanjena budnost, promjene mentalnih funkcija te gubitak vida koji obuhvaća i kortikalnu sljepoću, treba kontrolirati i liječiti, uključujući i kontrolu hipertenzije. Preporučuje se privremen prekid primjene sunitiniba; nakon što se stanje popravi, prema odluci nadležnog liječnika liječenje se može nastaviti (vidjeti dio 4.8).

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

U bolesnika liječenih sunitinibom rijetko su u kliničkim ispitivanjima opaženi i u praćenju nakon stavljanja lijeka na tržište prijavljeni slučajevi TLS-a, ponekad sa smrtnim ishodom. Faktori rizika za TLS uključuju visoko opterećenje tumorom, postojeću kroničnu bubrežnu insuficijenciju, oliguriju, dehidraciju, hipotenziju i kiseli urin. Ove bolesnike treba pomno nadzirati i liječiti kako je klinički indicirano, a treba razmotriti i profilaktičku hidrataciju.

Infekcije

Prijavljene su ozbiljne infekcije, s neutropenijom ili bez nje, od kojih su neke završile smrću. Slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa, uključujući i perineuma, ponekad sa smrtnim ishodom, prijavljeni su manje često (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika koji razviju nekrotizirajući fasciitis potrebno je prekinuti liječenje sunitinibom i odmah započeti odgovarajuću terapiju.

Hipoglikemija

Sniženje razine glukoze u krvi, koje je u nekim slučajevima bilo klinički simptomatsko i zahtijevalo hospitalizaciju uslijed gubitka svijesti, prijavljeno je tijekom liječenja sunitinibom. U slučaju simptomatske hipoglikemije, potrebno je privremeno prekinuti primjenu sunitiniba. Razine glukoze u krvi u bolesnika sa šećernom bolesti potrebno je redovito provjeravati kako bi se procijenilo je li potrebno podesiti doziranje lijeka protiv dijabetesa da bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.8).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Lijekovi koji mogu povisiti koncentracije sunitiniba u plazmi

Učinak inhibitora CYP3A4

Istodobna primjena jedne doze sunitiniba i snažnog inhibitora CYP3A4 ketokonazola u zdravih dobrovoljaca rezultirala je povećanjem kombinirane vršne koncentracije (C_{max}) [sunitinib+primarni metabolit] za 49% te povećanjem vrijednosti površine ispod krivulje ($AUC_{0-\infty}$) za 51%.

Primjena sunitiniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ritonavirom, itrakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom, sokom od grejpa) može povećati koncentracije sunitiniba.

Stoga treba izbjegavati kombiniranu primjenu s inhibitorima CYP3A4, odnosno razmotriti primjenu nekog drugog lijeka koji minimalno ili uopće ne inhibira CYP3A4.

Ako to nije moguće, možda će biti potrebno smanjiti dozu lijeka Nibufar do najmanje 37,5 mg na dan za GIST i MRCC odnosno 25 mg na dan za pNET), uz pažljivo praćenje podnošljivosti (vidjeti dio 4.2).

Učinak inhibitora proteina rezistencije raka dojke (engl. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)
Dostupni su ograničeni klinički podaci o interakciji sunitiniba i inhibitora BCRP-a te se mogućnost interakcije sunitiniba i drugih inhibitora BCRP-a ne može isključiti (vidjeti dio 5.2).

Lijekovi koji mogu sniziti koncentracije sunitiniba u plazmi

Učinak induktora CYP3A4

Istodobna primjena jedne doze sunitiniba i induktora CYP3A4 rifampicina u zdravih dobrovoljaca rezultirala je smanjenjem C_{max} kompleksa [sunitinib+primarni metabolit] za 23% te smanjenjem vrijednosti $AUC_{0-\infty}$ za 46%.

Primjena sunitiniba sa snažnim induktorima CYP3A4 (npr. deksametazonom, fenitoinom, karbamazepinom, rifampicinom, fenobarbitalom ili biljnim lijekovima koji sadrže gospinu travu/*Hypericum perforatum*) može sniziti koncentracije sunitiniba. Stoga treba izbjegavati kombiniranu primjenu s induktorima CYP3A4, odnosno razmotriti primjenu nekog drugog lijeka koji minimalno ili uopće ne inducira CYP3A4. Ako to nije moguće, možda će biti potrebno povećavati dozu lijeka Nibufar u koracima od 12,5 mg (do 87,5 mg na dan za GIST i MRCC odnosno 62,5 mg na dan za pNET), uz pažljivo praćenje podnošljivosti (vidjeti dio 4.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju te izbjegavaju trudnoću za vrijeme liječenja lijekom Nibufar.

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja sunitiniba u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i malformacije ploda (vidjeti dio 5.3). Nibufar se ne smije primjenjivati u trudnoći niti u žena koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim ako moguća korist od liječenja ne opravdava mogući rizik za plod. Ako se Nibufar primjenjuje u trudnoći ili ako bolesnica zatrudni tijekom primjene lijeka, mora je se upozoriti na moguću opasnost za plod.

Dojenje

Sunitinib i/ili njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko štakorica. Nije poznato izlučuje li se sunitinib ili njegov primarni aktivni metabolit u majčino mlijeko u ljudi. S obzirom da se lijekovi uobičajeno izlučuju u majčino mlijeko, kao i zbog mogućih ozbiljnih nuspojava u dojenčeta, žene ne smiju dojiti za vrijeme liječenja lijekom Nibufar.

Plodnost

Na temelju nalaza iz nekliničkih istraživanja liječenje sunitinibom može ugroziti plodnost muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nibufar malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja sunitinibom mogu osjetiti omaglicu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave povezane sa sunitinibom, od kojih su neke fatalne, su zatajenje bubrega, zatajenje srca, plućna embolija, gastrointestinalna perforacija i krvarenja (npr. krvarenja u dišnom sustavu, probavnom sustavu, tumorska krvarenja te krvarenja u mokraćnom sustavu i krvarenje u mozgu). Najčešći štetni događaji bilo kojeg stupnja (koji su nastupili u bolesnika u registracijskim ispitivanjima u indikacijama RCC, GIST i pNET) uključivali su: smanjeni tek, poremećaj okusa, hipertenziju, umor, poremećaje probavnog sustava (tj. proljev, mučninu, stomatitis, dispepsiju i povraćanje), promjene boje kože i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske. Ovi simptomi mogu oslabjeti s nastavkom liječenja. Tijekom liječenja može se razviti hipotireoza. Među najčešćim nuspojavama na lijek su hematološki poremećaji (npr. neutropenija, trombocitopenija i anemija).

Događaji sa smrtnim ishodom koji nisu prethodno navedeni u dijelu 4.4 ili u nastavku dijela 4.8, a za koje se smatralo da bi mogli biti povezani s primjenom sunitiniba, uključivali su: zatajenje više organa, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, peritonealno krvarenje, insuficijenciju nadbubrežnih žlijezda, pneumotoraks, šok i iznenadnu smrt.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave koje su zabilježene u skupnim podacima od 7115 bolesnika sa GIST-om, MRCC-om i pNET-om popisane su u nastavku prema organskim sustavima, učestalosti te stupnju težine (NCI-CTCAE). Obuhvaćene su i nuspojave zapažene u kliničkim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		virusne infekcije ^a infekcije dišnog sustava ^{b,*} apsces ^{c,*} gljivične infekcije ^d infekcije mokraćnog sustava	nekrotizirajući fasciitis [*] bakterijske infekcije ^g		

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
		kožne infekcije ^e sepsa ^{f,*}			
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija trombocitopenija anemija leukopenija	limfopenija	pancitopenija	trombotička mikroangiopatija ^{h,*}	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	angioedem	
Endokrini poremećaji	hipotireoza		hipertireoza	tiroiditis	
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen tek ^l	dehidracija hipoglikemija		sindrom lize tumora [*]	
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	depresija			
Poremećaji živčanog sustava	omaglica glavobolja poremećaj okusa ^j	periferna neuropatija parestezija hipoestezijska hiperestezijska	krvarenje u mozgu [*] cerebrovaskularni incident [*] tranzitorna ishemijska ataka	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije [*]	
Poremećaji oka		periorbitalni edem edem vjeda pojačano suzenje			
Srčani poremećaji		ishemija miokarda ^{k,*} smanjena istisna frakcija ^l	kongestivno zatajenje srca infarkt miokarda ^{m,*} zatajenje srca [*] kardiomiopatija [*] perikardijalni izljev produljenje QT intervala na EKG-u	zatajenje lijeve klijetke [*] <i>torsade de pointes</i>	
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	duboka venska tromboza navale vrućine navale crvenila	tumorsko krvarenje [*]		aneurizme i disekcije arterije [*]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	dispneja epistaksa kašalj	plućna embolija [*] pleuralni izljev [*] hemoptiza dispneja u naporu orofaringealna bol ⁿ kongestija nosa suhoća nosa	plućno krvarenje [*] zatajenje disanja [*]		
Poremećaji probavnog sustava	stomatitis ^o bol u abdomenu ^p povraćanje proljevanje dispepsija mučnina konstipacija	gastroezofagealna refluksna bolest disfagija gastrointestinalno krvarenje [*] ezofagitis [*] distenzija abdomena nelagoda u abdomenu rektalno krvarenje krvarenje iz desni	gastrointestinalna perforacija ^{q,*} pankreatitis analna fistula kolitis ^r		

