

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sunitinib Teva, 12,5 mg kõvakapslid
Sunitinib Teva, 25 mg kõvakapslid
Sunitinib Teva, 50 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

12,5 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 12,5 mg sunitiniibi.

25 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 25 mg sunitiniibi.

50 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 50 mg sunitiniibi.

INN. *Sunitinibum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Sunitinib Teva, 12,5 mg kõvakapslid

Oranži läbipaistmatu kapslikaane ja oranži läbipaistmatu kapslikehaga želatiinist kõvakapslid, mille kaanel on musta tindiga märgistus „12,5“. Iga suurus 4 kapsel (üldpikkus suletuna ligikaudu 14,2 mm) sisaldab oranži granuleeritud pulbrit.

Sunitinib Teva, 25 mg kõvakapslid

Heleoranži läbipaistmatu kapslikaane ja oranži läbipaistmatu kapslikehaga želatiinist kõvakapslid, mille kaanel on musta tindiga märgistus „25“. Iga suurus 3 kapsel (üldpikkus suletuna ligikaudu 15,8 mm) sisaldab oranži granuleeritud pulbrit.

Sunitinib Teva, 50 mg kõvakapslid

Heleoranži läbipaistmatu kapslikaane ja heleoranži läbipaistmatu kapslikehaga želatiinist kõvakapslid, mille kaanel on musta tindiga märgistus „50“. Iga suurus 2 kapsel (üldpikkus suletuna ligikaudu 17,6 mm) sisaldab oranži granuleeritud pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gastrointestinaalne strooma kasvaja

Mitteopereeritava ja/või metastaatilise pahaloomalise gastrointestinaalse strooma kasvaja ravi täiskasvanutel pärast ravi imatiniibiga ebaõnnestumist resistentsuse või talumatuse tõttu.

Metastaatiline neerurakuline vähk

Kaugelearenenud/metastaatilise neerurakulise vähi ravi täiskasvanutel.

Pankrease neuroendokriinsed kasvajakad

Mitteopereeritavate või metastaatiliste kõrgelt diferentseerunud pankrease neuroendokriinsete kasvajakate ravi progresseeruva haiguskuluga täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Sunitinib Teva'ga peab alustama vähivastaste ravimite kasutamise kogemusega arst.

Annustamine

Gastrointestinaalne strooma kasvaja (*gastrointestinal stromal tumour*, GIST) ja metastaatilise neerurakulise vähi (*metastatic renal cell carcinoma*, MRCC) raviks on täieliku kuuenädalase ravitsükli korral soovitatav Sunitinib Teva annus 50 mg suukaudselt üks kord ööpäevas nelja järjestikuse nädala jooksul, millele järgneb kahenädalane paus ravimi võtmises (skeem 4/2).

Pankrease neuroendokriinsete kasvujate (*pancreatic neuroendocrine tumours*, pNET) korral on Sunitinib Teva soovitatav annus 37,5 mg suukaudselt üks kord ööpäevas ilma planeeritud pausita ravimi võtmise raviskeemis.

Annuse kohandamine

Ohutus ja taluvus

GIST ja MRCC raviks võib annust kohandada 12,5 mg kaupa sõltuvalt individuaalsest ohutusest ja taluvusest. Ööpäevane annus ei tohi ületada 75 mg ja seda ei tohi vähendada alla 25 mg.

pNET korral võib annust kohandada 12,5 mg kaupa, lähtudes individuaalsest ohutusest ja ravimi taluvusest. pNET III faasi kliinilises uuringus oli maksimaalne manustatud annus 50 mg ööpäevas.

Lähtudes individuaalsest ohutusest ja ravimi taluvusest võib olla vajalik ravi katkestamine.

CYP3A4 inhibiitorid/indutseerijad

Sunitiniibi manustamist koos tugevate CYP3A4 induutseerijatega, nagu rifampitsiin, tuleb vältida (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui see ei ole võimalik, võib osutada vajalikuks suurendada sunitiniibi annust 12,5 mg kaupa (kuni 87,5 mg ööpäevas GIST ja MRCC või 62,5 mg ööpäevas pNET korral), jälgides hoolikalt ravimi taluvust.

Sunitiniibi manustamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, nagu ketokonasool, tuleb vältida (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui see ei ole võimalik, võib osutada vajalikuks vähendada sunitiniibi annust minimaalse annuseni 37,5 mg ööpäevas GIST ja MRCC või 25 mg ööpäevas pNET korral, jälgides hoolikalt ravimi taluvust.

Tuleb kaaluda mõne teise samaaegselt kasutatava ravimi kasutamist, millel puuduvad või on minimaalsed CYP3A4 induutseerivad või inhibeerivad toimed.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Sunitiniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud.

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Eakad

Ligikaudu kolmandik kliinilistes ravimiuuringutes sunitiniibi saanud patsientidest olid 65-aastased või vanemad. Nooremate ja vanemate patsientide vahel ei täheldatud olulisi erinevusi ohutuses ja efektiivsuses.

Maksakahjustus

Sunitiniibi manustamisel kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klassid A ja B) patsientidele ei ole soovitatav esialgset annust kohandada. Sunitiniibi ei ole raske (Child-Pugh'

klass C) maksakahjustusega patsientidel uuritud ja seega ei ole selle kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel soovitatav (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega (kerge kuni raske) patsientidel või hemodialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end-stage renal disease*, ESRD) patsientidel ei ole vaja sunitiniibi algannust kohandada. Edasine annuse kohandamine peab põhinema patsiendi individuaalsel ohutusel ja taluvusel (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Sunitinib Teva't manustatakse suukaudselt. Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui patsient unustab annuse võtmata, ei tohi ta täiendavat annust võtta. Patsient peab võtma oma tavalise määratud annuse järgmisel päeval.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tuleb hoiduda tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegsest manustamisest, sest selle tagajärjel võib sunitiniibi kontsentratsioon plasmas väheneda (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Tuleb hoiduda tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegsest manustamisest, sest selle tagajärjel võib sunitiniibi kontsentratsioon plasmas suurened (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Naha ja kudede kahjustused

Patsientidele tuleb öelda, et sunitiniibravi ajal võib esineda juuste või naha depigmentatsiooni. Teised võimalikud dermatoloogilised kõrvaltoimed võivad olla naha kuivus, paksenemine või nahalõhed, villid või lööve peopesadel ja jalataldadel.

Ülalmainitud kõrvaltoimed ei olnud kumulatiivsed, olid tavaliselt pöörduvad ja üldiselt ei olnud vaja ravi katkestada. Teatatud on gangrenoosest püodermiast, mis taandus tavaliselt pärast sunitiniibi kasutamise lõpetamist. Teatatud on rasketest nahareaktsioonidest, sh multiformse erüteemi (*erythema multiforme*, EM) juhtudest, Stevensi-Johnsoni sündroomile (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) ning epidermise toksilise nekrolüüsile (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) viitavatest juhtudest, millest mõned lõppesid surmaga. Stevensi-Johnsoni sündroomi, epidermise toksilise nekrolüüsi või multiformse erüteemi nähtude ja sümptomite (nt progresseeruv nahalööve, tihti koos villide või limaskestas kahjustustega) esinemisel tuleb ravi sunitiniibiga katkestada. SJS või TEN diagnoosi kinnitamisel ei tohi ravi uuesti alustada. Mõnedel kahtlustatava EM juhtudel talusid patsiendid ravi taasalustamist sunitiniibiga väiksemas annuses pärast reaktsiooni lahenemist; mõned neist patsientidest said ka kaasnevat ravi kortikosteroidide või antihistamiinidega (vt lõik 4.8).

Hemorraagia ja kasvaja veritsemine

Sunitiniibi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelvalve käigus on teatatud hemorraagilistest sündmustest, millest mõned on lõppenud surmaga. Nende sündmuste hulgas on olnud seedetrakti, hingamisteede, kuseteede ja aju verejookse (vt lõik 4.8).

Verejooksude rutiinne hindamine peab hõlmama täielikku verepilti ja arstlikku läbivaatust.

Ninaverejooks oli kõige sagedasem hemorraagiline kõrvaltoime, millest on teatatud ligikaudu pooltel soliidtuumoritega patsientidest, kellel esines verejookse. Mõned ninaverejooksu juhud olid tõsised, kuid väga harva surmaga lõppevad.

Teatatud on tuumori hemorraagia juhtudest, mis olid mõnikord seotud tuumori nekroosiga; mõned nendest hemorraagiajuhtudest lõppesid surmaga.

Kasvaja hemorraagia võib tekkida ootamatult ja kopsukasvajate puhul võivad esineda nii raske kui ka eluohtlik verikõha või kopsuverejooks. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul on sunitiniibiga ravitud MRCC, GIST ja kopsuvähiga patsientidel täheldatud kopsuhemorraagia juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. Sunitinib Teva ei ole heaks kiidetud kasutamiseks kopsuvähiga patsientidel.

Samal ajal antikoagulantravi (nt varfariini, atsenokumarooli) saavatel patsientidel võib perioodiliselt jälgida täisverepilti (trombotsüüte), hüübimisfaktoreid (PT/INR) ja teha arstliku läbivaatuse.

Seedetrakti häired

Kõige sagedamini esinevad seedetrakti kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, düspepsia ja stomatiit/suuvalu, samuti on teatatud ösofagiidi juhtumitest (vt lõik 4.8).

Ravi vajavate seedetrakti kõrvaltoimete korral võib toetavaks raviks kasutada oksendamise- või kõhulahtisusevastaseid ravimeid või antatsiide.

Sunitiniibiga ravitud kõhuõõne pahaloomuliste kasvajatega patsientidel teatati tõsiseid, vahel surmaga lõppevaid seedetrakti tüsistusi, sh seedetrakti perforatsiooni.

Hüpertensioon

Sunitiniibi kasutamisega seoses on teatatud hüpertensioonist, sealhulgas raske hüpertensioon (süstoolne rõhk > 200 mmHg või diastoolne rõhk 110 mmHg). Patsiente tuleb skriinida hüpertensiooni suhtes ja vajadusel seda ravida. Tõsise, medikamentoosle ravile allumatu hüpertensiooniga patsientidel soovitatakse ravi ajutiselt peatada. Ravi võib uuesti jätkata, kui hüpertensioon on kontrolli alla saadud (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised häired

Sunitiniibi kasutamisega seoses on teatatud neutrofiilide absoluutarvu vähenemisest ning trombotsüütide arvu vähenemisest (vt lõik 4.8). Üldalmainitud kõrvaltoimed ei olnud kumulatiivsed, olid tavaliselt pöörduvad ja üldiselt ei olnud vaja ravi katkestada. Mitte ükski nendest III faasi uuringutes esinenud juhtumitest ei lõppenud surmaga, kuid turuletulekujärgse järelvalve käigus on täheldatud harvaesinevaid letaalse lõppega hematoloogilisi kõrvaltoimeid, sh hemorraagiad, mida seostati trombotsütopeenia ja neutropeeniliste infektsioonidega.

Aneemia teket on täheldatud nii varases kui ka hilises ravifaasis sunitiniibiga.

Igal sunitiniibravi saaval patsiendil tuleb iga ravitsükli algul määrata täielik verepilt (vt lõik 4.8).

Südame häired

Sunitiniibiga ravi saavatel patsientidel on teatatud kardiovaskulaarsetest kõrvaltoimetest, sh südamepuudulikkus, kardiomiopaatia, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) väärtus alla normi alumise piiri, müokardiit, südamelihase isheemia ning müokardiinfarkt, mis mõnel juhul lõppes surmaga. Need andmed viitavad sellele, et sunitiniib suurendab kardiomiopaatia riski. Ravitud patsientidel ei ole tuvastatud teisi sunitiniibi poolt indutseeritud kardiomiopaatia riskitegureid peale ravimispetsiifilise toime. Patsientidel, kellel on need seisundid olnud või on oht nende tekkeks, tuleb sunitiniibi kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kõigist sunitiniibi kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli 12 kuu jooksul enne sunitiniibi manustamist olnud südamehaigus, näiteks müokardiinfarkt (sh raske/ebastabiilne stenokardia), koronaar-/perifeersete arterite šundilõikus, sümptomaatiline kongestiivne südamepuudulikkus (*congestive heart failure*, CHF), tserebrovaskulaarne haigus, transitoorne isheemiline atakk või kopsuemboolia. Ei ole teada, kas nende kaasuvate haigustega patsientidel võib olla suurem risk sunitiniibi kasutamisega seotud vasaku vatsakese düsfunktsiooni tekkimiseks.

Arstidel on soovitatav kaaluda sunitiniibi kasutamisest saadavat kasu võimaliku riskiga. Patsiente tuleb sunitiniibravi ajal hoolikalt jälgida CHF-i kliiniliste nähtude ja sümptomite tekkimise suhtes, eriti kaasuvate kardiaalsete riskiteguritega ja/või südame isheemiatõve anamneesiga patsiente. Sunitiniibi

kasutamise ajal tuleb patsientidel kontrollida LVEF enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi jooksul. Ilma kardiaalsete riskifaktoriteta patsientidel tuleb enne ravi alustamist hinnata väljutusfraktsiooni.

