

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sunitinib/Teva 12,5 mg καψάκια σκληρά

Sunitinib/Teva 25 mg καψάκια σκληρά

Sunitinib/Teva 50 mg καψάκια σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

12,5 mg καψάκια σκληρά

Κάθε καψάκιο περιέχει 12,5 mg σουνιτινίμπης.

25 mg καψάκια σκληρά

Κάθε καψάκιο περιέχει 25 mg σουνιτινίμπης.

50 mg καψάκια σκληρά

Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg σουνιτινίμπης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο σκληρό.

Sunitinib/Teva 12,5 mg καψάκια σκληρά

Σκληρά ζελατινώδη καψάκια, με μεσαίο, πορτοκαλί, αδιαφανές καπάκι και μεσαίο, αδιαφανές πορτοκαλί σώμα με αποτυπωμένο το “12.5” σε μαύρη μελάνι στο καπάκι. Κάθε καψάκιο μεγέθους 4 (συνολικού κλειστού μήκους περίπου 14,2 mm) περιέχει μία πορτοκαλί κοκκοποιημένη κόνι.

Sunitinib/Teva 25 mg καψάκια σκληρά

Σκληρά ζελατινώδη καψάκια, με ανοιχτό πορτοκαλί αδιαφανές καπάκι και μεσαίο, αδιαφανές πορτοκαλί σώμα με αποτυπωμένο το “25” σε μαύρη μελάνι στο καπάκι. Κάθε καψάκιο μεγέθους 3 (συνολικού κλειστού μήκους περίπου 15,8 mm) περιέχει μία πορτοκαλί κοκκοποιημένη κόνι.

Sunitinib/Teva 50 mg καψάκια σκληρά

Σκληρά ζελατινώδη καψάκια, με ανοιχτό πορτοκαλί αδιαφανές καπάκι και αδιαφανές ανοιχτό πορτοκαλί σώμα με αποτυπωμένο το “50” σε μαύρη μελάνι στο καπάκι. Κάθε καψάκιο μεγέθους 2 (συνολικού κλειστού μήκους περίπου 17,6 mm) περιέχει μία πορτοκαλί κοκκοποιημένη κόνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού (GIST)

Το Sunitinib/Teva ενδείκνυται για τη θεραπεία των ανεγχείρητων και/ή μεταστατικών κακοήθων στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού (GIST) ενηλίκων, μετά από αποτυχία της θεραπείας με ιματινίμπη λόγω ανθεκτικότητας ή μη ανοχής.

Μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (MRCC)

Το Sunitinib/Teva ενδείκνυται για τη θεραπεία του προχωρημένου/μεταστατικού νεφροκυτταρικού καρκινώματος (MRCC) ενηλίκων.

Παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι (pNET)

Το Sunitinib/Teva ενδείκνυται για τη θεραπεία των ανεγχείρητων ή μεταστατικών, καλά διαφοροποιημένων παγκρεατικών νευροενδοκρινικών όγκων (pNET) με πρόοδο της νόσου σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με σουνιτινίμπη θα πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη χορήγηση αντικαρκινικών παραγόντων.

Δοσολογία

Για τους GIST και το MRCC, η συνιστώμενη δόση του Sunitinib/Teva είναι 50 mg λαμβανόμενα από στόματος μια φορά την ημέρα για 4 συνεχόμενες εβδομάδες, ακολουθούμενες από 2 εβδομάδες διακοπής της θεραπείας (Σχήμα 4/2) για τη συμπλήρωση ενός πλήρους κύκλου 6 εβδομάδων.

Για τους pNET, η συνιστώμενη δόση του Sunitinib/Teva είναι 37,5 mg λαμβανόμενα από στόματος μία φορά την ημέρα χωρίς προγραμματισμένη περίοδο διακοπής.

Προσαρμογές της δόσης

Ασφάλεια και ανεκτικότητα

Για τους GIST και το MRCC, μπορεί να γίνει τροποποίηση της δόσης ανά 12,5 mg τη φορά, ανάλογα με την ασφάλεια και ανεκτικότητα του κάθε ασθενή. Η ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 75 mg ούτε και να μειώνεται σε λιγότερο από 25 mg.

Για τους pNET, μπορεί να γίνει τροποποίηση της δόσης ανά 12,5 mg τη φορά, ανάλογα με την εξατομικευμένη ασφάλεια και ανεκτικότητα. Η μέγιστη χορηγούμενη δόση στη μελέτη Φάσης 3 σε pNET ήταν 50 mg ημερησίως.

Ενδέχεται να απαιτούνται διακοπές της δόσης με βάση την εξατομικευμένη ασφάλεια και ανεκτικότητα.

Αναστολείς/επαγωγείς του CYP3A4

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση της σουνιτινίμπης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Αν αυτό δεν είναι δυνατό, η δόση της σουνιτινίμπης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί, προσθέτοντας 12,5 mg τη φορά (έως 87,5 mg ημερησίως για τους GIST και το MRCC ή 62,5 mg ημερησίως για τους pNET), βάσει προσεκτικής παρακολούθησης της ανεκτικότητας.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση της σουνιτινίμπης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Αν αυτό δεν είναι δυνατό, η δόση της σουνιτινίμπης μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί σε 37,5 mg κατ' ελάχιστο ημερησίως για τους GIST και το MRCC ή 25 mg ημερησίως για τους pNET, βάσει προσεκτικής παρακολούθησης της ανεκτικότητας.

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επιλογής ενός εναλλακτικού συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής ή αναστολής του CYP3A4.

Ειδικόί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σουνιτινίμπης σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα, περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Ηλικιωμένοι

Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών σε κλινικές μελέτες που έλαβαν σουνιτινίμπη ήταν ηλικίας 65 ετών ή άνω. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών μικρότερης και μεγαλύτερης ηλικίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δε συνιστάται καμία προσαρμογή της δόσης έναρξης, όταν η σουνιτινίμπη χορηγείται σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία A και B) ηπατική δυσλειτουργία. Η σουνιτινίμπη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή (Child-Pugh Κατηγορία C) ηπατική δυσλειτουργία και συνεπώς δεν μπορεί να συστηθεί η χρήση του σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης έναρξης, κατά τη χορήγηση της σουνιτινίμπης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (ήπια-σοβαρή) ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (end-stage renal disease, ESRD) σε αιμοδιύλιση. Επόμενες προσαρμογές της δόσης θα πρέπει να βασίζονται στην εξατομικευμένη ασφάλεια και ανεκτικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Sunitinib/Teva προορίζεται για από στόματος χορήγηση. Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Αν παραλειφθεί μια δόση, δεν θα πρέπει να χορηγηθεί επιπλέον δόση στον ασθενή. Ο ασθενής θα πρέπει να λάβει τη συνήθη συνταγογραφηθείσα δόση την επόμενη ημέρα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται γιατί μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση της σουνιτινίμπης στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται γιατί μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της σουνιτινίμπης στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Διαταραχές του δέρματος και του ιστού

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σουνιτινίμπη είναι πιθανό να προκληθεί αποχρωματισμός των τριχών ή του δέρματος. Άλλες πιθανές δερματολογικές διαταραχές μπορεί να περιλαμβάνουν ξηρότητα, πάχυνση ή σκάσιμο του δέρματος, φλύκταινες ή εξάνθημα στις παλάμες των χεριών και τα πέλματα των ποδιών.

Οι παραπάνω ανεπιθύμητες αντιδράσεις δεν ήταν αθροιστικές, ήταν συνήθως αναστρέψιμες και σε γενικές γραμμές δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Περιπτώσεις γαγγραινώδους πυοδέρματος, γενικά αναστρέψιμες, έχουν αναφερθεί μετά από διακοπή της σουνιτινίμπης. Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων πολύμορφου ερυθήματος (erythema multiforme, EM) περιπτώσεων που υποδεικνύουν σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και

τοξική επιδερμική νεκρόλυση (toxic epidermal necrolysis, TEN), ορισμένες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Αν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα SJS, TEN ή EM (π.χ., εξελισσόμενο δερματικό εξάνθημα συχνά με φλύκταινες ή βλάβες του βλεννογόνου), η θεραπεία με σουνιτινίμη θα πρέπει να διακοπεί. Εάν η διάγνωση του SJS ή της TEN επιβεβαιωθεί, η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου. Σε ορισμένες περιπτώσεις ύποπτου EM, οι ασθενείς είχαν ανοχή στην επανεισαγωγή της θεραπείας με σουνιτινίμη σε χαμηλότερη δόση μετά την αποκατάσταση της αντίδρασης: μερικοί από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν επίσης ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή αντιισταμινικά (βλ. παράγραφο 4.8).

Αιμορραγία και αιμορραγία του όγκου

Αιμορραγικά επεισόδια, τα οποία αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με τη σουνιτινίμη και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, περιελάμβαναν αιμορραγίες από το γαστρεντερικό σύστημα, τους πνεύμονες, το ουροποιητικό σύστημα, καθώς και από τον εγκέφαλο, μερικές εκ των οποίων ήταν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.8).

Η αξιολόγηση ρουτίνας των αιμορραγικών επεισοδίων θα πρέπει να περιλαμβάνει πλήρη αιματολογικό έλεγχο και κλινική εξέταση.

Η επίσταξη ήταν η συνηθέστερη αιμορραγική ανεπιθύμητη αντίδραση, καθώς αναφέρθηκε περίπου στο ήμισυ των ασθενών με συμπαγείς όγκους που εκδήλωσαν αιμορραγικά επεισόδια. Ορισμένα από τα περιστατικά επίσταξης ήταν σοβαρά, αλλά πολύ σπάνια θανατηφόρα.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αιμορραγίας όγκου, τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις συσχετίστηκαν με νέκρωση του όγκου. Μερικά από αυτά τα αιμορραγικά επεισόδια ήταν θανατηφόρα.

Αιμορραγία όγκου μπορεί να προκληθεί ξαφνικά και στην περίπτωση των πνευμονικών όγκων, μπορεί να εκδηλωθεί ως σοβαρή και απειλητική για τη ζωή αιμόπτυση ή πνευμονική αιμορραγία. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις πνευμονικής αιμορραγίας σε κλινικές μελέτες, ορισμένες εκ των οποίων με θανατηφόρα έκβαση και έχουν αναφερθεί από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σουνιτινίμη για MRCC, GIST και καρκίνο του πνεύμονα. Το Sunitinib/Teva δεν έχει εγκριθεί για χρήση σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν συγχρηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία (π.χ., βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη) μπορεί να υποβάλλονται σε περιοδική παρακολούθηση μέσω πλήρους αιματολογικού ελέγχου (αιμοπετάλια), παραγόντων πήξης (PT/INR) και κλινικής εξέτασης.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Διάρροια, νατία/έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία και στοματίτιδα/στοματικό άλγος ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού. Αναφέρθηκαν επίσης επεισόδια οισοφαγίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8).

Η υποστηρικτική φροντίδα για τις γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που χρήζουν θεραπείας, μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων με αντιεμετικές, αντιδιαρροϊκές ή αντιόξινες ιδιότητες.

Σοβαρές, ορισμένες φορές θανατηφόρες, γαστρεντερικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα, αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ενδοκοιλιακές κακοήθειες που έλαβαν σουνιτινίμη.

Υπέρταση

Έχει αναφερθεί υπέρταση συσχετιζόμενη με τη σουνιτινίμη, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής υπέρτασης (> 200 mmHg συστολική ή 110 mmHg διαστολική).

Οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για υπέρταση και να γίνεται προσπάθεια ελέγχου αυτής, όπως είναι κατάλληλο σε κάθε περίπτωση. Συνιστάται η προσωρινή διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου σε ασθενείς με σοβαρή υπέρταση, η οποία δεν ελέγχεται μέσω ιατρικής αντιμετώπισης. Η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίσει μόλις καταστεί ικανοποιητικός ο έλεγχος της υπέρτασης (βλ. παράγραφο 4.8).

Αιματολογικές διαταραχές

Έχει αναφερθεί σχετιζόμενη με τη σουνιτινίμη μείωση στον απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων, καθώς και μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.8). Τα παραπάνω συμβάντα δεν ήταν αθροιστικά, συνήθως ήταν αναστρέψιμα και σε γενικές γραμμές δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Κανένα από αυτά τα συμβάντα στις μελέτες Φάσης 3 δεν ήταν θανατηφόρο, αλλά σπάνια αιματολογικά συμβάντα, τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης με θρομβοκυτοπενία αιμορραγίας και των ουδετεροπενικών λοιμώξεων, αναφέρθηκαν από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Έχει παρατηρηθεί αναιμία κατά την πρόιμη και κατά την όψιμη φάση της θεραπείας με σουνιτινίμη.

Στην αρχή κάθε κύκλου θεραπείας, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με σουνιτινίμη, θα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη αιματολογικό έλεγχο (βλ. παράγραφο 4.8).

Καρδιακές διαταραχές

Καρδιαγγειακά επεισόδια, κάποια εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σουνιτινίμη, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, της καρδιομυοπάθειας, της μείωσης του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας χαμηλότερα από το κατώτατο φυσιολογικό όριο, της μυοκαρδίτιδας, της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η σουνιτινίμη αυξάνει τον κίνδυνο καρδιομυοπάθειας. Δεν έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένοι επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για την προκαλούμενη από τη σουνιτινίμη καρδιομυοπάθεια, εκτός της επίδρασης από το φάρμακο, για τους υπό θεραπεία ασθενείς. Να γίνεται προσεκτική χρήση της σουνιτινίμης σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ή έχουν ιστορικό εκδήλωσης αυτών των επεισοδίων (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς που είχαν καρδιακά επεισόδια σε διάστημα 12 μηνών πριν από τη χορήγηση σουνιτινίμης, όπως για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου (συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής/ασταθούς στηθάγχης), αορτοστεφανιαία παράκαμψη/παράκαμψη περιφερικών αρτηριών με μόσχευμα, συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (congestive heart failure, CHF), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή πνευμονική εμβολή, αποκλείστηκαν από όλες τις κλινικές μελέτες της σουνιτινίμης. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς με αυτές τις συνυπάρχουσες συνθήκες μπορεί να είναι σε υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, σχετιζόμενη με τη σουνιτινίμη.

Συνιστάται στους ιατρούς να σταθμίζουν τον κίνδυνο έναντι των δυνητικών οφελών της σουνιτινίμης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένα για κλινικά σημεία και συμπτώματα CHF, για όσο διάστημα λαμβάνουν σουνιτινίμη, ιδιαίτερα οι ασθενείς που εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου καρδιακής νόσου και/ή έχουν ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Επίσης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσδιορισμού του LVEF κατά την έναρξη της θεραπείας και σε τακτά διαστήματα, για όσο διάστημα ο ασθενής λαμβάνει σουνιτινίμη. Όσον αφορά τους ασθενείς που δεν παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου καρδιακής νόσου, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσδιορισμού του κλάσματος εξώθησης κατά την έναρξη της θεραπείας.

Αν παρουσιαστούν κλινικές εκδηλώσεις CHF, συνιστάται η διακοπή της σουνιτινίμπης. Η χορήγηση της σουνιτινίμπης θα πρέπει να διακόπτεται και/ή η δόση να μειώνεται σε ασθενείς χωρίς κλινικές ενδείξεις CHF, αλλά με κλάσμα εξώθησης <50% και > 20% χαμηλότερα από τα αντίστοιχα κατά την έναρξη θεραπείας.