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
		ulceracija u ustima proktalgija heilitis hemoroidi glosodinija bol u ustima suha usta flatulencija nelagoda u ustima podrigivanje			
Poremećaji jetre i žuči			zatajenje jetre* kolecistitis ^{s,*} poremećaj jetrene funkcije	hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	promjena boje kože ^t sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske osip ^u promjena boje kose suha koža	eksfolijacija kože reakcija kože ^v ekcem mjehurići eritem alopecija akne svrbež hiperpigmentacija kože kožne lezije hiperkeratoza dermatitis poremećaj noktiju ^w		multiformni eritem* Stevens-Johnsonov sindrom* pyoderma gangrenosum toksična epidermalna nekroliza*	
Poremećaji mišično-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u ekstremitetima artralgija bol u leđima	mišično-koštana bol grčevi mišića mialgija mišićna slabost	osteonekroza čeljusti fistula*	rabdomioliza* miopatija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		zatajenje bubrega* akutno zatajenje bubrega* kromaturija proteinurija	krvarenje u urinarnom traktu	nefrotski sindrom	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	upala sluznice umor ^x edem ^y pireksija	bol u prsištu bol bolest nalik gripi zimica	otežano zacjeljivanje		
Pretrage		smanjenje tjelesne težine smanjen broj bijelih krvnih stanica povišene razine lipaze smanjen broj trombocita snižene vrijednosti hemoglobina povišene razine amilaze ^z	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi povišene razine hormona koji stimulira štitnjaču u krvi		

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
		povišene razine aspartat aminotransferaze povišene razine alanin aminotransferaze povišene vrijednosti kreatinina u krvi povišen krvni tlak povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi			

* Uključujući događaje sa smrtnim ishodom

Objedinjeni su sljedeći termini:

- ^a Nazofaringitis i oralni herpes
- ^b Bronhitis, infekcija donjih dišnih putova, pneumonija i infekcija dišnih putova
- ^c Apsces, apsces na ekstremitetu, analni apsces, gingivalni apsces, apsces jetre, apsces gušterače, perinealni apsces, perirektalni apsces, rektalni apsces, potkožni apsces i zubni apsces
- ^d Ezofagealna kandidijaza i kandidijaza usne šupljine
- ^e Celulitis i kožne infekcije
- ^f Sepsa i septički šok
- ^g Abdominalni apsces, abdominalna sepsa, divertikulitis i osteomijelitis
- ^h Trombotička mikroangiopatija, trombotička trombocitopenična purpura, hemolitički uremički sindrom
- ⁱ Smanjen tek i anoreksija
- ^j Disgeuzija, ageuzija i poremećaj okusa
- ^k Akutni koronarni sindrom, angina pektoris, nestabilna angina, okluzija koronarnih arterija, ishemijski miokarda
- ^l Smanjena/poremećena istisna frakcija
- ^m Akutni infarkt miokarda, infarkt miokarda, tihi infarkt miokarda
- ⁿ Orofaringealna i faringolaringealna bol
- ^o Stomatitis i aftozni stomatitis
- ^p Bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena i bol u gornjem dijelu abdomena
- ^q Gastrointestinalna perforacija i intestinalna perforacija
- ^r Kolitis i ishemijski kolitis
- ^s Kolecistitis i akalkulozni kolecistitis
- ^t Žutilo kože, promjene boje kože i poremećaj pigmentacije
- ^u Dermatitis koji nalikuje psorijazi, ekfolijativni osip, osip, eritematozni osip, folikularni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapulozni osip, papulozni osip i pruritični osip.
- ^v Reakcija kože i poremećaj kože
- ^w Poremećaj noktiju i promjena boje noktiju
- ^x Umor i astenija
- ^y Edem lica, edem i periferni edem
- ^z Povećana razina amilaza i amilaza

Opis odabranih nuspojava

Infekcije i infestacije

Prijavljeni su slučajevi teških infekcija (sa ili bez neutropenije), uključujući prijavljene slučajeve sa smrtnim ishodom. Prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa, uključujući i perineuma, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti i dio 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Smanjenje apsolutnog broja neutrofila 3. odnosno 4. stupnja težine, prijavljeno je u 10% i 1,7% bolesnika u ispitivanju GIST-a faze III, u 16% i 1,6% bolesnika u ispitivanju MRCC-a faze III te u 13% i 2,4% bolesnika u ispitivanju pNET-a faze III. Smanjen broj trombocita 3. odnosno 4. stupnja težine, prijavljen je u 3,7% i 0,4% bolesnika u ispitivanju GIST-a faze III, u 8,2% i 1,1% bolesnika u ispitivanju MRCC-a faze III te u 3,7% i 1,2% bolesnika u ispitivanju pNET-a faze III (vidjeti dio 4.4).

Događaji krvarenja prijavljeni su u 18% bolesnika liječenih sunitinibom u ispitivanju GIST-a faze III u usporedbi sa 17% bolesnika koji su dobivali placebo. Događaje krvarenja imalo je 39% bolesnika koji su za liječenje prethodno neliječenog MRCC-a primali sunitinib, u usporedbi s 11% bolesnika koji su primali interferon alfa (IFN- α). Krvarenje 3. ili većeg stupnja imalo je 17 bolesnika (4,5%) koji su dobivali sunitinib naspram 5 bolesnika (1,7%) liječenih interferonom alfa. U 26% bolesnika koji su dobivali sunitinib za liječenje MRCC-a refraktornog na citokine nastupilo je krvarenje. Izuzevši epistaksu, događaji krvarenja prijavljeni su u 21,7% bolesnika koji su u ispitivanju pNET-a faze III primali sunitinib, u usporedbi s 9,85% bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim je ispitivanjima tumorsko krvarenje prijavljeno u približno 2% bolesnika s GIST-om.

Poremećaji imunološkog sustava

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem (vidjeti dio 4.4).

Endokrini poremećaji

Hipotireoza je prijavljena kao nuspojava u 7 bolesnika (4%) liječenih sunitinibom u 2 ispitivanja MRCC-a refraktornog na citokine; u 61 bolesnika (16%) koji je primao sunitinib i 3 bolesnika (<1%) koja su primala IFN- α u ispitivanju prethodno neliječenog MRCC-a.

Osim toga, povišene razine hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) prijavljene su u 4 bolesnika (2 %) s MRCC-om refraktornim na citokine. Ukupno je 7% bolesnika u populaciji s MRCC-om imalo kliničke ili laboratorijske dokaze hipotireoze izazvane liječenjem. Stečena hipotireoza zabilježena je u 6,2% bolesnika s GIST-om koji su dobivali sunitinib naspram 1% bolesnika koji su primali placebo. U ispitivanju pNET-a faze III hipotireoza je zabilježena u 6 bolesnika (7,2%) koji su primali sunitinib i u jednog (1) bolesnika (1,2%) koji je primao placebo.

Funkcija štitnjače praćena je prospektivno u 2 ispitivanja u bolesnika s karcinomom dojke; Nibufar nije odobren za liječenje karcinoma dojke. U jednom ispitivanju hipotireoza je zabilježena u 15 (13,6%) bolesnika na sunitinibu i 3 (2,9%) bolesnika na standardnom liječenju. Povećanje TSH-a u krvi zabilježeno je u jednog (0,9%) bolesnika na sunitinibu i ni u jednog bolesnika na standardnom liječenju. Hipertireoza nije zabilježena ni u jednog bolesnika liječenog sunitinibom, ali je zabilježena u jednog (1,0%) bolesnika na standardnom liječenju. U drugom ispitivanju hipotireoza je zabilježena u ukupno 31 (13%) bolesnika liječenog sunitinibom i 2 (0,8%) bolesnika na terapiji kapecitabinom. Povećanje TSH-a u krvi zabilježeno je u 12 (5,0%) bolesnika na sunitinibu i u niti jednog bolesnika na terapiji kapecitabinom. Hipertireoza je zabilježena u 4 (1,7%) bolesnika na sunitinibu i u niti jednog bolesnika na terapiji kapecitabinom. Pad TSH-a u krvi zabilježen je u 3 (1,3%) bolesnika na sunitinibu i u niti jednog bolesnika na terapiji kapecitabinom. Povećanje T4 zabilježeno je u 2 (0,8%) bolesnika na sunitinibu i jednog (1) (0,4%) bolesnik na kapecitabinu. Povećanje T3 zabilježeno je u jednog (0,8%) bolesnika na sunitinibu i niti jednog bolesnika na terapiji kapecitabinom. Svi zabilježeni događaji povezani sa štitnjačom bili su 1. do 2. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Viša stopa incidencije događaja hipoglikemije prijavljena je u bolesnika s pNET-om u usporedbi s onima s MRCC-om i GIST-om. Usprkos tome, za većinu tih štetnih događaja opaženih u kliničkim ispitivanjima ne smatra se da su povezani s ispitivanim liječenjem (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji živčanog sustava

U kliničkim ispitivanjima sunitiniba i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je nekoliko slučajeva (< 1%), od kojih neki sa smrtnim ishodom, ispitanika s napadajima i radiološki dokazanim sindromom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS). Napadaji su zabilježeni u bolesnika koji su imali, kao i u onih koji nisu imali radiološki potvrđene metastaze u mozgu (vidjeti dio 4.4).

Srčani poremećaji

U kliničkim ispitivanjima, smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) za $\geq 20\%$ i ispod donje granice normalnih vrijednosti zabilježeno je u približno 2% bolesnika s GIST-om liječenih sunitinibom, 4% bolesnika s MRCC-om refraktornim na citokine te u 2% bolesnika s GIST-om koji su primali placebo. Čini se da ta smanjenja LVEF-a nisu bila progresivna, a često su se poboljšala s nastavkom liječenja. U ispitivanju prethodno neliječenog MRCC-a, 27% bolesnika liječenih sunitinibom i 15% bolesnika koji su primali IFN- α imalo je vrijednost LVEF-a ispod donje granice normalnih vrijednosti. U 2 bolesnika (< 1%) koja su primala sunitinib dijagnosticirano je kongestivno zatajenje srca.

Među bolesnicima s GIST-om nuspojave "zatajenje srca", "kongestivno zatajenje srca" ili "zatajenje lijeve klijetke" prijavljene su u 1,2% onih liječenih sunitinibom i u 1% onih koji su primali placebo. U pivotalnom ispitivanju GIST-a faze III (N = 312) smrtonosne srčane reakcije povezane s liječenjem pojavile su se u 1% bolesnika u svakoj skupini ispitivanja (tj. u skupinama koje su primale sunitinib odnosno placebo). U ispitivanju faze II u bolesnika s MRCC-om refraktornim na citokine, 0,9% bolesnika doživjelo je smrtonosni infarkt miokarda povezan s liječenjem, dok su u ispitivanju faze III u prethodno neliječenih bolesnika s MRCC-om smrtonosni srčani događaji nastupili u 0,6% bolesnika koji su primali IFN- α i 0% bolesnika liječenih sunitinibom. U ispitivanju pNET-a faze III zatajenje srca sa smrtnim ishodom povezano s liječenjem zabilježeno je u jednog (1%) bolesnika koji je primao sunitinib.

