

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUTENT 12.5 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 12.5 mg sunitinibe eşdeğer sunitinib malat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert jelatin kapsül

İki parçalı, opak baskılı, İsveç turuncusu, sert jelatin boyut 4 kapsüller, sarı ile turuncu arası renkte granül içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Gastrointestinal Stromal Tümör (GIST)

SUTENT imatinib mesilat tedavisine dirençli veya intoleran anrezektabl ve/veya metastatik gastrointestinal stromal tümörlerin (GIST) tedavisinde endikedir.

Metastatik Renal Hücreli Karsinom (mRCC)

SUTENT ilerlemiş ve/veya metastatik renal hücreli karsinom (mRCC) tedavisinde endikedir.

Pankreatik Nöroendokrin Tümör (pankreatik NET)

SUTENT, metastatik veya lokal ileri evrede olan, cerrahi tedavinin mümkün olmadığı iyi differansiye, Ki-67 indeksi 5 ve altında bulunan, RECIST kriterlerine göre hastalık progresyonunun bulunduğu, somastatin ve bir sıra kemoterapi uygulanmış olan pankreatik nöroendokrin tümörlerin (pankreatik NET) tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi kanser ilaçlarının uygulama konusunda tecrübeli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

GIST ve mRCC için; önerilen SUTENT dozu 4 hafta kesintisiz günde 50 mg ağızdan alınarak ve daha sonra 2 hafta ara vermek suretiyle 6 haftalık kürü tamamlayacak şekildedir.

Pankreatik NET için SUTENT'in önerilen dozu; planlı bir ara verme dönemi olmaksızın günde bir kez oral yolla 37.5 mg'dır.

GIST ve mRCC için, 12.5 mg'lık artış veya azaltmalarla doz modifikasyonları bireysel güvenlik ve tolerabiliteye bağı olarak uygulanabilir. Günlük dozlar 25 mg'ın altına düşmemeli ve 75 mg'ı geçmemelidir.

Bireysel güvenlik ve tolere edilebilirlik göz önüne alınarak, pankreatik NET için 12.5 mg'lık adımlarla doz ayarlaması yapılabilir. Faz 3 pankreatik NET çalışmasında uygulanan maksimum doz günde 50 mg olmuştur.

Bireysel güvenlik ve tolerabiliteye bağı olarak doza ara vermek gerekebilir.

Rifampisin gibi kuvvetli CYP3A4 (sitokrom P) indükleyici ile birlikte SUTENT kullanımından sakınılmalıdır. Eğer kullanılması gerekiyorsa, kullanan hastalarda dozun 12.5 mg'lık miktarlarla (GIST ve mRCC için günde 87.5 mg'a kadar veya pankreatik NET için günde 62.5 mg'a kadar) artırılması gerekebilir. Klinik yanıt ve tolerabilite dikkatle izlenmelidir. Ketokonazol gibi CYP3A4 inhibitörü ile birlikte SUTENT kullanımından sakınılmalıdır. Eğer birlikte kullanılması mutlaka lazımsa kullanan hastalarda tolerabilite ve/veya klinik yanıtı bağı olarak SUTENT dozu 12,5 mg'lık kademelerle GIST ve mRCC için günlük minimum 37,5 mg'a veya pankreatik NET için günde 25 mg'a düşürülebilir. CYP3A4'ü indükleyici veya inhibe edici potansiyeli çok düşük olan veya hiç olmayan alternatif eşzamanlı ilaç seçimi dikkate alınmalıdır.

Uygulama şekli:

SUTENT, aç karnına veya yemekle beraber, oral olarak alınabilir. Bir doz atlandıysa hastaya ilave doz verilmemelidir. Hasta bir sonraki gün önerilen normal doz ile devam etmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Orta-ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda veya hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarına sunitinib verilirken başlangıç doz ayarlaması gerekli değildir. Takip eden dozlar güvenlik ve tolerabiliteye göre ayarlanmalıdır.

Hafif (Child-Pugh Class A) ve orta (Child-Pugh Class B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ciddi (Child-Pugh Class C) karaciğer yetersizliği olan hastalarda çalışılma yapılmamıştır. (Bölüm 5.2'ye bakınız.)

Pediyatrik popülasyon:

SUTENT'in 18 yaşın altındaki hastalardaki güvenlik ve etkililiği değerlendirilmemiştir, veri mevcut değildir.

Bu popülasyonda Sutent kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

SUTENT'e ait klinik çalışmalardaki hastaların yaklaşık %34'ünün yaşı 65 veya üzeridir. Genç ve yaşlı hastalar arasında güvenlik ve etkililik açısından herhangi bir anlamlı fark gözlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Sunitinib malat veya SUTENT kapsülleri bileşenlerinden herhangi birine aşırı hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir. (bkz. Bölüm 6.1)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

SUTENT başka ilaçlarla birlikte uygulandığında ilaç etkileşimi meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.5).

CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulandığında SUTENT dozu tolerabiliteye bağlı olarak azaltılmalıdır. SUTENT güçlü CYP3A4 indükleyicileriyle birlikte uygulandığında dozun artırılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Cilt ve dokular

İlaç rengine (sarı) bağlı ciltte renk değişimi hastaların yaklaşık %30'unda yaygın olarak görülen tedaviye bağlı advers bir olaydır. Hastalar aynı zamanda SUTENT ile tedavi boyunca saç veya ciltte depigmentasyon olabileceği konusunda uyarılmalıdır. Ciltte kuruluk, kalınlık veya çatlama, ayak tabanları veya avuç içlerinde nadiren kızarıklık veya kabarcıklar diğer olası dermatolojik etkiler arasında sayılabilir.

Hastaların yaklaşık %14'ünde ağız ağrısı/iritasyonu bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %28'inde disgozi (tad bozukluğu) bildirilmiştir.

Yukarıda adı geçen olaylar kümülatif (birikimli) değildir; tipik olarak reversibl olup genellikle tedaviye son vermeyi gerektirmemiştir.

Gastrointestinal olaylar

Mide bulantısı, diyare, stomatit, dispepsi ve kusma tedaviye bağlı olarak en çok rapor edilen gastrointestinal olaylardır.

Tedavi gerektiren gastrointestinal advers olaylar için destekleyici bakım, antiemetik veya antidiyareik ilaç tedavisi ile sağlanabilir.

SUTENT ile tedavi edilen, intra-abdominal maligniteleri olan hastalarda nadiren gastrointestinal perforasyonu kapsayabilen, ciddi ölümcül gastrointestinal komplikasyonlar oluşmuştur.

Hemoraji

Pazarlama sonrası deneyimlerle, gastrointestinal sistem, solunum, tümör, üriner sistem ve beyin hemorajisi gibi bazıları ölümcül olabilecek hemorajik olaylar bildirilmiştir. GIST'li hastaların yaklaşık %2'sinde tedaviye bağlı tümör hemorajisi meydana gelmiştir.

Bu bulgular aniden oluşabilir ve akciğer tümörleri vakalarında, ciddi ve hayatı tehdit edici hemoptizi veya akciğer kanaması olarak görülebilir. Metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanserli (NSCLC) hastaların bir klinik çalışmasında SUTENT alan 2 hastada ölümcül akciğer kanaması oluşmuştur. Her iki hasta, skuamöz hücre histolojisine sahipti. SUTENT, NSCLC'li hastalarda kullanım için onaylı değildir.

Bir faz 3 GIST çalışmasında, plasebo alan hastaların %17'sine karşılık, SUTENT alan hastaların %18'inde kanama bulguları oluşmuştur. Daha önceden tedavi almamış

mRCC hastalarında, interferon- α (IFN- α) alan hastaların %11'ine karşılık, SUTENT alan hastaların %39'u kanama bulguları göstermiştir. IFN- α 'daki hastaların 1'ine (%0.3) karşı, SUTENT kullananlardan 11 (%3.1) hasta grade 3 tedaviye bağlı kanama bulgusu göstermiştir. Sitokin-refrakter mRCC için SUTENT alan hastaların %26'sında kanama gözlenmiştir. Faz 3 pankreatik NET çalışmasında plasebo kullanan hastaların %4'üne kıyasla sunitinib kullanan hastaların %19'unda burun kanaması dışında kanama olayları gözlenmiştir. Bu olayın rutin değerlendirmesi, tam kan sayımı ve fizik muayene ile yapılmalıdır.

