

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

ZESUVA 12,5 mg hörð hylki
ZESUVA 25 mg hörð hylki
ZESUVA 50 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

ZESUVA 12,5 mg hörð hylki
Hvert hylki inniheldur 12,5 mg af sunitinibi.

ZESUVA 25 mg hörð hylki
Hvert hylki inniheldur 25 mg af sunitinibi.

ZESUVA 50 mg hörð hylki
Hvert hylki inniheldur 50 mg af sunitinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

ZESUVA 12,5 mg hörð hylki (hylki)
Gelátínuhylki í stærð 4 með appelsínugulri hettu og appelsínugulum bol, merkt með hvítu bleki „12,5 mg“ á bolnum, og innihalda gul til appelsínugul korn.

ZESUVA 25 mg hörð hylki (hylki)
Gelátínuhylki í stærð 3 með karamellubrúnni hettu og appelsínugulum bol, merkt með hvítu bleki „25 mg“ á bolnum, og innihalda gul til appelsínugul korn.

ZESUVA 50 mg hörð hylki (hylki)
Gelátínuhylki í stærð 1 með karamellubrúnni hettu og karamellubrúnum bol, merkt með hvítu bleki „50 mg“ á bolnum, og innihalda gul til appelsínugul korn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Æxli í stoðvef maga og þarma (gastrointestinal stromal tumour (GIST))
ZESUVA er ætlað til meðferðar á óskurðtæku illkynja æxli í stoðvef maga og þarma og/eða illkynja æxli í stoðvef maga og þarma með meinvörpum (GIST) hjá fullorðnum, ef meðferð með imatinibi hefur ekki borið árangur vegna ónæmis eða óþols sjúklings.

Nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum (metastatic renal cell carcinoma (MRCC))
ZESUVA er ætlað til meðferðar á langt gengnu nýrnafrumukrabbameini/nýrnafrumukrabbameini með meinvörpum (MRCC).

Taugainnkirtlaæxli í brisi (pancreatic neuroendocrine tumours (pNET))
ZESUVA er ætlað til meðferðar á óskurðtækum vel þroskuðum (well-differentiated) taugainnkirtlaæxlum í brisi eða vel þroskuðum (well-differentiated) taugainnkirtlaæxlum í brisi (pNET) með meinvörpum, hjá fullorðnum með versnandi sjúkdóm.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í meðferð sjúklinga með krabbamein á að hefja meðferð með sunitinibi.

Skammtar

Fyrir GIST og MRCC er ráðlagður skammtur af ZESUVA 50 mg til inntöku einu sinni á sólarhring í 4 vikur samfelld og síðan 2 vikna hlé (meðferðaráætlun 4/2) til að ljúka 6 vikna meðferðarloftu.

Fyrir pNET er ráðlagður skammtur af ZESUVA 37,5 mg til inntöku einu sinni á sólarhring án skipulagðs hlés.

Skammtaáðlögun

Öryggi og þol

Fyrir GIST og MRCC má auka skammta um 12,5 mg í einu á grundvelli einstaklingsbundins öryggis og þols. Sólarhringsskammtar eiga ekki að vera hærri en 75 mg né lægri en 25 mg.

Fyrir pNET má auka skammt um 12,5 mg í einu á grundvelli einstaklingsbundins öryggis og þols. Hámarksskammtur í fasa 3 rannsókninni á pNET var 50 mg á sólarhring.

Skammtahlé getur verið nauðsynlegt á grundvelli einstaklingsbundins öryggis og þols.

CYP3A4 hemlar/virkjar

Forðast skal samtímis gjöf sunitinibs og öflugra CYP3A4 virkja svo sem rífampíns (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ef það er ekki hægt getur þurft að auka skammta sunitinibs smám saman í 12,5 mg skrefum (upp í 87,5 mg á sólarhring fyrir GIST og MRCC, en 62,5 mg á sólarhring fyrir pNET) undir nákvæmu eftirliti með þoli.

Forðast skal samtímis gjöf sunitinibs og öflugra CYP3A4 hemla svo sem ketókónazols (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ef það er ekki hægt gæti þurft að minnka skammta sunitinibs niður í lágmarksskammt 37,5 mg á sólarhring fyrir GIST og MRCC, en 25 mg á sólarhring fyrir pNET, undir nákvæmu eftirliti með þoli.

Hugleiða ætti að skipta yfir í önnur lyf, sem hafa lítil eða engin áhrif á CYP3A4, ef nauðsynlegt er að gefa slík lyf samtímis sunitinib.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Öryggi og verkun sunitinibs hjá börnum yngri en 18 ára hefur ekki verið staðfest.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Aldraðir

Um það bil einn af hverjum þremur sjúklingum sem fengu sunitinib í klínískum rannsóknum voru 65 ára eða eldri. Enginn marktækur munur á öryggi eða verkun kom fram hjá yngri sjúklingum samanborið við eldri sjúklinga.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með að aðlaga upphafsskammt þegar sunitinib er gefið sjúklingum með væga eða meðal skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Sunitinib hefur ekki verið prófað á einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi í Child-Pugh flokki C og því er ekki hægt að ráðleggja notkun þess hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt þegar sunitinib er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (væga-alvarlega) eða sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru á blóðskilun. Aðlögun skammta eftir það skal vera í samræmi við öryggi og þol hvers einstaklings (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

ZESUVA er til inntöku. Það má taka með eða án matar.