Krvožilni poremećaji

Hipertenzija

Hipertenzija je bila vrlo česta nuspojava prijavljena u kliničkim ispitivanjima. Doza sunitiniba bila je smanjena ili je njegova primjena privremeno prekinuta u približno 2,7% bolesnika u kojih je nastupila hipertenzija. Niti jednom bolesniku liječenje sunitinibom nije trajno obustavljeno. Teška hipertenzija (sistolički krvni tlak >200 mmHg ili dijastolički krvni tlak 110 mmHg) prijavljena je u 4,7% bolesnika sa solidnim tumorima. Hipertenzija je prijavljena u približno 33,9% bolesnika koji su za liječenje prethodno neliječenog MRCC-a primali sunitinib u odnosu na 3,6% bolesnika koji su primali IFN- α . Teška hipertenzija prijavljena je u 12% prethodno neliječenih bolesnika koji su primali sunitinib i u <1% bolesnika koji su primali IFN- α . Hipertenzija je prijavljena u 26,5% bolesnika liječenih sunitinibom u odnosu na 4,9% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju pNET-a faze III. Teška hipertenzija prijavljena je u 10% bolesnika s pNET-om koji su primali sunitinib i u 3% bolesnika koji su primali placebo.

Venski tromboembolijski događaji

Venski tromboembolijski događaji povezani s liječenjem prijavljeni su u približno 1,0% bolesnika sa solidnim tumorima koji su primali sunitinib u kliničkim ispitivanjima, uključujući GIST i RCC.

U ispitivanju GIST-a faze III venski tromboembolijski događaj imalo je 7 bolesnika (3%) liječenih sunitinibom, a niti jedan koji je primao placebo; 5 od tih 7 bolesnika imalo je duboku vensku trombozu (engl. *deep venous thrombosis*, DVT) 3. stupnja, a 2 bolesnika 1. ili 2. stupnja. Četiri od spomenutih 7 bolesnika s GIST-om prekinula su liječenje nakon prve pojave simptoma DVT-a.

Venski tromboembolijski događaji prijavljeni su u 13 bolesnika (3%) liječenih sunitinibom u ispitivanju prethodno neliječenog MRCC-a faze III i u 4 bolesnika (2%) u 2 ispitivanja MRCC-a refraktornog na citokine. Devet od tih bolesnika imalo je plućnu emboliju; 1 bolesnik 2. stupnja, a 8 bolesnika 4. stupnja. Osam od tih bolesnika imalo je DVT; 1 bolesnik 1. stupnja, 2 bolesnika 2.

stupnja, 4 bolesnika 3. i 1 bolesnik 4. stupnja. U jednog bolesnika s plućnom embolijom u ispitivanju MRCC-a refraktornog na citokine došlo je do privremenog prekida primjene lijeka.

U prethodno neliječenih bolesnika koji su za liječenje MRCC-a primali IFN- α zabilježeno je 6 (2%) venskih tromboembolijskih događaja; 1 je bolesnik (< 1%) razvio duboku vensku trombozu 3. stupnja, dok je 5 bolesnika (1%) razvilo plućnu emboliju, svi 4. stupnja.

U ispitivanju pNET-a faze III, venski tromboembolijski događaji prijavljeni su u jednog (1,2%) bolesnika u skupini na sunitinibu i u 5 (6,1%) bolesnika u placebo skupini. Od tih bolesnika na placebo, 2 su imala duboku vensku trombozu, 1 od njih 2. stupnja i 1 bolesnik 3. stupnja.

U registracijskim kliničkim ispitivanjima GIST-a, MRCC-a i pNET-a nije zabilježen niti jedan slučaj sa smrtnim ishodom. Zabilježeni su slučajevi sa smrtnim ishodom nakon stavljanja lijeka u promet.

Slučajevi plućne embolije opaženi su u približno 3,1% bolesnika s GIST-om i približno 1,2% bolesnika s MRCC-om liječenih sunitinibom u ispitivanjima faze III. U bolesnika s pNET-om koji su u ispitivanju faze III primali sunitinib nije zabilježena plućna embolija. Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi sa smrtnim ishodom.

Bolesnici koji su u prethodnih 12 mjeseci imali plućnu emboliju nisu bili uključeni u klinička ispitivanja sunitiniba.

U bolesnika koji su primali sunitinib u registracijskim ispitivanjima faze III, plućni događaji (tj. dispneja, pleuralni izljev, plućna embolija ili plućni edem) prijavljeni su u približno 17,8% bolesnika s GIST-om, približno 26,7% bolesnika s MRCC-om i u 12% bolesnika s pNET-om.

U približno 22,2% bolesnika sa solidnim tumorima, uključujući GIST i MRCC, koji su primali sunitinib u kliničkim ispitivanjima, nastupili su plućni događaji.

Poremećaji probavnog sustava

U bolesnika liječenih sunitinibom zbog GIST-a ili MRCC-a pankreatitis je zabilježen manje često (< 1%). Nije prijavljen pankreatitis uzrokovan liječenjem u ispitivanju pNET-a faze III (vidjeti dio 4.4).

Smrtonosno gastrointestinalno krvarenje prijavljeno je u 0,98% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju GIST-a faze III.

Poremećaji jetre i žuči

Prijavljen je poremećaj jetrene funkcije koji može uključivati odstupanja rezultata testova jetrene funkcije, hepatitis ili zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Prijavljeni su slučajevi gangrenozne piodermije, reverzibilne općenito nakon prekida terapije sunitinibom (vidjeti i dio 4.4).

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Prijavljeni su slučajevi miopatije i/ili rabdomiolize, ponekad uz akutno zatajenje bubrega. Bolesnike sa znakovima ili simptomima mišićne toksičnosti mora se liječiti u skladu s uobičajenom medicinskom praksom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su slučajevi stvaranja fistule, ponekad povezani s nekrozom i regresijom tumora, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti u bolesnika liječenih lijekom Nibufar, većinom u onih koji su imali poznate faktore rizika za osteonekrozu čeljusti, osobito izloženost intravenskim bisfosfonatima i/ili bolest zuba koja je zahtijevala invazivne stomatološke zahvate (vidjeti i dio 4.4).

Pretrage

Podaci iz nekliničkih istraživanja (in vitro i in vivo) pri dozama većima od preporučene doze za ljude ukazuju na to da sunitinib može inhibirati proces repolarizacije srčanog akcijskog potencijala (npr. produljiti QT-interval).

Produljenje QTc-interval na više od 500 ms prijavljeno je u 0,5%, a promjene za više od 60 ms u odnosu na početne vrijednosti u 1,1% od ukupno 450 bolesnika sa solidnim tumorima; oba navedena parametra smatraju se potencijalno značajnim promjenama. Pri koncentracijama približno dvostruko većima od terapijskih pokazalo se da sunitinib produljuje QTcF-interval (korekcija prema Fridericiji).

Produljenje QTc-interval proučavalo se u ispitivanju s 24 bolesnika s uznapredovalim zloćudnim bolestima, u dobi od 20 do 87 godina. Rezultati tog ispitivanja pokazali su da sunitinib ima učinak na QTc-interval (definiran kao srednja vrijednost promjene od > 10 ms korigirane za placebo, uz gornju granicu 90%-tnog intervala pouzdanosti od > 15 ms) pri terapijskoj koncentraciji (3. dana) uz primjenu unutarodnevnne metode korekcije u odnosu na početne vrijednosti te pri koncentraciji većoj od terapijske (9. dana) uz primjenu obiju metoda korekcije u odnosu na početne vrijednosti. Niti jedan bolesnik nije imao QTc-interval > 500 ms. Iako je primjenom unutarodnevnne metode korekcije u odnosu na početne vrijednosti opažen učinak na QTcF-interval 3. dana 24 sata nakon primjene doze (tj. pri terapijskoj koncentraciji u plazmi koja se očekivala nakon primjene preporučene početne doze od 50 mg), nije jasan klinički značaj ovog nalaza.

Primjenom opsežnih serijskih EKG procjena u vrijeme koje je odgovaralo terapijskoj izloženosti ili izloženosti većoj od terapijske, ni u jednog bolesnika u procjenjivoj populaciji ili u populaciji svih bolesnika s namjerom liječenja (engl. *intent-to-treat*, ITT) nije uočeno produljenje QTc-interval koje bi se smatralo "ozbiljnim" (tj. 3. ili većeg stupnja prema CTCAE verziji 3.0).

Pri terapijskim koncentracijama u plazmi najveća srednja vrijednost promjene QTcF-interval (korekcija prema Fridericiji) u odnosu na početne vrijednosti iznosila je 9 ms (90% CI: 15,1 ms). Pri približno dvostrukim terapijskim koncentracijama najveća je promjena QTcF-interval u odnosu na početne vrijednosti iznosila 15,4 ms (90% CI: 22,4 ms). Moksifloksacin (400 mg) koji se primjenjivao kao pozitivna kontrola iskazao je najveću srednju vrijednost promjene QTcF-interval od 5,6 ms u odnosu na početne vrijednosti. Niti u jednog ispitanika učinak na QTc-interval nije bio veći od 2. stupnja (CTCAE verzija 3.0) (vidjeti dio 4.4).

Dugoročna sigurnost u MRCC

Dugoročna sigurnost sunitiniba analizirana je između 9 dovršenih kliničkih ispitivanja provedenih u 5739 bolesnika s MRCC-om refraktornim na citokine, refraktornim na bevacizumab ili sa sunitinibom kao prvom linijom liječenja, od kojih je njih 807 (14%) liječeno ≥ 2 godine do 6 godina. U 807 bolesnika dugoročno liječenih sunitinibom, većina štetnih događaja vezanih uz liječenje (engl. *treatment-related adverse events*, TRAE) inicijalno se javila unutar prvih 6 mjeseci do godinu dana, nakon čega su bili stabilni ili im se učestalost smanjivala s vremenom, s izuzetkom hipotireoze, čija je učestalost s vremenom rasla, uz nove slučajeve koji su se javljali kroz period od 6 godina. Čini se da produljeno liječenje sunitinibom nije povezano s novim tipovima TRAE.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil sunitiniba proizašao je iz ispitivanja faze I u kojem se ispitivalo povećanje doze, otvorenog ispitivanja faze 2, ispitivanja faze 1/2 s jednom skupinom bolesnika i iz publikacija, kako je opisano u nastavku.