Παράταση του διαστήματος QT

Παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που εκτέθηκαν στη σουνιτινίμπη.

Η παράταση του διαστήματος QT μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών, συμπεριλαμβανομένης της Torsade de pointes.

Η σουνιτινίμπη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, ασθενείς που λαμβάνουν αντι-αρρυθμικά φάρμακα ή φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να παρατείνουν το διάστημα QT ή ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βραδυκαρδία ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η ταυτόχρονη χορήγηση σουνιτινίμπης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να περιορίζεται, λόγω της πιθανής αύξησης των συγκεντρώσεων της σουνιτινίμπης στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8).

Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, σχετιζόμενα με τη θεραπεία, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν σουνιτινίμπη συμπεριλαμβανομένων της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής (βλ. παράγραφο 4.8). Περιστατικά πνευμονικής εμβολής, με θανατηφόρα έκβαση έχουν αναφερθεί κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Περιπτώσεις αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (arterial thromboembolic events, ATE), τα οποία σε κάποιες περιπτώσεις είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς σε θεραπεία με σουνιτινίμπη. Τα πιο συχνά επεισόδια περιελάμβαναν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και εγκεφαλικό έμφρακτο. Οι παράγοντες κινδύνου, σχετιζόμενοι με ATE, επιπρόσθετα με την υποκείμενη κακοήθη νόσο και ηλικία ≥ 65 ετών, περιελάμβαναν υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και προηγούμενη θρομβοεμβολική νόσο.

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη, πριν την έναρξη της λήψης της σουνιτινίμπης σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (thrombotic microangiopathy, TMA)

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διάγνωσης TMA, συμπεριλαμβανομένης της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) και του ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου (haemolytic uraemic syndrome, HUS), οδηγώντας μερικές φορές σε νεφρική ανεπάρκεια ή σε θανατηφόρα έκβαση, εφόσον παρατηρηθεί εμφάνιση αιμολυτικής αναιμίας, θρομβοπενίας, κόπωσης, διακυμάνσεων νευρολογικής εκδήλωσης, νεφρικής δυσλειτουργίας και πυρετού. Η θεραπεία με σουνιτινίμπη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν TMA και απαιτείται η άμεση χορήγηση θεραπείας. Έχει παρατηρηθεί αναστροφή των επιδράσεων της TMA μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Θυρεοειδική δυσλειτουργία

Κατά την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται εργαστηριακή μέτρηση της θυρεοειδικής λειτουργίας σε όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς με προϋπάρχοντα υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική, πριν την έναρξη της θεραπείας με σουνιτινίμη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σουνιτινίμη, θα πρέπει να διεξάγεται έλεγχος ρουτίνας της θυρεοειδικής λειτουργίας κάθε 3 μήνες. Επίσης, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα θυρεοειδικής δυσλειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και οι ασθενείς που παρουσιάζουν οποιαδήποτε σημεία και/ή συμπτώματα θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, θα πρέπει να υποβάλλονται σε εργαστηριακό έλεγχο της θυρεοειδικής λειτουργίας, όπως ενδείκνυται κλινικά. Ασθενείς που παρουσιάζουν θυρεοειδική δυσλειτουργία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική.

Έχει παρατηρηθεί υποθυρεοειδισμός αρχικά, αλλά και αργότερα, κατά τη διάρκεια θεραπείας με σουνιτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

Παγκρεατίτιδα

Παρατηρήθηκε αύξηση στη δραστηριότητα της λιπάσης και της αμυλάσης του ορού, σε ασθενείς με διάφορους συμπαγείς όγκους που έλαβαν σουνιτινίμη. Οι αυξήσεις στη δραστηριότητα της λιπάσης ήταν παροδικές και σε γενικές γραμμές δε συνοδεύονταν από σημεία ή συμπτώματα παγκρεατίτιδας, σε ασθενείς με διάφορους συμπαγείς όγκους (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρών επεισοδίων παγκρεατίτιδας, μερικές από τις οποίες είχαν θανατηφόρα έκβαση.

Σε περίπτωση που παρατηρηθούν συμπτώματα παγκρεατίτιδας, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία με σουνιτινίμη και να λάβουν κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα.

Ηπατοτοξικότητα

Έχει παρατηρηθεί ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς σε θεραπεία με σουνιτινίμη. Περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας, μερικές εκ των οποίων είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, παρατηρήθηκαν σε < 1% ασθενών με συμπαγείς όγκους, που ήταν σε θεραπεία με σουνιτινίμη. Παρακολουθείτε τις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινάση της αλανίνης [Alanine Transaminase, ALT], ασπαρτική τρανσαμινάση [Aspartate Transaminase, AST], επίπεδα χολερυθρίνης) πριν την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Σε περίπτωση που παρατηρηθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας, η θεραπεία με σουνιτινίμη θα πρέπει να διακοπεί και να παρασχεθεί στους ασθενείς η κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (βλ. παράγραφο 4.8).

Νεφρική λειτουργία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας, νεφρικής ανεπάρκειας και/ή οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, οι οποίες, σε κάποιες περιπτώσεις, είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8).

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονταν με νεφρική δυσλειτουργία/ανεπάρκεια, σε ασθενείς που λάμβαναν σουνιτινίμη, συμπεριελάμβαναν, επιπρόσθετα του υποκείμενου RCC, μεγαλύτερη ηλικία, σακχαρώδη διαβήτη, υποκείμενη νεφρική δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, σηψαιμία, αφυδάτωση/υποογκαιμία και ραβδομύλυση.

Η ασφάλεια της συνεχούς θεραπείας με σουνιτινίμη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή πρωτεϊνουρία, δεν έχει εκτιμηθεί συστηματικά.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πρωτεϊνουρίας και σπάνιες περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου. Συνιστάται ανάλυση ούρων κατά την έναρξη, ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να

παρακολουθούνται για εμφάνιση ή επιδείνωση της πρωτεϊνουρίας. Διακόψτε τη θεραπεία με σουνιτινίμη σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο.

Συρίγγιο

Εάν εκδηλωθεί σχηματισμός συρίγγιου, η θεραπεία με σουνιτινίμη θα πρέπει να διακοπεί. Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τη συνέχιση της χρήσης της σουνιτινίμης σε ασθενείς με συρίγγια (βλ παράγραφο 4.8).

Καθυστερημένη επούλωση τραύματος

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καθυστερημένης επούλωσης τραύματος κατά τη διάρκεια θεραπείας με σουνιτινίμη.

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες κλινικές μελέτες για την επίδραση της σουνιτινίμης στην επούλωση τραύματος. Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με σουνιτινίμη συνιστάται, για λόγους προφύλαξης, σε ασθενείς που υπόκεινται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις. Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία σχετικά με το χρόνο επανέναρξης της θεραπείας, κατόπιν σημαντικής χειρουργικής παρέμβασης. Συνεπώς, η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας με σουνιτινίμη, κατόπιν σημαντικής χειρουργικής παρέμβασης, θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση ως προς την ανάρρωση από τη χειρουργική επέμβαση.

Οστεονέκρωση της Γνάθου (osteonecrosis of the jaw, ONJ)

Περιστατικά ONJ έχουν αναφερθεί σε ασθενείς σε θεραπεία με σουνιτινίμη. Η πλειοψηφία των περιστατικών αναφέρθηκε σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη ή ταυτόχρονη ενδοφλέβια θεραπεία με διφωσφονικά, για τα οποία η εκδήλωση ONJ είναι ένας αναγνωρισμένος κίνδυνος.

Συνεπώς, θα πρέπει να δίνεται προσοχή, όταν η σουνιτινίμη και τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά χρησιμοποιούνται είτε ταυτοχρόνως είτε διαδοχικά.

Επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις αναγνωρίζονται επίσης ως παράγοντας κινδύνου. Πριν τη θεραπεία με σουνιτινίμη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα διεξαγωγής οδοντιατρικού ελέγχου και κατάλληλης προληπτικής οδοντιατρικής παρέμβασης. Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως ή λαμβάνουν ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά, επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις θα πρέπει να αποφεύγονται, εάν αυτό είναι δυνατόν (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπερευαισθησία/αγγειοοίδημα

Εάν παρουσιαστεί αγγειοοίδημα λόγω υπερευαισθησίας, η θεραπεία με σουνιτινίμη θα πρέπει να διακοπεί και να παρασχεθεί η καθιερωμένη θεραπευτική φροντίδα (βλ. παράγραφο 4.8).

Επιληπτικές κρίσεις

Σε κλινικές μελέτες της σουνιτινίμης και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν αναφορές επιληπτικών κρίσεων. Οι ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις και σημεία/συμπτώματα συμβατά με σύνδρομο αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας (reversible leukoencephalopathy syndrome, RPLS), όπως υπέρταση, κεφαλαλγία, μειωμένη εγρήγορση, διαταραχή της νοητικής λειτουργίας και απώλεια της όρασης, συμπεριλαμβανομένης της φλοιώδους τύφλωσης, θα πρέπει να ελέγχονται μέσω ιατρικής αντιμετώπισης, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου της υπέρτασης. Συνιστάται η προσωρινή διακοπή της σουνιτινίμης. Μετά την υποχώρηση των επιληπτικών κρίσεων, η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίσει κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού (βλ. παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο λύσης όγκου (tumour lysis syndrome, TLS)

Περιστατικά TLS, ορισμένα εκ των οποίων θανατηφόρα, έχουν σπάνια παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές και έχουν αναφερθεί από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σουνιτινίμη. Οι παράγοντες

κινδύνου για την εμφάνιση TLS περιλαμβάνουν υψηλό φορτίο όγκου, προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, oligουρία, αφυδάτωση, υπόταση και όξινα ούρα. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να υποβάλλονται σε στενή παρακολούθηση και να λαμβάνουν θεραπεία, όπως ενδείκνυται κλινικά, ενώ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης προφυλακτικής ενυδάτωσης.

Λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις, με ή χωρίς ουδετεροπενία, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων με θανατηφόρα έκβαση.

Έχουν αναφερθεί όχι συχνές περιπτώσεις νεκρωτικής περιτονίτιδας, συμπεριλαμβανομένου του περινέου, ορισμένες εκ των οποίων ήταν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με σουνιτινίμη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν νεκρωτική περιτονίτιδα και να ξεκινά εγκαίρως η κατάλληλη θεραπεία.

Υπογλυκαιμία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σουνιτινίμη, έχει αναφερθεί μείωση της γλυκόζης αίματος, σε ορισμένες περιπτώσεις κλινικά συμπτωματική και χρήσουζα εισαγωγής σε νοσοκομείο λόγω απώλειας συνείδησης. Η σουνιτινίμη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, σε περίπτωση συμπτωματικής υπογλυκαιμίας. Τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος σε διαβητικούς ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά, προκειμένου να εκτιμηθεί εάν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Έκδοχο(α)

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Φαρμακευτικά προϊόντα που δύνανται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της σουνιτινίμης στο πλάσμα

Επίδραση των αναστολέων του CYP3A4

Σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση μίας δόσης σουνιτινίμης με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, κετοконаζόλη, επέφερε μία αύξηση 49% και 51% στο σύνολο [σουνιτινίμη + κύριος μεταβολίτης] της μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) και της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC_{0-∞}), αντίστοιχα.

Η χορήγηση σουνιτινίμης μαζί με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ριτοναβίρη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαρυθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σουνιτινίμης.

Επομένως, θα πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός με αναστολείς του CYP3A4 ή θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επιλογής ενός εναλλακτικού συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος, με καθόλου ή ελάχιστη δυνατότητα αναστολής του CYP3A4.

Αν αυτό δεν είναι δυνατό, η δόση της σουνιτινίμης μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί σε 37,5 mg κατ' ελάχιστο ημερησίως για τους GIST και το MRCC ή 25 mg ημερησίως για τους pNET, βάσει προσεκτικής παρακολούθησης της ανεκτικότητας (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση των αναστολέων της Πρωτεΐνης Αντίστασης του Καρκίνου του Μαστού (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με την αλληλεπίδραση της σουνιτινίμπης και των αναστολέων της BCRP και το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης μεταξύ της σουνιτινίμπης και άλλων αναστολέων της BCRP δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 5.2).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της σουνιτινίμπης στο πλάσμα

Επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4

Σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση μίας δόσης σουνιτινίμπης με τον επαγωγέα του CYP3A4, ριφαμπικίνη, επέφερε μία μείωση 23% και 46% στο σύνολο [σουνιτινίμπη + κύριος μεταβολίτης] της C_{max} και της AUC_{0-∞}, αντίστοιχα.

Η χορήγηση σουνιτινίμπης μαζί με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort/*Hypericum perforatum*), μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της σουνιτινίμπης. Επομένως, θα πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός με επαγωγείς του CYP3A4 ή θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επιλογής ενός εναλλακτικού συγχρησιμοποιούμενου φαρμακευτικού προϊόντος, με καθόλου ή ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής του CYP3A4. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, η δόση της σουνιτινίμπης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί προσθέτοντας 12,5 mg τη φορά (έως 87,5 mg ημερησίως για τους GIST και το MRCC ή 62,5 mg ημερησίως για τους pNET), βάσει προσεκτικής παρακολούθησης της ανεκτικότητας (βλ. παράγραφο 4.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλεύονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη, για όσο διάστημα λαμβάνουν θεραπεία με Sunitinib/Teva.

Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με σουνιτινίμπη σε έγκυες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων δυσμορφιών στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Sunitinib/Teva δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε όσες γυναίκες δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός και αν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το βρέφος. Αν το Sunitinib/Teva χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μία ασθενής καταστεί έγκυος ενώ είναι σε θεραπεία με Sunitinib/Teva, θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η σουνιτινίμπη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν η σουνιτινίμπη ή ο κύριος δραστικός μεταβολίτης της απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω του ότι συνήθως οι δραστικές ουσίες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και λόγω της πιθανότητας πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα βρέφη, οι γυναίκες δεν θα πρέπει να θηλάζουν για όσο διάστημα λαμβάνουν Sunitinib/Teva.

Γονιμότητα

Βάσει μη κλινικών ευρημάτων, η γυναικεία και η ανδρική γονιμότητα μπορεί να μειωθούν από τη θεραπεία με σουνιτινίμπη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η σουνιτινίμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς ότι ίσως να νιώσουν ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σουνιτινίμπη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συσχετίζονται με τη σουνιτινίμπη, ορισμένες θανατηφόρες, είναι η νεφρική ανεπάρκεια, η καρδιακή ανεπάρκεια, η πνευμονική εμβολή, η διάρρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και οι αιμορραγίες (π.χ. αιμορραγίες στο αναπνευστικό ή το γαστρεντερικό σύστημα, αιμορραγίες των όγκων, των ουροφόρων οδών και του εγκεφάλου). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οποιουδήποτε βαθμού (που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν μέρος στις εγκριτικές μελέτες για RCC, GIST και pNET), περιελάμβαναν μειωμένη όρεξη, διαταραχές της γεύσης, υπέρταση, κόπωση, γαστρεντερικές διαταραχές (δηλ. διάρροια, ναυτία, στοματίτιδα, δυσπεψία και έμετο), δυσχρωμία του δέρματος και σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας. Τα συμπτώματα αυτά ενδεχομένως να υποχωρήσουν με τη συνέχιση της θεραπείας. Μπορεί να αναπτυχθεί υποθυρεοειδισμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι αιματολογικές διαταραχές (π.χ. ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία) συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο συχνών ανεπιθύμητων φαρμακευτικών αντιδράσεων.