Südame paispuudulikkuse kliinilisel väljendumisel on soovitatav ravi sunitiniibiga lõpetada. Sunitiniibi annustamine tuleb peatada ja/või annust vähendada patsientidel, kellel ei esine südame paispuudulikkuse kliinilisi sümptomeid, kuid kelle väljutusfraktsioon on ravieelsega võrreldes langenud < 50% ning > 20%.

QT-intervalli pikenedamine

QT-intervalli pikenedamist ja *torsade de pointes*'i on täheldatud sunitiniibi kasutanud patsientidel. QT-intervalli pikenedamine võib põhjustada suurenenud ventrikulaarsete arütmiate, sealhulgas *torsade de pointes*'i tekkeriski.

Sunitiniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on teadaolevalt esinenud QT-intervalli pikenedamist, patsientidel, kes kasutavad arütmiaavastaseid ravimeid või ravimeid, mis võivad pikendada QT-intervalli või eelnevalt olemasoleva südamehaiguse, bradükardia või elektrolüütide tasakaalu häiretega patsientidel. Sunitiniibi manustamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb piirata, sest sunitiniibi kontsentratsioon plasmas võib suurenedada (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 4.8).

Venoossed trombemboolsed sündmused

Raviga seotud venoosse trombemboolia sündmuse, sh süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombembooliat on täheldatud patsientidel, kes on saanud ravi sunitiniibiga (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgsel jälgimisel on täheldatud surmaga lõppenud kopsuemboolia juhtumeid .

Arteriaalsed trombemboolsed sündmused

Sunitiniibi saanud patsientidel on teatatud arteriaalsetest trombemboolsetest sündmustest (*arterial thromboembolic events*, ATE), mis mõnikord lõppesid surmaga. Kõige sagedasemad sündmused olid tserebrovaskulaarne atakk, transitorne isheemiline atakk ja ajuinfarkt. Arteriaalsete trombemboolsete sündmustega seotud riskitegurite hulka kuulusid peale kaasuva pahaloomulise haiguse ja vanuse (≥ 65 aastat) ka hüpertensioon, suhkurtõbi ja eelnev trombemboolne haigus.

Aordi aneurüsmid ja dissektsioonid

Teatatud on aordi aneurüsmist ja/või dissektsioonist (sh surmaga lõppenud juhud). Enne ravi alustamist sunitiniibiga tuleb seda riski hoolikalt kaaluda patsientidel, kellel on sellised riskitegurid nagu hüpertensioon või aneurüsm anamneesis.

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA)

TMA diagnoosi, sh trombootilist trombotsütopeenilist purpurit (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) ja hemolüütilis-ureemilist sündroomi (*haemolytic uremic syndrome*, HUS), mis mõnel juhul põhjustasid neerupuudulikkust või lõppesid surmaga, tuleb kaaluda hemolüütilise aneemia, trombotsütoopenia, väsimuse, neuroloogiliste nähtude kõikumise, neerukahjustuse ja palaviku korral. TMA tekkimisel tuleb patsiendi ravi sunitiniibiga lõpetada ning alustada viivitamatult TMA ravi. Pärast sunitiniibi ärajätmist on TMA nähud taandunud (vt lõik 4.8).

Kilpnäärmefunktsiooni häired

Enne ravi alustamist on kõikidel patsientidel soovitatav kontrollida kilpnäärmefunktsiooni. Olemasoleva hüpötüreoidismi või hüpertüreoidismiga patsiente tuleb enne ravi alustamist sunitiniibiga ravida tavapärase ravistandardi järgi. Ravi ajal sunitiniibiga tuleb kilpnäärmefunktsiooni kontrollida regulaarselt iga 3 kuu järel. Peale selle tuleb ravi ajal kõiki patsiente hoolikalt jälgida kilpnäärmefunktsiooni häire nähtude ja sümptomite suhtes ning kilpnäärmefunktsiooni häirele viitavate nähtude ja/või sümptomitega patsientidel tuleb kliinilise näidustuse alusel teha kilpnäärmefunktsiooni laboratoorne kontroll. Kilpnäärmefunktsiooni häirega patsiente tuleb ravida tavapärase ravistandardi järgi.

Hüpötüreoidismi on täheldatud nii sunitiniibiga ravi alguses kui ka hiljem ravi ajal (vt lõik 4.8).

Pankreatiit

Mitmesuguste soliidtuumoritega patsientidel, kes said sunitiniibi, täheldati lipaasi ja amülaasi aktiivsuse suurenemist seerumis. Lipaasi aktiivsuse suurenemine oli ajutine ja nendel erinevate soliidtuumoritega patsientidel ei kaasnunud sellega tavaliselt pankreatiidi nähtusid või sümptomeid (vt lõik 4.8).

On teatatud rasketest pankreatiidi juhtudest, millest osa lõppesid surmaga. Pankreatiidi sümptomite esinemisel tuleb patsiendi ravi sunitiniibiga katkestada ja rakendada sobivat toetavat ravi.

Hepatotoksilisus

Sunitiniibiga ravitud patsientidel on täheldatud hepatotoksilisust. Vähem kui 1% sunitiniibiga ravitud soliidtuumoriga patsientidest esines maksapuudulikkuse juhtusid, mis mõnikord lõppesid surmaga. Maksafunktsiooni (alaniinaminotransferaas (ALAT), aspartaaminotransferaas (ASAT), bilirubiin) tuleb jälgida enne ravi alustamist, iga ravitsükli ajal ja kliiniliselt näidustuse korral. Kui tekivad maksapuudulikkuse nähud või sümptomid, tuleb ravi sunitiniibiga katkestada ja rakendada sobivat toetavat ravi (vt lõik 4.8).

Neerufunktsioon

On teatatud neerukahjustuse, neerupuudulikkuse ja/või ägeda neerupuudulikkuse juhtudest, mis mõnel juhul lõppesid surmaga (vt lõik 4.8).

Neerukahjustuse/-puudulikkusega seostatavate riskitegurite hulka sunitiniibiga ravitud patsientidel kuuluvad lisaks olemasolevale neerurakulisele kartsinoomile (*renal cell carcinoma*, RCC) ka kõrge iga, suhkurtõbi, olemasolev neerukahjustus, südamepuudulikkus, hüpertensioon, sepsis, dehüdratsioon/hüповoleemia ja rabdomüolüüs.

Sunitiniibiga ravi jätkamise ohutust mõõduka või raske proteinuuriaga patsientidel ei ole süstemaatiliselt hinnatud.

On teatatud proteinuuriast ja harva ka nefrootilise sündroomi juhtudest. Enne ravi alustamist on soovitatav teha uriinianalüüs ja ravi ajal tuleb patsiente jälgida proteinuuria tekke või süvenemise suhtes. Nefrootilise sündroomiga patsientidel tuleb sunitiniibi kasutamine katkestada.

Fistul

Fistuli tekkimisel on vajalik katkestada ravi sunitiniibiga. Sunitiniibi jätkuva kasutamise kohta fistuliga patsientidel on vähe teavet (vt lõik 4.8).

Kehvem haavade paranemine

On täheldatud, et sunitiniibravi ajal paranevad haavad kehvemini.

Ametlikke kliinilisi uuringuid sunitiniibi mõju kohta haavade paranemisele ei ole läbi viidud. Patsientidel, kellel seisavad ees suuremad kirurgilised protseduurid, on ettevaatusabinõuna soovitatav sunitiniibravi ajutine katkestamine. Kliiniline kogemus ravi taasalustamise ajastamiseks pärast suuri kirurgilisi operatsioone on piiratud. Seetõttu tuleb kliiniline otsus ravi taasalustamiseks sunitiniibiga pärast suurt kirurgilist operatsiooni langetada operatsioonist taastumise protsessi põhjal.

Lõualuu osteonekroos (ONJ)

Sunitiniibiga ravitud patsientidel on teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest. Enamik juhtudest teatati patsientidel, kes olid saanud varasemat või kaasuvat ravi intravenoossete bisfosfonaatidega, mille puhul lõualuu osteonekroos on tuvastatud risk. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui sunitiniibi ja intravenoosseid bisfosfonaate kasutatakse kas samaaegselt või üksteise järel.

Tuvastatud riskiteguriks on ka invasiivsed stomatoloogilised protseduurid. Enne ravi sunitiniibiga tuleb kaaluda hammaste kontrollimist ja sobivat ennetavat hambaravi. Patsientidel, kes on varem saanud või saavad intravenoosseid bisfosfonaate, tuleb võimaluse korral vältida invasiivseid stomatoloogilisi protseduure (vt lõik 4.8).

Ülitundlikkus/angioödeem

Ülitundlikkusest tingitud angioödeemi tekkimisel on vajalik katkestada ravi sunitiniibiga ja rakendada standardravi (vt lõik 4.8).

Krambihood

Sunitiniibi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelvalve käigus on patsientidel teatatud krambihoogude esinemisest. Patsiendid, kellel esinevad krambihood ja pöörduvale posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomile (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS*) viitavad nähud ning sümptomid, nagu hüpertensioon, peavalu, vähenenud erksus, vaimsete funktsioonide muutused ja nägemise halvenemine (sh kortikaalne pimedus), peavad saama medikamentooset ravi, sh hüpertensiooni ravi. Ravi sunitiniibiga on soovitatav ajutiselt katkestada; sümptomite taandumisel võib vastavalt arsti otsusele ravi uuesti alustada (vt lõik 4.8).

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelvalvekäigus on sunitiniibiga ravitud patsientidel harva teatatud TLS juhtudest, millest mõned lõppesid surmaga. TLS riskiteguriteks on suur kasvajakoomus, olemasolev krooniline neerupuudulikkus, oliguuria, dehüdratsioon, hüpotensioon ja happeline uriin. Selliseid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravida kliinilise näidustuse alusel ning kaaluda profülaktilist hüdratsiooni.

Infektsioonid

Teatatud on rasketest infektsioonidest koos neutropeeniaga või ilma, sh mõned surmaga lõppenud juhud. Aeg-ajalt on teatatud nekrotiseeriva fastsiidi, sh perineumil, juhtudest, mis vahel on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel tekib nekrotiseeriv fastsiit, tuleb sunitiniibravi katkestada ning alustada viivitamatult sobivat ravi.

Hüpopglükeemia

Ravi ajal sunitiniibiga on teatatud vere glükoosisisalduse vähenemisest, mõnikord väljendunud kliiniliste sümptomitega ja teadvusekaotuse tõttu vajanud haiglaravi. Hüpopglükeemia sümptomite avaldumisel tuleb ravi sunitiniibiga ajutiselt katkestada. Diabeediga patsientidel tuleb vere glükoosisisaldust regulaarselt kontrollida, et hinnata, kas hüpopglükeemia riski vähendamiseks on tarvis kohandada diabeediravimi annust (vt lõik 4.8).

Abiaine(d)

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi igas kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel.

Ravimid, mis võivad suurendada sunitiniibi kontsentratsiooni plasmas

CYP3A4 inhibiitorite toime

Sunitiniibi ühekordse annuse manustamisel koos tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga tervetele vabatahtlikele suurenesid kombineeritud [sunitiniib + põhiline metaboliit] maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) ja kõveraaluse pindala ($AUC_{0...∞}$) väärtused vastavalt 49% ja 51%.

Sunitiniibi manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ritonaviir, itrakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, greibimahl) võib suurendada sunitiniibi kontsentratsiooni plasmas.

Seetõttu tuleb hoiduda kombinatsioonist CYP3A4 inhibiitoritega või kaaluda teise samaaegselt manustatava ravimi valimist, millel puudub või on minimaalne CYP3A4 inhibeeriv toime.

Kui see ei ole võimalik, võib osutada vajalikuks vähendada sunitiniibi annust minimaalse annuseni 37,5 mg ööpäevas, GIST ja MRCC korral ning annuseni 25 mg ööpäevas pNET korral, jälgides hoolikalt ravimi taluvust (vt lõik 4.2).

Rinnanäärmevähi resistentsusvalgu (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) inhibiitorid
Sunitiniibi ja BCRP inhibiitorite koostoimete kohta on kliinilisi andmeid piiratud hulgal ning sunitiniibi ja teiste BCRP inhibiitorite koostoimet ei saa välistada (vt lõik 5.2).

Ravimid, mis võivad vähendada sunitiniibi kontsentratsiooni plasmas

CYP3A4 indutseerijate toime

Sunitiniibi ühekordse annuse manustamisel koos CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga tervetele vabatahtlikele vähenesid kombineeritud [sunitiniib + põhiline metaboliit] C_{max} ja $AUC_{0...∞}$ väärtused vastavalt 23% ja 46%.