Hemorojik olaylar yaşamış solid tümörlü hastaların, yaklaşık yarısında en çok görülen tedaviye bağlı hemorojik advers olay burun kanamasıdır. Burun kanaması olaylarından bazıları ciddi idi, fakat çok seyrek olarak ölüme yol açtı.

Hipertansiyon

Solid tümörlü hastaların yaklaşık %16'sında tedaviye bağlı hipertansiyon bildirilmiştir. Bu hasta popülasyonunun yaklaşık %2.7'sinde SUTENT dozu azaltılmış veya geçici olarak ertelenmiştir. Bu hastaların hiçbirinde SUTENT ile tedaviye son verilmemiştir. Bu hasta popülasyonunun yaklaşık %4.7'sinde ciddi hipertansiyon (> 200 mmHg sistolik veya 110 mmHg diyastolik) meydana gelmiştir. Tedavi ile ilişkili hipertansiyon, daha önceden tedavi görmemiş mRCC için IFN- α alan hastaların %6'sına karşılık, SUTENT alan hastaların yaklaşık %30'unda rapor edilmiştir. Ciddi hipertansiyon, önceden tedavi edilmemiş SUTENT hastalarının %12'sinde ve IFN- α alan hastaların %6'sında oluşmuştur. Pankreatik NET olan hastalarda şiddetli hipertansiyon, sunitinib alanların %10'unda ve plasebo alanların %3'ünde meydana gelmiştir.

Hastalar hipertansiyon için izlenmeli ve uygun oldukça kontrol edilmelidir. İlaç müdahalesiyle kontrol edilemeyen ağır hipertansiyonlu hastalarda geçici olarak ilaç tedavisinin durdurulması önerilir. Hipertansiyon uygun olarak kontrol altına alındığında tedaviye yeniden başlanabilir.

Tiroid disfonksiyonu

Tiroid fonksiyonlarının başlangıçta laboratuvar ölçümleri önerilir ve hipotiroidizmlili veya hipertiroidizmlili hastalar, sunitinib tedavisi başlatılmadan önce standart tıbbi uygulama ile tedavi edilmelidirler. Sunitinib tedavisindeki bütün hastalar, tiroid disfonksiyonun belirtileri ve semptomları için yakından gözlenmelidirler. Tiroid disfonksiyonuna dair belirtileri ve/veya semptomları olan hastalarda tiroid fonksiyonunun laboratuvar takibi yapılmalı ve standart tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Sunitinib ile tedavi edilen hastalarda erken veya geç olarak hipotiroidizm gözlenmiştir.

Acil tedavi gerektiren hipotiroidizm, plasebodaki %1'e karşılık, sunitinib kullanan GIST hastalarının %4'ünde kaydedilmiştir. Hipotiroidizm, daha önceden tedavi almamış mRCC çalışmasında sunitinib kullanan hastaların %2'sinde ve IFN- α kolunda bir hastada (<%1) ve iki sitokin-refrakter mRCC çalışmasında hastaların %4'ünde yan etki olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, sitokin-refrakter mRCC hastaların %2'sinde TSH yükselmeleri rapor edilmiştir. Sonuç olarak, mRCC popülasyonunun %7'sinde, tedaviyle ortaya çıkan hipotiroidizmin klinik ve laboratuvar kanıtı vardır.

Faz 3 pankreatik NET çalışmasında sunitinib alan 5 hastada (%6) ve plasebo alan bir hastada (%1) tedavi ile ilişkili hipotiroidizm bildirilmiştir.

Hipotiroidizmin takip ettiği seyrek hipertiroidizm olguları, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde rapor edilmiştir.

Hematoloji

Grade 3 ve 4 şiddetindeki vakalarda azalmış mutlak nötrofil sayısı, faz 3 GIST çalışmasındaki hastaların sırasıyla %10 ve %1.7'sinde, faz 3 mRCC çalışmasındaki hastaların %16 ve %1.6'sında ve faz 3 pankreatik NET çalışmasındaki hastaların %13 ve %2.4'ünde bildirilmiştir. Grade 3 ve 4 şiddetindeki vakalarda azalmış trombosit sayısı, faz 3 GIST çalışmasındaki hastaların sırasıyla %3.7 ve %0.4'ünde, faz 3 mRCC çalışmasındaki hastaların %8.2 ve %1.1'inde ve faz 3 pankreatik NET çalışmasındaki hastaların %3.7 ve %1.2'sinde bildirilmiştir. Yukarıda adı geçen olaylar kümülatif (birikimli) değil; tipik olarak reversibl olup genellikle tedaviye son vermeyi gerektirmemiştir. Buna ek olarak, pazarlama sonrası deneyimlerde trombositopeni ve nötropenik enfeksiyonların eşlik ettiği hemorajili durumlarda seyrek olarak ölüm vakaları rapor edilmiştir.

Sunitinib ile tedavi esnasında erken ve geç dönemde anemi gözlenmiştir, Grade 3 ve 4 şiddetindeki vakalar raporlanmıştır.

SUTENT ile tedavi gören hastalarda, her tedavi kürünün başlangıcında tam kan sayımı yapılmalıdır.

Kardiyovasküler

Pazarlama sonrası deneyimlerde bazıları ölümlle sonuçlanan, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati ve miyokardiyal bozuklukların da dahil olduğu kardiyovasküler olaylar rapor edilmiştir. SUTENT ile tedavi gören GIST'li hastaların yaklaşık %2'sinde, sitokin refrakter mRCC hastaların %4'ünde ve plasebo ile tedavi gören hastaların %2'sinde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) normalin en düşük sınırının altında veya %20'den daha fazla azalmalar olmuştur. SVEF'deki bu düşüşler düzenli bir progresyon göstermeyip, sıklıkla tedavinin devamında iyileşmeyle sonuçlanmıştır.

Daha önceden tedavi almamış mRCC çalışmasında, SUTENT ve IFN- α 'daki hastaların sırasıyla, %27'si ve %15'i, normalin alt sınırının altında bir SVEF değeri göstermiştir. Sunitinib alan iki hastada (<%1) konjestif kalp yetersizliği (KKY) teşhis edilmiştir.

GIST hastalarının %0.7'sinde ve plasebo ile tedavi gören hastaların %1'inde 'kalp yetmezliği', 'konjestif kalp yetersizliği' veya 'sol ventrikül yetmezliği' gibi tedaviye bağlı advers olaylar bildirilmiştir. Faz 3 pankreatik NET çalışmasında, sunitinib alan bir (%1) hastada tedavi ile ilişkili fatal kalp yetmezliği meydana gelmiştir.

Reseptör tirozin kinaz (RTK) inhibisyonu ve kalp fonksiyonu arasındaki olası ilişki, eğer varsa belirsizliğini korumaktadır.

SUTENT uygulamasından önce 12 ay içinde miyokard infarktüsü (ciddi/stabil olmayan anjinayı kapsayan), koroner/periferik arter by-pass graftı, semptomatik KKY, serebrovasküler olay veya geçici iskemik atak veya akciğer embolisi gibi kardiyak

bulguları olan hastalar, SUTENT klinik çalışmalarına dahil edilmemiştir. Bunun gibi eşzamanlı rahatsızlıkları olan hastaların ilaç ilişkili sol ventrikül işlev bozukluğu gelişimi için daha yüksek bir riskte olup olmadıkları bilinmemektedir. Doktorların bu hasta grubunda SUTENT kullanırken risk/yarar oranını göz önünde bulundurmaları tavsiye edilir. Kardiyak risk faktörü olan hastalar SUTENT alırken, KKY'nin klinik belirtileri ve semptomları için dikkatli olarak gözlenmelidirler. Hasta sunitinib alırken, SVEF için başlangıç ve periyodik değerlendirmeleri de düşünülmelidir. Kardiyak risk faktörleri olmayan hastalarda, ejeksiyon fraksiyonunun başlangıç değeri ölçülmelidir.