Ef gleymist að taka skammt af lyfinu á ekki að gefa sjúklingi viðbótarskammt. Sjúklingurinn á að taka venjulegan skammt næsta dag.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Samhliðanotkun lyfja sem eru öflugir CYP3A4 virkjar skal forðast þar sem þau geta lækkað plasmáþétti sunitinibs (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Samhliðanotkun lyfja sem eru öflugir CYP3A4 hemlar skal forðast þar sem þau geta hækkað plasmáþétti sunitinibs (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Húð og vefir

Upplýsa ætti sjúklinga um að aflitun (depigmentation) hárs og húðar geti komið fram við meðferð með sunitinib. Önnur hugsanleg meðferðartengd áhrif á húðina eru m.a. þurrkur, þykkun eða sprungur í húð, blöðrumyndun eða á lófum eða iljum.

Ofanefnd viðbrögð fóru ekki stigvaxandi, gengu yfirleitt til baka og leiddu almennt ekki til að meðferð væri hætt. Tilkynnt hefur verið um ákomudrep, sem gengur venjulega til baka þegar notkun sunitinibs er hætt. Alvarleg húðviðbrögð hafa verið tilkynnt, þ.m.t. regnbogaroðasótt (erythema multiforme), tilvik sem benda til Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss húðþekju (toxic epidermal necrolysis), sem í sumum tilfellum voru banvæn. Ef teikn eða einkenni Stevens-Johnson heilkennis, eitrunardreploss húðþekju eða regnbogaroðasóttar (t.d. versnandi húðútbrot, oft með blöðrum eða sárum á slímhúð) koma fram á að hætta meðferð með sunitinib. Ef greining Stevens-Johnson heilkennis eða eitrunardreploss húðþekju er staðfest má ekki hefja meðferð á ný. Í sumum tilvikum sem grunur leikur á að geti verið regnbogaroðasótt þoldu sjúklingar að meðferð með sunitinib væri hafin á ný með minni skömmtum eftir að einkenni bötnuðu; sumir þessara sjúklinga fengu einnig samtímis meðferð með barksterum eða andhistamínnum (sjá kafla 4.8).

Blæðing og æxlisblæðing

Í klínískum rannsóknum með sunitinib og við eftirlit eftir markaðssetningu hefur verið greint frá blæðingum frá meltingarvegi, öndunarvegi, þvagfærum og í heila sem í sumum tilfellum voru banvænir (sjá kafla 4.8).

Reglubundið mat á blæðingum skal fela í sér heildarblóðkornatalningu (complete blood counts) og líkamsskoðun.

Blóðnasir voru algengasta blæðingaraukaverkunin og tilkynnt var um blóðnasir hjá u.þ.b. helmingi sjúklinga með æxli sem fengu blæðingar. Sum þessara tilvika voru alvarleg en þau voru örsjaldan banvæn.

Tilkynnt hefur verið um blæðingar frá æxlum, stundum í tengslum við æxlisdrep; sum þessara blæðingartilvika leiddu til dauða.

Æxlisblæðingar geta komið fyrirvaralaust og ef um er að ræða æxli í lungum, geta þau komið fram sem alvarlegur og lífshættulegur blóðhósti eða blæðing í lungum. Í klínískum rannsóknum hafa sést tilvik lungnablæðinga, stundum banvæn, og einnig hefur verið tilkynnt um slík tilvik eftir

markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með sunitinibi við MRCC, GIST og lungnakrabbameini. Sunitinib er ekki viðurkennt til meðferðar hjá sjúklingum með lungnakrabbamein.

Fylgjast ætti reglulega með heildarblóðkornatalningu (blóðflögur), storkupáttum (PT/INR) og líkamsástandi hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með segavarnarlyfjum (t.d. warfarín, acenokúmaról).

Meltingarfæri

Algengustu aukaverkanirnar frá meltingarvegi, sem greint var frá, voru niðurgangur, ógleði/uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir og munnbólga/verkir í munni; einnig hefur verið tilkynnt um tilvik vélindabólgu (sjá kafla 4.8).

Stuðningsmeðferð við aukaverkunum frá meltingarvegi, sem þarfnast meðferðar, getur m.a. verið gjöf lyfja við uppköstum, lyfja við niðurgangi eða sýrubindandi lyfja.

Sjúklingar með illkynja æxli í kviðarholi sem fengu meðferð með sunitinib fengu alvarlegar, stundum banvænar, aukaverkanir í meltingarvegi, þar með talið gatmyndun

Háþrýstingur

Greint hefur verið frá háþrýstingi í tengslum við sunitinib, þ. á m. alvarlegur háþrýstingur (>200 mmHg slagbilsþrýstingur eða 110 mmHg þanbilsþrýstingur). Ganga á úr skugga um hvort sjúklingar séu með háan blóðþrýsting og beita viðeigandi meðferð til að ná tókum á blóðþrýstingnum. Mælt er með tímabundnu meðferðarhléi hjá sjúklingum með alvarlegan háþrýsting, sem ekki næst stjórn á með lyfjum. Hefja má meðferð á ný þegar viðunandi blóðþrýstingsstjórnun hefur náðst (sjá kafla 4.8).