Sunitiniibi manustamine koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt deksametasoon, fenütoin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid) võib vähendada sunitiniibi kontsentratsiooni plasmas. Seetõttu tuleb hoiduda kombinatsioonist CYP3A4 indutseerijatega või kaaluda teise samaaegselt manustatava ravimi valimist, millel puudub või on minimaalne CYP3A4 indutseeriv toime. Kui see ei ole võimalik, võib osutada vajalikuks suurendada sunitiniibi annust 12,5 mg kaupa (annuseni 87,5 mg ööpäevas GIST ja MRCC korral või annuseni 62,5 mg ööpäevas pNET korral), jälgides hoolikalt ravimi taluvust (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Viljakas eas naised tuleb nõustada, et nad kasutaksid tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ja hoiduksid rasestumisest ravi ajal Sunitinib Teva'ga.

Rasedus

Sunitiniibi ei ole rasedatel uuritud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sh loote väärarengud (vt lõik 5.3). Sunitinib Teva't ei tohi kasutada raseduse ajal ja naised, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul kui võimalik kasu õigustab potentsiaalset riski lootele. Kui Sunitinib Teva't kasutatakse raseduse ajal või patsient rasestub ravi ajal Sunitinib Teva'ga, tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Sunitiniib ja/või selle metaboliidid erituvad rottide rinnapiima. Ei ole teada, kas sunitiniib või selle põhiline aktiivne metaboliit eritub inimese rinnapiima. Et toimeained tavaliselt erituvad inimese rinnapiima ning imikute rinnaga toitmisel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed, siis ei tohi ravi ajal Sunitinib Teva'ga last imetada.

Fertiilsus

Mittekliiniliste tulemuste põhjal võib arvata, et ravi sunitiniibiga võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sunitinib Teva mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidele tuleb öelda, et neil võib sunitiniibravi ajal esineda peeringlust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige tõsisemad, mõnikord surmaga lõppenud sunitiniibiga seotud kõrvaltoimed on neerupuudulikkus, südamepuudulikkus, kopsuemboolia, seedetrakti perforatsioon ja verejooksud (nt

hingamisteede, seedetrakti, kasvaja, kuseteede ja aju hemorraagiad). Kõige sagedasemad mis tahes astme kõrvaltoimed (esinesid RCC, GIST ja pNET registreerimisuuringutes osalenud patsientidel) olid söögiisu vähenemine, maitsetundlikkuse häire, hüpertensioon, kurnatus, seedetrakti häired (nt kõhulahtisus, iiveldus, stomatiit, düspepsia ja oksendamine), naha värvuse muutus ning palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom. Need sümptomid võivad ravi jätkudes leevendada. Ravi ajal võib tekkida hüpotüreoidism. Kõige sagedasemate ravimi kõrvaltoimete hulka kuuluvad hematoloogilised häired (nt neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia).

Fataalsed kõrvaltoimed (välja arvatud need, mis on loetletud eespool lõigus 4.4 või allpool lõigus 4.8), mille seost sunitiniibiga peeti võimalikuks, olid hulgiorganpuudulikkus, dissemineerunud intravaskulaarne koagulatsioon, peritoneaalverejooks, neerupealiste puudulikkus, pneumotooraks, šokk ja äkksurm.

Kõrvaltoimete loend tabelis

Allpool on loetletud organsüsteemi klasside, esinemissageduste ja raskusastmete (NCI-CTCAE) kaupa kõrvaltoimed, millest teatati GIST, MRCC ja pNET patsientidel 7115 patsienti koondava andmekogu alusel. Samuti on hõlmatud kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed, mis esinesid turuletulekujärgselt. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Viirus-infektsioonid ^a Hingamisteede infektsioonid ^{b,*} Abstsess ^{c,*} Seen-infektsioonid ^d Kuseteede infektsioon Naha infektsioonid ^e Sepsis ^{f,*}	Nekrotiseeriv fastsiit* Bakteriaalsed infektsioonid ^g		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia Trombotsütopeenia Aneemia Leukopeenia	Lümfopeenia	Pantsütopeenia	Trombootiline mikroangiopaatia ^{h,*}	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus	Angioödeem	
Endokriinsüsteemi häired	Hüpotüreoidism		Hüpertüreoidism	Türeoidiit	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine ⁱ	Dehüdratsioon Hüpoplükeemia		Tuumori lüüsi sündroom*	
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Depressioon			
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Peavalu Maitsetundlikkuse häire ^j	Perifeerne neuropaatia Paresteesia Hüpoesteesia Hüperesteesia	Aju verejooks* Tserebrovaskulaarne atakk* Transitoorne isheemiline atakk	Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom*	

Silma kahjustused		Periorbitaalne turse Silmalauu turse Pisaravoolu suurenemine			
Südame häired		Südamelihase isheemia ^{k,*} Väljutusfraktsiooni vähenemine ^l	Südame paispuudulikkus Müokardiinfarkt ^{m,*} Südamepuudulikkus* Kardiomüopaatia* Perikardi efusioon QT-intervalli pikenemine elektrokardiogramm	Vasaku vatsakese puudulikkus* <i>Torsade de pointes</i>	
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Süvaveeni tromboos Kuumahood Nahaõhetus	Kasvaja verejooks*		Aordi aneurüsmid ja dissektsioonid*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe Ninaverejooks Kõha	Kopsuarteri trombemboolia* Pleura efusioon* Verikõha Pingutusdüspnoe Orofarüingeaalne valu ⁿ Ninakinnisus Ninakuivus	Kopsu-hemorraagia* Hingamispuudulikkus*		
Seedetrakti häired	Stomatiit ^o Kõhuvalu ^p Oksendamine Kõhulahtisus Düspepsia Iiveldus Kõhukinnisus	Gastroösofageaalne reflukshaigus Düsfaagia Seedetrakti verejooks* Ösofagiit* Kõhu paisumine Ebamugavustunne kõhus Rektaalverejooks Igemete veritsemine Haavandid suus Proktalgia Keiliit Hemorroidid Keelevalu Suuvalu Suukuivus Meteorism Ebamugavustunne suus Rõhatus	Seedetrakti perforatsioon ^{q,*} Pankreatiit Anaalfistul Koliit ^f Isheemiline koliit ^f		
Maksa ja sapiteede häired			Maksa-puudulikkus* Koletsüstiit ^{s,*} Maksafunktsiooni	Hepatiit	

			kõrvalekalded		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Naha värvimuutus ^t Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom Nahalööve ^u Juuste värvimuutused Kuiv nahk	Naha koorumine Nahareaktsioon ^v Ekseem Villid Erüteem Alopeetsia Akne Kihelus Naha hüperpigmentatsioon Nahakahjustus Hüperkeratoos Dermatiit Küünte kahjustus ^w		Multiformne erüteem* Stevensi-Johnsoni sündroom* Gangrenoosne püodermia Toksiline epidermise nekrolüüs*	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Valu jäsemes Artralgia Seljavalu	Lihaskoe valu Lihasspasmid Müalgia Lihasnõrkus	Lõualuu osteonekroos Fistul*	Rabdomüolüüs* Müopaatia	
Neerude ja kuseteede häired		Neerupuudulikkus* Äge neerupuudulikkus* Kromatuuria Proteinuuria	Kuseteede verejooks	Nefrootiline sündroom	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Limaskestapõletik Kurnatus ^x Turse ^y Pürektsia	Valu rinnus Valu Gripilaadne haigus Külmavärinad	Haavade kehvem paranemine		
Uuringud		Kehakaalu vähenemine Valgete vereliblede arvu vähenemine Lipaasi sisalduse suurenemine Trombotsüütide arvu vähenemine Hemoglobiini sisalduse vähenemine Amülaasi sisalduse suurenemine ^z Aspartaat-aminotransferaasi sisalduse suurenemine Alaniin-aminotransferaasi sisalduse suurenemine Vere kreatiniini sisalduse suurenemine Vererõhu tõus Vere kusihape	Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres		

		sisalduse suurenemine			
--	--	--------------------------	--	--	--

* Sh surmaga lõppenud juhud

Järgnevad terminid on ühildatud:

^a Nasofarüingit ja suuherpes

^b Bronhiit, alumiste hingamisteede infektsioonid, kopsupõletik ja hingamisteede infektsioonid

^c Abstsess, jäsese abstsess, anaalabstsess, igemeabstsess, maksaabstsess, pankrease abstsess, lahkliha abstsess, perirektaalne abstsess, pärakuabstsess, nahaalune abstsess ja hambaabstsess

^d Söögitoru kandidiaas ja suu kandidiaas

^e Tselluliit ja nahainfektsioon

^f Sepsis ja septiline šokk

^g Kõhuõõne abstsess, abdominaalne sepsis, divertikuliit ja osteomüeliit

^h Trombootiline mikroangiopaatia, trombootiline trombotsütopeeniline purpur ja hemolüütilis-ureemiline sündroom

ⁱ Vähenenud söögiisu ja anoreksia

^j Düsgeuusia, maitsetundlikkuse puudumine ja maitsetundlikkuse häired

^k Äge koronaarsündroom, stenokardia, ebastabiilne stenokardia, koronaararteri oklusioon ja südamelihase isheemia

^l Väljutusfraktsiooni langus/kõrvalekalle normist

^m Äge müokardiinfarkt, müokardiinfarkt ja tumm ehk valuta müokardiinfarkt

ⁿ Suu-neelu-ja kõri-neeluvalu

^o Stomatiit ja aftoosne stomatiit

^p Kõhuvalu, valu alakõhus ja valu ülakõhus

^q Seedetrakti perforatsioon ja sooleperforatsioon

^r Koliit ja isheemiline koliit

^s Koletsüstiit ja akalkuloosne koletsüstiit

^t Kollane nahk, naha värvuse muutus ja pigmenteerumishäire

^u Psoriasisiformne dermatiit, eksfoliatiivne lööve, lööve, erütematoosne lööve, follikulaarne lööve, generaliseerunud lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve ja pruriitiline lööve

^v Nahareaktsioon ja nahahaigus

^w Küünte kahjustus ja värvimuutus

^x Kurnatus ja asteenia

^y Näo turse, ödeem ja perifeerne turse

^z Amülaasi taseme tõus ja amülaasi sisalduse suurenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid ja infestatsioonid

On teatatud tõsistest infektsiooni juhtudest (koos neutropeeniaga või ilma), sh surmaga lõppenud juhud. On teatatud nekrotiseeriva fastsiidi juhtudest, sh perineumil, mis mõnikord lõppesid surmaga (vt ka lõik 4.4).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Neutrofiilide absoluutarvu vähenemist 3. ja 4. raskusastmeni esines vastavalt 10%-l ning 1,7%-l GISTi III faasi kliinilise ravimiuuringu patsientidest; 16%-l ja 1,6%-l MRCC III faasi kliinilise ravimiuuringu patsientidest ning 13%-l ja 2,4%-l pNETi III faasi kliinilise ravimiuuringu patsientidest. Trombotsüütide arvu vähenemist 3. ja 4. raskusastmeni esines vastavalt III faasi GISTi uuringus 3,7%-l ja 0,4%-l patsientidest ning III faasi MRCC uuringus vastavalt 8,2%-l ja 1,1%-l patsientidest ning 3,7%-l ja 1,2% pNETi III faasi kliinilise ravimiuuringu patsientidest (vt lõik 4.4).

Verejooksudest teatati III faasi GISTi uuringus 18%-l sunitiniibi saavatest patsientidest, võrreldes 17%-ga platseebot saavatest patsientidest. Patsientidest, kes said sunitiniibi varem mitteravitud MRCC tõttu, esines 39%-l verejookse, võrreldes 11%-ga alfa-interferooni (IFN-alfa) saavatest patsientidest. 17-l (4,5%) sunitiniibi saaval patsiendil *versus* viiel (1,7%) IFN-alfa-t saaval patsiendil esines 3. või

kõrgema astme verejooks. 26%-l tsütokiin-refraktoorse MRCC tõttu sunitiniibi saanud patsientidest esines verejooks. Verejooksud, v.a ninaverejooks, esinesid III faasi pNETi uuringus 21,7%-l sunitiniibi saavatest patsientidest, võrreldes 9,85%-ga platseebot saavatest patsientidest (vt lõik 4.4).

Kasvaja hemorraagiast teatati kliinilistes uuringutes ligikaudu 2%-l GISTiga patsientidest.

Immuunsüsteemi häired

On teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, sh angioödeem (vt lõik 4.4).

Endokriinsüsteemi häired

Hüpotüreoidismi täheldati kõrvaltoimena seitsmel sunitiniibi saanud patsiendil (4%) kahes tsütokiin-refraktoorse MRCC uuringus, 61-l sunitiniibi saanud patsiendil (16%) ja kolmel IFN-alfa-t saanud patsiendil (< 1%) varem mitteravitud MRCC uuringus.

Lisaks esines neljal tsütokiin-refraktoorse MRCC patsiendil (2%) kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) sisalduse suurenemine. Kokku esines MRCC uuringupopulatsioonis 7%-l ravist tingitud hüpotüreoidismi kliinilisi või laboratoorseid leide. Omandatud hüpotüreoidismi täheldati 6,2%-l sunitiniibi saanud GISTiga patsientidest võrreldes 1%-ga platseebot saanud patsientidest. III faasi pNETi kliinilises ravimiuuringus teatati hüpotüreoidismist kuuel patsiendil (7,2%) sunitiniibi saanute seas ja ühel platseebot saanud patsiendil (1,2%).