Ispitivanje faze I u kojem se ispitivalo povećanje doze peroralnog sunitiniba provedeno je u 35 bolesnika te je obuhvaćalo 30 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do 17 godina) i 5 mladih odraslih bolesnika (u dobi od 18 do 21 godine) oboljelih od refraktornih solidnih tumora, od kojih je većina imala primarnu dijagnozu tumora na mozgu. Svi sudionici u ispitivanju imali su nuspojave na lijek; većina ih je bila teška (stupanj toksičnosti ≥ 3) i uključivali su kardijalnu toksičnost. Najčešće nuspojave bile su toksični učinak na probavni sustav, neutropenija, umor i povišenje ALT-a. Rizik od

srčanih nuspojava na lijek čini se većim u pedijatrijskih bolesnika koji su prethodno bili izloženi zračenju srca ili antraciklinu u usporedbi s pedijatrijskim bolesnicima bez prethodne izloženosti. U ovih pedijatrijskih bolesnika bez prethodne izloženosti antraciklinima ili zračenju srca određena je maksimalna podnošljiva doza (engl. *maximum tolerated dose*, MTD) (vidjeti dio 5.1).

Otvoreno ispitivanje faze 2 provedeno je u 29 bolesnika te je obuhvaćalo 27 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do 16 godina) i 2 mlada odrasla bolesnika (u dobi od 18 do 19 godina) s rekurentnim/progresivnim/refraktornim gliomom visokog gradusa ili ependimomom. U nijednoj od skupina nisu zabilježene nuspojave 5. stupnja. Najčešći ($\geq 10\%$) štetni događaji povezani s liječenjem bili su smanjenje broja neutrofila (6 [20,7 %] bolesnika) i intrakranijalno krvarenje (3 [10,3 %] bolesnika).

Ispitivanje faze 1/2 s jednom skupinom bolesnika provedeno je u 6 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 13 do 16 godina) s uznapredovalim neoperabilnim GIST-om. Najčešće nuspojave prvenstveno 1. ili 2. stupnja težine bile su proljev, mučnina, smanjenje broja leukocita, neutropenija i glavobolja te se svaka od njih pojavila u 3 (50,0 %) bolesnika. Štetni događaji 3.-4. stupnja povezani s liječenjem pojavili su se u 4 od 6 bolesnika (66,7 %) (hipofosfatemija, neutropenija i trombocitopenija 3. stupnja prijavljene su svaka u jednog bolesnika, dok je neutropenija 4. stupnja prijavljena u jednog bolesnika). U ovom ispitivanju nisu prijavljeni ozbiljni štetni događaji ili nuspojave 5. stupnja. U kliničkom ispitivanju i publikacijama sigurnosni profil je bio u skladu s poznatim sigurnosnim profilom u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifični antidot za predoziranje lijekom Nibufar te se liječenje predoziranja sastoji od općih potpornih mjera. Ako za to postoji indikacija, eliminacija neapsorbiranog lijeka može se postići izazivanjem povraćanja ili ispiranjem želuca. Prijavljeni su slučajevi predoziranja; neki od slučajeva bili su povezani s nuspojavama koje su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom sunitiniba.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EX01

Mehanizam djelovanja

Sunitinib inhibira višestruke receptorske tirozin kinaze (RTK) koje imaju ulogu u rastu tumora, neoangiogenezi i metastatskoj progresiji karcinoma. Utvrđeno je da je sunitinib inhibitor receptora trombocitnog faktora rasta (PDGFR α i PDGFR β), receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptora faktora rasta matičnih stanica (KIT), Fms-slične tirozin kinaze 3 (FLT3), receptora faktora rasta kolonija (CSF-1R) te receptora glijalnog neurotrofnog faktora (RET). Primarni metabolit u biokemijskim i staničnim testovima pokazuje sličnu potentnost kao i sunitinib.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička sigurnost i djelotvornost sunitiniba ispitivane su u liječenju bolesnika s GIST-om koji su bili otporni na imatinib (tj. oni u kojih je bolest progredirala tijekom ili nakon liječenja imatinibom) ili koji imatinib nisu podnosili (tj. oni u kojih je tijekom liječenja imatinibom nastupila značajna toksičnost

zbog koje se liječenje nije moglo nastaviti), liječenju bolesnika s MRCC-om i liječenju bolesnika s neoperabilnim pNET-om.

Djelotvornost se temelji na vremenu do progresije tumora (engl. *time-to-tumour progression*, TTP) i produljenju preživljenja u GIST-u, na preživljenju bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) u prethodno neliječenom MRCC-u odnosno stopama objektivnog odgovora (engl. *objective response rates*, ORR) u MRCC-u refraktornom na citokine te na PFS-u u pNET-u.

Gastrointestinalni stromalni tumor

Provedeno je inicijalno otvoreno ispitivanje s eskalirajućim dozama u bolesnika s GIST-om nakon neuspješnog liječenja imatinibom zbog rezistencije ili nepodnošenja (medijan maksimalne dnevne doze 800 mg). U ispitivanje je uključeno 97 bolesnika koji su primali različite doze i sheme doziranja; 55 bolesnika je primalo dozu od 50 mg prema preporučenoj shemi liječenja: 4 tjedna primjene lijeka/2 tjedna bez lijeka („shema 4/2“).

U ovom je ispitivanju medijan vremena do tumorske progresije bio 34,0 tjedna (95% CI: 22,0; 46,0).

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje sunitiniba faze III u bolesnika s GIST-om koji nisu podnosili imatinib ili u kojih je došlo do progresije bolesti tijekom ili nakon liječenja imatinibom (medijan maksimalne dnevne doze 800 mg). U ovom je ispitivanju 312 bolesnika randomizirano (2:1) u skupine koje su primale sunitinib u dozi od 50 mg ili placebo, peroralno jedanput na dan prema shemi 4/2, do progresije bolesti ili izlaska iz ispitivanja zbog nekog drugog razloga (207 bolesnika dobivalo je sunitinib, a 105 placebo). Primarna mjera ishoda djelotvornosti u ispitivanju bio je TTP, definiran kao vrijeme od randomizacije do prve dokumentirane objektivne tumorske progresije. U vrijeme unaprijed određene interim analize, medijan TTP-a u bolesnika liječenih sunitinibom bio je 28,9 tjedana (95% CI: 21,3; 34,1) prema procjeni ispitivača, odnosno 27,3 tjedna (95% CI: 16,0; 32,1) prema neovisnoj procjeni, što je statistički značajno dulje nego TTP u bolesnika koji su primali placebo, koji je iznosio 5,1 tjedan (95% CI: 4,4; 10,1) prema procjeni ispitivača odnosno 6,4 tjedna (95% CI: 4,4; 10,0) prema neovisnoj procjeni. Razlika u ukupnom preživljenju (engl. *overall survival*, OS) statistički je bila u korist sunitiniba [omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR): 0,491; (95% CI: 0,290; 0,831)]; rizik od smrti bio je dvostruko veći u skupini bolesnika koji su primali placebo u usporedbi sa skupinom na sunitinibu.

Nakon provedene interim analize djelotvornosti i sigurnosti, po preporuci neovisnog Odbora za praćenje podataka i sigurnosti (engl. *Data and Safety Monitoring Board*, DSMB) otkrivena je slijepa šifra terapije te je bolesnicima na placebo ponuđeno otvoreno liječenje sunitinibom.

Ukupno je 255 bolesnika dobivalo sunitinib u otvorenoj fazi ispitivanja, uključujući 99 bolesnika koji su početno dobivali placebo.

Analize primarnih i sekundarnih mjera ishoda u otvorenoj fazi ispitivanja potvrdile su rezultate dobivene u vrijeme interim analize, kako je prikazano u tablici 2:

Tablica 2 Sažetak mjera ishoda djelotvornosti za GIST (ITT populacija)

Mjera ishoda	Dvostruko slijepo liječenje ^a				Skupina koja je prešla s placebo na sunitinib ^b
	Medijan (95% CI)		(95% CI)	p-vrijednost	
	sunitinib ^b	placebo			
Primarna					
TTP (tjedni)					
Interim	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	< 0,001	-
Konačni	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)
Sekundarna					
PFS (tjedni) ^c					

Interim	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	< 0,001	-
Konačni	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	< 0,001	-
ORR (%) ^d					
Interim	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Konačni	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (tjedni) ^e					
Interim	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Konačni	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Kratice: CI = interval pouzdanosti; ITT = populacija s namjerom liječenja; NA = nije primjenjivo; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; TTP = vrijeme do progresije tumora.

- Rezultati dvostruko slijepog liječenja odnose se na ITT populaciju i centralnu radiološku ocjenu, kad je primjereno.
- Rezultati djelotvornosti za 99 bolesnika koji su s placebo prešli na sunitinib nakon otkrivanja slijepo šifre terapije. U trenutku prelaska su osnovne vrijednosti vraćene na početak te se analiza djelotvornosti temeljila na procjeni ispitivača.
- Interim rezultati PFS-a (preživljenja bez progresije, engl. progression free survival) su ažurirani na temelju ponovnog izračuna izvornih podataka.
- ORR (stopa objektivnog odgovora, engl. *objective response rate*) rezultati su prikazani kao postotak ispitanika kod kojih je potvrđen odgovor s intervalom pouzdanosti (CI) od 95%.
- Medijan nije postignut jer podaci još nisu bili zreli.

Medijan OS-a u ITT populaciji iznosio je 72,7 tjedana u skupini liječenoj sunitinibom, odnosno 64,9 tjedana u placebo skupini (HR: 0,876; 95% CI: 0,679; 1,129; p = 0,306). U ovoj je analizi skupina koja je primala placebo obuhvaćala bolesnike koji su bili randomizirani na placebo, ali su kasnije liječeni sunitinibom u otvorenoj fazi.