Blóðhagur

Greint var frá fækkun í heildarfjölda daufkyrninga og fækkun blóðflagna í tengslum við sunitinib (sjá kafla 4.8). Ofangreind einkenni fóru ekki stigvaxandi og gengu yfirleitt til baka án þess að hætta þyrfti meðferð. Ekkert tilfellanna í fasa 3 rannsókninni var banvænt, en við eftirlit eftir markaðssetningu hefur mjög sjaldan verið greint frá banvænum tilfellum tengdum blóðsjúkdómum, þ.m.t. blæðing tengd blóðflagnafæð og sýkingar í kjölfar daufkyrningafæðar.

Komið hefur fram blóðleysi, bæði snemm- og síðkomið, meðan á meðferð með sunitinibi stóð.

Í upphafi sérhverrar meðferðarlotu með sunitinib á að gera heildarblóðkornatalningu hjá sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Hjarta

Tilkynnt hefur verið um tilvik hjarta- og æðasjúkdóma, sem í sumum tilfellum voru banvæn, þ.m.t. hjartabilun, hjartavöðvakvilla, minnkað útfallsbrot vinstri slegis niður fyrir lægri eðlileg mörk, hjartavöðvabólga, blóðþurrð í hjarta og hjartadrep, hjá sjúklingum sem fengu sunitinib. Þessar upplýsingar benda til að sunitinib auki hættu á hjartavöðvakvillum. Engir sérstakir viðbótaráhættuþættir fyrir hjartavöðvakvilla af völdum sunitinibs, að undanskildum sértækum lyfjaáhrifum, hafa verið staðfestir hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir. Gæta skal varúðar við notkun sunitinibs hjá sjúklingum sem eru í áhættuhópi vegna slíkra tilvika eða hafa sögu um þau (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar sem höfðu fengið hjartaáföll á síðustu 12 mánuðum áður en þeir fengu sunitinib svo sem hjartadrep (þar með talið alvarlega/hvikula hjartaöng), farið í hjáveituaðgerð á kransæð eða útlægri æð, blóðfylluhjartabilun (congestive heart failure (CHF)) með einkennum, heilablóðfall eða skammvinnt blóðþurrðarkast, eða segarek í lunga voru útilokaðir frá þátttöku í öllum klínískum rannsóknum með sunitinibi. Ekki er vitað hvort sjúklingar sem eru jafnframt með þessa sjúkdóma geti verið í meiri hættu á að fá sunitinib-tengda vanstarfsemi vinstri slegils.

Læknum er ráðlagt að vega þessa hættu gegn hugsanlegum ávinningi af notkun lyfsins. Fylgjast þarf náið með klínískum einkennum hjartabilunar hjá sjúklingum á meðferð með sunitinib sérstaklega

sjúklingum með áhættuþætti fyrir hjartasjúkdómum og/eða sögu um kransæðasjúkdóm. Einnig skal íhuga mat á útfallsbrot vinstri slegils áður en meðferð hefst og reglubundið meðan á meðferð með sunitinib stendur. Íhuga skal mat á upphafsgildi á útstreymisbroti hjartans hjá sjúklingum án áhættuþátta hjartasjúkdóma.

Ef klínísk einkenni um hjartabilun eru til staðar er mælt með því að hætta sunitinib meðferð. Gjöf sunitinib skal hætt og/eða skammtar minnkaðir, ef útstreymisbrot er <50% og >20% undir upphafsgildi hjá sjúklingum án klínískra einkenna um hjartabilun.

Lenging QT-bils

Sést hefur lenging á QT-bili og torsade de pointes hjá sjúklingum útsettir eru fyrir sunitinib. Lenging QT-bils getur valdið aukinni hættu á hjartsláttartruflunum í slegli þ. á m. torsade de pointes.

Nota á sunitinib með varúð hjá sjúklingum með sögu um lengingu QT-bils, sjúklingum sem nota lyf við hjartsláttartruflunum eða lyf sem geta valdið lenginu á QT-bili, og hjá sjúklingum sem eru með alvarlega hjartakvilla, hægslátt eða raskanir á saltjafnvægi sem máli skipta. Takmarka skal samtímis gjöf sunitinibs og öflugra CYP3A4 hemla þar sem slíkt getur hugsanlega valdið hækkaðri þéttni sunitinibs í plasma (sjá kafla 4.2, 4.5 og 4.8).

Bláæðasegarek

Greint var frá meðferðartengdu bláæðasegareki, þ. á m. segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegarek hjá sjúklingum sem fengu sunitinib (sjá kafla 4.8). Banvæn lungnasegareks tilvik hafa komið fram við eftirlit eftir markaðssetningu.