Kilpnäärme funktsiooni jälgiti prospektiivselt kahes rinnavähiga patsientide uuringus; sunitiniib ei ole heaks kiidetud kasutamiseks rinnavähi korral. Ühes uuringus teatati hüpotüreoidismist 15 patsiendil (13,6%), kes kasutasid sunitiniibi, ja kolmel patsiendil (2,9%), kes said tavapärasest ravi. Vere TSH sisalduse tõusust teatati ühel sunitiniibi saanud patsiendil (0,9%) ja mitte ühelgi tavapärasest ravi saanud patsiendil. Hüpertüreoidismist sunitiniibiga ravitud patsientidel ei teatatud, kuid see tekkis ühel patsiendil (1,0%), kes sai tavapärasest ravi.

Teises uuringus teatati hüpotüreoidismist kokku 31 patsiendil (13%), kes kasutasid sunitiniibi, ja kahel patsiendil (0,8%), kes kasutasid kapetsitabiini. Vere TSH sisalduse tõusust teatati 12-l sunitiniibi saanud patsiendil (5,0%) ja mitte ühelgi kapetsitabiini saanud patsiendil. Hüpertüreoidismist teatati neljal sunitiniibi saanud patsiendil (1,7%) ja mitte ühelgi kapetsitabiini saanud patsiendil. Vere TSH sisalduse langusest teatati kolmel sunitiniibi saanud patsiendil (1,3%) ja mitte ühelgi kapetsitabiini saanud patsiendil. T4 sisalduse suurenemisest teatati kahel patsiendil (0,8%), kes kasutasid sunitiniibi, ja ühel patsiendil (0,4%), kes kasutas kapetsitabiini. T3 sisalduse suurenemisest teatati ühel sunitiniibi saanud patsiendil (0,8%) ja mitte ühelgi kapetsitabiini saanud patsiendil. Kõik tekkinud kilpnäärmeiga seotud nähud olid 1...2. raskusastmega (vt lõik 4.4).

Ainevahetus-ja toitumishäired

Hüpoplükeemia juhtudest teatati suurema esinemissagedusega pNET patsientidel võrreldes MRCC ja GIST patsientidega. Enamikku neist kliinilistes uuringutes leitud kõrvaltoimetest ei peetud siiski uuringuraviga seotuks (vt lõik 4.4)..

Närvisüsteemi häired

Sunitiniibi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelvalve käigus on mõnedel juhtudel (< 1%) teatatud krampide ja radioloogiliselt tõestatud pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (RPLS) esinemisest, millest mõned on lõppenud surmaga. Krampe on täheldatud sõltumata sellest, kas patsiendil on radioloogiliselt kinnitatud ajumetastaase või mitte (vt lõik 4.4).

Südame häired

Kliinilistes uuringutes teatati LVEFi vähenemist $\geq 20\%$ ja alla normväärtuse alumise piiri ligikaudu 2%-l sunitiniibiga ravitud GIST patsientidest, 4%-l tsütokiin-refraktoorse MRCC patsientidest ja 2%-l platseebot saanud GIST patsientidest. Need LVEFi vähenemised ei näi olevat progresseeruvad ja paranevad sageli ravi jätkamisel. Varem mitteravitud MRCC uuringus oli 27%-l sunitiniibi saavatest ja 15%-l IFN-alfa-t saavatest patsientidest LVEFi väärtus alla normväärtuse alumise piiri. Kahel sunitiniibi saanud patsiendil (< 1%) diagnoositi CHF.

Südamepuudulikkusest, südame paispuudulikkusest või vasaku vatsakese puudulikkusest teatati 1,2%

sunitiniibiga ravitud GIST patsientidest ja 1% platseebot saanud patsientidest. III faasi GIST põhiuuringus (N = 312) teatati raviga seotud fataalseid südame häireid mõlemas uuringurühmas (st sunitiniibi ja platseeborühmas) 1%-l patsientidest. II faasi uuringus tsütokiin-refraktoorse MRCC patsientidel täheldati raviga seotud fataalset müokardiinfarkti 0,9%-l patsientidest ja III faasi uuringus varem mitteravitud MRCC patsientidel täheldati fataalseid südame häireid 0,6%-l patsientidest IFN-alfa rühmas ning 0%-l sunitiniibi rühma patsientidest. Ühel sunitiniibi saanud patsiendil (1%) tekkis pNETi III faasi kliinilises ravimiuuringus raviga seotud fataalne südamepuudulikkus.

Vaskulaarsed häired

Hüpertensioon

Hüpertensioon oli kliinilistes uuringutes väga sageli teatatud kõrvaltoime. Sunitiniibi annust vähendati või manustamine katkestati ajutiselt ligikaudu 2,7%-l patsientidest, kellel tekkis hüpertensioon. Mitte ühelgi neist patsientidest ei katkestatud ravi sunitiniibiga lõplikult. Raske hüpertensioon (süstoolne rõhk > 200 mmHg või diastoolne rõhk > 110 mmHg) tekkis 4,7%-l soliidkasvajatega patsientidest. Varem mitteravitud MRCC tõttu sunitiniibi saanud patsientidest teatati hüpertensioonist ligikaudu 33,9%-l võrreldes 3,6%-ga IFN-alfa-t saanud patsientidest. Raskest hüpertensioonist teatati 12%-l varem mitteravitud sunitiniibi saanud patsientidest ja < 1%-l IFN-alfa-t saanud patsientidest. Hüpertensioonist teatati III faasi pNET kliinilises ravimiuuringus 26,5%-l sunitiniibi saanud patsientidest võrreldes 4,9%-ga platseeborühmas. Raskest hüpertensioonist teatati 10%-l sunitiniibi saanud pNE patsientidest ja 3%-l platseebot saanutest.

Venoossed trombembooliad

Raviga seotud venoosse trombemboolia juhtudest teatati ligikaudu 1,0%-l soliidkasvajatega patsientidest, kes said kliinilistes uuringutes, sealhulgas GIST ja RCC uuringutes ravi sunitiniibiga.

Seitsmel (3%) sunitiniibi ja mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil tekkisid III faasi GISTi uuringus venoossed trombembooliad; viis seitsmest olid 3. astme ja kaks olid 1. või 2. astme süvaveeni tromboosid (*deep venous thrombosis*, DVT). Neli neist seitsmest GIST patsiendist jätkasid ravi pärast DVT esmast avastamist.

III faasi MRCC uuringus täheldati sunitiniibi rühmas venoosset trombembooliat 13-l (3%) varem ravi mittesaanud patsiendil ning kahes tsütokiinide suhtes resistentse MRCCga patsientidel tehtud uuringus neljal (2%) patsiendil. Neist üheksal patsiendil oli kopsuemboolia (ühel 2. astme ja kaheksal 4. astme kopsuemboolia). Neist kaheksal patsiendil oli DVT (ühel 1. astme, kahel 2. astme, neljal 3. astme ja ühel 4. astme DVT). Tsütokiinide suhtes resistentse MRCCga patsientidel tehtud uuringus katkestati manustamine ühel kopsuembooliaga patsiendil.

Varem mitteravitud MRCC patsientidel, kes said IFN-alfa-t, teatati kuuest (2%) venoosse trombemboolia juhust; ühel (< 1%) patsiendil oli 3. astme DVT ja viiel (1%) patsiendil kopsuemboolia (kõigil 4. aste).

III faasi pNET uuringus teatati venoosset trombembooliat ühel (1,2%) sunitiniibirühma patsiendil ja viiel (6,1%) platseeborühma patsiendil. Neist kahel platseeborühma patsiendil oli DVT, ühel 2. aste ja teisel 3. aste.

Surмага lõppenud juhtudest ei ole teatatud GIST, MRCC ega pNET kliinilistes registreerimisuuringutes. Turuletulekujärgse järelvalve käigus on täheldatud surmaga lõppenud juhte.

Kopsuembooliat täheldati ligikaudu 3,1%-l GIST patsientidest ja ligikaudu 1,2%-l MRCC patsientidest, kes said III faasi uuringutes sunitiniibi. III faasi kliinilises ravimiuuringus ei teatud sunitiniibi saanud pNET patsientidel ühestki kopsuemboolia juhust. Turuletulekujärgse järelvalve käigus on harva täheldatud surmaga lõppenud juhte.

Sunitiniibi kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli viimase 12 kuu vältel kopsuemboolia.

III faasi registreerimisuuringutes täheldati sunitiniibiga ravitud patsientidel kopsudega seotud kõrvaltoimeid (st hingeldus, pleuraefusioon, kopsuemboolia või kopsuturse) ligikaudu 17,8%-l GIST patsientidest, ligikaudu 26,7%-l MRCC patsientidest ja 12%-l pNET patsientidest.

Kopsudega seotud kõrvaltoimeid täheldati ligikaudu 22,2%-l soliidkasvajatega patsientidest (sealhulgas GIST ja MRCC patsiendid), kes said kliinilistes uuringutes sunitiniibi.

Seedetrakti häired

Pankreatiiti on GIST või MRCC raviks sunitiniibi saavatel patsientidel täheldatud aeg-ajalt (< 1%). Raviga seotud pankreatiidist ei ole III faasi pNET kliinilises ravimiuuringus teatatud (vt lõik 4.4). Fataalsest seedetrakti verejooksust teatati III faasi GIST uuringus 0,98%-l platseebot saanud patsientidest.

Maksa ja sapiteede häired

On teatatud maksafunktsiooni häiretest, sh kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, hepatiit või maksapuudulikkus (vt ka lõik 4.4).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

On teatatud gangrenoosse püodermia juhtudest, mis olid tavaliselt pöörduvad pärast sunitiniibiga ravi katkestamist (vt ka lõik 4.4).

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

On teatatud müopaatia ja/või rbdomyolüüsi juhtudest, mõnikord koos ägeda neerupuudulikkusega. Patsiente, kellel tekivad lihastoksilisuse nähud või sümptomid, tuleb käsitleda tavalise kliinilise praktika kohaselt (vt ka lõik 4.4).

On teatatud fistuli moodustumisest, mis mõnikord oli seotud kasvaja nekroosi ja taandarenguga; mõned juhud lõppesid surmaga (vt ka lõik 4.4).

Sunitiniibiga ravitud patsientidel on teatatud ONJ juhtudest. Enamasti tekkis see patsientidel, kellel olid tuvastatud lüüaluu nekroosi riskitegurid, eeskätt intravenoosete bisfosfonaatide kasutamine ja/või varasemad hambahaigused, mis vajasisid invasiivseid stomatoloogilisi protseduure (vt ka lõik 4.4).

Uuringud

Inimestele soovitatavast annusest suuremate annustega tehtud mittekliiniliste (*in vitro* ja *in vivo*) uuringute tulemused näitavad, et sunitiniib võib inhibeerida südame aktsioonipotentsiaali repolarisatsiooniprotsessi (nt pikendada QT-intervalli).

QTc-intervalli pikenemist üle 500 millisekundi täheldati 450-st soliidtuumoriga patsiendist 0,5%-l ja ravieelse näitajaga võrreldes enam kui 60-millisekundilist QT-intervalli muutust 1,1%-l. Mõlemat muutust peeti potentsiaalselt oluliseks. Terapeutilisest kontsentratsioonist ligikaudu kaks korda suurema kontsentratsiooni korral pikendas sunitiniib QTcF-intervalli (Fridericia meetodil korrigeeritud QT-intervall).

QTc-intervalli pikenemist uuriti 24-l kaugelearenenud pahaloolumulise kasvajaga patsiendil vanuses 20...87 aastat. Uuringu tulemused näitasid, et sunitiniib mõjutas nii terapeutilise kontsentratsiooni juures (3. manustamispäeval) ööpäevase lähtetaseme suhtes korrigeerimise meetodi alusel kui ka terapeutilisest kontsentratsioonist suurema kontsentratsiooni juures (9. manustamispäeval) mõlema ravieelse näitaja suhtes korrigeerimise meetodi alusel QTc-intervalli (defineeritud kui keskmine platseebo suhtes kohandatud muutus > 10 millisekundit 90% usaldusintervalli (*confidence interval*, CI) ülempiiriga > 15 millisekundit). Mitte ühelgi patsiendil ei täheldatud QTc-intervalli > 500 millisekundi. Ehkki 24 tundi pärast 3. manustamispäeva annust (st terapeutilise plasmakontsentratsiooni juures, mida on oodata soovitatava algannuse 50 mg korral) täheldati ööpäevase ravieelse näitaja suhtes korrigeerimise meetodi alusel mõju QTcF-intervallile, ei ole selle leiu kliiniline tähendus selge.

Kompleksses seeriaviisilises EKG uuringus, mis tehti ajahetkedel, mis vastasid terapeutilisele või sellest suuremale plasmakontsentratsioonile, ei täheldatud mitte ühelgi patsiendil hinnatavas ega ravikavatsuslikus (*intent-to-treat*, ITT) populatsioonis QTc-intervalli pikenemist, mida oleks võinud klassifitseerida „raskeks“ (st ≥ 3 . aste kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) versiooni 3.0 järgi).