Θανατηφόρα επεισόδια, εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 4.4 παραπάνω ή στην παράγραφο 4.8 παρακάτω, τα οποία θεωρήθηκαν ότι πιθανά συσχετίζονται με τη σουνιτινίμπη, περιελάμβαναν την πολυσυστημική οργανική ανεπάρκεια, τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, την αιμορραγία του περιτοναίου, την ανεπάρκεια των επινεφριδίων, τον πνευμοθώρακα, την καταπληξία και τον αιφνίδιο θάνατο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες υπό μορφή πίνακα

Παρακάτω αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με GIST, MRCC και pNET από μία συγκεντρωτική βάση δεδομένων 7.115 ασθενών, ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα, συχνότητα και βαθμό σοβαρότητας (NCI-CTCAE).

Περιλαμβάνονται επίσης ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν σε κλινικές μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Ιογενείς λοιμώξεις ^α Λοιμώξεις του αναπνευστικού ^β , * Απόστημα ^{γ,*} Μυκητιασικές λοιμώξεις ^δ Ουρολοίμωξη Δερματικές λοιμώξεις ^ε Σηψαιμία ^{στ,*}	Νεκρωτική περιτονίτιδα* Βακτηριακές λοιμώξεις ^ζ		

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία Θρομβοπενία Αναμία Λευκοπενία	Λεμφοπενία	Πανκυτταροπενία	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια ¹⁾ *	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία	Αγγειοοίδημα	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Υποθυρεοειδισμός		Υπερθυρεοειδισμός	Θυρεοειδίτιδα	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη ^θ	Αφυδάτωση Υπογλυκαιμία		Σύνδρομο λύσης όγκου*	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Κατάθλιψη			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία Διαταραχές της γεύσης ^ι	Περιφερική νευροπάθεια Παραίσθησία Υπαισθησία Υπεραισθησία	Εγκεφαλική αιμορραγία* Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο* Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο	Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας*	
Οφθαλμικές διαταραχές		Περικογχικό οίδημα Βλεφαρικό οίδημα Δακρύρροια αυξημένη			
Καρδιακές διαταραχές		Ισχαιμία του μυοκαρδίου ^{α,*} Κλάσμα εξώθησης μειωμένο ^β	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου ^{γ,*} Καρδιακή ανεπάρκεια* Καρδιομυοπάθεια* Περικαρδιακή συλλογή Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο	Ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας* Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου	
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Εν τω βάθει φλεβική	Αιμορραγία όγκου*		Ανευρύσματα και

		θρόμβωση Έξαψη Ερυθρίαση			αρτηριακοί διαχωρισμοί*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια Επίσταξη Βήχας	Πνευμονική εμβολή* Υπεζωκοτική συλλογή* Αιμόπτυση Δύσπνοια μετά από κόπωση Στοματοφαρυγγικός πόνος ^{ιδ} Ρινική συμφόρηση Ρινική ξηρότητα	Πνευμονική αιμορραγία* Αναπνευστική ανεπάρκεια*		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Στοματίτιδα ^{ιε} Κοιλιακό άλγος ^{ιστ} Έμετος Διάρροια Δυσπεψία Ναυτία Δυσκοιλιότητα	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Δυσφαγία Γαστρεντερική αιμορραγία* Οισοφαγίτιδα* Διάταση της κοιλίας Κοιλιακή δυσφορία Αιμορραγία του ορθού Ουλορραγία Στοματικά έλκη Πρωκταλγία Χειλίτιδα Αιμορροΐδες Γλωσσοδυνία Στοματικό άλγος Ξηροστομία Μετεωρισμός Στοματική δυσφορία Ερυγή	Γαστρεντερική διάτρηση ^{ις*} Παγκρεατίτιδα Συρίγγιο του πρωκτού Κολίτιδα ^{ιι} Ισχαμική κολίτιδα ^{ιι}		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική ανεπάρκεια* Χολοκυστίτιδα ^{ιθ} ,* Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία	Ηπατίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου	Δυσχρωματισμός του δέρματος ^κ Σύνδρομο παλαμο-	Αποφολίδωση του δέρματος Δερματική αντίδραση ^{κβ} Έκζεμα		Πολύμορφο ερύθημα* Σύνδρομο Stevens Johnson* Γαγγραινώδες	

ιστού	πελματιαίας ερυθροδυσαι σθησίας Εξάνθημα ^{κα} Αλλαγή του χρώματος των τριχών Ξηροδερμία	Φλύκταινες Ερύθημα Αλωπεκία Ακμή Κνησμός Υπερμελάγχρωσ η δέρματος Δερματική βλάβη Υπερκεράτωση Δερματίτιδα Διαταραχή των ονύχων ^{στ}		πυόδερμα Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*	
Διαταραχές του μυοσκελετι κού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πόνος στα άκρα Αρθραλγία Οσφυαλγία	Μυοσκελετικός πόνος Μυϊκοί σπασμοί Μυαλγία Μυϊκή αδυναμία	Οστεονέκρωση της γνάθου Συρίγγιο*	Ραβδομύλωση* Μυοπάθεια	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρική ανεπάρκεια* Οξεία νεφρική ανεπάρκεια* Χρωματουρία Πρωτεϊνουρία	Αιμορραγία των ουροφόρων οδών	Νεφρωσικό σύνδρομο	
Γενικές διαταραχές και καταστάσει ς της οδού χορήγησης	Φλεγμονή βλεννογόνου Κόπωση ^{κδ} Οίδημα ^{κε} Πυρεξία	Θωρακικό άλγος Άλγος Γριπώδης σύνδρομη Ρίγη	Καθυστερημένη επούλωση		
Παρακλινι κές εξετάσεις		Σωματικό βάρος μειωμένο Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος Λιπάση αυξημένη Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος Αιμοσφαιρίνη μειωμένη Αμυλάση αυξημένη ^{κστ} Ασπαρτική αμινοτρασφερά ση αυξημένη Αμινοτρασφερ άση της αλανίνης αυξημένη Κρεατινίνη	Κρεατινοφωσφο κινάση αίματος αυξημένη Θυρεοειδοτρόπο ς ορμόνη αίματος αυξημένη		

		αίματος αυξημένη Αρτηριακή πίεση αυξημένη Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο			
--	--	---	--	--	--

* Συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβαμάτων.

Οι ακόλουθοι όροι έχουν συνδυαστεί:

^α Ρινοφαρυγγίτιδα και επιχείλιος έρπης.

^β Βρογχίτιδα, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονία και λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος.

^γ Απόστημα, απόστημα του άκρου, απόστημα του πρωκτού, απόστημα των ούλων, ηπατικό απόστημα, απόστημα του παγκρέατος, απόστημα του περινέου, περιοριστικό απόστημα, απόστημα του ορθού, υποδόριο απόστημα και οδοντικό απόστημα.

^δ Καντιντίαση του οισοφάγου και καντιντίαση του στόματος.

^ε Κυτταρίτιδα και δερματική λοίμωξη.

^{στ} Σηψαιμία και σηπτική καταπληξία.

^ζ Κοιλιακό απόστημα, κοιλιακή σηψαιμία, εκκολπωματίτιδα και οστεομυελίτιδα.

^η Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο.

^θ Μειωμένη όρεξη και ανορεξία.

^ι Δυσγευσία, αγευσία και διαταραχή της γεύσης.

^{ια} Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στηθάγχη, στηθάγχη ασταθής, απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας και ισχαιμία του μυοκαρδίου.

^{ιβ} Κλάσμα εξώθησης μειωμένο/μη φυσιολογικό.

^{ιγ} Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, έμφραγμα του μυοκαρδίου και σιωπηλό έμφραγμα του μυοκαρδίου.

^{ιδ} Άλγος του στοματοφάρυγγα και φαρυγγολαρυγγικό άλγος.

^{ιε} Στοματίτιδα και αφθώδης στοματίτιδα.

^{ιστ} Κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας και άλγος άνω κοιλιακής χώρας.

^{ιζ} Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και διάτρηση του εντέρου.

^{ιη} Κολίτιδα και ισχαιμική κολίτιδα.

^{ιθ} Χολοκυστίτιδα και μη λιθιασιακή χολοκυστίτιδα.

^κ Κίτρινο δέρμα, δυσχρωματισμός δέρματος και διαταραχή της μελάγχρωσης.

^{κα} Ψωριασιόμορφη δερματίτιδα, εξάνθημα αποφολιδωτικό, εξάνθημα, εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα θυλακιώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες και εξάνθημα κνησιμώδες.

^{κβ} Δερματική αντίδραση και διαταραχή δέρματος.

^{κγ} Διαταραχή και δυσχρωματισμός των ονύχων.

^{κδ} Κόπωση και εξασθένιση.

^{κε} Οίδημα προσώπου, οίδημα και οίδημα περιφερικό.

^{κστ} Αμυλάση και αμυλάση αυξημένη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής λοίμωξης (παρουσία ή απουσία ουδετεροπενίας), συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρα έκβαση. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεκρωτικής περιτονίτιδας, συμπεριλαμβανομένου του περινέου, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρα έκβαση (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Μείωση του απόλυτου αριθμού των ουδετερόφιλων, σοβαρότητας Βαθμού 3 και 4, αντίστοιχα, αναφέρθηκε στο 10% και το 1,7% των ασθενών στη μελέτη Φάσης 3 σε GIST, στο 16% και 1,6% των ασθενών στη μελέτη Φάσης 3 σε MRCC και στο 13% και στο 2,4% των ασθενών στη μελέτη Φάσης 3 σε pNET. Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, σοβαρότητας Βαθμού 3 και 4, αντίστοιχα, αναφέρθηκε στο 3,7% και στο 0,4% των ασθενών στη μελέτη Φάσης 3 σε GIST, στο 8,2% και στο 1,1% των ασθενών στη μελέτη Φάσης 3 σε MRCC και στο 3,7% και στο 1,2% των ασθενών στη μελέτη Φάσης 3 σε pNET (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιμορραγικά επεισόδια αναφέρθηκαν στο 18% των ασθενών που λάμβαναν σουνιτινίμη σε μια μελέτη Φάσης 3 σε GIST, έναντι του 17% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν σουνιτινίμη ως θεραπεία για MRCC, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, το 39% εκδήλωσαν αιμορραγικά επεισόδια, έναντι του 11% των ασθενών που λάμβαναν ιντερφερόνη-α (IFN-α). Δεκαεπτά (4,5%) ασθενείς υπό θεραπεία με σουνιτινίμη έναντι 5 (1,7%) ασθενών που λάμβαναν IFN-α, εκδήλωσαν Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου βαθμού αιμορραγικά επεισόδια. Από το σύνολο των ασθενών που λάμβαναν σουνιτινίμη για την αντιμετώπιση ανθεκτικού στις κυτοκίνες MRCC, το 26% εκδήλωσε αιμορραγία. Αιμορραγικά επεισόδια, με εξαίρεση την επίσταξη, παρουσιάστηκαν στο 21,7% των ασθενών που λάμβαναν σουνιτινίμη στη μελέτη Φάσης 3 για pNET, συγκριτικά με το 9,85% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες, αιμορραγία όγκου αναφέρθηκε σε περίπου 2% των ασθενών με GIST.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη αντίδραση σε 7 ασθενείς (4%) που λάμβαναν σουνιτινίμη, οι οποίοι συμμετείχαν στις 2 μελέτες του ανθεκτικού στις κυτοκίνες MRCC, σε 61 ασθενείς (16%) που λάμβαναν σουνιτινίμη και σε 3 ασθενείς (< 1%) στο σκέλος της IFN-α, στη μελέτη θεραπείας ασθενών που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία του MRCC.

Επιπροσθέτως, αναφέρθηκαν αυξήσεις της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) σε 4 ασθενείς με ανθεκτικό σε κυτοκίνες MRCC (2%). Συνολικά, το 7% του πληθυσμού με MRCC παρουσίασε είτε κλινικές είτε εργαστηριακές ενδείξεις υποθυρεοειδισμού, οφειλόμενου στη θεραπεία. Επίκτητος υποθυρεοειδισμός παρατηρήθηκε στο 6,2% των ασθενών με GIST που λάμβαναν σουνιτινίμη, έναντι 1% αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη Φάσης 3 σε pNET αναφέρθηκε υποθυρεοειδισμός σε 6 ασθενείς (7,2%) που λάμβαναν σουνιτινίμη και σε 1 ασθενή (1,2%) που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

Η θυρεοειδική λειτουργία ελέγχθηκε προοπτικά σε 2 μελέτες, σε ασθενείς με καρκίνο μαστού. Η σουνιτινίμη δεν είναι εγκεκριμένη για χρήση στον καρκίνο του μαστού. Σε 1 μελέτη, υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε σε 15 (13,6%) ασθενείς στο σκέλος της σουνιτινίμης και σε 3 (2,9%) ασθενείς στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας. Αύξηση της TSH αίματος αναφέρθηκε σε 1 (0,9%) ασθενή που λάμβανε σουνιτινίμη και σε κανέναν ασθενή στο σκέλος της καθιερωμένης θεραπείας. Υπερθυρεοειδισμός δεν αναφέρθηκε σε κανέναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με σουνιτινίμη, αλλά αναφέρθηκε σε 1 (1,0%) ασθενή που έλαβε την καθιερωμένη θεραπεία. Στην άλλη μελέτη, υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε σε συνολικά 31 (13%) ασθενείς που λάμβαναν σουνιτινίμη και σε 2 (0,8%) ασθενείς που λάμβαναν καπεσιταμίνη. Αύξηση της TSH αίματος αναφέρθηκε σε 12 (5,0%) ασθενείς που λάμβαναν σουνιτινίμη και σε κανέναν ασθενή που λάμβανε καπεσιταμίνη. Υπερθυρεοειδισμός αναφέρθηκε σε 4 (1,7%) ασθενείς που λάμβαναν σουνιτινίμη και σε

κανέναν ασθενή που λάμβανε καπεσιταμπίνη. Μείωση της TSH αίματος αναφέρθηκε σε 3 (1,3%) ασθενείς που λάμβαναν σουνιτινίμη και σε κανέναν ασθενή που λάμβανε καπεσιταμπίνη. Αύξηση της T4 αναφέρθηκε σε 2 (0,8%) ασθενείς που λάμβαναν σουνιτινίμη και σε 1 (0,4%) ασθενή που λάμβανε καπεσιταμπίνη. Αύξηση της T3 αναφέρθηκε σε 1 (0,8%) ασθενή που λάμβανε σουνιτινίμη και σε κανέναν ασθενή που λάμβανε καπεσιταμπίνη. Όλες οι σχετιζόμενες με το θυρεοειδή ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν Βαθμού 1-2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Σε ασθενείς με pNET αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης συμβαμάτων υπογλυκαιμίας, σε σύγκριση με ασθενείς με MRCC και GIST. Εντούτοις, οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, δε θεωρήθηκαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σε κλινικές μελέτες της σουνιτινίμης και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, υπήρξαν λίγες αναφορές (<1%), περιστατικών, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρα έκβαση, που παρουσίασαν επιληπτικές κρίσεις και ακτινολογικές ενδείξεις RPLS. Παρατηρήθηκαν επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς με ή χωρίς ακτινολογικές ενδείξεις εγκεφαλικών μεταστάσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιακές διαταραχές