Segarek í slagæðum

Greint hefur verið frá segarekstilfellum í slagæðum, í sumum tilfellum banvænum, hjá sjúklingum sem fá meðferð með sunitinibi. Algengustu tilfellin voru heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast og heiladrep. Áhættuþættir tengdir segareki í slagæðum, auk undirliggjandi illkynja sjúkdóms og aldurs ≥ 65 ár, voru háþrýstingur, sykursýki og fyrri segarekssjúkdómar.

Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flysjun slagæðar. Áður en notkun sunitinibs er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlp.

Blóðstorku-smáæðakvilla (TMA)

Huga skal að greiningu blóðstorku-smáæðakvilla, þ.m.t. blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (TTP) og blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni (HUS) sem getur leitt til nýrnabilunar eða dauða, í tilfelli blóðlýsublóðleysis, blóðflagnafæðar, þreytu, sveiflukenndra taugaeinkenna, skertrar nýrnastarfsemi og hita. Hætta skal sunitinib meðferð hjá sjúklingum sem fá blóðstorku-smáæðakvilla og veita þeim skjóta meðferð. Áhrif blóðstorku-smáæðakvilla hafa gengið til baka eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.8).

Truflun á starfsemi skjaldkirtils

Áður en meðferð hefst er mælt með að taka blóðprufu til að meta starfsemi skjaldkirtils hjá öllum sjúklingum. Sjúklinga sem áður hafa verið greindir með skjaldvakabrest eða skjaldvakaóhóf skal meðhöndla á hefðbundinn hátt áður en meðferð með sunitinib hefst. Meðan á sunitinib meðferð stendur skal framkvæma venjubundið eftirlit á starfsemi skjaldkirtils á þriggja mánaða fresti. Að auki skal fylgjast vel með öllum sjúklingum með tilliti til einkenna um truflun á starfsemi skjaldkirtils á meðan á meðferð stendur og taka ætti blóðprufu hjá sjúklingum sem þróa með sér einkenni sem benda til truflunar á starfsemi skjaldkirtils þegar klínískt ástand gefur tilefni til. Sjúklinga sem þróa með sér einkenni um truflun á starfsemi skjaldkirtils skal meðhöndla á hefðbundinn hátt.

Komið hefur fram skjaldvakabrestur, bæði snemm- og síðkominn, meðan á meðferð með sunitinibi stóð (sjá kafla 4.8).

Brisbólga

Aukin lípasa- og amýlasavirkni í sermi sást hjá sjúklingum með margs konar æxli sem fengu sunitinib. Aukin lípasavirkni var yfirleitt tímabundin og henni fylgdu ekki einkenni brisbólgu hjá sjúklingum með mismunandi æxli (sjá kafla 4.8).

Greint hefur verið frá tilfellum um alvarlegar aukaverkanir í brisbólgu sem sum voru banvæn. Ef einkenni brisbólgu koma fram skal hætta gjöf sunitinib og veita viðeigandi meðferð.

Eiturverkun á lifur

Komið hefur fram eiturverkun á lifur hjá sjúklingum á meðferð með sunitinibi. Lifrabílan, í sumum tilvikum banvæn, kom fram hjá <1% sjúklinga með krabbameinsæxli sem fengu meðferð með sunitinibi. Rannsaka skal lifrarástærsemi (alanín transamínasar [ALAT], aspartat transamínasar [ASAT], bílirúbín gildi) áður en meðferð hefst, í hverri meðferðarloftu og þegar klínískt ástand gefur tilefni til. Ef einkenni lifrabílanar koma fram skal hætta gjöf sunitinibs og veita viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.8).

Nýrnastarfsemi

Greint hefur verið frá tilfellum um skerta nýrnastarfsemi, nýrnabilun og/eða bráða nýrnabilun, sem í sumum tilfellum var banvæn (sjá kafla 4.8).

Meðal áhættuþátta tengdum skertri nýrnastarfsemi/nýrnabilun hjá sjúklingum sem fengu sunitinib voru, auk undirliggjandi nýrnafrumukrabbameins, hærri aldur, sykursýki, undirliggjandi skert nýrnastarfsemi, hjartabilun, háþrýstingur, sýklasótt, vessapurrd/blóðpurrd, og rákvöðvalýsa.

Öryggi áframhaldandi sunitinib meðferðar hefur ekki verið metið markvisst hjá sjúklingum með meðal til alvarlega próteinmigu.

Greint hefur verið frá tilfellum um próteinmigu og í mjög sjaldgæfum tilfellum nýrungeheilkenni (nephrotic syndrome). Ráðlagt er að framkvæma þvagrannsókn (urinalysis) við upphaf meðferðar og fylgjast skal vel með sjúklingum með tilliti til myndunar próteinmigu eða versunar próteinmigu. Hætta skal sunitinib meðferð hjá sjúklingum með nýrungeheilkenni.

Fistill

Ef vart verður fistilmyndunar skal hætta sunitinib meðferð. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áframhaldandi notkun sunitinibs hjá sjúklingum með fistil (sjá kafla 4.8).