Terapeutiliste plasmakontsentratsioonide juures oli QTcF-intervalli (Fridericia meetodil korrigeeritud QT-intervall) keskmine suurim muutus võrreldes ravieelsete näitajatega 9 millisekundit (90% usaldusintervall: 15,1 millisekundit). Terapeutilisest plasmakontsentratsioonist ligikaudu kaks korda suurema kontsentratsiooni korral oli QTcF-intervalli suurim muutus võrreldes ravieelsete näitajatega 15,4 millisekundit (90% usaldusintervall: 22,4 millisekundit). 400 mg moksifloksatsiini manustamisel, mida kasutati positiivse kontrollina, oli QTcF-intervalli keskmine suurim muutus võrreldes ravieelsete näitajatega 5,6 millisekundit. Mitte ühelgi patsiendil ei täheldatud suuremat kui 2. astme (CTCAE versiooni 3.0 järgi) QTc-intervalli pikenemist (vt lõik 4.4).

Pikaajaline ohutus MRCC ravis

Sunitiniibi pikaajalist ohutust MRCC patsientidel analüüsiti üheksa lõpuleviidud kliinilise uuringu põhjal, kus sunitiniibi hinnati esmavalikuravina ning bevatsizumabile ja tsütokiinile raskesti alluvate haigusvormide ravis 5739 patsiendil, kellest 807 (14%) raviti ≥ 2 aastat kuni 6 aastat. 807 sunitiniibiga pikaajalist ravi saanud patsiendil tekkis enamik raviga seotud kõrvaltoimetest esmakordselt esimese kuue kuu kuni ühe aasta jooksul, seejärel nende esinemissagedus stabiliseerus või vähenes aja jooksul. Erandiks oli hüpotüreoidism, mille esinemissagedus suurenes järk-järgult aja jooksul ning kuue aasta kestel esines uusi avaldumisjuhte. Pikaajalist ravi sunitiniibiga ei seostatud uut tüüpi raviga seotud kõrvaltoimetega.

Lapsed

Sunitiniibi ohutusprofiil on koostatud allkirjeldatud I faasi annusesuurendamise uuringu, II faasi avatud uuringu, I/II faasi ühe rühmaga uuringu ja publikatsioonide põhjal.

Suukaudse sunitiniibi annusesuurendamise I faasi uuring viidi läbi 35 refraktoorse soliidtuumoriga, peamiselt peaaju kasvaja esmase diagnoosiga patsiendil, kellest 30 olid lapsed (vanuses 3...17 aastat) viis olid noored täiskasvanud (vanuses 18...21 aastat). Kõigil uuringus osalejatel esines kõrvaltoimeid; enamik kõrvaltoimeid olid rasked (toksilisuse aste ≥ 3) ja hõlmasid kardiotoksilisust. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid seedetrakti toksilisus, neutropeenia, väsimus ja ALAT-i aktiivsuse suurenemine. Südamega seotud kõrvaltoimete tekkerisk lastel, kellel on anamneesis eelnev südame kiiritus või antratsükliini kasutamine, näis olevat suurem kui lastel, kellel eelnev kokkupuude puudus. Nendel lastel, kelle anamneesis puudus eelnev kokkupuude antratsükliinidega või südame kiiritusega, on välja selgitatud maksimaalne talutav annus (*maximum tolerated dose*; MTD) (vt lõik 5.1).

II faasi avatud uuring viidi läbi 29 retsidiiveerunud/progresseeruva/refraktoorse kõrgmaliigse glioomi (*high-grade glioma*; HGG) või endümoomiga patsiendil, kellest 27 olid lapsed (vanuses 3...16 aastat) ja 2 olid noored täiskasvanud (vanuses 18...19 aastat). Uuringurühmades ei esinenud 5. astme kõrvaltoimeid. Kõige sagedamini esinenud raviga seotud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) olid neutrofiilide arvu vähenemine (6 patsiendil (20,7%)) ja intrakraniaalne hemorraagia (3 patsiendil (10,3%)).

I/II faasi ühe rühmaga uuring viidi läbi kuuel kaugelearenenud mitteresekteeritava GIST lapsel (vanuses 13...16 aastat). Kõige sagedamini esinenud, peamiselt 1. või 2. astme kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, iiveldus, leukotsüütide arvu vähenemine, neutropeenia ja peavalu, millest igäüht esines 3 patsiendil (50%). Neljal patsiendil 6-st (66,7%) esines raviga seotud 3. kuni 4. astme kõrvaltoimeid (3. astme hüpofosfateemia, neutropeenia ja trombotsütopeenia, igäüht ühel patsiendil ja 4. astme neutropeenia ühel patsiendil). Uuringus ei teatatud tõsisest kõrvaltoimetest ega 5. astme kõrvaltoimetest. Nii kliinilises uuringus kui ka publikatsioonides oli ohutusprofiil kooskõlas täiskasvanutel teadaoleva ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sunitiniibi üleannustamise puhul ei ole spetsiifilist antidooti ja üleannustamise ravi seisneb üldistes toetavates meetmetes. Näidustuse olemasolul võib imendumata toimeaine eliminatsiooniks esile kutsuda oksendamise või teha maoloputuse. Üleannustamise juhtudest on teatatud; mõnedel juhtudel seostati seda kõrvaltoimete, mis olid kooskõlas sunitiniibi teadaoleva ohutusprofiiliga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX01

Toimemehhanism

Sunitiniib inhibeerib mitme retseptori türosiini kinaase (RTK-d), mis on seotud kasvaja kasvamisega, neoangiogeneesi ja metastaatilise progresseerumisega. Sunitiniib on vereliistakute pärineva kasvufaktori retseptori (PDGFR- α ja PDGFR- β), veresoonte endoteeli kasvufaktori retseptori (VEGFR1, VEGFR2 ja VEGFR3), tüvirakkude faktori retseptori (KIT), Fms-sarnase türosiini kinaas-3 (FLT3), kolooniaid stimuleeriva faktori retseptori (CSF-1R) ja gliiarakkude rakuliinist pärineva neurotroofse faktori retseptori (RET) tuvastatud inhibiitor. Sunitiniibi põhilise metaboliidi toime tugevus on biokeemilistes ja rakkudega tehtud testides samasugune kui sunitiniibil.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Sunitiniibi kliinilist ohutust ja efektiivsust on uuritud imatiniibi suhtes resistentsete (st patsiendid, kelle haigus progresseerus imatiniibravi ajal või pärast seda) või imatiniibi mittetalunud (st imatiniibravi ajal tekkis märkimisväärne toksilisus, mis välistas edasise ravi) GIST patsientide, MRCC patsientide ning mitteopereeritava pNET patsientide ravi käigus.

Efektiivsuse aluseks on vastavalt aeg kasvaja progressioonini (*Time to Tumour Progression*, TTP) ja elumuse suurenemine GIST puhul, progressioonivaba elumus (*Progression Free Survival*, PFS) ja objektiivsed ravivastuse tasemed (*Objective Response Rates*, ORR) varem mitteravitatud ja tsütokiin-refraktaarse MRCC puhul ning PFS pNET puhul.

Gastrointestinaalsed strooma kasvaja

Pärast imatiniibravi (mediaanne maksimaalne ööpäevane annus 800 mg) ebaõnnestumist kas resistentsuse või talumatuse tõttu viidi GIST patsientidel läbi esialgne avatud suureneva annusega uuring. Erinevate annuserühmade ja manustamisskeemidega uuringusse kaasati 97 patsienti; 55 patsienti said 50 mg sunitiniibi soovitatava annuseskeemi järgi 4 nädalat koos sellele järgnenud 2-nädalase vahepausiga (skeem 4/2).

Selles uuringus oli TTP mediaan 34,0 nädalat (95% CI = 22,0...46,0).

Sunitiniibi III faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring viidi läbi GIST patsientidel, kes ei talunud imatiniibi (mediaanne maksimaalne ööpäevane annus 800 mg) või kelle haigus imatiniibravi ajal või pärast seda progresseerus. Selles uuringus randomiseeriti 312 patsienti (2:1) saama suukaudselt kas 50 mg sunitiniibi või platseebot üks kord ööpäevas 4/2 raviskeemi järgi kuni haiguse progressioonini või uuringust lahkumiseni teistel põhjustel (207 patsienti said sunitiniibi ja 105 patsienti said platseebot). Selles uuringus oli esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks TTP, mis määratleti kui aeg, mis kulus randomiseerimise hetkest kuni kasvaja objektiivse progressiooni esmakordse dokumenteerimiseni. Varem kindlaksmääratud vaheanalüüsi ajal oli TTP mediaan uurija

hinnangul sunitiniibi puhul 28,9 nädalat (95% CI: 21,3...34,1) ja sõltumatu läbivaataja hinnangul 27,3 nädalat (95% CI: 16,0...32,1). See oli statistiliselt märkimisväärselt pikem kui platseebo TTP, mis oli uurija hinnangul 5,1 nädalat (95% CI: 4,4...10,1) ja sõltumatu läbivaataja hinnangul 6,4 nädalat (95% CI: 4,4...10,0). Üldise elumuse (*Overall Survival, OS*) erinevus oli statistiliselt sunitiniibi kasuks [riskitiheduste suhe (*hazard ratio, HR*): 0,491 (95% CI: 0,290...0,831)]; surma risk oli platseeborühma patsientidel 2 korda suurem kui sunitiniibi rühma patsientidel.

Pärast efektiivsuse ja ohutuse vaheanalüüsi muudeti uuring sõltumatu andmeohutuse jälgimise nõukogu (*Data and Safety Monitoring Board, DSMB*) soovitusel avatuks ja platseeborühma patsientidele pakuti avatud ravi sunitiniibiga.

Uuringu avatud faasis sai ravi sunitiniibiga kokku 255 patsienti, sh 99 patsienti, kellele oli esialgu manustatud platseebot.

Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate analüüs uuringu avatud faasis kinnitas taas vaheanalüüsis saadud tulemusi, nagu näidatud tabelis 2:

Tabel 2. GIST uuringu efektiivsuse tulemusnäitajate kokkuvõte (ravikavatsuslikus (*intent-to-treat, ITT*) populatsioonis)

Tulemusnäitaja	Topeltpime ravi ^a				Platseebo ristuv rühm ravi ^b
	Mediaan (95% CI)		Riskitiheduste suhe (95% CI)		
	sunitiniib	platseebo		p	
Esmane: TTP (nädalad)					
Vaheanalüüs	27,3 (16,0...32,1)	6,4 (4,4...10,0)	0,329 (0,233...0,466)	<0,001	-
Lõplik	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)
Teisene					
PFS (nädalad) ^c					
Vaheanalüüs	24,1 (11,1...28,3)	6,0 (4,4...9,9)	0,333 (0,238...0,467)	<0,001	-
Lõplik	22,9 (10,9...28,0)	6,0 (4,4...9,7)	0,347 (0,253...0,475)	<0,001	-
ORR (%) ^d					
Vaheanalüüs	6,8 (3,7...11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Lõplik	6,6 (3,8...10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0...17,8)
OS (nädalad) ^c					
Vaheanalüüs	-	-	0,491 (0,290...0,831)	0,007	-
Lõplik	72,7 (61,3...83,0)	64,9 (45,7...96,0)	0,876 (0,679...1,129)	0,306	-

Lühendid: NA – ei kohaldu (*not applicable*); ORR – objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*); OS – üldine elumus (*overall survival*); PFS – progressioonivaba elumus (*progression-free survival*); TTP – aeg kasvaja progresseerumiseni (*time-to-tumour progression*).

^a Topeltpimedate ravi tulemused ITT populatsioonis, kus kasutati nõuetele vastavat sobivat tsentraalset radioloogilist määramist.

^b Efektiivsustulemused uuringus osalejate (99 isikut) puhul, kes viidi platseebolt üle sunitiniibile pärast uuringu muutmist avatuks. Algtasemeks loeti sel puhul üleviimise hetk ja efektiivsuse analüüsid põhinesid uurijate hinnangul

^c Vahepealseid PFS arvusi uuendati pärast uusi algandmete põhjal tehtud arvutusi.

^d ORR tulemused on esitatud protsendina kinnitatud ravivastusega patsientidest koos 95%

usaldusvahemikuga.

^c Mediaani ei arvatatud, sest andmed ei ole veel lõplikud.

OS mediaan ITT populatsioonis oli sunitiniibi ja platseebo rühmades vastavalt 72,7 nädalat ja 64,9 nädalat (HR 0,876, 95% CI: 0,679...1,129, p = 0,306). Selles analüüsis kuulusid platseeborühma patsiendid, kes randomiseeriti platseebot saama ja kes hiljem uuringu avatuks muutmise järgselt said sunitiniibi.