Prethodno neliječen metastatski karcinom bubrežnih stanica

Provedeno je randomizirano, multicentrično, međunarodno ispitivanje faze III u svrhu procjene djelotvornosti i sigurnosti sunitiniba u usporedbi s IFN- α u bolesnika s metastatskim karcinomom bubrežnih stanica koji prethodno nisu bili liječeni. U terapijske je skupine u omjeru 1:1 randomizirano 750 bolesnika; dobivali su ili sunitinib u opetovanim 6-tjednim ciklusima u kojima se 4 tjedna peroralno primjenjivala doza od 50 mg na dan, nakon čega su slijedila 2 tjedna odmora (shema 4/2), ili IFN- α u obliku supkutane injekcije u dozi od 3 milijuna jedinica (engl. *million units*, MU) prvi tjedan, 6 MU drugi tjedan, te 9 MU treći tjedan i dalje svaki tjedan u 3 neuzastopna dana.

Medijan trajanja liječenja iznosio je 11,1 mjesec (raspon: 0,4 – 46,1) kod liječenja sunitinibom te 4,1 mjesec (raspon: 0,1 – 45,6) kod liječenja IFN- α . Ozbiljne nuspojave povezane s liječenjem prijavljene su u 23,7% bolesnika koji su primali sunitinib te u 6,9% bolesnika koji su dobivali IFN- α . Međutim, stope bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava bile su 20% u skupini koja je primala sunitinib i 23% u skupini koja je primala interferon alfa. Do privremenog prekida primjene lijeka došlo je u 202 bolesnika (54%) liječena sunitinibom i 141 bolesnika (39%) liječenog IFN- α . Doza je smanjena u 194 bolesnika (52%) liječena sunitinibom i 98 bolesnika (27%) liječenih IFN- α . Bolesnici su liječeni do progresije bolesti ili do izlaska iz ispitivanja. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je PFS. Planirana interim analiza pokazala je statistički značajnu prednost sunitiniba nad IFN- α u ovom ispitivanju; medijan PFS-a u skupini liječenoj sunitinibom bio je 47,3 tjedna, u usporedbi s 22,0 tjedna u skupini liječenoj IFN- α ; omjer hazarda je bio 0,415 (95% CI: 0,320; 0,539, p-vrijednost < 0,001). Ostale mjere ishoda obuhvaćale su stopu objektivnog odgovora, OS i sigurnost primjene. Nakon što je postignuta primarna mjera ishoda, osnovna radiološka procjena je prekinuta. U završnoj je analizi ORR prema procjeni ispitivača iznosio 46% (95% CI: 41%, 51%) u skupini liječenoj sunitinibom te 12,0% (95% CI: 9%; 16%) u skupini koja je primala IFN- α (p < 0,001).

Liječenje sunitinibom povezano je s duljim preživljenjem u usporedbi s interferonom alfa. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 114,6 tjedana u skupini liječenoj sunitinibom (95% CI: 100,1; 142,9),

a 94,9 tjedana skupini liječenoj IFN- α (95% CI: 77,7; 117,0), uz omjer hazarda od 0,821 (95% CI: 0,673; 1,001, $p = 0,0510$ po nestratificiranom log-rang testu).

Ukupni PFS i OS zabilježeni u populaciji svih uključenih bolesnika (ITT populacija) te utvrđeni središnjom procjenom ključnih radioloških nalaza sažeti su u tablici 3.

Tablica 3. Sažetak mjera ishoda djelotvornosti za prethodno neliječen MRCC (ITT populacija)

	Sunitinib (N = 375)	IFN-α (N = 375)
Sažetak preživljenja bez progresije bolesti		
Ispitanici u kojih nije došlo do progresije niti smrti [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Ispitanici u kojih je došlo do progresije ili smrti [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (tjedni)		
Kvartila (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)
Nestratificirana analiza		
Omjer hazarda (sunitinib naspram IFN- α)	0,5268	
95% CI za omjer hazarda	(0,4316; 0,6430)	
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
Sažetak ukupnog preživljenja		
Ispitanici za koje nije poznato jesu li umrli [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Ispitanici koji su umrli [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (tjedni)		
Kvartila (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)
Nestratificirana analiza		
Omjer hazarda (sunitinib naspram IFN- α)	0,8209	
95% CI za omjer hazarda	(0,6730; 1,0013)	
p-vrijednost ^a	0,0510	

Kratice: CI = interval pouzdanosti; INF- α = interferon alfa;
N = broj bolesnika; NA = nije primjenjivo;
PFS = preživljenje bez progresije bolesti.

ITT = populacija s namjerom liječenja;
OS = ukupno preživljenje;

^a prema dvostranom log-rang testu.

Metastatski karcinom bubrežnih stanica refraktoran na citokine

Provedeno je kliničko ispitivanje sunitiniba faze II u bolesnika koji nisu reagirali na prethodnu citokinsku terapiju interleukinom-2 ili IFN- α . Šezdeset i tri su bolesnika primala početnu dozu od 50 mg sunitiniba, peroralno jedanput na dan tijekom 4 uzastopna tjedna, nakon čega su slijedila 2 tjedna odmora, što je zajedno činilo potpuni ciklus od 6 tjedana (shema 4/2). Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je ORR prema Kriterijima za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST).

U ovom je ispitivanju stopa objektivnog odgovora bila 36,5% (95% CI: 24,7%; 49,6%), a medijan TTP-a 37,7 tjedana (95% CI: 24,0; 46,4).

Provedeno je i potvrdno, otvoreno, multicentrično ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti sunitiniba s jednom skupinom bolesnika s MRCC-om koji nisu reagirali na prethodnu citokinsku terapiju. Sto šest (106) bolesnika je dobilo najmanje jednu dozu od 50 mg sunitiniba prema shemi 4/2.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u ovom je ispitivanju bio ORR. Sekundarne mjere ishoda obuhvaćale su TTP, trajanje odgovora (DR, od engl. *duration of response*) i OS.

U ovom je ispitivanju ORR iznosio 35,8% (95% CI: 26,8%; 47,5%). Medijani za trajanje odgovora i OS još nisu dostignuti.

Neuroendokrini tumori gušterače

U suportivnom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze II procjenjivala se djelotvornost i sigurnost sunitiniba kao jedinog lijeka u dozi od 50 mg na dan prema shemi 4/2 u bolesnika s neoperabilnim pNET-om. U kohorti od 66 bolesnika s tumorom stanica otočića gušterače stopa odgovora na liječenje, što je bila primarna mjera ishoda, iznosila je 17%.

Provedeno je pivotalno, multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III sunitiniba kao jedinog lijeka u bolesnika s neoperabilnim pNET-om.

Bolesnici su morali imati dokumentiranu progresiju bolesti temeljem RECIST kriterija u prethodnih 12 mjeseci te su randomizirani (1:1) da primaju ili 37,5 mg sunitiniba jedanput na dan bez predviđenog razdoblja odmora (N = 86) ili placebo (N = 85).

Primarni cilj bio je usporediti PFS u bolesnika koji su dobivali sunitinib naspram bolesnika koji su primali placebo. Ostale mjere ishoda obuhvaćale su OS, ORR, ishode koje su prijavili bolesnici te sigurnost primjene.

Demografska obilježja bila su slična u skupinama koje su primale sunitinib odnosno placebo. Uz to, 49% bolesnika liječenih sunitinibom te 52% bolesnika koji su dobivali placebo imalo je nefunkcionalne tumore, a 92% bolesnika u obje skupine imalo je jetrene metastaze.

U ispitivanju je bilo dozvoljeno korištenje analoga somatostatina.

Ukupno je 66% bolesnika u skupini liječenoj sunitinibom prethodno primalo sustavnu terapiju, u usporedbi sa 72% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Nadalje, analoge somatostatina je primilo 24% bolesnika liječenih sunitinibom u usporedbi s 22% bolesnika na placebo.

Opažena je klinički značajna prednost sunitiniba u odnosu na placebo u pogledu PFS-a kojeg su procijenili ispitivači. Medijan PFS-a iznosio je 11,4 mjeseca u skupini liječenoj sunitinibom u usporedbi s 5,5 mjeseci u placebo skupini [omjer hazarda: 0,418 (95% CI: 0,263; 0,662), p-vrijednost = 0,0001]; slični su rezultati uočeni kada se progresija bolesti utvrđivala pomoću procjene reakcije tumora primjenom RECIST kriterija na mjerenja tumora koja su provodili ispitivači. To je prikazano u Tablici 4. Omjer hazarda u prilog sunitinibu zabilježen je u svim podskupinama ocijenjenima na temelju početnih obilježja, uključujući i analizu prema broju prethodnih sustavnih terapija. Ukupno 29 bolesnika u skupini liječenoj sunitinibom te 24 bolesnika u skupini koja je primala placebo nije prethodno primalo sustavnu terapiju; među tim je bolesnicima omjer hazarda za PFS iznosio 0,365 (95% CI: 0,156; 0,857), p = 0,0156. Slično tomu, u 57 bolesnika u skupini liječenoj sunitinibom (28 bolesnika koji su primili jednu prethodnu sustavnu terapiju te 29 bolesnika koji su primili dvije ili više prethodnih sustavnih terapija) te u 61 bolesnika u skupini koja je primala placebo (25 bolesnika koji su primili jednu prethodnu sustavnu terapiju te 36 bolesnika koji su primili dvije ili više prethodnih sustavnih terapija), omjer hazarda za PFS iznosio je 0,456 (95% CI: 0,264 0,787), p = 0,0036.