Minnguð sárgræðsla

Greint hefur verið frá tilfellum um minnkaða sárgræðslu meðan á sunitinib meðferð stendur.

Engar formlegar klínískar rannsóknir á áhrifum sunitinibs á sárgræðslu hafa verið framkvæmdar. Mælt er með tímabundnu hléi á sunitinib meðferð sem fyrirbyggjandi aðgerð hjá sjúklingum sem gangast undir meiriháttar skurðaðgerðir. Takmörkuð klínískt reynsla er fyrir hendi varðandi hvenær hefja skal meðferð að nýju eftir meiriháttar skurðaðgerð. Því skal ákvörðun um að hefja aftur sunitinib meðferð eftir meiriháttar skurðaðgerð vera byggð á lækisfræðilegu mati á bata eftir skurðaðgerð.

Beindrep í kjálka

Greint hefur verið frá beindrepi í kjálka hjá sjúklingum sem fá meðferð með sunitinibi. Flest tilfelli voru tilkynnt hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð eða fengu samtímis meðferð með bisfosfónötum gefið í bláæð, sem er þekktur áhættuþáttur fyrir beindrepi í kjálka. Því skal gæta varúðar þegar sunitinib og bisfosfónöt sem gefin eru í bláæð eru notuð samtímis eða hvort á eftir öðru.

Inngripsmeiri tannaðgerðir er einnig staðfestur áhættuþáttur. Áður en meðferð með sunitinibi hefst, skal íhuga skoðun á tönnum hjá tannlækni og viðeigandi fyrirbyggjandi tannlækningar. Forðast skal inngripsmeiri tannaðgerðir hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð eða eru á meðferð með bisfosfónötum sem gefin eru í bláæð (sjá kafla 4.8).

Ofnæmi/ofsabjúgur

Ef fram kemur ofsabjúgur vegna ofnæmis skal hætta sunitinib meðferð og veita skal hefðbundna lækni meðferð (sjá kafla 4.8).

Flog

Í klínískum rannsóknum á sunitinib, og eftir markaðssetningu, hefur verið greint frá flogum. Sjúklingum með flog og teikn/einkenni um afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)), svo sem háþrýsting, höfuðverk, minnkaða árvekni, geðbreytingar og sjónskerðingu þar með talda barkarblindu (cortical blindness), skal veita viðeigandi meðferð þar með talið blóðþrýstingsmeðferð. Mælt er með því að hætta meðferð með sunitinib tímabundið; þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð á ný samkvæmt fyrirmælum þess læknis sem ber ábyrgð á meðferðinni (sjá kafla 4.8).

Æxlislýsuheilkenni

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur æxlislýsuheilkenni, sem stundum hefur leitt til dauða, sést í klínískum rannsóknum eða verið tilkynnt við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum sem fengið hafa sunitinib. Meðal áhættuþátta fyrir æxlislýsuheilkenni eru mikið æxlisálag (high tumour burden), langvinn vanstarfsemi nýrna, þvagþurrð, ofþornun, lágþrýstingur og súrt þvag. Fylgjast á náíð með þessum sjúklingum, meðhöndla þá eftir klínískum einkennum og íhuga að gefa þeim vökva í fyrirbyggjandi tilgangi.

Sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar, með eða án dauðfalla, sem sumar hafa leitt til dauða. Tilkynnt hefur verið um sjaldgæf tilfelli drepmyndandi fellsbólgu (necrotizing fasciitis), meðal annars í spöng, sem stundum leiddu til dauða (sjá kafla 4.8).

Hætta skal meðferð með sunitinib hjá sjúklingum sem fá drepmyndandi fellsbólgu og hefja strax viðeigandi meðferð.

Blóðsykursfall

Tilkynnt hefur verið um lækun blóðsykurs við meðferð með sunitinibi, í sumum tilfellum með klínískum einkennum og þörf á innlögn á spítala vegna meðvitundarleysis. Komi fram einkenni um blóðsykursfall skal hætta notkun sunitinibs tímabundið. Mæla skal blóðsykursgildi reglulega hjá sjúklingum með sykursýki til að meta hvort aðlaga þurfi skammt sykursýkislyfsins til að lágmarka hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.8).

Heilakvilli af völdum hækkunar ammóníaks í blóði

Heilakvilli af völdum hækkunar ammóníaks í blóði hefur komið fram við notkun sunitinibs (sjá kafla 4.8). Mæla skal styrk ammóníaks og hefja viðeigandi klíníska meðferð hjá sjúklingum sem finna fyrir óútskýrðum svefnhöfga eða breytingum á andlegu ástandi.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Lyf sem geta aukið þéttni sunitinibs í plasma

Áhrif CYP3A4 hemla

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefinn stakur skammtur sunitinibs samhliða öflugum CYP3A4 hemla, ketókónazóli, jókst hámarksþéttni (C_{max}) efnasamsetningarinnar [sunitinib+meginumbrotsefnið] um 49% og flatarmál undir ferli ($AUC_{0-\infty}$) efnasamsetningarinnar [sunitinib+meginumbrotsefnið] um 51%.