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $\geq 20\%$ και μείωση, χαμηλότερη από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια, προκλήθηκε στο 2% περίπου των ασθενών με GIST που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σουνιτινίμη, στο 4% των ασθενών με MRCC ανθεκτικό στις κυτοκίνες και στο 2% των ασθενών σε GIST που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αυτή η μείωση του LVEF δεν φάνηκε να είναι προοδευτική και συχνά παρουσίασε βελτίωση κατά τη συνέχιση της θεραπείας. Στη μελέτη με ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία του MRCC, το 27% των ασθενών σε θεραπεία με σουνιτινίμη και το 15% των ασθενών σε θεραπεία με IFN-α παρουσίασαν μετρήσεις του LVEF χαμηλότερες από το κατώτερο φυσιολογικό όριο. Δύο ασθενείς (< 1%) που έλαβαν σουνιτινίμη διαγνώστηκαν με CHF. Ανεπιθύμητες ενέργειες χαρακτηριζόμενες ως «καρδιακή ανεπάρκεια», «συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια» ή «ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας» σε ασθενείς με GIST, αναφέρθηκαν στο 1,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σουνιτινίμη και στο 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στην κύρια μελέτη Φάσης 3 σε GIST (N = 312), θανατηφόρα καρδιακά επεισόδια, σχετιζόμενα με τη θεραπεία, παρουσιάστηκαν στο 1% των ασθενών σε κάθε σκέλος της μελέτης (δηλ. στα σκέλη της σουνιτινίμης και του εικονικού φαρμάκου). Σε μία μελέτη Φάσης 2 σε ασθενείς με MRCC ανθεκτικό στις κυτοκίνες, 0,9% των ασθενών παρουσίασαν σχετιζόμενο με τη θεραπεία θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και στη μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με MRCC που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, 0,6% των ασθενών στο σκέλος της IFN-α και 0% των ασθενών στο σκέλος της σουνιτινίμης, παρουσίασαν θανατηφόρα καρδιακά επεισόδια. Στη μελέτη Φάσης 3 σε pNET, 1 (1%) ασθενής που έλαβε σουνιτινίμη παρουσίασε σχετιζόμενη με τη θεραπεία θανατηφόρα καρδιακή ανεπάρκεια.

Αγγειακές διαταραχές

Υπέρταση

Η υπέρταση ήταν μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση που αναφέρθηκε στις κλινικές μελέτες. Η δόση της σουνιτινίμης μειώθηκε ή η χορήγησή της διακόπηκε προσωρινά, στο 2,7% περίπου των ασθενών που παρουσίασαν υπέρταση. Η σουνιτινίμη δεν διακόπηκε μόνιμα σε κανέναν από αυτούς τους ασθενείς. Σοβαρή υπέρταση (>200 mmHg συστολική ή 110 mmHg διαστολική) αναφέρθηκε στο 4,7% των ασθενών με συμπαγείς όγκους. Υπέρταση αναφέρθηκε σε περίπου 33,9% των ασθενών με MRCC που λάμβαναν σουνιτινίμη, χωρίς να έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, συγκριτικά με 3,6% των ασθενών που λάμβαναν

IFN-α. Σοβαρή υπέρταση αναφέρθηκε στο 12% των ασθενών που λάμβαναν σουνιτινίμη, χωρίς να έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, και σε < 1% των ασθενών που λάμβαναν IFN-α. Υπέρταση αναφέρθηκε στο 26,5% των ασθενών που λάμβαναν σουνιτινίμη σε μια μελέτη φάσης 3 σε pNET, συγκριτικά με το 4,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρή υπέρταση αναφέρθηκε στο 10% των ασθενών με pNET, που λάμβαναν σουνιτινίμη και στο 3% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, σχετιζόμενα με τη θεραπεία, αναφέρθηκαν σε περίπου 1,0% των ασθενών με συμπαγείς όγκους, που λάμβαναν σουνιτινίμη σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων αυτών με GIST και RCC.

Επτά ασθενείς (3%) που λάμβαναν σουνιτινίμη, έναντι κανενός για το εικονικό φάρμακο, σε μια μελέτη Φάσης 3 σε GIST, παρουσίασαν φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια. Στα 5 από τα 7 επεισόδια παρουσιάστηκε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (deep venous thrombosis, DVT) Βαθμού 3 και στα 2 Βαθμού 1 ή 2. Τέσσερις από αυτούς τους 7 ασθενείς με GIST διέκοψαν τη θεραπεία, όταν παρατηρήθηκε DVT για πρώτη φορά.

Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια αναφέρθηκαν σε δεκατρείς ασθενείς (3%) στη μελέτη Φάσης 3 σε MRCC που έλαβαν σουνιτινίμη ως θεραπεία, χωρίς να έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία του MRCC και σε 4 ασθενείς (2%) που συμμετείχαν σε 2 μελέτες του ανθεκτικού στις κυτοκίνες MRCC. Εννέα από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, η 1 ήταν Βαθμού 2 και οι 8 ήταν Βαθμού 4. Οχτώ από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν επεισόδια DVT, από τα οποία 1 ήταν Βαθμού 1, 2 Βαθμού 2, 4 Βαθμού 3 και 1 Βαθμού 4. Στη μελέτη του ανθεκτικού στις κυτοκίνες MRCC, έγινε διακοπή της δόσης σε έναν ασθενή με πνευμονική εμβολή. Στους ασθενείς που λάμβαναν IFN-α, χωρίς να έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία του MRCC, αναφέρθηκαν 6 φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (2%). 1 ασθενής (< 1%) παρουσίασε DVT Βαθμού 3 και 5 ασθενείς (1%) παρουσίασαν περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, όλες Βαθμού 4.

Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια αναφέρθηκαν για 1 (1,2%) ασθενή στο σκέλος της σουνιτινίμης και για 5 (6,1%) ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, στη μελέτη Φάσης 3 σε pNET. Δύο από αυτούς τους ασθενείς, που λάμβαναν εικονικό φάρμακο είχαν DVT, το 1 Βαθμού 2 και το 1 Βαθμού 3.

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση που είχε ως αποτέλεσμα το θάνατο στις εγκριτικές μελέτες σε GIST, MRCC και pNET. Περιπτώσεις, που είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν παρατηρηθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής παρατηρήθηκαν σε περίπου 3,1% των ασθενών με GIST και σε περίπου 1,2% των ασθενών με MRCC, οι οποίοι έλαβαν σουνιτινίμη στις μελέτες Φάσης 3. Δεν αναφέρθηκε πνευμονική εμβολή σε ασθενείς με pNET, οι οποίοι έλαβαν σουνιτινίμη στη μελέτη Φάσης 3. Σπάνιες περιπτώσεις, που είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, έχουν παρατηρηθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Ασθενείς που παρουσίασαν πνευμονική εμβολή, μέσα στους προηγούμενους 12 μήνες, αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες με σουνιτινίμη.

Σε ασθενείς που έλαβαν σουνιτινίμη στις εγκριτικές μελέτες Φάσης 3, πνευμονικά συμβλήματα (π.χ. δύσπνοια, υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονική εμβολή ή πνευμονικό οίδημα), αναφέρθηκαν στο 17,8% περίπου των ασθενών με GIST, στο 26,7% περίπου των ασθενών με MRCC και στο 12% των ασθενών με pNET.

Το 22,2% περίπου των ασθενών με συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένων αυτών με GIST και MRCC, οι οποίοι έλαβαν σουνιτινίμη σε κλινικές μελέτες, παρουσίασαν πνευμονικά συμβάματα.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Δεν έχει παρατηρηθεί συχνά (< 1%) παγκρεατίτιδα σε ασθενείς που λάμβαναν σουνιτινίμη για τη θεραπεία των GIST ή MRCC. Δεν αναφέρθηκε, σχετιζόμενη με τη θεραπεία, παγκρεατίτιδα στη μελέτη Φάσης 3 σε pNET (βλ. παράγραφο 4.4).

Στο 0,98% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο στη μελέτη Φάσης 3 σε GIST, παρουσιάστηκε θανατηφόρα αιμορραγία στο γαστρεντερικό.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Ηπατική δυσλειτουργία έχει αναφερθεί και μπορεί να περιλαμβάνει μη φυσιολογικά αποτελέσματα Δοκιμασιών Ηπατικής Λειτουργίας, ηπατίτιδα ή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις γαγγραινώδους πυοδέρματος, γενικώς αναστρέψιμου μετά από διακοπή της σουνιτινίμης (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και/ή ραβδομυόλυσης, κάποιες εκ των οποίων ήταν παρουσία οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα μυϊκής τοξικότητας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σχηματισμού συριγγίου, που έχουν συσχετισθεί κάποιες φορές με νέκρωση του όγκου και υποτροπή, οι οποίες σε κάποιες περιπτώσεις είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ONJ σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με σουνιτινίμη, οι περισσότερες εκ των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς με αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για ONJ, ιδιαίτερα, έκθεση σε ενδοφλέβια διφωσφονικά και/ή ιστορικό οδοντιατρικής νόσου που απαιτεί επεμβατικές παρεμβάσεις (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Παρακλινικές εξετάσεις

Δεδομένα από μη κλινικές (*in vitro* και *in vivo*) μελέτες, σε δόσεις υψηλότερες από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, δείχνουν ότι η σουνιτινίμη έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει τη διαδικασία αναπόλωσης του δυναμικού ενέργειας του μυοκαρδίου (π.χ. παράταση του διαστήματος QT).

Από 450 ασθενείς με συμπαγείς όγκους, στο 0,5% σημειώθηκε επιμήκυνση του διαστήματος QTc σε τιμή μεγαλύτερη από 500 msec, ενώ στο 1,1% σημειώθηκαν μεταβολές από την έναρξη μεγαλύτερες από 60 msec. Και οι δυο αυτές παράμετροι αναγνωρίζονται ως δυνητικά σημαντικές μεταβολές. Σε περίπου διπλάσιες θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η σουνιτινίμη έδειξε να παρατείνει το διάστημα QTcF (διάστημα QT διορθωμένο κατά Fridericia).

Η παράταση του διαστήματος QTc διερευνήθηκε σε μία μελέτη με 24 ασθενείς, ηλικίας 20-87 ετών, με προχωρημένες κακοήθειες. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η σουνιτινίμη επηρέασε το διάστημα QTc (που ορίζεται ως μέση προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο μεταβολή > 10 msec, με ανώτερο όριο διαστήματος εμπιστοσύνης [CI] 90% > 15 msec) σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις (Ημέρα 3), εφαρμόζοντας τη μέθοδο ενδομερήσιας διόρθωσης της αρχικής τιμής και σε μεγαλύτερες από τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις (Ημέρα 9), εφαρμόζοντας και τις δύο μεθόδους διόρθωσης της αρχικής τιμής. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε τιμή του διαστήματος QTc > 500 msec. Παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκε επίδραση στο διάστημα QTcF την Ημέρα 3 στις 24 ώρες μετά τη δόση

(δηλ. σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα που αναμένονται μετά τη συνιστώμενη αρχική δόση των 50 mg), με τη μέθοδο ενδοημερήσιας διόρθωσης της αρχικής τιμής, η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει ασαφής.

Χρησιμοποιώντας αναλυτικές, διαδοχικές αξιολογήσεις ΗΚΓ, σε χρόνους που αντιστοιχούν είτε στη θεραπευτική είτε σε μεγαλύτερη από τη θεραπευτική έκθεση, σε κανέναν από τους ασθενείς στον αξιολογήσιμο πληθυσμό ή τον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (intent-to-treat, ITT) δεν παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QTc, η οποία να θεωρείται «σοβαρή» (δηλ. ίση ή μεγαλύτερη από Βαθμού 3, σύμφωνα με τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες [Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE] έκδοση 3.0).

Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, η μέγιστη μέση μεταβολή του διαστήματος QTcF (διορθωμένου κατά Fridericia) από την έναρξη, ήταν 9 msec (90% CI: 15,1 msec). Σε περίπου διπλάσιες θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η μέγιστη μεταβολή του διαστήματος QTcF από την έναρξη ήταν 15,4 msec (90% CI: 22,4 msec). Η χρήση μοξιφλοξασίνης (400 mg) ως θετικού μάρτυρα έδειξε μέγιστη μέση μεταβολή του διαστήματος QTcF από την έναρξη ίση με 5,6 msec. Σε κανέναν ασθενή δεν σημειώθηκε επίδραση στο διάστημα QTc μεγαλύτερη του Βαθμού 2 (CTCAE έκδοση 3.0) (βλ. παράγραφο 4.4).

Μακροχρόνια ασφάλεια σε MRCC

Η μακροχρόνια ασφάλεια της σουνιτινίμης σε ασθενείς με MRCC, αναλύθηκε σε 9 ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην πρώτη γραμμή θεραπείας, σε ανθεκτική στο bevacizumab και στις κυτοκίνες θεραπεία, σε 5.739 ασθενείς, από τους οποίους 807 (14%) έλαβαν θεραπεία για ≥ 2 έτη έως και 6 έτη. Στους 807 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μακροχρόνια θεραπεία με σουνιτινίμη, οι περισσότερες, σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες (treatment related adverse events, TRAEs), παρουσιάστηκαν στην αρχή της θεραπείας στους πρώτους 6 μήνες – 1 έτος και στη συνέχεια ήταν σταθερές ή μειούμενες σε συχνότητα με την πάροδο του χρόνου, με εξαίρεση τον υποθυρεοειδισμό, ο οποίος σταδιακά αυξανόταν με την πάροδο του χρόνου, με νέα περιστατικά να εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της περιόδου των 6 ετών. Η παρατεταμένη θεραπεία με σουνιτινίμη δεν συσχετίστηκε με νέους τύπους TRAEs.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας της σουνιτινίμης έχει προέλθει από μια μελέτη Φάσης 1, με κλιμάκωση της δόσης, μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης Φάσης 2, μια μελέτη μονού σκέλους Φάσης 1/2 και από τις δημοσιεύσεις που περιγράφονται παρακάτω.

Μία μελέτη Φάσης 1, με κλιμάκωση της δόσης της από στόματος χορηγούμενης σουνιτινίμης, διεξήχθη σε 35 ασθενείς που αποτελούνταν από 30 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 3 ετών έως 17 ετών) και 5 νεαρούς ενήλικους ασθενείς (ηλικίας 18 έως 21 ετών), με ανθεκτικούς στη θεραπεία συμπαγείς όγκους, η πλειοψηφία των οποίων είχε κύρια διάγνωση εγκεφαλικού όγκου. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο. Οι περισσότερες εξ αυτών ήταν σοβαρές (βαθμός τοξικότητας ≥ 3) και περιελάμβαναν την καρδιακή τοξικότητα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο ήταν γαστρεντερική (gastrointestinal, GI) τοξικότητα, ουδετεροπενία, κόπωση και αύξηση των επιπέδων ALT. Ο κίνδυνος καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών φάνηκε να είναι υψηλότερος σε παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε ακτινοβολία της καρδιάς ή σε ανθρακυκλίνη, σε σύγκριση με τους παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση. Σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση σε ανθρακυκλίνες ή ακτινοβολία της καρδιάς, προσδιορίστηκε η μέγιστη ανεκτή δόση (maximum tolerated dose, MTD) (βλ. παράγραφο 5.1).

Μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης, Φάσης 2 διεξήχθη σε 29 ασθενείς που αποτελούνταν από 27 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 3 ετών έως 16 ετών) και 2 νεαρούς ενήλικους ασθενείς

(ηλικίας 18 ετών έως 19 ετών) με υποτροπιάζον/προοδευτικό/ανθεκτικό γλοϊώμα υψηλού βαθμού κακοήθειας (high grade glioma, HGG) ή επενδύωμα. Δεν παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 5 σε καμία από τις δύο ομάδες. Οι πιο συχνές ($\geq 10\%$) σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ο μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων (6 [20,7%] ασθενείς) και η ενδοκράνια αιμορραγία (3 [10,3%] ασθενείς).

Μια μελέτη μονού σκέλους, Φάσης 1/2 διεξήχθη σε 6 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 13 ετών έως 16 ετών), με προχωρημένο, ανεγχείρητο GIST. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο ήταν η διάρροια, η ναυτία, ο μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, η ουδετεροπενία και η κεφαλαλγία σε 3 (50,0%) ασθενείς η καθεμία, με σοβαρότητα κυρίως Βαθμού 1 ή 2. Τέσσερις από τους 6 ασθενείς (66,7%) παρουσίασαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες (Βαθμού 3 υποφωσφαταιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία σε 1 ασθενή η καθεμία και ουδετεροπενία Βαθμού 4 σε 1 ασθενή). Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΑΕ) ή ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο Βαθμού 5 σε αυτήν τη μελέτη. Τόσο στην κλινική μελέτη όσο και στις δημοσιεύσεις, το προφίλ ασφάλειας ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας στους ενηλίκους.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με σουνιτινίμη και η αντιμετώπισή της θα πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Αν ενδείκνυται, η αποβολή της δραστικής ουσίας που δεν έχει απορροφηθεί μπορεί να επιτευχθεί με έμετο ή πλύση στομάχου. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Ορισμένες περιπτώσεις συσχετίστηκαν με ανεπιθύμητες ενέργειες που ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της σουνιτινίμης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE04

Μηχανισμός δράσης

Η σουνιτινίμη αναστέλλει πολλαπλούς υποδοχείς τυροσινικής κινάσης (Receptor Tyrosine Kinases, RTKs), που εμπλέκονται στην αύξηση του όγκου, τη νεοαγγειογένεση και τη μεταστατική εξέλιξη του καρκίνου. Η σουνιτινίμη προσδιορίστηκε ως αναστολέας των υποδοχέων του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (PDGFR α και PDGFR β), των υποδοχέων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR1, VEGFR2 και

VEGFR3), του υποδοχέα του παράγοντα αρχέγονων κυττάρων (KIT), της ομοιάζουσας με το Fms τυροσινικής κινάσης-3 (FLT3), του υποδοχέα του παράγοντα διέγερσης αποικιών (CSF-1R) και του υποδοχέα νευρογλοιακού νευροτροφικού παράγοντα (RET). Ο κύριος μεταβολίτης παρουσιάζει παρόμοια δραστηριότητα σε σύγκριση με τη σουνιτινίμη σε βιοχημικούς και κυτταρικούς ποσοτικούς προσδιορισμούς.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της σουνιτινίμης έχουν μελετηθεί στη θεραπεία ασθενών με GIST, οι οποίοι παρουσίασαν ανθεκτικότητα στην ιματινίμη (δηλαδή, παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με ιματινίμη) ή μη ανοχή στην ιματινίμη (δηλαδή, εμφάνισαν σημαντική τοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιματινίμη, που δεν επέτρεψε τη συνέχιση της θεραπείας), στη θεραπεία ασθενών με MRCC και τη θεραπεία των ασθενών με ανεγχείρητους pNET.

Η αποτελεσματικότητα βασίζεται στο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (time to tumour progression, TTP), στην επιμήκυνση της επιβίωσης ασθενών με GIST, στην ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (progression-free survival, PFS) και στα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης (objective response rates, ORR) για MRCC, που δεν έχει υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και το ανθεκτικό στις κυτοκίνες MRCC αντίστοιχα και στην PFS για pNET.

Στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού

Μια αρχική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη χορήγησης αυξανόμενων δόσεων διεξήχθη σε ασθενείς με GIST μετά από αποτυχία της ιματινίμης (διάμεση μέγιστη ημερήσια δόση 800 mg), λόγω ανθεκτικότητας ή μη ανοχής. Ενενήντα επτά ασθενείς εντάχθηκαν σε διάφορες δόσεις και χρονοδιαγράμματα χορήγησης. 55 ασθενείς έλαβαν 50 mg σουνιτινίμης στο συνιστώμενο Σχήμα θεραπείας, δηλαδή 4 εβδομάδες θεραπείας / 2 εβδομάδες διακοπή της θεραπείας («Σχήμα 4/2»).

Σε αυτήν τη μελέτη, ο διάμεσος TTP ήταν 34,0 εβδομάδες (διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 95%: 22,0, 46,0).

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 της σουνιτινίμης διεξήχθη σε ασθενείς με GIST που παρουσίασαν μη ανοχή ή εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με ιματινίμη (διάμεση μέγιστη ημερήσια δόση 800 mg). Σε αυτήν τη μελέτη, 312 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (σε αναλογία 2:1) να λάβουν είτε 50 mg σουνιτινίμης είτε εικονικό φάρμακο από στόματος, μια φορά την ημέρα, σύμφωνα με το Σχήμα 4/2, έως την εξέλιξη της νόσου ή τη διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη για άλλο λόγο (207 ασθενείς έλαβαν σουνιτινίμη και 105 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο). Το κύριο καταληκτικό σημείο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν ο TTP, ο οποίος ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη τεκμηρίωση αντικειμενικής εξέλιξης του όγκου. Κατά το χρόνο της προκαθορισμένης ενδιάμεσης ανάλυσης, ο διάμεσος TTP κατά τη χορήγηση σουνιτινίμης ήταν 28,9 εβδομάδες (95% CI: 21,3, 34,1), όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή και 27,3 εβδομάδες (95% CI: 16,0, 32,1), όπως αξιολογήθηκε από την ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης και ήταν, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, μεγαλύτερος από τον TTP, κατά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, των 5,1 εβδομάδων (95% CI: 4,4, 10,1), όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή και 6,4 εβδομάδων (95% CI: 4,4, 10,0), όπως αξιολογήθηκε από την ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης. Η διαφορά στη συνολική επιβίωση (overall survival, OS) ήταν στατιστικά ευνοϊκή για τη σουνιτινίμη [λόγος κινδύνου (hazard ratio, HR): 0,491, (95% CI: 0,290, 0,831)]. Ο κίνδυνος θανάτου ήταν διπλάσιος στους ασθενείς του σκέλους του εικονικού φαρμάκου έναντι του σκέλους της σουνιτινίμης.

Μετά την ενδιάμεση ανάλυση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, σύμφωνα με τη σύσταση της ανεξάρτητης Επιτροπής Παρακολούθησης Ασφάλειας και Δεδομένων (Data and Safety

Monitoring Board, DSMB), πραγματοποιήθηκε άρση της τυφλοποίησης της μελέτης και δόθηκε η δυνατότητα πρόσβασης σε θεραπεία ανοιχτής επισήμανσης με σουντινίμη για τους ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Συνολικά 255 ασθενείς έλαβαν σουντινίμη στη φάση της μελέτης της θεραπείας ανοιχτής επισήμανσης, συμπεριλαμβανομένων 99 ασθενών που ήταν αρχικά σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Η ανάλυση των αρχικών και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων στη φάση ανοιχτής επισήμανσης της μελέτης, επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα που προέκυψαν κατά τη χρονική στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2:

Πίνακας 2 - Περίληψη καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας σε GIST (ITT πληθυσμός)

Καταληκτικό Σημείο	Διπλά-τυφλή θεραπεία ^α				Θεραπεία διασταυρούμενης ομάδας με εικονικό φάρμακο ^β
	Διάμεσος (95% CI)		Λόγος κινδύνου		
	Σουντινίμη	Εικονικό φάρμακο	(95% CI)	Τιμή p	
Πρωταρχικό					
TTP (εβδομάδες)	-	-	-	-	-
Ενδιάμεσο	27,3 (16,0, 32,1)	6,4 (4,4, 10,0)	0,329 (0,233, 0,466)	<0,001	-
Τελικό	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)
Δευτερεύον					
PFS (εβδομάδες) ^γ	-	-	-	-	-
Ενδιάμεσο	24,1 (11,1, 28,3)	6,0 (4,4, 9,9)	0,333 (0,238, 0,467)	<0,001	-
Τελικό	22,9 (10,9, 28,0)	6,0 (4,4, 9,7)	0,347 (0,253, 0,475)	<0,001	-
ORR (%) ^δ	-	-	-	-	-
Ενδιάμεσο	6,8 (3,7, 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Τελικό	6,6 (3,8, 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0, 17,8)
OS (εβδομάδες) ^ε	-	-	-	-	-
Ενδιάμεσο	-	-	0.491 (0.290, 0.831)	0.007	-
Τελικό	72.7 (61.3, 83.0)	64.9 (45.7, 96.0)	0.876 (0.679, 1.129)	0.306	-

Συντμήσεις: CI=διάστημα εμπιστοσύνης; ITT=με πρόθεση για θεραπεία, NA=δεν εφαρμόζεται, ORR=ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS=συνολική επιβίωση, PFS=ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση, TTP=χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου.

^α Αποτελέσματα διπλά τυφλής θεραπείας προέρχονται από ITT πληθυσμό και κατόπιν χρήσης ακτινολογικής μέτρησης, όπως αρμόζει.

^β Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τα 99 άτομα που μετέβησαν από τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στη θεραπεία με σουντινίμη μετά την άρση της τυφλοποίησης. Η δόση έναρξης επανακαθορίστηκε κατά τη διασταύρωση και οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας βασίστηκαν στην αξιολόγηση του ερευνητή.

^γ Οι διάμεσοι αριθμοί PFS αναθεωρήθηκαν βάσει ενός επαναληπτικού υπολογισμού των πρωταρχικών δεδομένων.

^δ Τα αποτελέσματα για το ORR δίνονται ως ποσοστό των ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση με 95% CI.

^ε Η διάμεση επιβίωση δεν είχε επιτευχθεί γιατί τα δεδομένα δεν είχαν ακόμη αναπτυχθεί

Η διάμεση OS στον ITT πληθυσμό ήταν 72,7 εβδομάδες και 64,9 εβδομάδες (HR: 0,876, 95% CI: 0,679, 1,129, $p=0,306$) στα σκέλη της σουνιτινίμπης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε αυτήν την ανάλυση, το σκέλος του εικονικού φαρμάκου περιελάμβανε αυτούς τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο, οι οποίοι έλαβαν επακολούθως θεραπεία ανοιχτής επισήμανσης με σουνιτινίμπη.

Θεραπεία για μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα που δεν έχει υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία

Μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διεθνής μελέτη Φάσης 3, με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της σουνιτινίμπης, σε σύγκριση με την IFN- α , διεξήχθη σε ασθενείς με MRCC, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Επτακόσιοι πενήντα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 στα σκέλη θεραπείας. Έλαβαν θεραπεία είτε με σουνιτινίμπη, σε επαναλαμβανόμενους κύκλους 6 εβδομάδων, που αποτελούνταν από 4 εβδομάδες χορήγησης από στόματος 50 mg ημερησίως και ακολούθως διακοπή 2 εβδομάδων (Σχήμα 4/2) είτε IFN- α , χορηγούμενη ως υποδόρια ένεση των 3 εκατομμυρίων μονάδων (million units, MU) την πρώτη εβδομάδα, 6 MU τη δεύτερη εβδομάδα και 9 MU την τρίτη εβδομάδα και κατόπιν σε 3 μη διαδοχικές ημέρες κάθε εβδομάδα.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 11,1 μήνες (εύρος: 0,4 - 46,1) για τη θεραπεία με σουνιτινίμπη και 4,1 μήνες (εύρος: 0,1 - 45,6) για τη θεραπεία με IFN- α . Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με τη θεραπεία (treatment-related serious adverse events, TRSAEs), στο 23,7% των ασθενών που λάμβαναν σουνιτινίμπη και στο 6,9% των ασθενών που λάμβαναν IFN- α . Ωστόσο, τα ποσοστά διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 20% για τη σουνιτινίμπη και 23% για την IFN- α . Διακοπές της δοσολογίας συνέβησαν σε 202 ασθενείς (54%) σε θεραπεία με σουνιτινίμπη και σε 141 ασθενείς (39%) σε θεραπεία με IFN- α . Μειώσεις της δοσολογίας συνέβησαν σε 194 ασθενείς (52%) σε θεραπεία με σουνιτινίμπη και σε 98 ασθενείς (27%) σε θεραπεία με IFN- α . Οι ασθενείς παρέμειναν σε θεραπεία μέχρι την επιδείνωση της νόσου ή την απόσυρση από τη μελέτη. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η PFS. Μια σχεδιασμένη ενδιάμεση ανάλυση έδειξε ένα στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα για τη σουνιτινίμπη έναντι της IFN- α . Σε αυτήν τη μελέτη, η διάμεση PFS για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με σουνιτινίμπη ήταν 47,3 εβδομάδες, σε σύγκριση με 22,0 εβδομάδες για την ομάδα που έλαβε θεραπεία με IFN- α . Ο HR ήταν 0,415 (95% CI: 0,320, 0,539, τιμή- $p < 0,001$). Άλλα καταληκτικά σημεία συμπεριελάμβαναν το ORR, την OS και την ασφάλεια. Η βασική απεικονιστική αξιολόγηση διακόπηκε αφού επιτεύχθηκε το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο. Στην τελική ανάλυση, το ORR, όπως καθορίστηκε από την αξιολόγηση των ερευνητών, ήταν 46% (95% CI: 41%, 51%) για το σκέλος της σουνιτινίμπης και 12,0% (95% CI: 9%, 16%) για το σκέλος της IFN- α ($p < 0,001$).

Η θεραπεία με σουνιτινίμπη συσχετίστηκε με μακρύτερη επιβίωση συγκριτικά με την IFN- α . Η διάμεση OS ήταν 114,6 εβδομάδες για το σκέλος της θεραπείας με σουνιτινίμπη (95% CI: 100,1, 142,9) και 94,9 εβδομάδες για το σκέλος της IFN- α (95% CI: 77,7, 117,0), με λόγο κινδύνου 0,821 (95% CI: 0,673, 1,001, $p=0,0510$ με μη διαστρωματικό log-rank).