Varem mitteravitud metastaatiline neerurakuline vähk

Viidi läbi III faasi randomiseeritud mitmekeskuseline rahvusvaheline uuring, milles hinnati sunitiniibi ohutust ja efektiivsust võrreldes interferoon IFN- α raviga varem mitteravitud MRCC patsientidel. Seitsesada viiskümmend patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 ravirühmade vahel. Nad said kas ravi sunitiniibiga korduvate kuuenädalaste tsükklitena (nelja nädala jooksul manustati suukaudselt 50 mg ööpäevas ja järgnes kahe nädalane paus (skeem 4/2)) või IFN- α ravi, mis manustati subkutaanse süstena annuses 3 miljonit ühikut (MÜ) esimesel nädalal, 6 MÜ teisel nädalal ja 9 MÜ kolmandal nädalal ning edaspidi igal nädalal kolmel mittejärjestikusel päeval.

Ravi kestuse mediaan oli sunitiniibravi puhul 11,1 kuud (vahemikus 0,4...46,1) ja IFN- α ravi puhul 4,1 kuud (vahemikus 0,1...45,6 kuud). Raviga seotud tõsisest kõrvaltoimetest (*Treatment-Related Serious Adverse Events*, TRSAE) teatati 23,7% sunitiniibi saavatest patsientidest ja 6,9% IFN- α ravi saavatest patsientidest. Ravi katkestamise sagedus kõrvaltoimete tõttu oli aga 20% sunitiniibi ja 23% IFN- α ravi puhul. Ravimi manustamise katkestas 202 (54%) sunitiniibi saanud patsienti ja 141 (39%) IFN- α ravi saanud patsienti. Annuseid vähendati 194 (52%) sunitiniibi saanud patsiendil ja 98 (27%) IFN- α ravi saanud patsiendil. Patsiente raviti haiguse progressioonini või uuringust väljumiseni. Esmaseks tulemusnäitajaks oli PFS. Plaanitud vaheanalüüs näitas sunitiniibi statistiliselt olulist paremust võrreldes IFN- α raviga: selles uuringus oli PFS mediaan sunitiniibi rühmas 47,3 nädalat, võrreldes 22,0 nädalaga IFN- α ravi rühmas; HR oli 0,415 (95% CI: 0,320...0,539; p-väärtus < 0,001). Teiste tulemusnäitajate hulka kuulusid ORR, (OS ja ohutus. Põhilised radioloogilised hindamised lõpetati pärast esmase tulemusnäitaja avaldumist. Lõppanalüüsis oli ORR uurijate hinnangul sunitiniibi rühmas 46% (95% CI: 41%...51%) ja IFN- α ravi rühmas 12,0% (95% CI: 9%...16%) (p < 0,001).

Sunitiniibravi seostati pikema elulemusega kui IFN- α ravi. OS mediaan oli sunitiniibi rühmas 114,6 nädalat (95% CI: 100,1...142,9) ja IFN- α ravi rühmas 94,9 nädalat (95% CI: 77,7...117,0), kusjuures riskitiheduste suhe oli 0,821 (95% CI: 0,673...1,001; p = 0,0510 stratifitseerimata logaritmilise astak testi puhul).

ITT populatsioonis esinenud üldine PFS ja OS, määratuna põhilise radioloogilise laboratoorse hinnangu alusel, on toodud tabelis 3:

Tabel 3. Varem mitteravitud mRCC uuringu efektiivsuse tulemusnäitajate kokkuvõte (ITT populatsioon)

Progressioonivaba elumuse kokkuvõte	Sunitiniib (N=375)	IFN-α ravi (N=375)
Patsiendil ei esinenud progressiooni/patsient ei surnud [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Patsiendil esines progressioon/patsient suri [n(%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (nädalat)		
Kvartiil (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)
Stratifitseerimata analüüs		
Riskitiheduste suhe (sunitiniib vs IFN- α ravi)		0,5268
95% CI riskisuhte jaoks		(0,4316...0,6430)
p-väärtus ^a		<0,0001

Üldise elumuse kokkuvõte		
Ei ole teada, et osaleja oleks surnud [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Osaleja suri [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (nädalat)		
Kvartiil (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)
Stratifitseerimata analüüs		
Riskisuhe (sunitiniib vs IFN- α ravi)		0,8209
95% CI riskisuhte jaoks		(0,6730...1,0013)
p-väärtus ^a		0,0510

Lühendid: CI – usaldusintervall; INF-alfa – alfa-interferoon; N – patsientide arv; NA – ei kohaldu; OS – üldine elumus; PFS – progressioonivaba elumus.

^a Kahepoolsest logaritmilisest astaktestist

Tsütokiinrefraktaarne metastaatiline neerurakuline vähk

Patsientidel, kes ei allunud varasemale tsütokiinravile interleukiin-2 või IFN- α -ga, viidi läbi sunitiniibi II faasi uuring. 63 patsienti said suukaudselt sunitiniibi algannuse 50 mg, manustatuna üks kord ööpäevas 4 järjestikuse nädala jooksul, seejärel oli 2-nädalane vahepaus, millega lõppes 6-nädalane tsükkel (skeem 4/2). Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli objektiivne ravivastuse määr (ORR), mis põhines soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumitel RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) järgi.

Selles uuringus oli objektiivne ravivastuse määr 36,5% (95% CI: 24,7...49,6%) ja mediaan TTP 37,7 nädalat (95% CI: 24,0...46,4).

Kinnitav, avatud, ühe rühmaga mitmekeskuseline uuring sunitiniibi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks viidi läbi MRCC patsientidel, kes ei allunud varasemale tsütokiinravile. 106 patsienti said vähemalt ühe 50 mg sunitiniibi annuse 4/2 raviskeemi järgi.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli selles uuringus ORR. Teisteks tulemusnäitajateks olid TTP, ravivastuse kestus (*Duration of Response*, DR) ja OS.

Selles uuringus oli ORR 35,8% (95% CI: 26,8...47,5 %), mediaanne DR ja OS ei olnud veel saabunud.

Pankrease neuroendokriinsed kasvaja

Toetavas II faasi avatud mitmekeskuselises uuringus hinnati ainsa toimeainena võetud 50 mg sunitiniibi ööpäevase annuse efektiivsust ja ohutust skeem 4/2 alusel mitteopereeritava pNET

patsientidel. Kohordis, mis hõlmas 66 patsienti pankrease saarekeste rakkudest pärit kasvajaga, oli esmane tulemusnäitaja - ravivastuse määr - 17%.

Oluline III faasi mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud topeltpime platseebokontrollitud, ainsa toimeainena sunitiniibi kasutatav uuring viidi läbi mitteopereeritava pNET patsientidel.

Patsientidel pidi eelneva 12 kuu jooksul olema dokumenteeritud haiguse progressioon RECIST kriteeriumite järgi ning nad randomiseeriti (1:1) saama kas 37,5 mg sunitiniibi üks kord ööpäevas ilma planeeritud pausita ravimi võtmises (N = 86) või platseebot (N = 85).

Esmaseks eesmärgiks oli võrrelda PFS sunitiniibi või platseebot saanud patsientidel. Muud tulemusnäitajad olid OS, ORR, PRO ja ohutus.

Demograafilised näitajad olid sunitiniibi- ja platseeborühmas võrreldavad. Lisaks esinesid 49% sunitiniibi ja 52% platseeborühma patsientidest mittefunktsioneerivad kasvajakasv ja ning maksametastaase esines mõlemas uuringurühmas 92% patsientidest.

Somatostatiini analoogide kasutamine oli uuringus lubatud.

Sunitiniibi rühma patsientidest olid kokku 66% varem saanud süsteemset ravi võrreldes 72%-ga platseeborühmas. Lisaks sai 24% sunitiniibi rühma patsientidest somatostatiini analooge võrreldes 22%-ga platseeborühmas.

Uurija poolt hinnatud PFS puhul täheldati, et sunitiniibil on kliiniliselt oluline paremus platseebot ees. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli sunitiniibi rühmas 11,4 kuud, võrreldes 5,5 kuuga platseeborühmas [riskisuhe: 0,418 (95% CI 0,263; 0,662), p-väärtus = 0,0001]; nagu on näidatud tabelis 4, saadi samasugused tulemused, kui uurija kasutas kasvajakasv hindamisel RECIST kriteeriume haiguse progressiooni määramiseks. Riskitiheduste suhe oli sunitiniibi kasuks kõigis hinnatud lähtenäitajate alarühmades, sh ka eelnevate süsteemsete teraapiate arvu analüüsis. Varem ei olnud mingit ravi saanud sunitiniibi rühmas kokku 29 ja platseeborühmas 24 patsienti; nende patsientide seas oli PFS riskitiheduste suhe 0,365 (95% CI 0,156; 0,857), p = 0,0156. Samamoodi oli 57 sunitiniibi rühma patsienti (sh 28, kes olid varem saanud ühe süsteemse ravikuuri, ja 29, kes olid saanud kaks või enam süsteemset ravikuuri) ning 61 platseeborühma patsienti (sh 25, kes olid varem saanud ühe süsteemse ravikuuri, ja 36, kes olid saanud kaks või enam süsteemset ravikuuri) seas PFS riskitiheduste suhe 0,456 (95% CI 0,264; 0,787), p = 0,0036.

PFS tundlikkust analüüsiti juhul kui progressioon põhines uurija poolt teatatud kasvaja mõõtmetel ja kui kõiki muudel põhjustel (välja arvatud uuringu lõppemine) osalejaid käsitleti PFS sündmustena. Analüüs andis sunitiniibi ravitoimele konservatiivse hinnangu ja toetas esmast analüüsi riskitiheduste suhtega 0,507 (95% CI 0,350; 0,733), p-väärtusega 0,000193. Oluline pankrease pNET uuring katkestati enne tähtaja lõppu sõltumatu ravimijärelevalve komiteealgatusel ning esmane tulemusnäitaja põhines uurija hinnangul; mõlemad asjaolud võisid mõjutada hinnangut ravitoimele.

Et välistada uuringutulemuste kallutatust uurija poolt hinnatud PFS osas, viidi läbi sõltumatu tsentraliseeritud radioloogiliste kujutiste pimemeetodil ülevaatamine (*blinded independent central review*, BICR); tulemused toetasid uurija hinnangut, nagu on näidatud tabelis 4.

Tabel 4. III faasi uuringu pNET efektiivsustulemused

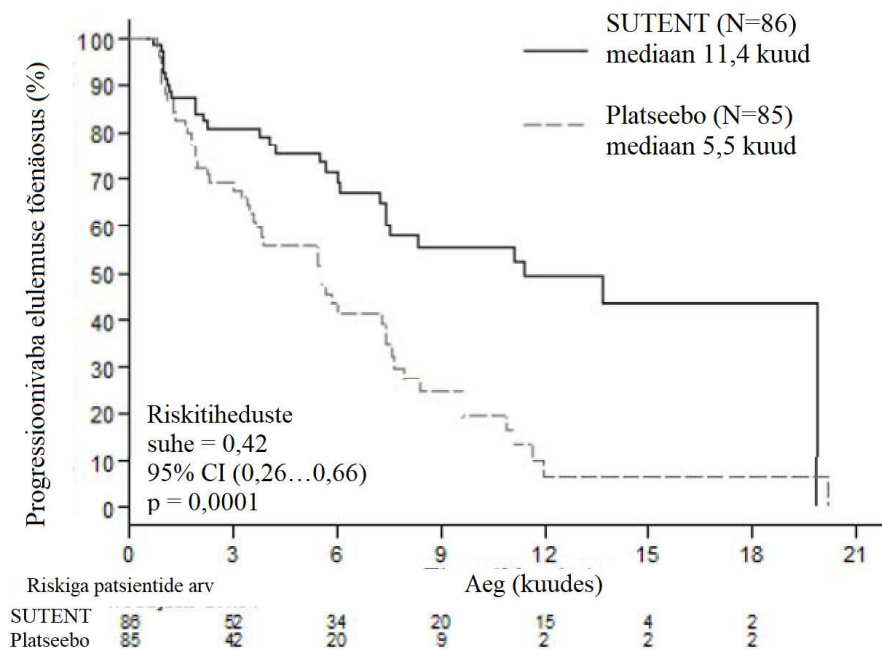
Efektiivsuse näitaja	Sunitiniib (N=86)	Platseebo (N=85)	Riskitiheduste suhe (95% CI)	p-väärtus
Uurija hinnatud progressioonivaba elulemus [mediaan, kuud (95% CI)]	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Kasvaja ravivastuse hinnangu järgi, mis põhineb uurija hinnangul kasvaja kohta RECIST kriteeriumite alusel, tuletatud progressioonivaba elulemus [mediaan, kuud (95% CI)]	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^a
Progressioonivaba elulemus [mediaan, kuud (95% CI)] sõltumatu tsentraliseeritud pimemeetodil kasvaja ülevaatamise järgi tehtud hinnangu alusel	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 ^a
Üldine elulemus [5 aasta järelkontroll] [mediaan, kuud (95% CI)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 ^a
Objektiivse ravivastuse määr [% (95% CI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

Lühendid: CI – usaldusintervall, N – patsientide arv; NA – ei kohaldu; pNET – pankrease neuroendokriinsed tuumorid (*pancreatic neuroendocrine tumours*); RECIST – soliidtuumori ravivastuse hindamise kriteeriumid (*response evaluation criteria in solid tumours*)

^a kahepoolne stratifitseerimata logaritmiline astakttest

^b Fisheri täpne test

Joonis 1. PFS Kaplan-Meieri graafik pNET III faasi uuringus



Lühendid: CI – usaldusintervall; N – patsientide arv; PFS – progressioonivaba elulemus; pNET – pankrease neuroendokriinsed tuumorid.