Samhliðanotkun sunitinib með öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. ritonavíri, ítrakónazóli, erytrómýsini, klaritromýsini, greipaldinsafa) getur aukið þéttni sunitinibs.

Því á að forðast samhliðanotkun CYP3A4 hemla eða íhuga að breyta yfir í önnur lyf sem hafa enga eða óverulega hamlandi verkun á CYP3A4.

Sé þetta ekki hægt gæti þurft að minnka skammt af ZESUVA í lágmarksskammt 37,5 mg á sólarhring fyrir GIST og MRCC og 25 mg á sólarhring fyrir pNET undir nánu eftirliti með þoli (sjá kafla 4.2).

Áhrif viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP) hemla

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um milliverkanir milli sunitinibs og BCRP-hemla og ekki er hægt að útiloka möguleika á milliverkun milli sunitinibs og annarra BCRP-hemla (sjá kafla 5.2).

Lyf sem geta lækkað þéttni sunitinibs í plasma

Áhrif CYP3A4 virkja

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðun var gefinn stakur skammtur sunitinibs samhliða öflugum CYP3A4 virkja, rifampíni, jókst C_{max} efnasamsetningarinnar [sunitinib+meginumbrotsefnið] um 23% og $AUC_{0-\infty}$ efnasamsetningarinnar [sunitinib+meginumbrotsefnið] um 46%.

Ef sunitinib er gefið með öflugum CYP3A4 virkjum (t.d. dexametasóni, fenýtóíni, kabamazepíni, rifampíni, fenóbarbitali eða náttúrulyfjum sem innihalda jóhannesarjurt/jónsmessurinna (St. John's Wort/*Hypericum perforatum*)) getur plasmabéttni sunitinibs lækkað. Því ætti að forðast samtímisgjöf lyfja sem eru CYP3A4 virkjar eða að breyta yfir í önnur lyf sem hafa engin eða óveruleg hvetjandi áhrif á CYP3A4. Sé þetta ekki hægt getur verið að auka þurfi skammt ZESUVA smátt og smátt um 12,5 mg í senn (upp í 87,5 mg á sólarhring fyrir GIST og MRCC og 62,5 mg á sólarhring fyrir pNET) undir nánu eftirliti með þoli (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ráðleggja verður konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn og koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með sunitinibi stendur.

Meðganga

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun sunitinibs hjá barnshafandi konum. Dýrarrannsóknir hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi þ.m.t. vansköpun fósturs (sjá kafla 5.3). ZESUVA má ekki nota hjá barnshafandi konum eða konum sem nota ekki örugga getnaðarvörn nema að hugsanlegur ávinningur réttlæti mögulega hættu hjá fóstri. Ef sunitinib er notað á meðgöngu eða ef kona verður barnshafandi meðan á meðferð með sunitinibi stendur ætti að upplýsa hana um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Sunitinib og/eða umbrotsefni þess skiljast út í mjólk hjá rottum. Ekki er vitað hvort sunitinib eða aðalumbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Þar sem algengt er að virk efni skiljist út í brjóstamjólk og vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana hjá börnum sem höfð eru á brjósti ættu konur ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með sunitinibi stendur.

Frjósemi

Byggt á niðurstöðum úr rannsóknum, sem ekki voru klínískar, getur sunitinib skert frjósemi kvenna og karla (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ZESUVA hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Vekja skal athygli sjúklinga á því að þeir geti fundið fyrir sundli meðan á meðferð með sunitinib stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Alvarlegustu aukaverkanir sem tengjast sunitinibi, sumar banvænar, eru nýrnabilun, hjartabilun, lungnasegarek, götun á maga eða meltingarvegi og blæðingar (t.d. blæðingar frá öndunarvegi, meltingarvegi, æxlum, þvagfærum eða í heila). Meðal algengustu aukaverkana af öllum alvarleikastigum (komu fram hjá sjúklingum í rannsóknum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins til meðferðar við nýrnafrumkrabbameini (RCC), GIST og pNET) voru lystarleysi, breytingar á bragðskyni, háþrýstingur, þreyta, kvillar í meltingarvegi (þ.e. niðurgangur, ógleði, munnbólga, meltingartruflanir og uppköst), litabreytingar í húð og handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome). Dregið getur úr þessum einkennum meðan á meðferð stendur. Skjaldvakabrestur getur komið fram meðan á meðferð stendur. Blóðkvillar (t.d. daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi) eru meðal algengustu aukaverkana.

Önnur banvæn tilvik en þau sem fram koma í kafla 4.4, hér fyrir ofan, eða kafla 4.8, hér fyrir neðan, sem álitin voru hugsanlega tengd notkun sunitinib voru fjölkerfa líffæraabilun, blóðstorkusótt (disseminated intravascular coagulation), kviðarholtsblæðing, skert starfsemi nýrnahettna, loftbrjóst, lost og skyndidauði.