Οι συνολικές PFS και OS που παρατηρήθηκαν στον ITT πληθυσμό, όπως καθορίστηκαν από τη βασική απεικονιστική, εργαστηριακή αξιολόγηση, συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 - Περίληψη καταληκτικών σημείων mRCC που δεν έχει υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (ITT πληθυσμός)

Περίληψη ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης	Σουνιτινίμπη (N = 375)	IFN-α (N = 375)
Άτομα χωρίς επιδείνωση νόσου ή θάνατο [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Άτομα των οποίων η νόσος επιδεινώθηκε ή που πέθαναν [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (εβδομάδες)		
Τεταρτημόριο (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)
Μη διαστρωματική ανάλυση		
Λόγος κινδύνου (σουνιτινίμπη έναντι IFN-α)	0,5268	
95% CI για λόγο κινδύνου	(0,4316, 0,6430)	
τιμή p ^α	< 0,0001	
Περίληψη συνολικής επιβίωσης		
Άτομα για τα οποία δεν έχει καταγραφεί θάνατος [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Άτομα για τα οποία έχει καταγραφεί θάνατος [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (εβδομάδες)		
Τεταρτημόριο (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)
Μη διαστρωματική ανάλυση		
Λόγος κινδύνου (σουνιτινίμπη έναντι IFN-α)	0,8209	
95% CI για λόγο κινδύνου	(0,6730, 1,0013)	
τιμή p ^α	0,0510	

Συντμήσεις: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, INF-α=ιντερφερόνη άλφα, ITT=με πρόθεση για θεραπεία, N=αριθμός ασθενών, NA=δεν εφαρμόζεται, OS=συνολική επιβίωση, PFS=ελεύθερη πρόοδος νόσου επιβίωση.

^α Βασισμένο σε μία δοκιμασία log-rank δύο κατευθύνσεων.

Μεταστατικό ανθεκτικό στις κυτοκίνες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

Μια μελέτη Φάσης 2 της σουνιτινίμπης διεξήχθη σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στην προηγούμενη θεραπεία με κυτοκίνες, η οποία περιελάμβανε τη χορήγηση ιντερλευκίνης-2 ή IFN-α. Εξήντα τρεις ασθενείς έλαβαν ως δόση έναρξης 50 mg σουνιτινίμπης από στόματος, μία φορά την ημέρα, για 4 συνεχόμενες εβδομάδες και μετά ακολούθησε περίοδος διακοπής της θεραπείας διάρκειας 2 εβδομάδων, για την ολοκλήρωση ενός πλήρους κύκλου 6 εβδομάδων (Σχήμα 4/2). Το κύριο καταληκτικό σημείο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR, βάσει των Κριτηρίων Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης επί Συμπαγών Όγκων (RECIST).

Σε αυτήν τη μελέτη, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 36,5% (95% CI: 24,7%, 49,6%), ενώ ο διάμεσος TTP ήταν 37,7 εβδομάδες (95% CI: 24,0, 46,4).

Μια επιβεβαιωτική, ανοιχτής επισήμανσης, ενός θεραπευτικού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη, για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σουνιτινίμπης διεξήχθη σε ασθενείς με MRCC, οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί στην προηγούμενη θεραπεία με κυτοκίνες. Εκατόν έξι (106) ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση σουνιτινίμπης 50 mg στο πλαίσιο του Σχήματος 4/2.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας αυτής της μελέτης ήταν το ORR. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τον TTP, τη διάρκεια ανταπόκρισης (DR) και την OS.

Σε αυτήν τη μελέτη, το ORR ήταν 35,8% (95% CI: 26,8%, 47,5%), ενώ δεν είχε ακόμη επιτευχθεί η διάμεση DR και OS.

Παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι

Μία υποστηρικτική, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 2, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μονοθεραπείας με σουντινίμπη 50 mg ημερησίως, στο πλαίσιο του Σχήματος 4/2, σε ασθενείς με ανεγχείρητο pNET. Σε μία κοόρτη 66 ασθενών με νησιδιακά κύτταρα παγκρέατος, το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο του ποσοστού ανταπόκρισης ήταν 17%.

Μία πρωταρχική, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3, μονοθεραπείας με σουντινίμπη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ανεγχείρητους pNET.

Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν επιβεβαιωμένη πρόοδο νόσου βάση των κριτηρίων RECIST, εντός των προηγούμενων 12 μηνών και τυχαιοποιήθηκαν (1:1), ώστε να λαμβάνουν είτε 37,5 mg σουντινίμπης μία φορά την ημέρα, χωρίς προγραμματισμένη περίοδο διακοπής (N = 86) είτε εικονικό φάρμακο (N = 85).

Ο κύριος στόχος ήταν η σύγκριση της PFS σε ασθενείς που λάμβαναν σουντινίμπη, έναντι ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Άλλα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την OS, τα ORR, τις αναφερόμενες από τους Ασθενείς Εκβάσεις (patient-reported outcomes, PROs) και την ασφάλεια.

Τα δημογραφικά στοιχεία ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων σουντινίμπης και εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, το 49% των ασθενών που λάμβαναν σουντινίμπη είχαν μη λειτουργικούς όγκους, έναντι του 52% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και το 92% των ασθενών και στα δύο σκέλη είχαν ηπατικές μεταστάσεις.

Η χρήση αναλόγων σωματοστατίνης επιτρεπόταν στο πλαίσιο της μελέτης.

Συνολικά το 66% των ασθενών που λάμβαναν σουντινίμπη έλαβαν προηγούμενη συστηματική θεραπεία, σε σύγκριση με το 72% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, το 24% των ασθενών που λάμβαναν σουντινίμπη είχαν λάβει ανάλογα σωματοστατίνης, σε σύγκριση με το 22% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Παρατηρήθηκε όφελος με κλινική σημαντικότητα, ως προς την, αξιολογούμενη από τον ερευνητή, PFS για τη σουντινίμπη, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η διάμεση PFS ήταν 11,4 μήνες για το σκέλος της σουντινίμπης, σε σύγκριση με διάστημα 5,5 μηνών για το σκέλος που λάμβανε εικονικό φάρμακο [λόγος κινδύνου: 0,418 (95% CI: 0,263, 0,662), τιμή $p=0,0001$]. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όταν οι αξιολογήσεις της ανταπόκρισης του όγκου, που προέκυψαν βάσει της εφαρμογής των κριτηρίων RECIST στις μετρήσεις των όγκων από τον ερευνητή, χρησιμοποιήθηκαν για να καθοριστεί η εξέλιξη της νόσου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4. Ευνοϊκός λόγος κινδύνου υπέρ της σουντινίμπης παρατηρήθηκε σε όλες τις υποκατηγορίες των αρχικών χαρακτηριστικών που αξιολογήθηκαν, συμπεριλαμβανομένης μίας ανάλυσης βάσει του αριθμού των προηγούμενων συστηματικών θεραπειών. Συνολικός αριθμός 29 ασθενών στο σκέλος της σουντινίμπης και 24 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου δεν είχαν λάβει καμία προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Μεταξύ αυτών των ασθενών, ο λόγος κινδύνου για την PFS ήταν 0,365 (95% CI: 0,156, 0,857), $p=0,0156$. Παρομοίως, μεταξύ των 57 ασθενών στο σκέλος της σουντινίμπης

(συμπεριλαμβανομένων 28 με 1 προηγούμενη συστηματική θεραπεία και 29 με 2 ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες) και 61 ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (συμπεριλαμβανομένων 25 με 1 προηγούμενη συστηματική θεραπεία και 36 με 2 ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες), ο λόγος κινδύνου για την PFS ήταν 0,456 (95% CI: 0,264, 0,787), $p=0,0036$.

Πραγματοποιήθηκε μία ανάλυση ευαισθησίας της PFS, στην οποία η πρόοδος της νόσου βασιζόταν στις αναφερόμενες από τον ερευνητή μετρήσεις του όγκου και στην οποία όλοι οι ασθενείς, τα δεδομένα των οποίων περικλύθηκαν για λόγους άλλους εκτός από τον τερματισμό της μελέτης, θεωρήθηκαν ως περιστατικά PFS. Αυτή η ανάλυση έδωσε μία συντηρητική εκτίμηση των επιδράσεων της θεραπείας με σουντινίμη και υποστήριξε την κύρια ανάλυση, αποδεικνύοντας έναν λόγο κινδύνου της τάξης του 0,507 (95% CI: 0,350, 0,733), $p=0,000193$. Η κύρια μελέτη στους παγκρεατικούς NET διακόπηκε πρόωρα, σύμφωνα με τη σύσταση μίας ανεξάρτητης επιτροπής παρακολούθησης φαρμάκων και το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο βασίστηκε στην εκτίμηση του ερευνητή, κάτι που ενδέχεται να έχει επηρεάσει τις εκτιμήσεις ως προς την επίδραση της θεραπείας.

Με στόχο να αποκλεισθεί η υποκειμενικότητα του ερευνητή στην εκτίμηση της PFS, πραγματοποιήθηκε μία τυφλοποιημένη, ανεξάρτητη, κεντρική ανασκόπηση (blinded independent central review, BICR) των τομογραφιών. Αυτή η ανασκόπηση υποστήριξε την αξιολόγηση του ερευνητή, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4 – Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τους pNET στη μελέτη Φάσης 3

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Σουντινίμη (N = 86)	Εικονικό φάρμακο (N = 85)	Λόγος κινδύνου (95% CI)	Τιμή - p
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση [διάμεσος, μήνες (95% CI)] βάσει της Αξιολόγησης του Ερευνητή	11,4 (7,4, 19,8)	5,5 (3,6, 7,4)	0,418 (0,263, 0,662)	0,0001 ^a
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση [διάμεσος, μήνες (95% CI)] βάσει της αξιολόγησης της ανταπόκρισης του όγκου που προέκυψε βάσει της εφαρμογής των κριτηρίων RECIST στις αξιολογήσεις των όγκων από τον ερευνητή	12,6 (7,4, 16,9)	5,4 (3,5, 6,0)	0,401 (0,252, 0,640)	0,000066 ^a
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση [διάμεσος, μήνες (95% CI)] βάσει της τυφλοποιημένης ανεξάρτητης ανασκόπησης των εκτιμήσεων των όγκων	12,6 (11,1, 20,6)	5,8 (3,8, 7,2)	0,315 (0,181, 0,546)	0,000015 ^a
Συνολική επιβίωση [παρακολούθηση 5 ετών] [διάμεσος, μήνες (95% CI)]	38,6 (25,6, 56,4)	29,1 (16,4, 36,8)	0,730 (0,504, 1,057)	0,0940 ^a
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης	9,3 (3,2, 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

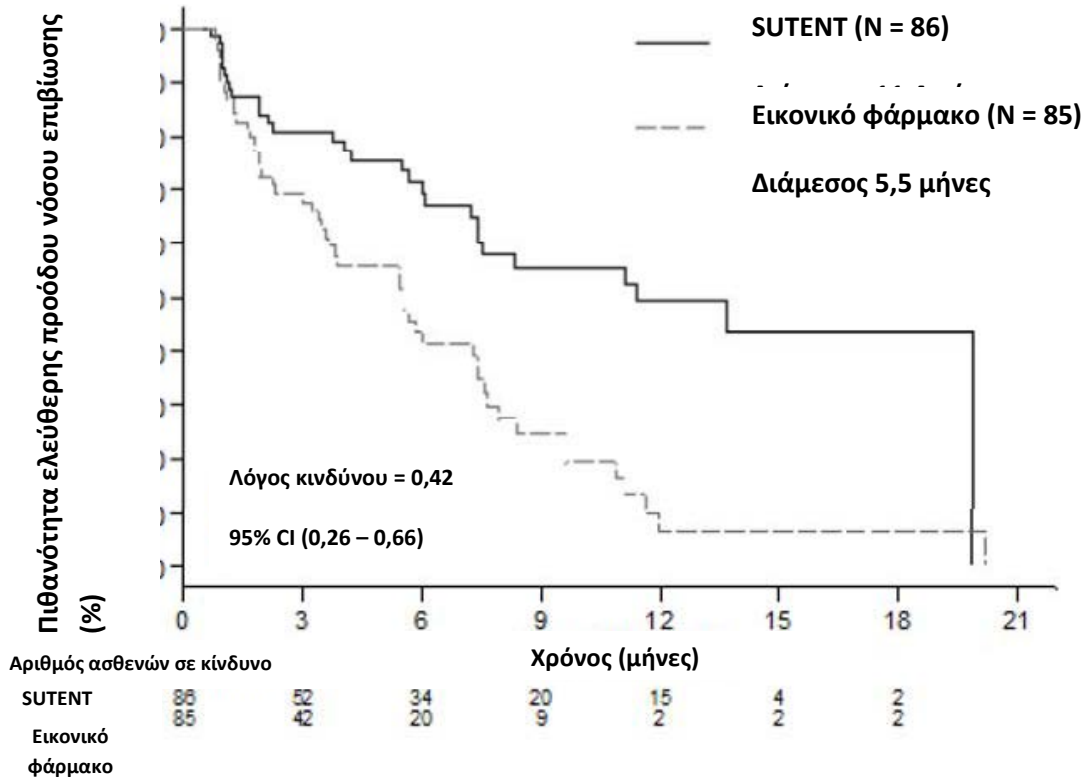
[%, (95% CI)]				
---------------	--	--	--	--

Συντμήσεις: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, N=αριθμός ασθενών, NA= δεν εφαρμόζεται, pNET=παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι, RECIST=κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης επί συμπαγών όγκων.

^α Μη στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank δύο κατευθύνσεων

^β Δοκιμασία Fisher's Exact

Σχήμα 1 – Γράφημα Kaplan-Meier της PFS στη μελέτη Φάσης 3 σε pNET



Συντμήσεις: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, N=αριθμός ασθενών, PFS=ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση, pNET=παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι.

Τα δεδομένα για την OS δεν ήταν ώριμα κατά τη χρονική στιγμή της ολοκλήρωσης της μελέτης [20,6 μήνες (95% CI 20,6, μη επίτευξη-NR) για το σκέλος της σουνιτινίμπης, σε σύγκριση με τη μη επίτευξη (95% CI 15,5, NR) για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου, λόγος κινδύνου: 0,409 (95% CI: 0,187, 0,894), τιμή-p=0,0204]. Σημειώθηκαν 9 θάνατοι στο σκέλος της σουνιτινίμπης και 21 θάνατοι στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Τη στιγμή της διαπίστωσης της προόδου της νόσου, πραγματοποιούνταν άρση της τυφλοποίησης των ασθενών και στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο δόθηκε πρόσβαση σε μία ξεχωριστή ανοιχτή μελέτη επέκτασης με σουνιτινίμπη. Ως αποτέλεσμα της πρόωρης ολοκλήρωσης της μελέτης, πραγματοποιήθηκε άρση της τυφλοποίησης για τους υπόλοιπους ασθενείς και τους δόθηκε πρόσβαση σε μία ανοιχτή μελέτη επέκτασης με σουνιτινίμπη. Συνολικά 59 από τους 85 ασθενείς (69,4%) από το σκέλος του εικονικού φαρμάκου διασταυρώθηκαν με θεραπεία ανοιχτής επισήμανσης με σουνιτινίμπη μετά την πρόοδο της νόσου ή την άρση της τυφλοποίησης κατά την ολοκλήρωση της μελέτης. Τα δεδομένα OS που παρατηρήθηκαν μετά από παρακολούθηση 5 ετών στη μελέτη επέκτασης έδειξαν λόγο κινδύνου 0,730 (95% CI: 0,504, 1,057).