Provedena je analiza osjetljivosti za PFS u kojoj se progresija temeljila na mjerenjima tumora koja su proveli ispitivači i u kojoj su svi ispitanici u kojih je liječenje prekinuto zbog drugog razloga osim završetka ispitivanja tretirani kao da se kod njih radi o PFS događajima. Ova je analiza pružila konzervativnu procjenu učinka liječenja sunitinibom te je poduprla primarnu analizu, pokazavši omjer hazarda od 0,507 (95% CI: 0,350-0,733), p = 0,000193. Pivotalno ispitivanje neuroendokrinih tumora gušterače završeno je prije vremena po preporuci neovisnog odbora za praćenje lijekova te se primarna mjera ishoda temeljila na procjeni ispitivača. Oba su ova elementa mogla utjecati na procjenu učinka liječenja.

Kako bi se isključila pristranost u procjeni PFS-a od strane ispitivača, provedena je slijepa neovisna središnja procjena snimki; ta je ocjena potvrdila procjenu ispitivača, što je prikazano u Tablici 4.

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti kod pNET-a u ispitivanju faze III

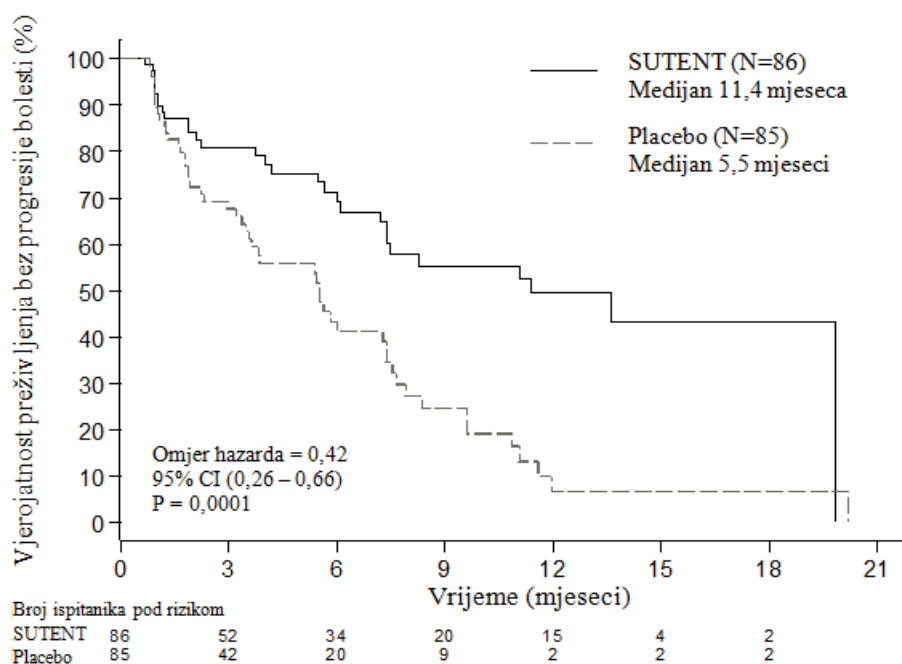
Parametar djelotvornosti	sunitinib (N = 86)	placebo (N = 85)	Omjer hazarda (95% CI)	p- vrijednost
Preživljenje bez progresije bolesti [medijan, mjeseci (95% CI)] prema procjeni ispitivača	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Preživljenje bez progresije bolesti [medijan, mjeseci (95% CI)] prema procjeni reakcije tumora primjenom RECIST kriterija na mjerenja tumora koja su provodili ispitivači	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000015 ^a
Preživljenje bez progresije bolesti [medijan, mjeseci (95% CI)] prema slijepoj neovisnoj centralnoj procjeni tumora	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 ^a
Ukupno preživljenje [5 godina praćenja] [medijan, 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

Kratice: CI = interval pouzdanosti, N = broj bolesnika, NA = nije primjenjivo,
pNET = neuroendokrini tumori gušterače;
RECIST = kriteriji za ocjenu odgovora kod solidnih tumora.

^a dvostrani nestratificirani log-rang test

^b Fisherov egzakti test

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju pNET-a faze III



Kratice: CI = interval pouzdanosti,

N = broj bolesnika,

PFS = preživljenje bez progresije,

pNET = neuroendokrini tumori gušterače

Podaci za ukupno preživljenje nisu bili zreli u trenutku završetka ispitivanja [20,6 mjeseci (95% CI 20,6; nije dosegnut (ND)) u skupini liječenoj sunitinibom u usporedbi s ND (95% CI 15,5; ND) u skupini koja je primala placebo, omjer hazarda: 0,409 (95% CI: 0,187; 0,894), p-vrijednost= 0,0204].

Zabilježeno je 9 smrtnih slučajeva u skupini koja je primala sunitinib te 21 slučaj u placebo skupini. Opažena je statistički značajna razlika u stopi objektivnog odgovora (ORR) u korist sunitiniba u odnosu na placebo.

Po progresiji bolesti otkrivena je slijepa šifra terapije te je bolesnicima koji su primali placebo ponuđeno otvoreno liječenje sunitinibom u zasebnom produljenju ispitivanja. Kao rezultat ranog završetka ispitivanja, preostalom je bolesnicima otkrivena slijepa šifra terapije i ponuđeno im je otvoreno liječenje sunitinibom u produljenju ispitivanja. Sunitinib je u produljenju ispitivanja primao ukupno 59 od 85 bolesnika (69,4%) iz placebo skupine. Ukupno preživljenje zabilježeno nakon 5 godina praćenja u produljenju ispitivanja pokazalo je omjer hazarda od 0,730 (95% CI 0,504; 1,057).

Rezultati Upitnika o kvaliteti života Europske organizacije za istraživanje i liječenje karcinoma (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30) pokazali su da se u bolesnika liječenih sunitinibom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo održala opća kvaliteta života vezana uz zdravlje kao i kvaliteta u 5 funkcionalnih domena (fizičkoj, funkcionalnoj, kognitivnoj, emocionalnoj i socijalnoj), uz ograničene neželjene simptomatske učinke.

Multinacionalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 4 s jednom skupinom bolesnika u svrhu ocjene djelotvornosti i sigurnosti sunitiniba provedeno je u bolesnika s progresivnim, uznapredovalim /metastatskim, dobro diferenciranim, neoperabilnim pNET-om.

Stotinu i šest bolesnika (61 bolesnik u kohorti koja prethodno nije bila liječena i 45 bolesnika u kohorti s kasnijom linijom liječenja) primili su peroralnu terapiju sunitinibom u dozi od 37,5 mg jednom na dan u sklopu kontinuiranog dnevnog rasporeda doziranja (engl. *continuous daily dosing*, CDD).

Medijan PFS-a koji je ocijenio ispitivač iznosio je 13,2 mjeseca, i u sveukupnoj populaciji (95% CI: 10,9; 16,7) i u kohorti bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni (95% CI: 7,4; 16,8).

Pedijatrijska populacija

Iskustvo s primjenom sunitiniba kod pedijatrijskih bolesnika je ograničeno (vidjeti dio 4.2).

Ispitivanje faze I kojim se ispitivalo povećanja doze oralnog sunitiniba provedeno je u 35 bolesnika te je obuhvaćalo 30 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do 17 godina) i 5 mlađih odraslih bolesnika (u dobi od 18 do 21 godine) oboljelih od refraktornih solidnih tumora, od kojih je većina uključena s primarnom dijagnozom tumora na mozgu. Kardiotoksičnost koja ograničava dozu zabilježena je u prvom dijelu ispitivanja koje je stoga izmijenjeno kako bi se isključili bolesnici s prethodnom izloženošću potencijalno kardiotoksičnim terapijama (uključujući antracikline) ili zračenju srca. U drugom dijelu ispitivanja, uključujući bolesnike na prethodnoj terapiji protiv raka, ali bez faktora rizika za kardiotoksičnost, sunitinib je općenito bio podnošljiv i klinički se mogao primjenjivati u dozi od 15 mg/m² na dan (maksimalna podnošljiva doza) po shemi 4/2. Nijedan od ispitanika nije postigao potpuni odgovor ili djelomični odgovor. Stabilna bolest primijećena je u 6 bolesnika (17%). Jedan bolesnik s GIST-om uključen je u ispitivanje pri razini doze od 15 mg/m² bez dokaza o koristi. Zabilježene nuspojave na lijek sveukupno su bile slične onima zabilježenima u odraslih (vidjeti dio 4.8).

Otvoreno ispitivanje faze 2 provedeno je u 29 bolesnika te je obuhvaćalo 27 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 do 16 godina) i 2 mlađa odrasla bolesnika (u dobi od 18 do 19 godina) s gliomom visokog

gradusa ili ependimomom. Ispitivanje je bilo zaključeno u vrijeme planirane interim analize zbog nedovoljne kontrole bolesti. Medijan PFS-a iznosio je 2,3 mjeseca u skupini s gliomom visokog gradusa i 2,7 mjeseci u skupini s ependimomom. Medijan ukupnog OS-a iznosio je 5,1 mjesec u skupini s gliomom visokog gradusa i 12,3 mjeseca u skupini s ependimomom. Najčešći ($\geq 10\%$) prijavljeni štetni događaji povezani s liječenjem u bolesnika u obje skupine bili su smanjenje broja neutrofila (6 bolesnika [20,7 %]) i intrakranijalno krvarenje (3 bolesnika [10,3 %]) (vidjeti dio 4.8).

Dokazi iz ispitivanja faze 1/2 za peroralni sunitinib, provedenog u 6 pedijatrijskih bolesnika s GIST-om u dobi od 13 do 16 godina koji su primali sunitinib po shemi 4/2 u dozama u rasponu od 15 mg/m² na dan do 30 mg/m² na dan, i dostupni objavljeni podaci (20 pedijatrijskih ili mlađih odraslih bolesnika s GIST-om) pokazali su da je liječenje sunitinibom dovelo do stabilizacije bolesti u 18 od 26 (69,2 %) bolesnika nakon neuspješnog liječenja imatinibom ili nepodnošenja imatiniba (od 21 bolesnika 16 je postiglo stabilnu bolest), odnosno *de novo*/nakon operacije (od 5 bolesnika 2 su postigla stabilnu bolest). U ovom ispitivanju faze 1/2 stabilna bolest i progresija bolesti opažene su svaka u 3 od 6 bolesnika (1 bolesnik primio je neoadjuvantnu terapiju, a 1 bolesnik adjuvantnu terapiju imatinibom). U istom su se ispitivanju pojavili štetni događaji 3.-4. stupnja povezani s liječenjem u 4 od 6 bolesnika (66,7 %) (hipofosfatemija, neutropenija i trombocitopenija 3. stupnja prijavljene su svaka u po 1 bolesnika, dok je neutropenija 4. stupnja prijavljena u 1 bolesnika). Osim toga, u publikacijama su zabilježene sljedeće nuspojave 3. stupnja koje su se pojavile u 5 bolesnika: umor (2), nuspojave probavnog sustava (uključujući proljev) (2), hematološke nuspojave (uključujući anemiju) (2),olecistitis (1), hipertireoza (1) i mukozitis (1).