KKY'nin klinik belirtilerinin varlığında, sunitinibin kesilmesi önerilir. Sunitinib dozu, klinik KKY bulgusu olmayan ancak, SVEF<%50 ve başlangıca göre >%20 altında olan hastalarda kesilmeli ve /veya azaltılmalıdır.

QT aralığı uzaması

Klinik olmayan çalışmalardan (*in vitro* ve *in vivo*) elde edilen veriler, önerilen insan dozunun üzerindeki dozlarda sunitinibin kalp aksiyon potansiyelinin repolarizasyon sürecini inhibe ettiğini yani QT uzamasına neden olduğunu ortaya koymaktadır. Solid tümörlü 450 hastanın %1.1'inde 60 ms'n'den fazla sürede başlangıca kıyasla değişimler ve %0.5'inde ise QTc aralığında 500 ms'yi aşan artışlar meydana gelmiştir; bu parametrelerin her ikisi de potansiyel anlamlı değişiklikler olarak kabul edilmiştir.

QT aralığı uzaması *Torsade de pointes* de dahil olmak üzere ventriküler aritmilerde artmış bir riske yol açabilir. *Torsade de pointes* sunitinib alan hastaların %0,1'inden azında gözlenmiştir. Sunitinib; bilinen QT aralığı uzama öyküsü, antiaritmik alan veya daha önceden bilinen önemli kardiyak hastalığı, bradikardi veya elektrolit bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi, sunitinibin plazma konsantrasyonunu yükseltebileceği için, dikkatli kullanılmalıdır ve sunitinibin dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölümler 4.5 ve 5.2)

Venöz tromboembolik olaylar

GIST ve mRCC dahil olmak üzere yapılan klinik çalışmalarda sunitinib alan solid tümörlü hastaların yaklaşık % 1.0'inde tedaviye bağlı venöz tromboembolik olaylar raporlanmıştır.

Bir faz 3 GIST çalışmasında plasebo alan hiç bir hastada venöz tromboembolik olay tespit edilmemesine karşın SUTENT alan yedi hastada (%3) venöz tromboembolik olay tespit edilmiştir: bu yedi hastanın beşi, grade 3 derin ven trombozu (DVT) ve ikisinde grade 1 ya da 2 derin ven trombozu (DVT) gelişmiştir. Bu yedi GIST hastasının dördünde, ilk DVT incelemesini takiben tedavi kesilmiştir.

Tedavi görmemiş mRCC hastalarında yapılan faz 3 çalışmada sunitinib alan on üç hastada (%3) ve iki sitokine refrakter mRCC çalışmasındaki dört hastada (%2) tedaviye bağlı venöz trombolik olay raporlanmıştır. Dokuz pulmoner emboli hastasının birinde grade 2, sekiz tanesinde grade 4'tü. Birinde grade 1, ikisinde grade 2, dördünde grade 3 ve birinde grade 4 olmak üzere toplam sekiz hastada DVT bulunmaktaydı..

IFN- α alan tedavi görmemiş mRCC hastalarının altısında (%2), venöz tromboembolik

olaylar gözlenmiştir; bir hastada (<%1) grade 3 DVT ve beş hastada (%1) tümü grade 4 olan pulmoner emboli görülmüştür.

Sunitinib alan hastaların hiçbirinde tedaviye bağlı venöz tromboembolik olay bildirilmemiş ve faz 3 pNET çalışmasında plasebo alan bir hastada Grade 2 DVT raporlanmıştır.

GIST ve mRCC çalışmalarının hiç birinde ölümcül bir vaka bildirilmemiştir. Pazarlama sonrası ortamlarda hiçbir ölümcül vaka bildirilmemiştir (bkz. bölüm 4.8)

Arteriyel tromboembolik olaylar

Sunitinib ile tedavi edilen hastalarda bazıları ölümcül olan arteriyel tromboembolik (ATE) olaylar raporlanmıştır. En sık gözlenen olaylar serebrovasküler olaylar, geçici iskemik atak ve serebral infarktüs içermektedir. Altta yatan malign hastalık ve yaşı 65 veya üzerinde olmasına ek olarak, hipertansiyon, diyabet ve daha önceki tromboembolik hastalık ATE ile ilişkili risk faktörleri arasında yer alır.

Solunum olayları

SUTENT uygulamasından önce 12 ay içinde pulmoner emboli yaşayan hastalar sunitinib klinik çalışmalarına dahil edilmemiştir.

Faz 3 çalışmalarında sunitinib alan hastalardan, GIST hastalarının yaklaşık %5'inde, mRCC hastalarının yaklaşık %14'ünde ve pNET hastalarının %7.2'sinde tedavi ile ilişkili pulmoner olaylar (dispne, plevral efüzyon, pulmoner emboli veya pulmoner ödem gibi) bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda sunitinib alan GIST ve mRCC hastaları dahil solid tümörlü hastaların yaklaşık %8'inde tedavi ile ilişkili pulmoner olaylar deneyimlenmiştir.

Faz 3 çalışmalarında sunitinib alan GIST hastalarının yaklaşık %1.3'ünde ve mRCC hastalarının yaklaşık %0.8'inde pulmoner emboli vakaları gözlenmiştir. Faz 3 çalışmalarında sunitinib alan pNET hastalarında tedavi ilişkili pulmoner emboli görülmemiştir. Post-marketing çalışmalarda ölümlü sonuçlanan seyrek vakalar gözlenmiştir. (bkz. bölüm 4.8)

Pankreatit

SUTENT kullanan çeşitli solid tümörlü hastalarda serum lipazı ve amilazında artışlar görülmüştür. Çeşitli solid tümörlü hastalarda lipaz seviyelerindeki artışlar geçici olmuş ve genellikle pankreatite ait semptomlar veya belirtilere eşlik etmemişlerdir. GIST veya mRCC tedavisi için sunitinib alan hastalarda nadiren (%1'inden az) pankreatit görülmüştür.

Faz 3 pankreatik NET çalışmasında tedavi ile ilişkili pankreatit bildirilmemiştir. Bazıları ölümcül olabilen ağır pankreatit olguları bildirilmiştir. Eğer pankreatit bulguları varsa sunitinib kesilmeli ve uygun destekleyici tedavi yapılmalıdır.

Hepatotoksisite

Sunitinib tedavisi gören hastalarda hepatotoksisite gözlemlenmiştir. Sunitinib tedavisi

gören solid tümörlü hastaların %1'inden azında, bazıları ölümle sonuçlanan, karaciğer yetmezliği vakaları görülmüştür. Tedaviye başlanmadan, her tedavi siklusunda ve klinik olarak endike olduğu durumlarda karaciğer fonksiyon testleri (alanin transaminaz [ALT], aspartat transaminaz [AST], bilirubin seviyeleri) takip edilmelidir. Karaciğerle ilgili Grade 3 veya 4 advers olay durumunda sunitinib tedavisi durdurulmalı ve durum düzelmediyse tedaviye devam edilmemeli ve uygun destekleyici tedavi yapılmalıdır.

Böbrek fonksiyonu

Böbrek bozuklukları, böbrek yetmezliği ve/veya akut böbrek yetmezliği olan hastalarda, bazıları ölümcül olan vakalar bildirilmiştir.

Sunitinib alan hastalardaki böbrek bozukluğu/yetmezliği ile ilişkili risk faktörleri arasında, altta yatan renal hücreli karsinoma ek olarak, ilerlemiş yaş, diyabet, altta yatan böbrek işlev bozukluğu, kalp yetmezliği, hipertansiyon, sepsis, dehidrasyon/hipovolemi ve rabdomiyaliz yer alır.

Orta ve ileri derecede proteinüri olan hastalarda devam eden sunitinib tedavisinin güvenliliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

Proteinüri ve nadiren nefrotik sendromu vakaları raporlanmıştır. Başlangıçta idrar tahlili yapılması önerilir ve hastalarda proteinürinin gelişimi ya da kötüleşmesi takip edilmelidir. Nefrotik sendromlu hastalarda sunitinib kesilmelidir.

Fistül

Eğer fistül oluşumu gözlenirse, sunitinib tedavisi hemen kesilmelidir. Fistüle sahip hastalarda sunitinib kullanımına devam edilmesi ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur.