OS andmed ei olnud uuringu lõpetamise ajaks veel valmis [sunitiniibi rühmas 20,6 kuud (95% CI 20,6, NR) võrreldes NR tulemusega (95% CI 15,5, NR) platseeborühmas, riskisuhe:0,409 (95% CI: 0,187, 0,894), p-väärtus=0,0204]. Sunitiniibi rühmas oli 9 surmajuhtu ja platseeborühmas 21.

Haiguse progresseerumisel avaldati patsientidele, millist ravimit nad said, ning platseebot saanutel oli võimalus üle minna sunitiniibile selleks eraldi laiendatud avatud uuringus. Varajase uuringu lõpetamise tõttu tehti järelejäänud patsientidele teatavaks, millist ravimit nad olid saanud, ning pakuti võimalust minna üle sunitiniibile laiendatud avatud uuringu raames. Pärast haiguse progressiooni või uuringu lõpus ravimi avalikustamist läks platseeborühma 85-st patsiendist avatud sunitiniibi uuringusse üle 59 patsienti (69,4%). Vastavalt OS tulemustele 5 aasta järelkontrolli laiendatud uuringus oli riskisuhe 0,730 (95% CI 0,504, 1,057).

Euroopa Vähiuuringute ja Vähiravi Organisatsiooni patsientide elukvaliteedi hindamise küsimustiku (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C-30) tulemused näitasid, et üldine tervisega seotud elukvaliteet ja 5 toimetuleku valdkonda (füüsiline, roll, kognitiivne, emotsionaalne ja sotsiaalne) säilisid sunitiniibi saanud patsientidel võrreldes platseeborühmaga paremini, vaatamata ravi vähestele kõrvaltoimetele.

Sunitiniibi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks progresseerunud kaugelearenenud/metastaatilise kõrgelt diferentseerunud mitteopereeritava pNET patsientidel viidi läbi rahvusvaheline mitmekeskuseline ühe ravirühmaga avatud IV faasi uuring.

Ükskorda kuus patsienti (61 patsienti varem mitteravitatud kohordis ja 45 patsienti hilisema valiku ravimi kohordis) said pideva igapäevase manustamisskeemi alusel suukaudselt 37,5 mg sunitiniibi üks kord ööpäevas.

Uurija poolt hinnatud PFS mediaan oli 13,2 kuud nii üldpopulatsioonis (95% CI: 10,9; 16,7) kui ka varem mitteravitatud kohordis (95% CI: 7,4; 16,8).

Lapsed

Lastel on sunitiniibi kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.2 „Lapsed“).

Suukaudse sunitiniibi annuse suurendamise I faasi uuring viidi läbi refraktaarse soliidtuumoriga patsiendil, kellest 30 olid lapsed (vanuses 3...17 aastat) ja 5 olid noored täiskasvanud (vanuses 18...21 aastat), kellest enamik kaasati uuringusse ajukasvaja esmase diagnoosiga. Uuringu esimeses osas täheldati annust piiravat kardiotoksilisust, mistõttu välistati uuringust patsiendid, kellel oli anamneesis potentsiaalselt kardiotoksilised ravimeetodid (sh antratsükliinid) või südame kiiritusravi. Uuringu teises osas, mis hõlmas eelnevalt vähivastast ravi saanud patsiente, kellel puudusid kardiotoksilisuse riskitegurid, oli sunitiniib üldiselt talutav ning kliiniliselt ravitav annusega 15 mg/m² (MTD) ööpäevas skeemi 4/2 alusel. Täielikku või osalist ravivastust ei saavutatud ühelgi uuringus osalejal. Kuuel patsiendil (17%) täheldati haiguse stabiliseerumist. Ühel GIST patsiendil, kellele määrati annus 15 mg/m², puudusid tõendid ravimi kasulikkuse kohta. Täheldatud kõrvaltoimed sarnanesid üldjoontes täiskasvanutel esinevatega (vt lõik 4.8).

II faasi avatud uuring viidi läbi 29 HGG või ependümoomiga patsiendil, kellest 27 olid lapsed (vanuses 3...16 aastat) ja 2 olid noored täiskasvanud (vanuses 18...19 aastat). Uuring lõpetati planeeritud vaheanalüüsi ajal haigust ohjava toime puudumise tõttu. PFSi mediaan oli HGG rühmas 2,3 kuud ja ependümoomi rühmas 2,7 kuud. Üldise elulemuse mediaan oli HGG rühmas 5,1 kuud ja ependümoomi rühmas 12,3 kuud. Mõlemas rühmas teatatud kõige sagedasemad raviga seotud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$, mõlema rühma koondandmeil) olid neutrofiilide arvu vähenemine (6 patsiendil [20,7%]) ja intrakraniaalne hemorraagia (3 patsiendil [10,3%]) (vt lõik 4.8).

Tõendid suukaudse sunitiniibi I/II faasi uuringust, milles sunitiniibi manustati kuuetele GIST lapsele (vanuses 13...16 aastat) skeemiga 4/2 annustes 15 mg/m² ööpäevas kuni 30 mg/m² ööpäevas, ja

saadaolevad publitseeritud andmed (20 GIST last või noort täiskasvanut) näitasid, et sunitiniibravi tulemusel stabiliseerus haigus 18 patsiendil 26-st (69,2%), kas pärast imatiniibravi mittetoimimist või talumatust (16 stabiilse haigusega patsiendil 21-st) või *de novo*/pärast operatsiooni (2 stabiilse haigusega patsiendil 5-st). Kõnealusel I/II faasi uuringus täheldati nii stabiilse haiguse püsimumist kui ka haiguse progressiooni 3 patsiendil 6-st (1 patsient sai imatiniibi neoadjuvantselt ja 1 patsient adjuvantselt). Samas uuringus esines 4 patsiendil 6-st (66,7%) raviga seotud 3. või 4. astme kõrvaltoimeid (3. astme hüpofosfateemia, neutropeenia ja trombotsütopeenia, igäüht 1 patsiendil, ja 4. astme neutropeenia 1 patsiendil). Lisaks on publikatsioonides teatatud järgmistest 3. astme kõrvaltoimetest, mida esines 5 patsiendil: väsimus (2), seedetraktiga seotud kõrvaltoimed (sh kõhulahtisus) (2), hematoloogilised kõrvaltoimed (sh aneemia) (2), koletsüstiit (1), hüpertüreoos (1) ja mukosiit (1).

Sunitiniibi farmakokineetika ning peamiste ohutuse ja efektiivsuse tulemusnäitajate ekstrapoleerimiseks teostati GIST lastel (vanuses 6...17 aastat) populatsiooni farmakokineetika ja farmakodünaamika/farmakokineetika analüüs. Analüüs põhines GIST või soliidtuumoritega täiskasvanutel ning soliidtuumoritega lastelt kogutud andmetel. Modelleerimisanalüüside põhjal ei mõjutanud sunitiniibi plasmakontsentratsioonid negatiivselt nooremate ja väiksema kehasuurusega uuritavate ohutuse ja efektiivsuse vastuseid. Noorem vanus ja väiksem kehasuurus ei avaldanud negatiivset mõju sunitiniibi kasu/riski tasakaalule, mis sõltus peamiselt plasmakontsentratsioonist.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama sunitiniibi sisaldava viidatud ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta neeru või neeruvaagna kartsinoomi raviks (välja arvatud nefroblastoom, nefroblastomatoos, selgerakuline sarkoom, mesoblastiline nefroom, neeru medullaarne kartsinoom ja neeru rabdoidtuumor) (vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama sunitiniibi sisaldava viidatud ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta gastroenteropankreatiliste neuroendokriinsete kasvajatena raviks (välja arvatud neuroblastoom, neuroanglioblastoom, feokromotsütoom) (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Sunitiniibi farmakokineetikat hinnati 135 tervel vabatahtlikul ning 266 soliidtuumoriga patsiendil. Farmakokineetika oli sarnane kõigis uuritud soliidtuumoriga patsientide rühmades ja tervetel vabatahtlikel.

Annusevahemikus 25...100 mg suurenevad plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) ja C_{max} proportsionaalselt annusega. Korduval igapäevasel manustamisel kuhjub sunitiniib 3...4-kordselt ja selle põhiline aktiivne metaboliit 7...10-kordselt. Sunitiniibi ja selle põhilise aktiivse metaboliidi püsikontsentratsioon saavutatakse 10...14 päevaga. 14. päevaks on sunitiniibi ja selle põhilise aktiivse metaboliidi kombineeritud plasmakontsentratsioon 62,9...101 ng/ml, mis on prekliiniliste andmete põhjal tuletatud sihtkontsentratsioon, mille juures peaks ravim *in vitro* pärssima retseptorite fosforüülimist ja *in vivo* tagama kasvaja staasi/arengu pidurdumise. Põhiline aktiivne metaboliit moodustab koguekspositsioonist 23...37%. Sunitiniibi või selle põhilise aktiivse metaboliidi farmakokineetikas ei ole täheldatud olulisi muutusi igapäevasel korduval manustamisel või korduvate ravitsükklite korral.

Imendumine

Pärast sunitiniibi suukaudse annuse manustamist saabub C_{max} tavaliselt 6...12 tunni jooksul (aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni t_{max}). Toit ei mõjuta sunitiniibi biosaadavust.

Jaotumine

In vitro analüüsidest seonduvad sunitiniib ja selle põhiline aktiivne metaboliit inimese plasmavalkudega vastavalt 95% ja 90% ulatuses, kusjuures kontsentratsioonisõltuvust ei ilmnenu. Sunitiniibi näiv jaotusruumala (V_d) oli suur, 2230 l, mis näitab selle jaotumist kudedes.

Metaboolsed koostoimed

Kõigi uuritud tsütokroomi P450 (CYP) isovormide (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ja CYP4A9/11) arvatud *in vitro* Ki-väärtused näitasid, et sunitiniib ja selle põhiline aktiivne metaboliit tõenäoliselt ei indutseeri kliiniliselt olulisel määral teiste nende ensüümide poolt metaboliseeritavate toimeainete metabolismi.

Biotransformatsioon

Sunitiniibi metabolism toimub peamiselt CYP3A4 vahendusel. See CYP isovorm tekitab sunitiniibi põhilise aktiivse metaboliidi desetüülsunitiniibi, mis seejärel sama isoensüümi vahendusel edasi metaboliseerub.

Sunitiniibi samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 indutseerijate või inhibiitoritega tuleb vältida, sest sunitiniibisisaldus plasmas võib muutuda (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Eritumine

Eritumine toimub peamiselt väljaheitega (61%). Neerude kaudu elimineeruvad muutumatu toimeaine ja selle metaboliidid 16% ulatuses manustatud annusest. Sunitiniib ja selle põhiline aktiivne metaboliit olid peamised ühendid, mis andsid vastavalt 91,5%, 86,4% ja 73,8% proovides mõõdetud radioaktiivsusest plasmas, uriinis ja väljaheites. Uriinis ja väljaheites tuvastati vähemtähtsaid metaboliidid, mida üldiselt plasmas ei leidunud. Totaalne kliirens (CL/F) suukaudsel manustamisel oli 34...62 l tunnis. Tervetel vabatahtlikel on sunitiniibi ja selle põhilise aktiivse desetüülmaboliidi eliminatsiooni poolväärtusajad pärast suukaudset manustamist vastavalt ligikaudu 40...60 tundi ja 80...110 tundi.

Koosmanustamine ravimitega, mis on BCRP inhibiitorid

In vitro on sunitiniib väljavoolu transporter BCRP substraat. Uuringus A6181038 ei avaldanud koosmanustamine BCRP inhibiitori gefitiniibiga kliiniliselt olulist toimet sunitiniibi ega ravimite (sunitiniib+metaboliit) koond- C_{max} -ile ega AUC-le (vt lõik 4.5). See uuring oli mitmekeskuseline avatud I/II faasi uuring, kus vaadeldi gefitiniibiga kombinatsioonis manustatud sunitiniibi ohutust/taluvust, maksimaalset talutavat annust ja kasvajakavastast toimet MRCC patsientidel. Uuringu teisese eesmärgina hinnati gefitiniibi (250 mg ööpäevas) ja sunitiniibi (37,5 mg [kohort 1, n = 4] või 50 mg [kohort 2, n = 7] ööpäevas 4-nädalat, millele järgneb 2-nädalane ravipaus) koosmanustamise farmakokineetikat. Muudatused sunitiniibi farmakokineetilistes parameetrites ei olnud kliiniliselt olulised ega kutsunud esile ravimite koostoimeid; arvestades aga uuringus osalejate suhteliselt väikest arvu (st n = 7+4) ja farmakokineetiliste parameetrite keskmist kuni suurt erinevust patsientide lõikes, tuleb selle uuringu ravimite koostoimete farmakokineetikaalaseid leide tõlgendades olla ettevaatlik.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Sunitiniib ja selle põhiline metaboliit läbivad metabolismi peamiselt maksas. Süsteemne ekspositsioon pärast ühekordset sunitiniibi annust oli kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klassid A ja B) sarnane normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Sunitiniibi ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C).