Tafla yfir aukaverkanir

Hér á eftir eru aukaverkanir, sem greint var frá hjá sjúklingum með GIST, MRCC, og pNET í uppsöfnuðum gögnum 7.115 sjúklinga, taldar upp eftir líffæraflokkum, tíðni og stigi alvarleika (NCI-CTCAE). Aukaverkanir eftir markaðssetningu sem fundust í klínískum rannsóknum eru einnig tilgreindar. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1. Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra		Virusýkingar ^a Sýkingar í öndunarfarum ^{b,*} Graftarkýli ^{c,*} Sveppasýkingar ^d Sýkingar í þvagrás Sýkingar í húð ^e Sýklasótt ^{f,*}	Drepmyndandi fellesbólga* Bakteríusýkingar ^g		
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð Blóðleysi Hvítfrumnafæð	Eitilfrumnafæð	Blóðfrumnafæð	Blóðstorku-smáæðakvilli ^{h,*}	
Ónæmiskerfi			Ofnæmi	Ofsabjúgur	
Innkirtlar	Skjaldvakabrestur		Skjaldvakaóhóf	Skjaldkirtilsbólga	
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst ⁱ	Ofþornun Blóðsykursfall		Æxlislýsuheilkenni*	
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Þunglyndi			
Taugakerfi	Sundl Höfuðverkur Breytingar á bragðskyni ^j	Útlægur taugakvilli Náladofi Minnkað húðskyn Ofskynnæmi	Heilablæðing* Heilablóðfall* Skammvinn blóðþurrð í heila	Baklægt afturkræft heilakvilla heilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome)*	Heilakvilli af völdum hækkaðs ammóníaks í blóði
Augu		Augntóttarbeinhimnu-bjúgur (periorbital oedema) Bjúgur í augnlokum Aukin tármyndun			

Hjarta		Blóðþurrð í hjarta ^{k,*} Minnkað útfallsbrot ^l	Blóðríkishjartabilun Hjartadrep ^{m,*} Hjartabilun [*] Hjartavöðvakvilli [*] Vökvi í gollurshúsi QT-bil lengt á hjartarafriti	Bilun vinstri slegils [*] Margbreytilegur sleglahraðtaktur (Torsade de pointes)	
Æðar	Háþrýstingur	Segamyndun í djúpbláæðum Hitapöt Roði	Blæðingar frá æxlum [*]		Slagæðar-gúlpur og flysjun slagæðar [*]
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði Blóðnasir Hósti	Lungnasegarek [*] Fleiðruvökvi [*] Blóðhósti Áreynslumæði Verkur í munni og nefkoki ⁿ Nefstífla Nasapurrkur	Lungnablæðing [*] Öndunarbílun [*]		
Meltingarfæri	Munnbólga ^o Kviðverkir ^p Uppköst Niðurgangur Meltingartruflanir Ógleði Hægðatregða	Vélindabakflæði Kyngingartregða Blæðing í meltingarvegi [*] Vélindabólga [*] Þaninn kviður Óþægindi í kvið Blæðing frá endaparmi Blæðing úr tannholdi Sáramyndun í munni Verkur í endaparmi Varaþroti (cheilitis) Gyllinæð Tungusviði Verkir í munni Munnþurrkur Vindgangur Óþægindi í munni Ropi	Götun á maga eða meltingarvegi ^{q,*} Brisbólga Endaparmsfistill Ristilbólga ^r		
Lifur og gall			Lifrabílun [*] Gallblöðrubólga ^{s,*} Óeðlileg lifrarstarfsemi	Lifrabólga	
Húð og undirhúð	Litabreytingar á húð ^t Handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome) Útbrot ^u Breytingar á háralit Húðþurrkur	Húðflögnun Húðviðbrögð ^v Exem Blöðrur Roðapöt Skalli Þrymlabólur Kláði Litabreytingar í húð Sár á húð Húðþykknun (hyperkeratosis) Húðbólga Naglakvilli ^w		Regnbogaroðasótt [*] Stevens-Johnson heilkenni [*] Ákomudrep Eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis) [*]	
Stoðkerfi og bandvefur	Verkir í útlimum Liðverkir Bakverkir	Vöðva- og beinverkir Vöðvakrampar Vöðvaþrautir Vöðvaslappleiki	Beindrep í kjálka Fistill [*]	Rákvöðvalýsa [*] Vöðvakvilli	

Nýru og þvagfæri		Nýrnabilun* Bráð nýrnabilun* Litmiga Próteinmiga	Blæðingar frá þvagfærum	Nýrungaheilkenni	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bólgur í slímhúð Þreyta ^x Bjúgur ^y Sótthiti	Brjóstverkur Verkur Inflúensulík einkenni Kuldahrollur	Skert sáragræðsla		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap Fækkun hvítra blóðkorna Hækkuð gildi lípasa Fækkun blóðflagna Lækkuð gildi blóðrauða Hækkuð gildi amýlasa ^z Hækkuð gildi aspartatamínó-transferasa (ASAT) Hækkuð gildi alanínamínó-Transferasa (ALAT) Hækkuð gildi kreatíníns í blóði Hækkaður blóðþrýstingur Hækkuð gildi þvagsýru í blóði	Hækkuð gildi kreatínfosfókínasa í blóði Hækkuð gildi skjaldvakahormóns í blóði		