Çenede osteonekroz

SUTENT ile tedavi edilen kanser hastalarında çene osteonekrozu (ONJ - osteonecrosis of the jaw) vakaları bildirilmiştir; vakaların çoğu daha önceden veya eş zamanlı olarak i.v. bifosfonat tedavisi almışlardır ve bu durum çene osteonekrozu için belirlenmiş bir risk faktörüdür. SUTENT ve i.v. bifosfonatlar aynı anda veya ardı ardına kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

İnvaziv dental prosedürler de tanımlanmış risk faktörüdür. Sutent ile tedaviye başlamadan önce dental muayene ve preventif dental işlemler üzerinde düşünülmelidir. Önceden veya hali hazırda i.v. bifosfonat alan hastalarda mümkünse invaziv dental prosedürlerden kaçınılmalıdır.

Hipersensitivite/Anjiyoödem

Eğer hipersensitivite nedeniyle anjiyoödem oluşursa, sunitinib tedavisi kesilmeli ve standart tıbbi bir bakım yapılmalıdır.

Sinir sistemi hastalıkları

Tat alma bozukluğu

Klinik çalışmalarda sunitinib alan hastaların yaklaşık %28'inde tat alma bozukluğu

raporlanmıştır.

Nöbetler

Sunitinib klinik çalışmalarında, beyin metastazlarının radyolojik bulgusu olan ya da olmayan hastalarda nöbetler gözlenmiştir. Ayrıca geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromunun (RPLS) radyolojik bulgusu olan hastalarda nöbetler seyrek olarak (<%1) gözlenmiştir. Nöbetleri ve hipertansiyon, baş ağrısı, uyarılabilirlikte azalma, mental fonksiyonlarda değişiklik ve kortikal körlüğü kapsayan görme kaybı gibi RPLS ile tutarlı bulgu veya semptomları olan hastalar, hipertansiyonun kontrol altına alınması dahil tıbbi müdahale ile kontrol edilmelidirler. Sunitinibin geçici olarak durdurulması önerilir; düzelmeyi takiben, tedavi eden doktorun kararı ile tedavi devam ettirilebilir.

Cerrahi prosedürler

Sutant tedavisi süresince yara iyileşmesinde gecikme vakaları rapor edilmiştir. Majör cerrahi prosedür geçirecek olan hastalarda sunitinib tedavisine geçici olarak ara verilmesi önerilir. Major cerrahi müdahaleden ne kadar sonra sunitinib tedavisine yeniden başlanacağı konusunda sınırlı klinik deneyim mevcuttur. Bu nedenle, major bir cerrahi müdahaleyi takiben sunitinib tedavisine yeniden devam etme, operasyon sonrası iyileşmeye bağlı klinik değerlendirmeyle karşılaştırılır.

Tümör Lizis Sendromu (TLS)

Bazıları ölümcül olan TLS vakaları klinik çalışmalarda nadir olarak gözlenmiştir ve sunitinib kullanan hastalarda pazarlama sonrası deneyimlerde raporlanmıştır. Genelde TLS riski altında olan hastalar, tedavi öncesi yüksek tümör yükü olan hastalardır. Bu hastalar yakından takip edilmeli ve klinik olarak belirtildiği şekilde tedavi edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sunitinib plazma konsantrasyonunu artırabilen ilaçlar:

Sunitinib malatin sağlıklı gönüllülerde tek doz uygulanması sonrasında CYP3A4 inhibitörü, ketokonazol ile eş zamanlı uygulanması sunitinibin C_{maks} ve $EAA_{0-\infty}$ değerlerini sırasıyla %49 ve %51 artırır.

SUTENT'in CYP3A4 enziminin diğer inhibitörleri (örn., itrakonazol, ritonavir, greyfurt suyu, eritromisin, klaritromisin) ile birlikte uygulanması sunitinib konsantrasyonlarını artırabilir. Bu nedenle, inhibitörlerle birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır veya CYP3A4 inhibe edici potansiyeli olmayan veya en az potansiyeli olan alternatif bir eş zamanlı medikasyon seçimi düşünülmelidir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, tolere edilebilirlik dikkatli şekilde izlenerek, SUTENT dozunun GIST ve mRCC için günde minimum 37.5 mg'a ve pankreatik NET için 25 mg'a indirilmesi gerekebilir (Bölüm 4.2'ye bakınız).

Sunitinib plazma konsantrasyonunu azaltabilen ilaçlar:

SUTENT'in sağlıklı gönüllülerde tek doz uygulanması sonrasında CYP3A4 indükleyicisi, rifampisin ile eş zamanlı uygulanması sunitinib+primer aktif metabolit kompleksinin C_{maks} ve $EAA_{0-\infty}$ değerlerini sırasıyla %23 ve %46 azaltmıştır. SUTENT'in CYP3A4 enziminin diğer indükleyicileri (örn., deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital veya sarı kantaron olarak da bilinen *Hypericum*

perforatum / *St. John's Wort*) ile birlikte uygulanması sunitinib konsantrasyonlarını azaltabilir.

Bu nedenle, indükleyicilerle birlikte uygulamasından kaçınılmalıdır veya CYP3A4 indükleyici potansiyeli olmayan veya en az potansiyeli olan alternatif bir eş zamanlı medikasyon seçimi düşünülmelidir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, tolere edilebilirlik dikkatli şekilde izlenerek, SUTENT dozunun 12.5 mg'lık artışlarla arttırılması gerekebilir (GIST ve mRCC için günde 87.5 mg'a ya da pankreatik NET için günde 62.5 mg'a kadar) (Bölüm 4.2'ye bakınız).

Test edilen diğer tüm CYP izoformları için hesaplanan *in vitro* Ki değerleri (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, ve CYP4A9/11) sunitinib veya onun primer aktif metabolitinin, bu enzimler tarafından metabolize edilebilen ilaçlarla klinik anlamda herhangi bir ilaç-ilaç etkileşiminin olmadığını göstermiştir.

Antikoagülanlar

Sunitinib ile tedavi edilen hastalarda nadiren hemoraji gözlenmiştir (bakınız bölüm 4.4 ve 4.8). Aynı zamanda anti-koagülanlarla (yani varfarin; asenokumarol) tedavi edilen hastalar tam kan sayımı (trombositler), koagülasyon faktörleri (PT/INR) ve fiziksel muayene ile periyodik olarak izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Bu popülasyonlarla ilgili herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İlaç gebelik esnasında kullanılacak olursa veya ilacın kullanımı sırasında hasta gebe kalacak olursa fetüse olabilecek potansiyel tehlike konusunda hasta uyarılmalıdır. Çocuk doğurma çağındaki kadınlar SUTENT tedavisi sırasında gebe kalmama konusunda uyarılmalıdır. Tedavi süresince uygun doğum kontrol yöntemi uygulanmalı ve gebe kalmaktan kaçınılmalıdır.

Gebelik dönemi

Sunitinib malatın gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. SUTENT, potansiyel yararı fetüse olan potansiyel riskinden fazla olmadığı sürece, gebelik döneminde veya yeterli doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlar üzerinde yapılan bir çalışma yoktur. Anjiyogenezin embriyonik ve fetal gelişimin kritik bir bileşeni olması sebebiyle SUTENT uygulamasını takip eden anjiyogenez inhibisyonu gebelik üzerinde advers etkiler meydana getirebilir. SUTENT'in gebe sıçan ve tavşanlarda organogenez esnasında uygulandığında embriyo-fetal gelişim üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Sıçanlarda 5 mg/kg/gün dozu

uygulandığında embriyo ölümü ve gelişim anomalileri gözlenmiştir (5 mg/kg'lık doz, insanlar için önerilen dozun uygulandığı hastalardaki sistemik maruziyetin yaklaşık 5.5 katı olan bir ortalama EAA meydana getirmiştir-bkz. 5.3).

Laktasyon dönemi

Sunitinib ve/veya metabolitleri sıçan sütüne geçmektedir. Sunitinib veya onun primer aktif metabolitinin, insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İlaçların genelde insan sütüne geçmesi ve emzirilen bebekler üzerinde ciddi advers etki potansiyeli nedeniyle SUTENT tedavisi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar fetal malformasyonlar dahil üreme toksisiteleri göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Pre-klinik bulgulara dayalı olarak, erkek ve dişi fertilitesi SUTENT tedavisinden etkilenebilir. (Bölüm 5.3'e bakınız.)