Τα αποτελέσματα του Ερωτηματολογίου για την Ποιότητα Ζωής του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC QLQ-C30) έδειξαν ότι η συνολική, παγκόσμια, σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητας ζωής και οι 5 τομείς λειτουργικότητας (φυσική, ρόλου, συναισθηματική, γνωσιακή και κοινωνική) διατηρήθηκαν για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σουνιτινίμη, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, με περιορισμένες συμπτωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μία πολυεθνική, πολυκεντρική, μονού σκέλους, ανοικτής επισήμανσης, μελέτη Φάσης 4, με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της σουνιτινίμης διεξήχθη σε ασθενείς με εξελισσόμενο, προχωρημένο/μεταστατικό, καλά διαφοροποιημένο, ανεγχείρητο pNET.

Εκατόν έξι ασθενείς (61 ασθενείς στην κοόρτη ασθενών που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και 45 ασθενείς στην κοόρτη μεταγενέστερης γραμμής θεραπείας), έλαβαν θεραπεία με σουνιτινίμη από στόματος, σε δόση 37,5 mg μία φορά την ημέρα, με σχήμα συνεχούς ημερήσιας χορήγησης του φαρμάκου (continuous daily dosing, CDD). Η αξιολογούμενη από τον ερευνητή διάμεση PFS ήταν 13,2 μήνες τόσο στον συνολικό πληθυσμό (95% CI: 10,9, 16,7) όσο και στην κοόρτη ασθενών που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (95% CI: 7,4, 16,8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία από τη χρήση της σουνιτινίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Μία μελέτη Φάσης 1 με κλιμάκωση της δόσης της από στόματος σουνιτινίμης διεξήχθη σε 35 ασθενείς που αποτελούνταν από 30 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 3 ετών έως 17 ετών) και 5 νεαρούς ενήλικους ασθενείς (ηλικίας: 18 ετών έως 21 ετών), με ανθεκτικούς στη θεραπεία συμπαγείς όγκους, η πλειοψηφία των οποίων είχε κύρια διάγνωση εγκεφαλικού όγκου. Παρατηρήθηκε δόσοπεριοριστική καρδιοτοξικότητα στο πρώτο μέρος της μελέτης, το οποίο κατά συνέπεια τροποποιήθηκε ώστε να αποκλείσει τους ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε πιθανώς καρδιοτοξικές θεραπείες (συμπεριλαμβανομένων των ανθρακυκλινών) ή σε ακτινοβολία της καρδιάς.

Στο δεύτερο μέρος της μελέτης, που συμπεριέλαβε ασθενείς με προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία, αλλά χωρίς παράγοντες κινδύνου για καρδιακή τοξικότητα, η σουνιτινίμη ήταν γενικά ανεκτή και κλινικά διαχειρίσιμη, στη δόση των 15 mg/m² μία φορά την ημέρα (MTD) στο Σχήμα 4/2. Για κανένα από τα άτομα δεν επιτεύχθηκε πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση. Σταθερή νόσος παρατηρήθηκε σε 6 ασθενείς (17%). Ένας ασθενής με GIST εντάχθηκε στο επίπεδο δόσης των 15 mg/m² χωρίς να υπάρξουν ενδείξεις για κάποιο όφελος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοιες συνολικά με εκείνες που έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8).

Μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης, Φάσης 2 διεξήχθη σε 29 ασθενείς που αποτελούνταν από 27 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 3 ετών έως 16 ετών) και 2 νεαρούς ενήλικους ασθενείς (ηλικίας 18 ετών έως 19 ετών) με γλοϊώμα υψηλού βαθμού κακοήθειας (HGG) ή επενδύωμα. Η μελέτη τερματίστηκε κατά τον χρόνο της προγραμματισμένης ενδιάμεσης ανάλυσης, λόγω αδυναμίας ελέγχου της νόσου. Η διάμεση PFS ήταν 2,3 μήνες στην ομάδα του HGG και 2,7 μήνες στην ομάδα του επενδυώματος. Η διάμεση συνολική OS ήταν 5,1 μήνες στην ομάδα του HGG και 12,3 μήνες στην ομάδα του επενδυώματος. Οι πιο συχνές (≥10%) σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς και στις δύο ομάδες συνδυαστικά ήταν ο μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων (6 ασθενείς [20,7%]) και η ενδοκράνια αιμορραγία (3 ασθενείς [10,3%]) (βλ. παράγραφο 4.8).

Τα στοιχεία από μια μελέτη Φάσης 1/2 της από στόματος σουνιτινίμης που διεξήχθη σε 6 παιδιατρικούς ασθενείς με GIST, ηλικίας 13 ετών έως 16 ετών, οι οποίοι έλαβαν

σουνιτινίμη σε δοσολογικό Σχήμα 4/2, σε δόσεις που κυμαίνονταν μεταξύ 15 mg/m² μία φορά την ημέρα και 30 mg/m² μία φορά την ημέρα, καθώς και τα διαθέσιμα δημοσιευμένα δεδομένα (20 παιδιατρικοί ή νεαροί ενήλικοι ασθενείς με GIST) υπέδειξαν ότι η θεραπεία με σουνιτινίμη προκάλεσε σταθεροποίηση της νόσου σε 18 από τους 26 (69,2%) ασθενείς, μετά την αποτυχία ή τη μη ανοχή στην ιματινίμη (16 ασθενείς με σταθερή νόσο από τους 21) ή de novo/μετά από χειρουργική επέμβαση (2 ασθενείς με σταθερή νόσο από τους 5). Στη μελέτη Φάσης 1/2, σταθερή νόσος και εξέλιξη της νόσου παρατηρήθηκε σε 3 από τους 6 ασθενείς η καθεμία (1 ασθενής έλαβε νεοεπικουρική θεραπεία και 1 ασθενής έλαβε επικουρική ιματινίμη, αντίστοιχα). Στην ίδια μελέτη, 4 από τους 6 ασθενείς (66,7%) παρουσίασαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3-4 (Βαθμού 3 υποφωσφαταιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία σε 1 ασθενή η καθεμία και ουδετεροπενία Βαθμού 4 σε 1 ασθενή). Επιπλέον, αναφέρθηκε σε δημοσιεύσεις ότι παρουσιάστηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο Βαθμού 3 σε 5 ασθενείς: κόπωση (2), γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο (συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας) (2), αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο (συμπεριλαμβανομένης της αναιμίας) (2), χολοκυστίτιδα (1), υπερθυρεοειδισμός (1) και βλεννογονίτιδα (1).

Πραγματοποιήθηκε μία φαρμακοκινητική (PK) και φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) ανάλυση πληθυσμού, με σκοπό την παρεκβολή των καταληκτικών σημείων φαρμακοκινητικής και των καταληκτικών τελικών σημείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για τη σουνιτινίμη, σε παιδιατρικούς ασθενείς με GIST (ηλικία: 6 ετών έως 17 ετών). Αυτή η ανάλυση βασίστηκε σε δεδομένα που συλλέχθηκαν από ενήλικες με GIST ή συμπαγείς όγκους και από παιδιατρικούς ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Με βάση τις αναλύσεις των μοντέλων, η νεότερη ηλικία και το μικρότερο σωματικό μέγεθος δεν φάνηκαν να επηρεάζουν αρνητικά τις ανταποκρίσεις ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα στην έκθεση της σουνιτινίμης στο πλάσμα. Ο λόγος οφέλους/κινδύνου της σουνιτινίμης δεν φάνηκε να επηρεάζεται αρνητικά από τη νεότερη ηλικία ή το μικρότερο σωματικό μέγεθος και καθοδηγείτο κυρίως από την έκθεσή της στο πλάσμα.

Ο EMA έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το προϊόν αναφοράς σουνιτινίμης σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία του νεφρικού καρκινώματος ή του καρκινώματος της νεφρικής πυέλου (με εξαίρεση το νεφροβλάστωμα, τη νεφροβλαστωμάτωση, το διαυγοκυτταρικό σάρκωμα, το μεσοβλαστικό νέφρωμα, το νεφρικό μυελώδες καρκίνωμα και τον ραβδοειδή όγκο του νεφρού) (βλ. παράγραφο 4.2).

Ο EMA έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το προϊόν αναφοράς σουνιτινίμης σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία των γαστρεντερικών και παγκρεατικών νευροενδοκρινικών όγκων (με εξαίρεση το νευροβλάστωμα, το νευροβλάστωμα γαγγλίων και το φαιοχρωμοκύτωμα) (βλ. παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η PK της σουνιτινίμης εκτιμήθηκε σε 135 υγιείς εθελοντές και 266 ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Η PK ήταν παρόμοια σε όλους τους πληθυσμούς με συμπαγείς όγκους που ελέγχθησαν, καθώς και σε υγιείς εθελοντές.

Στο δοσολογικό εύρος από 25 έως 100 mg, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου (AUC) και η C_{max} αυξάνονται αναλογικά με τη δόση. Κατόπιν επαναλαμβανόμενης καθημερινής χορήγησης, η σουνιτινίμη συσσωρεύεται σε 3πλάσιες έως 4πλάσιες ποσότητες, ενώ ο κύριος δραστικός μεταβολίτης της συσσωρεύεται σε 7πλάσιες έως 10πλάσιες ποσότητες. Οι συγκεντρώσεις της σουνιτινίμης στη σταθεροποιημένη κατάσταση και του κύριου δραστικού μεταβολίτη της επιτυγχάνονται εντός 10 έως 14 ημερών. Έως την Ημέρα 14, οι συνδυασμένες συγκεντρώσεις της σουνιτινίμης και του δραστικού μεταβολίτη της στο πλάσμα είναι 62,9- 101 ng/ml, που αποτελούν τις

συγκεντρώσεις-στόχο, οι οποίες προβλέπονται από τα προκλινικά δεδομένα ότι αναστέλλουν τη φωσφορυλίωση των υποδοχέων *in vitro* και έχουν ως αποτέλεσμα την αναστολή/μείωση της ανάπτυξης του όγκου *in vivo*. Ο κύριος δραστικός μεταβολίτης αποτελεί το 23% έως 37% της συνολικής έκθεσης. Δεν παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στην PK της σουνιτινίμπης ή του κύριου δραστικού μεταβολίτη, κατά την επαναλαμβανόμενη καθημερινή χορήγηση ή τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων κύκλων στα δοσολογικά σχήματα που δοκιμάστηκαν.

Απορρόφηση

Κατά την από στόματος λήψη της σουνιτινίμπης, οι C_{max} παρατηρούνται συνήθως από 6 έως 12 ώρες του χρόνου έως τη μέγιστη συγκέντρωση (t_{max}) μετά τη χορήγηση.

Η τροφή δεν έχει καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της σουνιτινίμπης.

Κατανομή

Η *in vitro* πρόσδεση της σουνιτινίμπης και του κύριου δραστικού μεταβολίτη της στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, ήταν 95% και 90%, αντίστοιχα, χωρίς φαινομενική εξάρτηση από τη συγκέντρωση. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (V_d) για τη σουνιτινίμπη ήταν μεγάλος, 2230 l, γεγονός που υποδηλώνει κατανομή στους ιστούς.

Μεταβολικές αλληλεπιδράσεις

Οι υπολογισμένες *in vitro* τιμές της σταθεράς αναστολής (K_i) για όλες τις ισομορφές του κυτοχρώματος P450 (CYP) που ελέγχθηκαν (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 και CYP4A9/11) έδειξαν, ότι η σουνιτινίμπη και ο κύριος δραστικός μεταβολίτης της δεν είναι πιθανό να προκαλέσουν την αναστολή του μεταβολισμού, σε κανέναν κλινικά σημαντικό βαθμό, άλλων δραστικών ουσιών που μπορούν να μεταβολιστούν από αυτά τα ένζυμα.

Βιομετασχηματισμός

Η σουνιτινίμπη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, την ισομορφή CYP, που παράγει τον κύριο δραστικό μεταβολίτη της, δεσαιθυλ-σουνιτινίμπη, ο οποίος στη συνέχεια μεταβολίζεται περαιτέρω από το ίδιο ισόενζυμο.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της σουνιτινίμπης με ισχυρούς επαγωγείς ή αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται, καθώς τα επίπεδα πλάσματος της σουνιτινίμπης μπορεί να μεταβληθούν (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αποβολή

Η απέκκριση γίνεται κυρίως στα κόπρανα (61%), ενώ η αποβολή αμετάβλητων δραστικών ουσιών και των μεταβολιτών από τους νεφρούς ανέρχεται στο 16% της χορηγηθείσας δόσης. Η σουνιτινίμπη και ο κύριος δραστικός μεταβολίτης της, ήταν οι κύριες ουσίες που εντοπίστηκαν στο πλάσμα, τα ούρα και τα κόπρανα, αντιπροσωπεύοντας το 91,5%, το 86,4% και το 73,8% της ραδιενέργειας, σε συνδυασμένα δείγματα, αντίστοιχα. Μεταβολίτες μικρότερης σημασίας εντοπίστηκαν στα ούρα και τα κόπρανα, αλλά, σε γενικές γραμμές, δεν εντοπίστηκαν στο πλάσμα. Η συνολική από στόματος κάθαρση (CL/F) ήταν 34 - 62 l/ώρα. Μετά την από στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές, οι χρόνοι ημιζωής της σουνιτινίμπης και του κύριου δραστικού δεσαιθυλ-μεταβολίτη της είναι περίπου 40-60 ώρες και 80-110 ώρες, αντίστοιχα.

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς της BCRP

In vitro, η σουνιτινίμπη είναι υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής ουσιών BCRP. Στη μελέτη A6181038, η συγχορήγηση της γεφιτινίμπης, ενός αναστολέα της BCRP, δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική επίδραση στη C_{max} και την AUC για τη σουνιτινίμπη ή το συνολικό φάρμακο (σουνιτινίμπη + μεταβολίτης) (βλ. παράγραφο 4.5). Αυτή η μελέτη ήταν μια

πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη, Φάσης 1/2, που εξέταζε την ασφάλεια/ανεκτικότητα, τη μέγιστη ανεκτή δόση και την αντινεοπλασματική δραστικότητα της σουνιτινίμπης, σε συνδυασμό με τη γεφιτινίμπη, σε άτομα με MRCC. Η PK της γεφιτινίμπης (250 mg ημερησίως) και της σουνιτινίμπης (37,5 mg [Κοόρτη 1, n=4] ή 50 mg [Κοόρτη 2, n=7] ημερησίως, σε Σχήμα 4 εβδομάδων θεραπείας, ακολουθούμενο από 2 εβδομάδες διακοπής της θεραπείας), αξιολογήθηκε, ως δευτερεύων σκοπός της μελέτης, κατά τη συγχορήγησή τους. Οι αλλαγές στις PK παραμέτρους της σουνιτινίμπης δεν ήταν κλινικά σημαντικές και δεν υπέδειξαν καμία αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τον σχετικά χαμηλό αριθμό των ασθενών (δηλαδή, N=7+4) και τη μετρίου-μεγάλου βαθμού μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, απαιτείται προσοχή κατά την ερμηνεία των ευρημάτων των PK αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων από αυτήν τη μελέτη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η σουνιτινίμπη και ο κύριος μεταβολίτης της μεταβολίζονται κυρίως από το ήπαρ. Συστηματικές εκθέσεις, έπειτα από άπαξ δόση σουνιτινίμπης, ήταν παρόμοιες σε άτομα με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία A και B), συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η σουνιτινίμπη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία C). Από τις μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ALT ή AST > 2,5 x ULN (ανώτερα φυσιολογικά όρια) ή > 5,0 x ULN, εφόσον οφειλόταν σε μετάσταση στο ήπαρ.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι PK αναλύσεις του πληθυσμού, έδειξαν ότι η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) της σουνιτινίμπης δεν επηρεάστηκε από την κάθαρση της κρεατινίνης (creatinine clearance, CLcr), εντός του εύρους τιμών που αξιολογήθηκε (42-347 ml/λεπτό). Οι συστηματικές εκθέσεις, μετά από μία δόση σουνιτινίμπης ήταν παρόμοιες σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr < 30 ml/min), συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CLcr > 80 ml/min). Αν και η σουνιτινίμπη και ο κύριος μεταβολίτης της δεν απεβλήθησαν μέσω της αιμοδιύλισης, σε ασθενείς με ESRD, οι συνολικές συστηματικές εκθέσεις ήταν χαμηλότερες κατά 47% για τη σουνιτινίμπη και 31% για τον κύριο μεταβολίτη της, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Σωματικό βάρος, κατάσταση ικανότητας

Οι PK αναλύσεις των δημογραφικών στοιχείων του πληθυσμού, δείχνουν ότι δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δόσης έναρξης για το σωματικό βάρος ή την κατάσταση ικανότητας κατά την Ανατολική Συνεργατική Ομάδα Ογκολογίας (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG).