Provedena je populacijska farmakokinetika (FK) i farmakokinetičko-farmakodinamička (FK/FD) analiza na populaciji uz namjeru ekstrapolacije FK i ključnih ishoda sigurnosti i djelotvornosti sunitiniba u pedijatrijskih bolesnika s GIST-om (u dobi od 6 do 17 godina). Ova analiza temeljila se na podacima prikupljenima od odraslih osoba s GIST-om ili solidnim tumorima i od pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima. Na temelju analiza modeliranjem, čini se da mlađa dob i manja tjelesna veličina nisu negativno utjecali na sigurnost i djelotvornost izloženosti sunitinibu u plazmi. Čini se da na omjer koristi i rizika sunitiniba nisu negativno utjecali mlađa dob i manja tjelesna veličina, i uglavnom je zavisio o izloženosti lijeku u plazmi.

EMA je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja sunitiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju karcinoma bubrega ili bubrežnog pelvisa (osim nefroblastoma, nefroblastomatoze, sarkoma svijetlih stanica, mezoblastičnog nefroma, medularnog karcinoma bubrega i rabdoidnog tumora bubrega) (vidjeti dio 4.2).

EMA je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja sunitiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju gastroenteropankreatičnih neuroendokrinih tumora (osim neuroblastoma, neuroanglioblastoma i feokromocitoma) (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

FK sunitiniba bila je ispitana u 135 zdravih dobrovoljaca te u 266 bolesnika sa solidnim tumorima. FK je bila podjednaka u svim solidnim tumorima i u zdravih dobrovoljaca.

U rasponu doza od 25 do 100 mg, površina ispod krivulje koncentracija: vrijeme u plazmi (AUC) i C_{max} rastu proporcionalno s dozom. Nakon ponovljene svakodnevne primjene kumulacija sunitiniba je trostruka do četverostruka, a kumulacija njegova primarnog aktivnog metabolita sedmerostruka do deseterostruka. Koncentracije sunitiniba i njegova primarnog aktivnog metabolita dosežu stanje dinamičke ravnoteže unutar 10 do 14 dana. Do 14. dana kombinirane plazmatske koncentracije sunitiniba i njegova aktivnog metabolita iznose 62,9 – 101 ng/ml, što su ciljne koncentracije koje, prema podacima iz nekliničkih istraživanja, inhibiraju fosforilaciju receptora *in vitro* te rezultiraju stazom/smanjenjem rasta tumora *in vivo*. Od ukupne izloženosti lijeku, na glavni aktivni metabolit otpada 23% do 37%. Nisu zabilježene značajne promjene u FK sunitiniba i primarnog aktivnog

metabolita tijekom opetovane svakodnevne primjene niti tijekom opetovanih ciklusa u okviru ispitivanih režima doziranja.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene sunitiniba C_{max} se u pravilu bilježi u roku od 6 do 12 sati do maksimalne koncentracije (t_{max}) nakon uzimanja.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost sunitiniba.

Distribucija

Sunitinib se za proteine plazme *in vitro* vezuje 95%, a njegov primarni aktivni metabolit 90%, bez vidljive ovisnosti o koncentraciji. Prividni volumen raspodjele (V_d) sunitiniba je bio velik, 2230 l, što ukazuje da se raspodjeljuje u tkiva.

Metaboličke interakcije

Izračun K_i vrijednosti *in vitro* za sve ispitane P450 CYP izoforme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 i CYP4A9/11) pokazao je kako nije vjerojatno da sunitinib i njegov primarni aktivni metabolit u klinički relevantnoj mjeri induciraju metabolizam drugih djelatnih tvari koje se mogu metabolizirati pomoću navedenih enzima.

Biotransformacija

Sunitinib se prvenstveno metabolizira pomoću CYP3A4, izoformom enzima CYP koja proizvodi njegov primarni aktivni metabolit dezetilsunitinib, koji se dalje metabolizira uz pomoć istog izoenzima.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu sunitiniba sa snažnim induktorima ili inhibitorima CYP3A4 jer se mogu promijeniti plazmatske razine sunitiniba (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Eliminacija

Sunitinib se primarno izlučuje u fecesu (61%), dok se 16% primijenjene doze eliminira putem bubrega u obliku nepromijenjene djelatne tvari i metabolita. Sunitinib i njegov primarni aktivni metabolit bili su glavni spojevi pronađeni u plazmi, mokraći i fecesu te predstavljaju 91,5% (plazma), 86,4% (mokraća) odnosno 73,8% (feces) radioaktivnosti u pulovima uzoraka. Sporedni metaboliti nađeni su u mokraći i fecesu, ali u pravilu nisu uočeni u plazmi. Ukupni klirens nakon peroralne primjene (CL/F) iznosio je 34-62 l/sat. Nakon peroralne primjene u zdravih dobrovoljaca poluvrijeme eliminacije sunitiniba iznosi 40 – 60 sati, a njegova primarnog aktivnog dezetil-metabolita 80 – 110 sati.

Istodobna primjena s lijekovima koji su inhibitori BCRP-a

In vitro, sunitinib je supstrat efluksnog prijenosnika BCRP-a. U ispitivanju A6181038 istodobna primjena gefitiniba, inhibitora BCRP-a, nije imala klinički značajan učinak na C_{max} i AUC za sunitinib ili ukupan lijek (sunitinib + metabolit) (vidjeti dio 4.5). U multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze I/II, tijekom kojeg se ispitivala sigurnost/podnošljivost, maksimalna podnošljiva doza i antitumorska aktivnost sunitiniba u kombinaciji s gefitinibom u ispitivanja s MRCC-om, farmakokinetika gefitiniba (250 mg na dan) kod istodobne primjene sa sunitinibom (37,5 mg [kohorta 1, n = 4] ili 50 mg [kohorta 2, n = 7] na dan prema shemi liječenja s 4 tjedna primjene lijeka nakon kojih slijedi 2 tjedna bez lijeka) procijenjena je kao sekundarni cilj ispitivanja. Promjene u FK parametrima sunitiniba nisu bile od kliničkog značaja i nisu upućivale ni na kakve interakcije lijekova. Međutim, s obzirom na relativno mali broj ispitivanja (tj. N = 7 + 4) i umjerenu do veliku varijabilnost među bolesnicima u farmakokinetičkim parametrima, potrebno je oprezno interpretirati rezultate FK interakcije između lijekova dobivene u ovom ispitivanju.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Sunitinib i njegov primarni metabolit uglavnom se metaboliziraju u jetri. Sustavna izloženost nakon jedne doze sunitiniba bila je podjednaka u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A i B) i u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. Sunitinib nije ispitan u ispitanika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

U ispitivanja onkoloških bolesnika nisu uključivani bolesnici s vrijednostima ALT-a ili AST-a $>2,5$ x GGN (gornja granica normale) ili vrijednostima $>5,0$ x GGN ako je porast bio uzrokovan jetrenim metastazama.

Oštećenje bubrega

Populacijske FK analize ukazuju na to da klirens kreatinina (CLcr) unutar ispitivanog raspona (42 – 347 ml/min) ne utječe na prividni klirens sunitiniba (CL/F). Sustavna izloženost nakon jedne doze sunitiniba bila je podjednaka u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CLcr <30 ml/min) i ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom (CLcr >80 ml/min). Premda se sunitinib i njegov primarni metabolit nisu uklonili hemodijalizom u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti, ukupna sustavna izloženost sunitibu bila je niža za 47%, a izloženost primarnom metabolitu za 31% u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom.

Tjelesna težina, funkcionalno stanje

Populacijske FK analize demografskih podataka ispitanika ukazuju na to da nije potrebno prilagođavati početnu dozu s obzirom na tjelesnu težinu ili ocjenu funkcionalnog stanja prema ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ljestvici.

Spol

Dostupni podaci pokazuju da žene mogu imati 30% niži prividni klirens (CL/F) sunitiniba nego muškarci, no ta razlika ne zahtijeva prilagodbu početne doze.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo upotrebe sunitiniba u pedijatrijskih bolesnika je ograničeno (vidjeti dio 4.2). Provedene su populacijske FK analize objedinjenih setova podataka od odraslih bolesnika s GIST-om i solidnim tumorima, i od pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima. Postupne analize modeliranja varijabli provedene su kako bi se procijenio učinak dobi i veličine tijela (ukupna težina tijela ili površina tijela) kao i ostalih varijabli na važne FK parametre za sunitinib i njegov djelatni metabolit. Od testiranih varijabli povezanih s dobi i veličinom tijela, dob je bila značajna varijabla za prividni klirens sunitiniba (što je mlađa dob pedijatrijskih bolesnika, to je niži prividni klirens). Slično, površina tijela bila je značajna varijabla za prividni klirens djelatnog metabolita (što je manja površina tijela, to je niži prividni klirens).