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanımına etkisi üzerine bir çalışma yapılmamıştır. Hastalar SUTENT ile tedavi sırasında baş dönmesi olabileceği konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Solid tümörlü hastaların SUTENT tedavisi ile ilişkili tedaviye bağlı en önemli ciddi istenmeyen olaylar arasında pulmoner emboli (%1), trombositopeni (%1), tümör hemorajisi (%0.9), febril nütropeni (%0.4) ve hipertansiyon (%0.4) sayılabilir. Yorgunluk; diyare, bulantı, stomatit, dispepsi ve kusma gibi gastrointestinal bozukluklar; ciltte renk değişikliği; disguzi ve anoreksi, en yaygın (hastaların en az %20'sinde) görülen her gradeden tedaviye bağlı istenmeyen olaylardır. Yorgunluk, hipertansiyon ve nütropeni en yaygın grade 3 tedaviye bağlı maksimum şiddetli advers olaylardır ve lipaz artışı solid tümörlü hastalarda grade 4 tedaviye bağlı en sık meydana gelen istenmeyen olaydır.

Faz 3 çalışmada, GIST ve mRCC hastalarının >%2'sinde ve pankreatik NET hastalarının >%5'inde bildirilen advers reaksiyonlar, sistem ve sıklık derecesine göre aşağıda listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmaktadır.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok Yaygın: Anemi, trombositopeni, nütropeni, lökopeni

Yaygın: Lenfopeni

Endokrin bozuklukları

Çok yaygın: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok Yaygın: İştahsızlık

Yaygın: Dehidratasyon

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uykusuzluk, depresyon

Sinir sistemi bozuklukları

Çok Yaygın: Disguzi, baş ağrısı, tat bozuklukları

Yaygın: Parestezi, sersemlik, periferik nöropati, hipoestezi, hiperestezi

Göz bozuklukları

Yaygın: Lakrimasyon artışı, göz kapağında ödem

Vasküler bozukluklar

Çok Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın: Flushing, kızarma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Çok Yaygın: Burun kanaması

Yaygın: Dispne, faringolaringeal ağrı, öksürük, disfoni (ses çıkarmada güçlük), burunda kuruluk, plevral efüzyon, nazal konjesyon, efor dispnesi

Gastrointestinal bozukluklar

Çok Yaygın: Abdominal ağrı, ağız ağrısı, gaz, ağız kuruluğu, diyare, mide bulantısı, stomatit, dispepsi, kusma, kabızlık, glossodini

Yaygın: Gastro-özofajial reflü rahatsızlığı, disfaji, oral ülserler, oral rahatsızlık, çelilt, diş eti kanaması, proktalji, rektal hemoraji, midede rahatsızlık, geğirme

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Çok Yaygın: Cilt kuruluğu, ciltte renk değişikliği, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, döküntü, saç renginde değişim, saç dökülmesi, eritem

Yaygın: Kızarıklık, kaşınma, deride lezyon, deri reaksiyonu, dermatit, pirürit, periorbital ödem, tırnak bozuklukları, ciltte soyulma, blister, akne, hiperkeratoz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

Çok Yaygın: Ekstremitelerde ağrı,

Yaygın: Miyalji, artralji, kas spazmı, sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü, kas iskelet ağrısı

Böbrek ve idrar bozuklukları

Yaygın: Kromatüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok Yaygın: Asteni, yorgunluk, mukozal inflamasyon, ödem

Yaygın: Grip benzeri belirtiler, ürperme, ateş, ağrı, göğüs ağrısı

Araştırmalar

Çok yaygın: Ejeksiyon fraksiyonunda azalma, kilo kaybı

Yaygın: Lipaz artışı, kan kreatini fosfokinaz artışı, herhangi bir advers olay, trombosit sayısında azalma, lökosit sayısında azalma, hemogloblin azalması, amilaz artışı, aspartat amino transferazda artış, kan kreatin artışı, kan basıncı artışı, alanin amino transferaz artışı

Sutent ile Faz 3 pankreatik NET çalışmasında bildirilen yan etkiler:

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok Yaygın: Trombositopeni, nütropeni

Yaygın: Lökopeni

Endokrin bozuklukları

Yaygın: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok Yaygın: Anoreksi

Yaygın: İştahta azalma

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uykusuzluk

Sinir sistemi bozuklukları

Çok Yaygın: Disguzi, baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi

Göz bozuklukları

Yaygın: Göz kapağında ödem

Vasküler bozukluklar

Çok Yaygın: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Çok yaygın: Burun kanaması

Yaygın: Dispne

Gastrointestinal bozukluklar

Çok Yaygın: Diyare, mide bulantısı, kusma, stomatit, karın ağrısı, dispepsi

Yaygın: Kabızlık, abdominal ağrı, ağız kuruluğu, flatulans, diş eti kanaması, aftöz stomatit

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Çok Yaygın: Palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, döküntü, deride kuruluk, saç renginde değişim

Yaygın: Tırnak hastalıkları, eritem, deride sarılık, saç dökülmesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın: Ekstremitelerde ağrı, artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Yorgunluk, asteni, mukozal enflamasyon

Araştırmalar

Çok yaygın: Kilo kaybı, herhangi bir advers olay

Pazarlama sonrası deneyim:

Sunitinibin onay sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki istenmeyen reaksiyonlar belirlenmiştir. Bunlar; devam eden çalışmalar, genişletilmiş erişim programları, klinik farmakoloji çalışmaları ve onaylanmamış endikasyonlarda yapılan araştırıcı çalışmalardan gelen ciddi yan etkileri içeren raporlardan gelmektedir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Bazı vakalarda ölümcül ciddi enfeksiyonlar (nötropenili veya değil) rapor edilmiştir. Sunitinib tedavisi sırasında en sık gözlenen enfeksiyonlar solunum yolları, idrar yolları, deri enfeksiyonları ve sepsis gibi kanser hastalarında tipik olarak görülen enfeksiyonlardır. Bazen fatal olabilen perineum dahil nekrotizan fasiit seyrek olarak gözlenmiştir.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları:

Seyrek olarak trombotik mikroanjyopati vakaları rapor edilmiştir. Sunitinib tedavisinin geçici olarak durdurulması önerilir; düzelmeyi takiben, tedavi eden doktorun kararı ile tedavi devam ettirilebilir.

Bağışıklık sistemi bozuklukları:

Anjiyoödem de içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları raporlanmıştır.

Endokrin bozuklukları:

Bazılarını hipotiroidizmin takip ettiği seyrek hipertiroidizm vakaları, klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimde rapor edilmiştir (Bölüm 4.4'e bakınız).

Sinir sistemi bozuklukları:

Tad alma kaybı dahil tad almada değişiklik rapor edilmiştir.

Kardiyak bozukluklar:

Bazıları ölümlü sonuçlanan kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, miyokard vakaları rapor edilmiştir.

Yaygın olmayan: Kalp yetersizliği, konjestif kalp yetersizliği, sol ventriküler yetmezlik, perikard efüzyonu

Seyrek: QT aralığı artışı, torsade de pointes

Damar bozuklukları:

Sunitinible tedavi edilen hastalarda bazen ölümcül (fatal) olabilen arteriyel tromboemboli vakaları rapor edilmiştir. En sık görülen olaylar: serebrovasküler

bozukluk, geçici iskemik atak ve serebral infarktüstür. Altta yatan malignan bozukluk ve 65 yaşın üstünde olmaya ilaveten arteriyel tromboemboli ile ilişkili risk faktörleri; hipertansiyon, diyabet ve daha önce tromboembolik bozukluk geçirmiş olmaktadır.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Bazıları ölümcül olabilen pulmoner emboli vakaları bildirilmiştir.
Yaygın olmayan: Hemoptizi, plevral efüzyon, solunum yetmezliği

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın olmayan: Pankreatit
Seyrek: Gastrointestinal perforasyon

Hepato-bilier bozuklukları:

Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği, hepatit

Kas-iskelet sistemi ve bağ doku bozuklukları:

Bazıları akut böbrek yetersizliği ile birlikte olan seyrek miyopati ve/veya rabdomyolizis olguları rapor edilmiştir. Bu hastaların çoğunda, önceden var olan risk faktörleri vardı ve/veya bu istenmeyen reaksiyonlarla ilişkili oldukları bilinen eş zamanlı tedaviler almaktaydılar. Kas toksisitesinin belirtileri veya semptomları görülen hastaların bakımları standart tıbbi uygulamalar doğrultusunda yapılmalıdır.