Vähipatsientide uuringutest jäeti välja patsiendid, kelle ALAT või ASAT väärtused olid > 2,5 korda üle normi ülemise piiri või > 5,0 korda üle normi ülemise piiri maksametastaasi tõttu .

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüs on näidanud, et kreatiini kliirens ei mõjutanud sunitiniibi näivat kliirensit (CL/F) uuritud vahemikus (42...347 ml/min). Süsteemne ekspositsioon pärast sunitiniibi ühekordse annuse manustamist oli raske neerukahjustusega isikutel (kreatiini kliirens < 30 ml/min) sarnane normaalse neerufunktsiooniga isikutega (kreatiini kliirens > 80 ml/min). Ehkki sunitiniib ja selle peamine metaboliit ei ole lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel hemodialüüsiga elimineeritavad, oli sunitiniibi ning selle peamise metaboliidi üldine süsteemne ekspositsioon vastavalt 47% ja 31% võrra väiksem kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel.

Kehakaal, sooritusvõime

Rahvastiku demograafiliste andmete farmakokineetilisel analüüsil selgus, et esialgset annust ei ole vaja kohandada kehakaalu ega ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime järgi.

Sugu

Olemasolevad andmed näitavad, et naistel võib sunitiniibi näiv kliirens (CL/F) olla ligikaudu 30% aeglasem kui meestel, kuid selle erinevuse tõttu ei ole vaja esialgset annust kohandada.

Lapsed

Lastel on sunitiniibi kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.2). GIST ja soliidtuumoritega täiskasvanud patsientide ning soliidtuumoritega laste koondandmete alusel viidi läbi populatsiooni farmakokineetika analüüs. Vanuse ja kehasuuruse (kehakaal või kehapindala) ning teiste, sunitiniibi ja selle aktiivse metaboliidi oluliste farmakokineetiliste parameetrite ühismuutujate hindamiseks viidi läbi järk-järguliste ühismuutujatega modelleerimisanalüüsid. Analüüsitud ühismuutujatest, mis hõlmasid vanust ja kehasuurust, oli sunitiniibi kliirensi olulisemaid ühismuutujaid vanus (mida noorem laps, seda aeglasem näiv kliirens). Samaselt oli aktiivse metaboliidi kliirensi oluliseks ühismuutujaks kehapindala (mida väiksem kehapindala, seda aeglasem näiv kliirens).

Lisaks, tuginedes 3 pediatrilisest uuringust (2 pediatrilist soliidtuumori uuringut ja 1 pediatriline GIST uuring; vanus: 6...11 aastat ja 12...17 aastat) saadud koondandmete integreeritud populatsiooni farmakokineetika analüüsile oli ravieelne kehapindala (*body surface area*, BSA) sunitiniibi ja selle aktiivse metaboliidi kliirensi oluline ühismuutuja. Selle analüüsi põhjal eeldatakse, et annusega ligikaudu 20 mg/m² ööpäevas (BSA vahemik 1,10...1,87 m²) saavutatakse lastel sunitiniibi ja selle aktiivse metaboliidi selline plasmakontsentratsioon, mis on võrreldav (vahemikus 75...125% AUC-st) GIST täiskasvanutel skeemi 4/2 kohaselt 50 mg ööpäevas manustatava sunitiniibiga saavutatava kontsentratsiooniga (AUC 1233 ng.h/ml). Pediatrilistes uuringutes oli sunitiniibi algannus 15 mg/m² (lähtudes annusesuurendamise I faasi uuringus identifitseeritud MTD-st; vt lõik 5.1), mida GIST lastel suurendati patsiendi individuaalsest ohutusest/taluvusest lähtuvalt annuseni 22,5 mg/m² ja seejärel annuseni 30 mg/m² (ületamata koguannust 50 mg/ööpäevas). GIST laste kohta publitseeritud andmete kohaselt varieerus arvutatud algannus vahemikus 16,6...36 mg/m², suurendatuna kuni annuseni 40,4 mg/m² (ületamata koguannust 50 mg/ööpäevas).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja ahvidel hinnati kuni 9 kuud kestnud korduvtoksilisuse uuringutes ravimi toimet seedetrakti sihtorganitele (oksendamine ja kõhulahtisus ahvidel), neerupealistele (neerupealise koore kongestioon ja/või hemorraagia rottidel ja ahvidel, koos nekroosile järgneva fibroosiga rottidel), hemolümfopoeesi süsteemile (rakkude vähesus luuüdis ja lümfli vähenemine tüümuses, põrnas ja lümfisõlmedes), eksokriinsele pankreasele (atsinaarrakkude degranulatsioon koos üksikute rakkude nekroosiga), süljenäärmetele (atsinaarne hüpertroofia), luuühendustele (kasvuplaadi paksenemine), emakale (atroofia) ja munasarjadele (folliikulite arengu pidurdumine). Kõik need leiud esinesid sunitiniibi kliiniliselt oluliste plasmatasemetega juures. Täiendavad toimed, mida täheldati teistes uuringutes, hõlmasid QTc-intervalli pikenemist, LVEF vähenemist ja seemnejuhade atroofiat, neerude mesangiaalrakkude suurenemist, seedetrakti ja suulimaskesta verejookse ning hüpofüüsi eessagara rakkude hüpertroofiat. Muutusi emakas (endomeetriumi atroofia) ja luu kasvuplaadis (kasvuplaadi paksenemine või kõhre düsplaasia) seostatakse sunitiniibi farmakoloogilise toimega. Enamik nendest leidudest taandusid ravi katkestamisel 2...6 nädalaks.

Genotoksilisus

Sunitiniibi genotoksilisuse potentsiaali hinnati *in vitro* ja *in vivo*. Sunitiniib ei olnud mutageenne bakteritel testides, kus kasutati metaboolset aktivatsiooni roti maksas. Sunitiniib ei kutsunud esile struktuurseid kromosoomi aberratsioone inimese perifeerse vere lümfotsüütides *in vitro*. Polüploidisust (arvuline kromosoomi aberratsioon) täheldati inimese perifeerse vere lümfotsüütides *in vitro* nii metaboolse aktivatsiooni esinemisel kui ka puudumisel. Sunitiniib ei olnud klastogeenne roti luuüdis *in vivo*. Põhilise aktiivse metaboliidi genotoksilist potentsiaali ei hinnatud.

Kartsinogeensus

1-kuulises suukaudse kunstliku toitmiseiga annustamisvahemiku leidmise uuringus (0, 10, 25, 75 või 200 mg/kg ööpäevas) ravimi pideval igapäevasel manustamisel täheldati rasH2 transgeensetel hiirtel kõige suurema uuritud annuse puhul (200 mg/kg ööpäevas) kaksteistsõrmiksoole Brunneri näärmete kartsinoomi ja hüperplaasiat.

rasH2 transgeensetel hiirtel viidi läbi 6-kuuline suukaudse kunstliku toitmiseiga kartsinogeensusu uuring [0, 8, 25, 75 (vähendati 50-le) mg/kg ööpäevas] igapäevase annustamisega. Annuste puhul ≥ 25 mg/kg ööpäevas täheldati pärast 1- või 6-kuulist ravi ($AUC \geq 7,3$ korda suurem kui patsientidel, kellele manustati soovitatav ööpäevane annus (*recommended daily dose*, RDD)) gastroduodenaalseid kartsinoome, põhihaiguseks olevate hemangiosarkoomide suurenenud esinemust ja/või mao limaskesta hüperplaasiat.

2-aastases kartsinogeensusu uuringus rottidel (0, 0,33, 1 või 3 mg/kg ööpäevas) põhjustas sunitiniibi manustamine 28-päevaste tsüklitena, millele järgnesid 7-päevase annustamisvabade perioodid, feokromotsütoomide ja neerupealiste säsi hüperplaasia esinemissageduse suurenemist isastel rottidel, kui sunitiniibi manustati annuses 3 mg/kg ööpäevas > 1 aasta jooksul ($AUC \geq 7,8$ korda suurem kui patsientidel, kellele manustati soovitatav ööpäevane annus). Brunneri näärmete kartsinoomi kaksteistsõrmiksooles leiti emastel rottidel, kellele manustati annuseid ≥ 1 mg/kg ööpäevas ja isastel rottidel, kellele manustati annuseid 3 mg/kg ööpäevas. Limaskestarakkude hüperplaasia mao näärmelises osas ilmes isasloomadel, kellele manustati annuseid 3 mg/kg ööpäevas - AUC väärtused olid vastavalt $\geq 0,9$, 7,8 ja 7,8 korda suuremad kui patsientidel, kellele manustati soovitatav ööpäevane annus. (rasH2 transgeensete) hiirtel ja rottidel läbiviidud sunitiniibi kartsinogeensusu uuringutes täheldatud neoplastiliste leidude tähendus inimesele on ebaselge.

Reproduktiooni- ja arengutoksilisus

Reproduktioonitoksilisuse uuringud ei ole näidanud toimet meeste või naiste fertiilsusele. Kuid korduvannuse toksilisuse uuringutes rottidel ja ahvidel täheldati kliiniliselt olulise süsteemse biosaadavuse korral toimeid emasloomade fertiilsusele, mis avaldusid folliikulite atreesia, kollaskeha degeneratsiooni, emaka endomeetriumi muutuste ja emaka ning munasarjade massi vähenemisenä. Rottidel täheldati toimeid isasloomade fertiilsusele seemnejuhade atroofia, munandimanustes spermatoosidide vähenemise ja eesnäärme ning seemnepõiekestes koloidi vähenemisenä plasmatasemete puhul, mis olid 25 korda suuremad kui süsteemne ekspositsioon inimestel.

Rottidel esines embrüo/loote suremust, mis avaldus elusloodete arvu märkimisväärse vähenemise, resorptsioonide arvu suurenemise, implantatsioonijärgse lootesuremuse suurenemise ja järglaste täieliku kaotusena kaheksal tiinel emasloomal 28-st plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid 5,5 korda suuremad kui süsteemne ekspositsioon inimestel. Küülikutel oli tiinuseaegse emaka massi vähenemine ja elusloodete arvu vähenemine tingitud resorptsioonide arvu suurenemisest, implantatsioonijärgse lootesuremuse suurenemisest ja järglaste täielikust kaotusest neljal tiinel küülikul kuuest plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid 3 korda suuremad kui süsteemne ekspositsioon inimestel. Rottidel, kellele manustati organogeneesi perioodil sunitiniibi ≥ 5 mg/kg ööpäevas, täheldati kahjulikke toimeid arengule, mis ilmnis loote skeleti vääraarengute suurenenud esinemissageduses. Eeskätt esines lülisamba rinna-/nimmeosa luustumise pidurdumist plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid 5,5 korda suuremad kui süsteemne ekspositsioon inimestel. Küülikutel esinenud arenguriketeks olid huulelõhe suurenenud esinemissagedus plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid umbes samasugused kui kliinilistes tingimustes ja huulelõhe ning suulaelõhe suurenenud esinemissagedus plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid 2,7 korda suuremad kui süsteemne ekspositsioon inimestel.

Sunitiniibi (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg ööpäevas) hinnati pre- ja postnataalse arengu uuringus tiinetel rottidel. Emaslooma kehakaalu tõus vähenes gestatsiooni ja imetamise ajal annuste juures, mis olid vähemalt 1 mg/kg ööpäevas, kuid emaslooma reproduktioonitoksilisust ei täheldatud kuni annusteni 3 mg/kg ööpäevas (hinnanguline ekspositsioon > 2,3 korda suurem kui AUC patsientidel, kellele manustati soovitatav ööpäevane annus). Annusetasemel 3 mg/kg ööpäevas täheldati järglaste kehakaalu vähenemist võõrutamisele eelneva ja järgneva perioodi jooksul. Arengutoksilisust ei täheldatud

annusetasemel 1 mg/kg ööpäevas (ligikaudne ekspositsioon $\geq 0,9$ korda suurem kui AUC patsientidel, kellele manustati soovitatav ööpäevane annus).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mannitool

Povidoon K-25

Naatriumkroskarmelloos

Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak

Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool

Kontsentreeritud ammoniaagilahus

Kaaliumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel polüpropüleenist (PP) lastekindla korgiga, mis sisaldab 30 kapslit.

PVC/Aclar/PVC // alumiiniumfoolium blistrid

Pakendi suurused: 28 ja 30 kõvakapslit blistrites või 28 x 1 ja 30 x 1 kõvakapslit üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks <ja käsitlemiseks>

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
Haarlem 2031GA
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

12,5 mg: 962018
25 mg: 962118
50 g: 962218

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.03.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2021