Φύλο

Διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι οι γυναίκες πιθανόν να έχουν περίπου 30 % χαμηλότερη φαινόμενη κάθαρση (CL/F) της σουνιτινίμπης από τους άνδρες, ωστόσο αυτή η διαφορά δεν απαιτεί προσαρμογές των δόσεων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία από τη χρήση της σουνιτινίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 4.2). Οι PK αναλύσεις πληθυσμού σε μία συγκεντρωτική ομάδα δεδομένων από ενήλικους ασθενείς με GIST και συμπαγείς όγκους και παιδιατρικούς ασθενείς με συμπαγείς όγκους ολοκληρώθηκαν. Πραγματοποιήθηκαν βαθμιαίες αναλύσεις μοντέλων συνδιακύμανσης, για την αξιολόγηση της επίδρασης της ηλικίας και του σωματικού μεγέθους (συνολικό σωματικό βάρος ή περιοχή επιφάνειας σώματος), καθώς και άλλων συμμεταβλητών στις σημαντικές παραμέτρους PK για τη σουνιτινίμπη και τον ενεργό μεταβολίτη της. Μεταξύ των συμμεταβλητών που εξετάστηκαν, σε σχέση με την ηλικία και

το σωματικό μέγεθος, η ηλικία ήταν μία σημαντική συμμεταβλητή για τη φαινόμενη κάθαρση της σουνιτινίμπης (όσο μικρότερη η ηλικία του παιδιατρικού ασθενή, τόσο χαμηλότερη η φαινόμενη κάθαρση). Παρομοίως, η περιοχή επιφάνειας σώματος ήταν μία σημαντική συμμεταβλητή για τη φαινόμενη κάθαρση του ενεργού μεταβολίτη (όσο μικρότερη η περιοχή επιφάνειας σώματος, τόσο χαμηλότερη η φαινόμενη κάθαρση). Επιπλέον, με βάση μια ενοποιημένη πληθυσμιακή PK ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από 3 παιδιατρικές μελέτες (2 παιδιατρικές μελέτες συμπαγών όγκων και 1 παιδιατρική μελέτη για GIST, ηλικίες: 6 ετών έως 11 ετών και 12 ετών έως 17 ετών), η περιοχή επιφάνειας σώματος (body surface area, BSA) κατά την έναρξη της θεραπείας, ήταν μια σημαντική συμμεταβλητή της φαινόμενης κάθαρσης της σουνιτινίμπης και του δραστικού μεταβολίτη της. Βάσει αυτής της ανάλυσης, μια δόση περίπου 20 mg/m² ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς, με τιμές BSA μεταξύ 1,10 και 1,87 m², αναμένεται να παρέχει εκθέσεις της σουνιτινίμπης και του δραστικού μεταβολίτη της στο πλάσμα συγκρίσιμες (μεταξύ 75 και 125% της AUC) με αυτές των ενηλίκων με GIST στους οποίους χορηγείται σουνιτινίμπη 50 mg ημερησίως, στο Σχήμα 4/2 (AUC 1233 ng.hr/ml). Σε παιδιατρικές μελέτες, η αρχική δόση σουνιτινίμπης ήταν 15 mg/m² (βάσει την MTD που προσδιορίστηκε στη μελέτη Φάσης 1 με κλιμάκωση της δόσης, βλ. παράγραφο 5.1), που σε παιδιατρικούς ασθενείς με GIST αυξήθηκε σε 22,5 mg/m² και επακόλουθα σε 30 mg/m² (χωρίς να υπερβαίνει τη συνολική δόση των 50 mg/ημέρα), με βάση το προφίλ ασφάλειας/ανεκτικότητας του εκάστοτε ασθενούς. Επιπλέον, σύμφωνα με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία σε παιδιατρικούς ασθενείς με GIST, η υπολογισμένη αρχική δόση κυμάνθηκε από 16,6 mg/m² έως 36 mg/m², αυξανόμενη σε δόσεις έως και 40,4 mg/m² (χωρίς να υπερβαίνει τη συνολική δόση των 50 mg/ημέρα).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, διάρκειας έως 9 μηνών, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους, οι κύριες επιδράσεις στα όργανα-στόχους εντοπίστηκαν στο γαστρεντερικό σωλήνα (έμετος και διάρροια σε πιθήκους)· στα επινεφρίδια (συμφόρηση και/ή αιμορραγία του φλοιού σε αρουραίους και πιθήκους, με νέκρωση ακολουθούμενη από ίνωση σε αρουραίους) στο αιμολεμφοποιητικό σύστημα (υποκυτταρικότητα του μυελού των οστών και ελάττωση της λεμφικής λειτουργίας του θύμου αδένος, του σπληνός και των λεμφαδένων) στην εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος (αποκοκκίωση κυψελιδωτών κυττάρων με νέκρωση μεμονωμένων κυττάρων)· στους σιελογόνους αδένες (υπερτροφία λοβίων)· στις αρθρώσεις των οστών (πάχυνση της αυξητικής ζώνης)· στη μήτρα (ατροφία) και τις ωοθήκες (μειωμένη ανάπτυξη ωοθυλακίων). Όλα τα ευρήματα εντοπίστηκαν σε κλινικά σημαντικά επίπεδα έκθεσης της σουνιτινίμπης στο πλάσμα. Επιπλέον επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε άλλες μελέτες, περιελάμβαναν: παράταση του διαστήματος QTc, μείωση του LVEF και ατροφία των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων, αύξηση μεσαγγειακής ουσίας στον νεφρό, αιμορραγία από τον γαστρεντερικό σωλήνα, αιμορραγία του βλεννογόνου του στόματος και υπερτροφία των κυττάρων της πρόθιας υπόφυσης. Οι μεταβολές στη μήτρα (ατροφία ενδομητρίου) και την αυξητική ζώνη των οστών (πάχυνση της αυξητικής ζώνης ή δυσπλασία του χόνδρου) θεωρείται ότι σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση της σουνιτινίμπης. Τα περισσότερα από αυτά τα ευρήματα ήταν αναστρέψιμα μετά από 2 έως 6 εβδομάδες χωρίς θεραπεία.

Γονοτοξικότητα

Η γονοτοξική δυνατότητα της σουνιτινίμπης αξιολογήθηκε τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Η σουνιτινίμπη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε βακτήρια κατά την ενεργοποίηση του μεταβολισμού μέσω ήπατος αρουραίου. Η σουνιτινίμπη δεν προκάλεσε δομικές χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος *in vitro*. Παρατηρήθηκε πολυπλοειδία (αριθμητικές χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις) στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος *in vitro*, τόσο κατά την παρουσία, όσο και κατά την απουσία ενεργοποίησης του μεταβολισμού. Η σουνιτινίμπη δεν προκάλεσε ρήξη των χρωμοσωμάτων στον μυελό των οστών των αρουραίων *in vivo*.

Ο κυριότερος δραστικός μεταβολίτης δεν εκτιμήθηκε για δυνατότητα γενετικής τοξικότητας.

Καρκινογένεση

Σε μία μελέτη καθορισμού της κλίμακας της δόσης (0, 10, 25, 75 ή 200 mg/kg/ημέρα), διάρκειας 1 μήνα, με χρήση καθετήρα στομάχου και με CDD σε διαγονιδιακούς ποντικούς *rasH2*, παρατηρήθηκε καρκίνωμα και υπερπλασία των αδένων Brunner του δωδεκαδάκτυλου με την υψηλότερη δόση (200 mg/kg/ημέρα) που δοκιμάστηκε.

Πραγματοποιήθηκε μία 6-μηνη μελέτη καρκινογένεσης με χρήση καθετήρα στομάχου (0, 8, 25, 75 [με μείωση στα 50] mg/kg/ημέρα) και ημερήσια χορήγηση του φαρμάκου σε *rasH2* διαγονιδιακά ποντίκια. Γαστροδωδεκαδακτυλικά καρκινώματα, αυξημένη επίπτωση αιμαγγειοσαρκωμάτων και/ή υπερπλασία γαστρικού βλεννογόνου, παρατηρήθηκαν σε δόσεις ≥ 25 mg/kg/ημέρα, κατόπιν 1 ή 6 μηνών διάρκειας ($\geq 7,3$ φορές την AUC σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η συνιστώμενη ημερήσια δόση [RDD]).

Σε μία 2-ετή μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους (0, 0,33, 1 ή 3 mg/kg/ημέρα), η χορήγηση σουνιτινίμπης σε κύκλους θεραπείας των 28 ημερών, ακολουθούμενους από 7-ήμερες περιόδους διακοπής της λήψης του φαρμάκου, οδήγησε σε αυξήσεις ως προς την επίπτωση φαιοχρωμοκυτώματος και υπερπλασίας στο μυελό των επινεφριδίων των αρσενικών αρουραίων, οι οποίοι λάμβαναν 3 mg/kg/ημέρα, έπειτα από > 1 έτος χορήγησης (7,8 φορές την AUC σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η RDD). Εμφανίστηκε καρκίνωμα των αδένων Brunner του δωδεκαδάκτυλου με δόση ≥ 1 mg/kg/ημέρα στα θηλυκά και με δόση ίση με 3 mg/kg/ημέρα στα αρσενικά, ενώ παρατηρήθηκε υπερπλασία των βλεννογονικών κυττάρων στο αδενικό τμήμα του στομάχου, με τη δόση των 3 mg/kg/ημέρα στα αρσενικά, η οποία αντιστοιχεί σε $\geq 0,9$, 7,8 και 7,8 φορές την AUC σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η RDD, αντίστοιχα. Δεν είναι σαφές το εάν υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ των νεοπλασματικών ευρημάτων που παρατηρήθηκαν στις μελέτες καρκινογένεσης για τη θεραπεία με σουνιτινίμπη ποντικών (διαγονιδιακούς *rasH2*) και αρουραίων με τους ανθρώπους.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ανδρών και γυναικών σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας. Ωστόσο, σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών υπό τη μορφή ατρησίας των ωοθυλακίων, εκφύλισης των ωχρών σωματίων, μεταβολών του ενδομητρίου στη μήτρα και μείωσης του βάρους της μήτρας και των ωοθηκών, σε κλινικά σημαντικά επίπεδα συστηματικής έκθεσης. Παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών αρουραίων υπό τη μορφή ατροφίας των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων, μείωσης του αριθμού των σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα και μείωση του κολλοειδούς στον προστάτη και τις σπερματοδόχους κύστες, σε επίπεδα έκθεσης στο πλάσμα 25 φορές της συστηματικής έκθεσης στον άνθρωπο.

Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε εμβρυϊκή θνησιμότητα υπό τη μορφή σημαντικής μείωσης του αριθμού ζωντανών εμβρύων, αύξησης του αριθμού απορροφήσεων εμβρύων, αυξημένης απώλειας εμβρύου μετά την εμφύτευση και απώλειας όλων των νεογνών σε 8 από τα 28 εγκυμονούντα θηλυκά, σε επίπεδα έκθεσης στο πλάσμα 5,5 φορές της συστηματικής έκθεσης στον άνθρωπο. Σε κουνέλια, η μείωση του βάρους της κυοφορούσας μήτρας και του αριθμού ζωντανών εμβρύων, οφειλόταν σε αύξηση του αριθμού απορροφήσεων εμβρύων, αύξηση της απώλειας εμβρύου μετά την εμφύτευση και απώλεια όλων των νεογνών σε 4 από τα 6 εγκυμονούντα θηλυκά, σε επίπεδα έκθεσης στο πλάσμα 3 φορές της συστηματικής έκθεσης στον άνθρωπο. Η χορήγηση σουνιτινίμπης σε αρουραίους σε δόσεις ≥ 5 mg/kg/ημέρα, κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, προκάλεσε επιδράσεις στην ανάπτυξη, αποτελούμενες από αυξημένη επίπτωση δυσπλασιών του σκελετού των εμβρύων, η οποία χαρακτηρίστηκε κυρίως ως καθυστερημένη οστέωση των θωρακικών/οσφυϊκών σπονδύλων και προκλήθηκε

σε επίπεδα έκθεσης στο πλάσμα 5,5 φορές της συστηματικής έκθεσης στον άνθρωπο. Στα κουνέλια, οι επιδράσεις στην ανάπτυξη αποτελούνταν από αυξημένη επίπτωση λαγώχειλου, σε επίπεδα έκθεσης στο πλάσμα περίπου ίσα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε κλινικό περιβάλλον, καθώς επίσης λαγώχειλου και λυκοστόματος, σε επίπεδα έκθεσης στο πλάσμα 2,7 φορές της συστηματικής έκθεσης στον άνθρωπο.

Η σουνιτινίμη (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg/ημέρα) αξιολογήθηκε σε μία μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης, σε κυοφορούντες θηλυκούς αρουραίους. Παρατηρήθηκε μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της κυοφορίας και της γαλουχίας > 1 mg/kg/ημέρα), αλλά δεν διαπιστώθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα στη μητέρα με τη χορήγηση δόσης έως και 3 mg/kg/ημέρα (εκτιμώμενη έκθεση > 2,3 φορές την AUC σε ασθενείς που έλαβαν την RDD). Παρατηρήθηκε μειωμένο σωματικό βάρος στα νεογνά κατά τη διάρκεια των περιόδων πριν και μετά τον απογαλακτισμό τους με τη δόση των 3 mg/kg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα με τη δόση του 1 mg/kg/ημέρα (έκθεση κατά προσέγγιση $\geq 0,9$ φορές την AUC σε ασθενείς που έλαβαν την RDD).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Μαννιτόλη
Ποβιδόνη K-25
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό

Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Επιπλέον για τα 12,5 mg, 25mg και 50mg

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Προπυλενογλυκόλη
Αμμωνίας διάλυμα, συμπυκνωμένο
Καλίου υδροξείδιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή φιάλη από υψηλής περιεκτικότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με πάμα πολυπροπυλενίου (PP) ασφαλείας για τα παιδιά, η οποία περιέχει 30 καψάκια.

Κυψέλες από PVC/Aclar/PVC // Αλουμίνιο

Μεγέθη συσκευασίας των 28 και 30 σκληρών καψακίων σε κυψέλες ή 28x1 και 30x1 σκληρά καψάκια σε κυψέλες μονάδων δόσεις.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης < και άλλος χειρισμός>

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