SUTENT ile tedavi edilen kanser hastalarında çene osteonekrozu (ONJ) vakaları bildirilmiştir; vakaların çoğu daha önceden veya eş zamanlı olarak i.v. bisfosfonat tedavisi almışlardır ve/veya invaziv dental işlemler gerektiren dental hastalık hikayesine sahiptir ve bu durumlar çene osteonekrozu için belirlenmiş bir risk faktörüdür (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Fistül oluşumu: Bazı olgularda ölümle sonuçlanan, tümör nekrozu ve/veya regresyonu ile bazen ilişkili fistül oluşumu rapor edilmiştir.

Yaygın olmayan: Yara iyileşmesinde gecikme

Böbrek ve üriner bozukluklar:

Bazıları ölümle sonuçlanan böbrek bozukluğu ve/veya böbrek yetmezliği vakaları rapor edilmiştir.

Proteinüri ve seyrek olarak nefrotik sendrom vakaları rapor edilmiştir. Başlangıç idrar analizi önerilir ve hastalarda proteinürinin gelişmesi veya kötüleşmesi gözlenmelidir. Orta ila ciddi proteinürili hastalarda sunitinib tedavisinin devam ettirilmesinin güvenilirliği, sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Nefrotik sendromlu hastalarda sunitinib tedavisine son verilmelidir.

Araştırmalar:

Yaygın: Tiroid stimulan hormon (TSH) artışı

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

SUTENT kullanımına bağlı akut doz aşımı görülmemiştir. SUTENT kullanımında doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur ve doz aşımı tedavisi için genel destekleyici tedavi

gerekmektedir. Endike ise, emilmemiş ilacın eliminasyonu emesis ve gastrik lavaj ile yapılabilir. Birkaç doz aşımı vakası bildirilmiştir; bu vakalarda advers olay görülmemiş veya görülen advers olaylar SUTENT'in bilinen güvenlilik profiliyle uyumlu olmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01XE04

Sunitinib malat; tümör gelişiminde, neoanjiyogeneze ve kanserin metastatik progresyonunda etkili olan bir çok reseptör tirozin kinazları eş zamanlı olarak inhibe eder. Sunitinib çeşitli kinazlara (>80 kinazlar) karşı inhibitör aktivitesi açısından değerlendirilmiştir ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörleri (PDGFR α ve PDGFR β), vasküler endotelial büyüme faktör reseptörleri (VEGFR1, VEGFR2 ve VEGFR3), kök hücre faktör reseptörü (KIT), Fms-tipi tirozin kinaz-3 (FLT3), koloni uyarıcı faktör reseptörü (CSF-1R) ve glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör reseptörünün (RET) inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Başlıca metabolitinin, desetil sunitinib, biyokimyasal ve hücresel testlerde sunitinibe benzer etkide olduğu gösterilmiştir.

Sunitinib malat *in vivo* olarak tümörlerdeki hedef RTK'ların (PDGFR β , VEGFR2, KIT) aktivitelerini ve tümör gelişimini inhibe edebilme özelliği göstermiştir. Sunitinib malat ayrıca tümör regresyonuna neden olmuştur, ve/veya çeşitli rodent kanser modellerinde tümör gelişimini inhibe edebilme özelliği ortaya koymuştur. Çok hedefli profiliyle uyumlu olarak sunitinib malat, düzensiz RTK hedefleri (PDGFR, RET veya KIT) gösteren tümör hücrelerinin gelişimini doğrudan inhibe edebilme özelliği ve PDGFR β ve VEGFR2-bağlantılı tümör anjiyogenezi inhibe edebilme özelliği göstermiştir.

Klinik Çalışmalar

SUTENT'in klinik güvenlilik ve etkililiği imatinibe toleransı olmayan veya imatinib rezistan olan (imatinib tedavisi süresince veya sonrasında hastalık progresyonu görülen) malign gastrointestinal stromal tümörlü (GIST) hastaların tedavisinde ve metastatik renal hücre karsinomlu (mRCC) hastaların tedavisinde ve anrezektabl pankreatik NET olan hastaların tedavisinde araştırılmıştır.

Etkinlik; GIST'de tümör progresyonuna kadar geçen süreyi ve sağ kalımdaki artışı, tedavi uygulanmamış mRCC için progresyonsuz sağkalımı ve sitokine dirençli mRCC için objektif yanıt oranlarını, pankreatik NET için de progresyonsuz sağkalımı temel almıştır.

Gastrointestinal Stromal Tümörler (GIST)

İmatinibi tolere edemeyen veya imatinib ile tedavi esnasında veya sonrasında hastalık progresyonu görülen GIST'li hastalarda randomize, çift-kör ve plasebo-kontrollü bir faz 3 çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada 312 hasta, hastalık progresyonu veya çalışmadan başka bir sebeple çekilme olmadığı sürece 50 mg SUTENT veya plaseboyu ağızdan günde bir kez ve 4/2 şemasına göre alacak şekilde randomize (2:1) edilmiştir (hastaların 207'si SUTENT, 105'i plasebo almıştır).

Önceden belirlenen ara dönem analizinde, SUTENT için medyan TTP araştırmacı değerlendirmesinde 28.9 hafta (%95 GA=21.3-34.1 hafta) ve bağımsız değerlendirmeye göre 27.3 hafta (%95 GA=16.0-32.1) olup, plasebo kolundaki araştırmacı değerlendirmesine göre 5.1 haftalık (%95 GA=4.4-10.1), bağımsız değerlendirmedeki 6.4 haftalık (%95 GA=4.4-10.0) TTP'den istatistiksel anlamlı daha uzun olmuştur.

Renal Hücreli Karsinoma

Tedavi-edilmemiş mRCC'li hastalarda tek ajan olarak sunitinib ve IFN- α 'yı karşılaştıran bir faz 3 randomize çalışma yapılmıştır. Yedi yüz elli (750) hasta 4/2 tedavi şeması ile günde bir kez 50 mg sunitinib veya haftada üç kez subkütan olarak 9MIU IFN- α almak üzere randomize edilmiştir (1:1).

Primer etkililik sonlanım noktası progresyonsuz sağkalımdır (PFS). Planlı ara analiz, sunitinib için IFN- α 'nınkinden iki kat daha fazla (sırasıyla 47.3 ve 22.0 hafta) PFS ile, primer sonlanım noktası PFS'de sunitinib için IFN- α 'nın üstünde istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj göstermiştir.

IFN- α ile karşılaştırıldığında sunitinib tedavisi daha uzun hayatta kalım süreleriyle ilişkilendirilmiştir. Medyan OS sunitinib kolu için 114.6 hafta (%95 GA: 100.1 – 142.9) ve IFN- α kolu için 94.9 hafta (%95 GA: 77.7 – 117.0) olmuştur [HR= 0.821 (%95 GA: 0.673 – 1.001); log-rank testi ile p=0.0510, Wilcoxon testi ile p=0.013].

Tabakalandırılmış analizde (LDH > veya \leq 1.5 x ULN, ECOG performans durumunu 0 veya \geq 1 ve önceden nefrektomi olması veya olmaması) HR 0.818 olmuştur (%95 GA: 0.669 ila 0.999; log rank testi ile p=0.049). IFN- α kolu için medyan OS'ye, hastalık progresyonu nedeni ile IFN- α tedavisini bırakıp sunitinibe geçen 25 hasta dahildir.