Nadalje, na temelju integrirane populacijske FK analize objedinjenih podataka iz 3 pedijatrijska ispitivanja (2 ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima i 1 ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s GIST-om; dob pedijatrijskih bolesnika: od 6 do 11 godina, odnosno od 12 do 17 godina), početna površina tijela bila je značajna kovariata za prividni klirens sunitiniba i njegovog djelatnog metabolita. Na temelju ove analize očekuje se da će doza od približno 20 mg/m² na dan u pedijatrijskih bolesnika s rasponom početne površine tijela od $1,10$ m² do $1,87$ m² dati vrijednosti izloženosti sunitinibu i njegovom djelatnom metabolitu u plazmi (između 75 % i 125 % vrijednosti AUC-a) usporedive s onima u odraslih s GIST-om liječenima dozom sunitiniba od 50 mg na dan po shemi 4/2 (vrijednost AUC-a 1233 ng.hr/ml). U ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika početna doza sunitiniba iznosila je 15 mg/m² (na temelju maksimalne podnošljive doze zapažene u ispitivanju faze I u kojem se ispitalo povećanje doze, vidjeti dio 5.1) te je u pedijatrijskih bolesnika s GIST-om bila povećana na $22,5$ mg/m², a potom na 30 mg/m² (bez prekoračenja ukupne doze od 50 mg/dan), na temelju sigurnosti primjene/podnošljivosti u pojedinog bolesnika. Nadalje, prema objavljenoj literaturi se izračunata početna doza u pedijatrijskih bolesnika s GIST-om kretala u rasponu od $16,6$ mg/m² do

36 mg/m² te je povećana do doza koje su dosežale najvišu vrijednost od 40,4 mg/m² (bez prekoračenja ukupne doze od 50 mg/dan).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i majmunima u trajanju do 9 mjeseci, učinci na primarne ciljne organe zabilježeni su u probavnom sustavu (povraćanje i proljev kod majmuna), nadbubrežnim žlijezdama (kortikalna kongestija i/ili krvarenje kod štakora i majmuna, s nekrozom iza koje je uslijedila fibroza u štakora), hemolimfopoetskom sustavu (hipocelularnost koštane srži, limfoidna deplecija timusa, slezene i limfnih čvorova), egzokrinom gušterači (degranulacija acinarnih stanica s nekrozom pojedinačnih stanica), žlijezdama slinovnicama (acinarna hipertrofija), zglobovima (zadebljanje epifizne ploče), uterusu (atrofija) i jajnicima (smanjen razvoj folikula). Svi navedeni učinci pojavili su se pri klinički značajnim razinama sunitiniba u plazmi. Dodatni učinci opaženi u drugim ispitivanjima obuhvaćaju produljenje QTc-intervalu, smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke i atrofiju tubula testisa, povećanje mezangijskih stanica u bubregu, krvarenje u gastrointestinalnom traktu i sluznici usne šupljine te hipertrofiju stanica prednjeg režnja hipofize. Pretpostavlja se da su promjene na uterusu (atrofija endometrija) i epifiznoj ploči rasta (zadebljanje fize ili displazija hrskavice) povezane s farmakološkim djelovanjem sunitiniba. Većina ovih pojava pokazala se reverzibilnima u roku od 2 do 6 tjedana nakon prekida liječenja.

Genotoksičnost

Genotoksični potencijal sunitiniba ispitivan je *in vitro* i *in vivo*. Sunitinib nije imao mutageno djelovanje na bakterijama pri metaboličkoj aktivaciji putem jetre štakora. Sunitinib nije potaknuo strukturne kromosomske aberacije u humanim limfocitnim stanicama u perifernoj krvi *in vitro*. U ljudskim limfocitima u perifernoj krvi opažena je poliploidija (numeričke kromosomske aberacije) *in vitro*, i u prisutnosti i u odsutnosti metaboličke aktivacije. Sunitinib se nije pokazao klastogenim u koštanoj srži štakora *in vivo*. Nije ispitivan genotoksični potencijal glavnog aktivnog metabolita.

Kancerogenost

U jednomjesečnom istraživanju radi utvrđivanja raspona doza (0, 10, 25, 75 ili 200 mg/kg na dan) u rasH2 transgeničnih miševa, s kontinuiranom dnevnom primjenom lijeka prisilnim hranjenjem, pri najvišoj ispitivanoj dozi (200 mg/kg na dan) opaženi su karcinom i hiperplazija Brunnerovih žlijezda dvanaesnika.

Provedeno je šestmesečno istraživanje kancerogenosti na rasH2 transgeničnim miševima, uz dnevnu primjenu lijeka (0, 8, 25 ili 75 [sniženo na 50] mg/kg na dan) prisilnim hranjenjem. Zabilježeni su gastroduodenalni karcinomi, povećana incidencija hemangiosarkoma i/ili hiperplazija želučane sluznice pri dozama od ≥ 25 mg/kg/dan nakon 1 ili 6 mjeseci primjene (što predstavlja $\geq 7,3$ puta veći AUC nego u bolesnika koji su dobivali preporučenu dnevnu dozu).

U dvogodišnjem istraživanju kancerogenosti na štakorima (0; 0,33; 1 ili 3 mg/kg na dan) primjena sunitiniba u ciklusima od 28 dana praćenima sedmodnevnim razdobljem bez primjene lijeka je nakon više od godinu dana dovela do povećane incidencije feokromocitoma i hiperplazije adrenalne medule u mužjaka štakora kojima je primijenjena doza od 3 mg/kg na dan ($\geq 7,8$ puta veći AUC nego u bolesnika koji su dobivali preporučenu dnevnu dozu). Karcinomi Brunnerovih žlijezda dvanaesnika javili su se u ženki pri dozi od ≥ 1 mg/kg na dan, a u mužjaka pri dozi od 3 mg/kg na dan, dok se hiperplazija mukoznih stanica vidjela u glandularnom tkivu želuca u mužjaka pri dozi od 3 mg/kg na dan. Te su se promjene javile pri AUC-u koji je bio $\geq 0,9$ puta, 7,8 puta odnosno 7,8 puta veći od onog u ljudi koji su primali preporučenu dnevnu dozu lijeka. Nije jasan značaj nalaza neoplazmi u istraživanjima kancerogenosti na (rasH2 transgeničnim) miševima i štakorima za primjenu sunitiniba u ljudi.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

U istraživanjima reproduktivne toksičnosti nisu opaženi učinci na plodnost mužjaka ni ženki. Međutim, u istraživanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i majmunima, pri klinički

značajnoj razini sustavne izloženosti lijeku, uočeni su učinci na plodnost ženki u obliku atrezije folikula, degeneracije žutih tijela, promjena endometrija uterusa te smanjenja težine uterusa i jajnika. Opažen je učinak na plodnost mužjaka štakora pri izloženosti koncentracijama u plazmi 25 puta većima od sistemske izloženosti u ljudi, koji se ispoljio u obliku tubularne atrofije testisa, smanjenja spermatozoida u epididimisima te koloidnoj depleciji u prostati i sjemenim mjehurićima.

U štakora se embrio-fetalna smrtnost očitovala kao značajno smanjenje broja živih fetusa, povećan broj resorpcija, povećan gubitak ploda nakon implantacije te gubitak čitavog legla u 8 od 28 gravidnih ženki, pri ekspoziciji koncentracijama u plazmi 5,5 puta većima od sistemske izloženosti u ljudi. U kunića je smanjenje težine gravidnih uterusa te broja živih fetusa bilo posljedica povećanog broja resorpcija, povećanih gubitaka ploda nakon implantacije te gubitka čitavog legla u 4 od 6 gravidnih ženki, pri ekspoziciji koncentracijama u plazmi 3 puta većima od sistemske izloženosti u ljudi. Primjena sunitiniba u dozi ≥ 5 mg/kg/dan u štakora za vrijeme organogeneze imala je za posljedicu učinke na razvoj koji su obuhvaćali povećanu incidenciju malformacija kostura fetusa, pretežno u obliku usporene osifikacije torakalnih/lumbalnih kralježaka, a javljali su se pri ekspoziciji koncentracijama u plazmi 5,5 puta većima od sistemske izloženosti u ljudi. U kunića su učinci na razvoj obuhvaćali povećanu incidenciju rascjepa usne pri ekspoziciji koncentracijama u plazmi približno jednakim kliničkima te rascjepa usne i nepca pri ekspoziciji koncentracijama lijeka 2,7 puta većima od sistemske izloženosti u ljudi.

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg na dan) je ispitan u istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u gravidnih štakorica. Pri dozi od ≥ 1 mg/kg na dan bio je smanjen prirast tjelesne mase majke tijekom gestacije i laktacije, ali maternalna reproduktivna toksičnost nije opažena pri dozama do 3 mg/kg na dan (procjenjena ekspozicija $\geq 2,3$ puta od AUC-a u bolesnika koji su dobivali preporučenu dnevnu dozu). Pri dozi od 3 mg/kg na dan opaženo je smanjenje tjelesne težine mladunčadi u razdoblju prije i nakon odbijanja od sisanja. Pri dozi od 1 mg/kg na dan nije zabilježena toksičnost za razvoj (približna ekspozicija $\geq 0,9$ puta od AUC-a u bolesnika koji su dobivali preporučenu dnevnu dozu).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tvrde kapsule od 12,5 mg

Sadržaj kapsule:	celuloza, mikrokristalična karmelozanatrij, umrežena manitol povidon (K-30), magnezijev stearat
Tijelo i kapica kapsule:	želatina titanijev dioksid (E171) željezov oksid, crveni (E172)
Bijela tinta za označavanje:	šelak titanijev dioksid (E171) propilenglikol

Tvrde kapsule od 25 mg

Sadržaj kapsule:	celuloza, mikrokristalična manitol karmelozanatrij, umrežena povidon (K-30) magnezijev stearat
Tijelo i kapica kapsule:	želatina titanijev dioksid (E171) željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)
Bijela tinta za označavanje: šelak
propilenglikol
titanijev dioksid (E171)

Tvrde kapsule od 50 mg

Sadržaj kapsule: celuloza, mikrokristalična
manitol
karmelozanatrij, umrežena
povidon (K-30)
magnezijev stearat
Tijelo i kapica kapsule: želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)
Bijela tinta za označavanje: šelak
propilenglikol
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28 kapsula, u PVC/PCTFE//Al blisteru, u kutiji.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Farmex d.o.o., Ulica Ivane Brlić-Mažuranić 25, 42000 Varaždin

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nibufar 12,5 mg tvrde kapsule: HR-H-877397794
Nibufar 25 mg tvrde kapsule: HR-H-334983612
Nibufar 50 mg tvrde kapsule: HR-H-194495612

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. travnja 2022. /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. srpnja 2022.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (<http://www.halmed.hr>)