Çalışmadan ayrıldıktan sonra, IFN- α kolunda 213 hasta çalışma sonrası kanser tedavisi görmüştür, bunların %32'si sunitinib tedavisi görmüştür; sunitinib kolunda 182 hasta çalışma sonrası kanser tedavisi görmüştür, bunların %11'i sunitinib tedavisi görmüştür. Geçiş sırasında IFN- α tedavisinden sunitinib tedavisine geçen hastaların sansürlendiği post-hoc analizde, medyan OS 114.6'ya karşılık 86.7 hafta olmuştur (tabakalandırılmamış nispi risk oranı: 0.808; log-rank testi ile p=0.0361; Wilcoxon testi ile p=0.0081). Çalışma sonrası anti-kanser tedavisi gören hastalar hariç tutulduğunda medyan OS sunitinibde 121.9 hafta iken IFN- α 'da 61.3 hafta olmuştur (nispi risk oranı: 0.647; %95 GA: 0.482 ila 0.867; log-rank testi ile p=0.0033; Wilcoxon testi ile p=0.0013

Pankreatik nöroendokrin tümörler (pankreatik NET)

Unrezektabl pankreatik NET olan hastalarda tek başına sunitinib ile ilgili faz 3, çok merkezli, uluslararası, randomize, çift kör plasebo kontrollü bir pivot çalışma yapılmıştır.

Plaseboya kıyasla sunitinib için araştırmacılar tarafından değerlendirilen PFS'de klinik olarak anlamlı bir avantaj gözlenmiştir. Medyan PFS, sunitinib kolunda 11.4 ay ve plasebo kolunda 5.5 ay olmuştur [hazard oranı (nispi risk) : 0.418 (%95 GA 0.263, 0.662), p değeri=0.0001].

Pankreatik NET ile ilgili pivot çalışma, bağımsız bir İlaç İzleme Komitesinin nerisi üzerine erken sonlandırılmıştır.

OS verileri, analiz sırasında oluşmamıştır. Sunitinib kolunda 9 ve plasebo kolunda 21 ölüm meydana gelmiştir.

Hastalık progresyonu sırasında hastalar körleştirilmemiştir ve plasebo alan hastalara, ayrı bir uzantı çalışmasında açık etiketli SUTENT'e erişim sunulmuştur. Çalışmanın erken dönemde sonlanması nedeniyle, kalan hastalar körleştirilmemiştir ve bu hastalara, ayrı bir uzantı çalışmasında açık etiketli SUTENT'e erişim sağlanmıştır.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavisi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Anketinden (EORTC QLQC-30) alınan sonuçlar; toplamda genel sağlık ile ilişkili yaşam kalitesinin ve beş fonksiyon alanının (fiziksel, rol, bilişsel, duygusal ve sosyal), sınırlı advers semptomatik etkilerle, plaseboya karşı sunitinib tedavisi alan hastalarda korunduğunu göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sunitinibin farmakokinetiği 135 sağlıklı gönüllüde ve solid tümörlü 266 hastada değerlendirilmiştir.

Emilim:

Sunitinib ağızdan uygulanmasını takiben 6-12 saat (Tmaks) içinde maksimum konsantrasyona (Cmaks) ulaşır. Yiyeceklerin sunitinibin biyoyararlanımına herhangi bir etkisi yoktur.

Dağılım:

Sunitinib ve primer aktif metabolitinin *in vitro* çalışmalarda konsantrasyondan bağımsız olarak plazma proteinine bağlanma derecesi sırasıyla %95 ve % 90 olmuştur.

Sunitinib için dağılım hacmi (Vd), dokulara dağılımı gösterecek şekilde, büyüktür – 2230 litre–. 25–100 mg doz aralığında, plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) ve Cmaks, dozla orantılı olarak artmıştır.

Biyotransformasyon:

Sunitinib asıl olarak, bir sitokrom P450 enzimi olan ve primer aktif metabolitini, desetil sunitinib, oluşturan CYP3A4 tarafından metabolize olur ve bu metabolit tekrardan CYP3A4 tarafından metabolize edilir.

Primer aktif metabolit, toplam maruz kalımın %23 ila %37'sini kapsar.

Eliminasyon:

Atılım primer olarak feçes yoluyla (%61) gerçekleşir. Renal eliminasyon metabolitler ile birlikte uygulanan dozun %16'sıdır. Sunitinib ve primer aktif metaboliti plazmada, idrarda ve feçeste görülen ilaç bağlantılı esas bileşiklerdir ve sırasıyla %91.5, %86.4 ve %73.8 oranında görülmektedir. Minör metabolitler idrar ve feçeste görülmüş, ancak genellikle plazmada görülmemişlerdir. Total oral klerens (CL/F) 34-62 litre/saat olmuştur. Sağlıklı gönüllülere tek doz oral uygulamanın ardından sunitinibin terminal yarılanma ömrü yaklaşık olarak 40-60 saat iken, primer aktif desetil metabolitinkini 80-110 saat olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Sunitinib ve aktif metaboliti esas olarak karaciğer tarafından metabolize edilir. Hafif (Child-Pugh Class A) veya orta (Child-Pugh Class B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda sunitinibin tek bir dozuna sistemik maruz kalım, normal karaciğer fonksiyonu olan deneklerle karşılaştırıldığında benzer olmuştur. Sunitinib, ciddi (Child-Pugh Class C) karaciğer yetersizliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

Çalışmalara ALT veya AST değerleri $>2.5 \times \text{ULN}$ (normalin en üst sınırı) veya karaciğer metastazı $> 5.0 \times \text{ULN}$ olan hastalar dahil edilmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetik analizleri, kreatinin klerensi 42-347 ml/dak olan hastalarda, sunitinibin klerensinin değişmediğini göstermektedir. Tek doz SUTENT uygulamasından sonra, ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi $<30 \text{ml/dak}$) olan kişilerle normal renal fonksiyona (kreatinin klerensi $>80 \text{ml/dak}$) sahip kişilerde sistemik maruziyet aynı olmuştur. Son evre böbrek yetmezliği hastalarında sunitinib ve primer metabolitinin hemodiyalizle eliminasyonu yapılamasa da, normal böbrek fonksiyonuna sahip kişilerle karşılaştırıldığında sistemik maruziyet sunitinib için %47, primer metaboliti için %31 daha az olmuştur.

Kardiyak elektrofizyoloji:

QT aralığı uzaması, ilerlemiş maligniteli 20-87 yaşlarında 24 değerlendirilebilir hastada bir faz 1 çalışmada araştırılmıştır. Tedavi edici plazma konsantrasyonlarında, başlangıça göre maksimum ortalama QTcF değişikliği 9.6 ms (%90 GA 15.1 ms) olmuştur. Tedavi edici konsantrasyonların yaklaşık olarak iki katında, başlangıça göre maksimum QTcF ortalama değişikliği 15.4 ms (%90 GA 22.4 ms) olmuştur. Bir pozitif kontrol olarak kullanılan moksifloksasin, başlangıça göre 5.6 ms'lik bir maksimum ortalama QTcF değişikliği göstermiştir. Hiçbir hastada grade 2'den (CTCAE v.3.0) daha büyük QTc aralığı göstermemiştir. Hiçbir hasta kardiyak aritmi göstermemiştir.

Plazma farmakokinetiği

Sağlıklı gönüllülerde ilacın ağızdan uygulanmasını takiben sunitinib ve onun primer aktif desetil metabolitinin eliminasyon yarılanma ömürleri sırasıyla 40-60 saat ve 80-110 saattir. 25-100 mg'lık doz aralığında plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) ve C_{maks} dozla orantılı olarak artar. Günlük tekrarlayan uygulamalarda sunitinib miktarı 3-4 katına çıkarırken, primer metabolitinin miktarı 7-10 katına çıkar. Sunitinib ve primer aktif metabolitinin kararlı durum konsantrasyonlarına 10 - 14 gün içinde ulaşılır. 14. gün itibarıyla sunitinib ve aktif metabolitinin kombine plazma konsantrasyonları 62.9-101 ng/ml olup, bu konsantrasyonlar klinik verilerde öngörülen *in vitro* olarak reseptör fosforilasyonunu inhibe edecek ve *in vivo* olarak tümör stazı/büyümesini azaltacak hedef konsantrasyonlardır. Primer aktif metabolit toplam maruziyetin %23 - %37'sini oluşturmaktadır. Tekrarlayan günlük uygulamalarda veya test edilen doz rejimlerinin tekrarlayan kürlerinde sunitinib veya primer aktif metabolitinin farmakokinetiğinde anlamlı değişiklikler olmamıştır. İncelenen tüm solid tümör popülasyonlarında ve sağlıklı gönüllülerdeki farmakokinetik benzerdir.

Cinsiyet:

Eldeki veriler kadınlarda görünür sunitinib klerensinin (CL/F) erkeklere oranla %30 daha az olduğunu göstermektedir; ancak bu fark başlangıç dozunun değiştirilmesini gerektirmemektedir.

Demografik verinin popülasyon farmakokinetik analizi vücut ağırlığı, kreatinin klerensi, cinsiyet, ırk veya ECOG skoru için doz ayarlamalarının gerekli olmadığını gösterir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Maymun ve sıçanlarda 9 aya kadar devam eden tekrarlayan doz toksisite çalışmalarında primer hedef organ etkileri gastrointestinal sistem (maymunlarda emezis ve diyare), adrenal bez (sıçanlarda fibrozis görülen nekrozu takiben ve maymunlarda kortikal konjesyon ve/veya hemoraji), hemolenfopoetik sistem (kemik iliği hiposelülaritesi ve timusun lenfoid azalması, dalak ve lenf nodülü), ekzokrin pankreas (tek hücre nekrozuyla asinar hücre degranülasyonu), tükürük bezi (asinar hipertrofi), eklem (büyüme plağı kalınlaşması), uterus (atrofi), overler (azalmış foliküler gelişim), pitüiter hipertrofi, ve testislerde (tübüler atrofi) görülmüştür. Böbrekte mezangiyal matriks, Gastrointestinal sistemde ve oral mukozada hemoroji ve ön pitüiter hücreleri hipertrofisi diğer çalışmalarda görülen ilave etkiler arasındadır. Uterustaki (endometriyal atrofi) ve kemik büyüme plağındaki (fizeal kalınlaşma veya kıkırdak displazisi) değişimler sunitinibin farmakolojik etkisiyle ilişkilendirilmiştir. Bu bulguların çoğu tedavi kesildiğinde 2-6 hafta içinde reversibl olmuştur.

Genotoksisite

Sunitinibin genotoksik potansiyeli *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirilmiştir. Sunitinib, sıçan karaciğeri ile sağlanan metabolik aktivasyonu kullanan bakterilerde mutajenik değildi. Sunitinib *in vitro* olarak insan periferik kan lenfosit hücrelerinde yapısal kromozom aberasyonuna neden olmamıştır. İnsan periferik kan lenfositlerinde *in vitro* olarak metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda poliploidi (sayısal kromozom aberasyonu) gözlenmiştir. Sunitinib, sıçan kemik iliğinde *in vivo* olarak klastojenik değildi. Esas aktif metabolit genetik toksisite açısından değerlendirilmemiştir.

Karsinojenite

Sunitinib ile belirleyici karsinojenite çalışmaları yapılmamış olmasına rağmen, 0, 10, 25, 75 veya 200 mg/kg/gün dozlarında 28 günlük uygulama ile H2ras transgenik farelerde test edilen en yüksek dozda dudenumun Brunner bezinin karsinoması ve hiperplazisi gözlenmiştir.

RasH2 transgenik farelerde günlük dozlama ile 6 aylık bir oral gavaj karsinojenite çalışması (0, 8, 25, 75 (50'ye azaltılan) mg/kg/gün) yapılmıştır. Günlük 25 mg/kg'lık ve daha fazla dozlarda 1-veya 6- aylık süreleri takiben gastroduodenal karsinomalar, arka plan hemajiyosarkom insidansında artış, ve/veya gastrik mukozal hiperplazi gözlenmiştir.

2 yıllık bir sıçan karsinojenite çalışmasında (0, 0.33, 1, veya 3 mg/kg/gün), sunitinibin 7 günlük uygulamasız periyodların takip ettiği 28 günlük sikluslarla uygulanması; erkek sıçanlara 3 mg/kg/gün dozda 1 yılı aşkın uygulamayı (RDD uygulanan hastalarda EAA'nın 7.8 katı veya daha fazla) takiben adrenal medullada feokromositom ve hiperplazi insidansında artışla sonuçlanmıştır. Dişilerde ≥ 1 mg/kg/gün ve erkeklerde 3 mg/kg/gün uygulamayı takiben duodenumda Brunner bez karsinomu oluşmuştur ve erkeklerde 3 mg/kg/gün uygulamayı takiben glandüler midede müköz hücre hiperplazisi belirgindir (EAA, RDD uygulanan hastaların sırasıyla ≥ 0.9 , 7.8 ve 7.8 katı). Sunitinib uygulaması ile yapılan fare ve sıçan karsinojenite çalışmalarında (rasH2 transgenik) gözlenen beoplastik bulguların insanlara etkisi belirlenmemiştir.

Üreme ve Gelişim Toksisitesi

Üreme toksisite çalışmalarında dişi ya da erkek fertilitesi üzerine herhangi bir etki gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, sıçanlarda ve maymunlarda yapılmış tekrar-doz toksisite çalışmalarında, klinik açıdan anlamlı sistemik maruz kalım düzeylerinde, foliküler atrezi, korpora lutea dejenerasyonu, uterusu endometrial değişiklikler ve uterus ve over ağırlıklarında azalma şeklinde dişi fertilitesi üzerindeki etkiler gözlenmiştir. Erkek fertilitesi üzerinde klinikte gözlenenden 18 kat daha yüksek plazma temas seviyelerinde, testislerde tübül atrofisi, epididimiste sperm azalması ve prostat ve seminal veziküllerde kolloid deplesyon şeklinde etkiler gözlenmiştir. Düzleme periyodunun (6 hafta) sonunda, erkek sıçanlarda etkilerin hepsinin geri dönüşümlü olmadığı gözlenmiştir.

Sıçanlarda, embriyo-fetal mortalite, klinikte gözlenen dozların 5.5 katı maruziyette; yaşayan fetüslerin sayısında azalma, rezorbsiyonların (erken ve toplam) sayısında artış, implantasyon sonrası kayıplarda artış, 28 gebeden 8'inde yavru sayısı kaybı olarak belirlendi. Tavşanlarda, klinikte gözlenenden 3 kat daha yüksek plazma maruz kalım düzeylerinde; rezorbsiyon sayısındaki artışa bağlı olarak uterus ağırlığında ve canlı fetüs sayısında azalma, implantasyon sonrası kayıplarda artış ve 6 gebeden 4'ünde yavru sayısı kaybı gözlemlendi.

Sıçanlarda organogenezis sırasında ≥ 5 'mg/kg/gün sunitinib ile tedavi, klinikte gözlenenden 6 kat daha yüksek plazma maruz kalım düzeylerinde ortaya çıkar ve özellikle torasik/lumbar vertebrada osifikasyonda gecikmeyle karakterize fetal iskelet malformasyonları insidansında artışı içeren gelişimsel etkilerle sonuçlanır. Tavşanlarda, gelişim etkileri, klinikte gözlenene yaklaşık olarak eşit plazma seviyelerindeki artmış yarı dudak insidansı ve klinikte gözlenenden 2.7 kat daha yüksek plazma maruziyet düzeyinde artmış yarı dudak ve yarı damak insidansını kapsar.

Embriyo-fetal etkiler sıçanda açık olarak gösterilmiş olduğundan ve tavşanlarda yapılmış ön çalışmada rapor edilmiş olduğundan belirleyici bir tavşan embriyo-fetal gelişim toksisitesi çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Kroskarmeloz Sodyum

Povidon
Saf Su
Magnezyum Stearat
Baskılı, İsveç Turuncusu, Boyut #4, Sert Jelatin Kapsül
Titanyum Dioksit
Kırmızı Demir Oksit
Jelatin
Beyaz Baskı Mürekkebi
Shellac
Dehidraft Alkol
İzopropil Alkol
Bütil Alkol
Propilen Glikol
Sodyum Hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

SUTENT kapsülleri 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her biri 7 kapsül içeren Alüminyum/PVC/Aclar® blisterlerde ambalajlanacaktır. Paket büyüklüğü 28 (7 × 4) kapsül halindedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy/ İSTANBUL
Tel : (0-212) 310 70 00
Faks: (0-212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

123/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.12.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