* Þar á meðal banvæn tilvik

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið sameinaðar:

^a Nefkoksbólga og áblástur í munni

^b Berkjubólga, sýking í neðri öndunarvegi, lungnabólga og sýking í öndunarvegi

^c Graftarkýli, ígerð í útlím, bakraufarkýli, tannholdskýli, graftarkýli í lifur, ígerð í brisi, ígerð í spöng, ígerð við endaparm, endaparmskýli, ígerð undir húð og tannígerð

^d Hvítsveppasýki í vélinda og hvítsveppasýki í munni

^e Húðbeðsbólga og sýking í húð

^f Sýklasótt og blóðsýkingarlost

^g Ígerð í kviðarholi, blóðsýking í kviðarholi, sarpbólga og beinsýking

^h Blóðstorku-smáæðakvilli, blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun, blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni

ⁱ Minnkuð matarlyst og lystarleysi

^j Bragðtruflun, bragðleysi og truflanir á bragðskyni

^k Bráður kransæðasjúkdómur, hjartaöng, hvikul hjartaöng, kransæðastífla, blóðþurrð í hjarta

^l Minnkað/óeðlilegt útfallsbrot

^m Brátt hjartadrep, hjartadrep, þögult hjartadrep

ⁿ Verkur í munni og nefkoki og verkur í koki og barkakýli

^o Munnbólga og munnangur

^p Kviðverkur, verkur í neðri hluta kviðarhols, verkur í efri hluta kviðarhols

^q Götun á maga eða meltingarvegi og götun í þörmum

^r Ristilbólga og blóðþurrðarristilbólga

^s Gallblöðrubólga og gallblöðrubólga án steina

^t Gulnun, aflitun húðar og röskun á húðlitun

^u Húðbólga sem líkist sóra (dermatitis psoriasiform), flagnandi útbrot, útbrot, roðaútbrot, útbrot tengd hársökkjum (rash follicular), útbreidd útbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot og kláðaútbrot

^v Húðviðbrögð og húðkvilli

^w Naglakvilli og mislitun nagla

^x Þreyta og þróttleysi

^y Bjúgur í andliti, bjúgur og útlægur bjúgur

^z Amýlasa og amýlasa hækkun

Lýsing valinna aukaverkana

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum (með eða án daufkyrningafæðar), þ. á m. banvænum tilfellum. Tilkynt hefur verið um tilfelli drepmyndandi fellsbólgu (necrotizing fasciitis), meðal annars í spöng, sem stundum leiddu til dauða (sjá einnig kafla 4.4).

Blóð og eitlar

Greint var frá 3. og 4. stigs lækkun heildarfjölda daufkyrninga, í sömu röð, hjá 10% og 1,7% sjúklinga í fasa 3 rannsókninni á GIST, hjá 16% og 1,6% sjúklinga í fasa 3 rannsókninni á MRCC og hjá 13% og 2,4% sjúklinga í fasa 3 rannsókninni á pNET. Greint var frá 3. og 4. stigs lækkun heildarfjölda blóðflagna, í sömu röð, hjá 3,7% og 0,4% sjúklinga í fasa 3 rannsókninni á GIST, hjá 8,2% og 1,1% sjúklinga í fasa 3 rannsókninni á MRCC og hjá 3,7% og 1,2% sjúklinga í fasa 3 rannsókninni á pNET (sjá kafla 4.4).

Greint var frá blæðingum hjá 18% sjúklinga sem fengu sunitinib í 3 fasa rannsókn á GIST samanborið við 17% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu sunitinib sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður við MRCC, fengu 39% blæðingar samanborið við 11% sjúklinga sem fengu interferón- α (IFN- α). Sautján (4,5%) sjúklingar sem fengu sunitinib á móti 5 (1,7%) sjúklingum sem var gefið IFN- α fengu 3. stigs blæðingar eða alvarlegri. Af þeim sjúklingum sem fengu sunitinib við MRCC sem ekki hafði svarað cytókínmeðferð komu blæðingar fram hjá 26%. Blæðingar, að undanskildum blóðnösom, komu fram hjá 21,7% sjúklinga sem fengu sunitinib í fasa 3 rannsókn á pNET samanborið við 9,85% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum var greint frá æxlisblæðingum hjá u.þ.b. 2% sjúklinga með GIST.

Ónæmiskerfi

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. ofsabjúg (sjá kafla 4.4).

Innkirtlar

Greint var frá skjaldvakabresti sem aukaverkun hjá 7 sjúklingum (4%) sem fengu sunitinib í rannsóknunum tveimur á nýrnafrumkrabbameini með meinvörpum sem ekki hafði svarað cytókínmeðferð; hjá 61 sjúklingi (16%) sem fékk sunitinib og 3 sjúklingum (< 1%) í IFN- α arminum í rannsókn á MRCC sem ekki hafði áður verið meðhöndlað.

Auk þess var greint frá hækkuðu gildi skjaldvakaveikju (thyroid-stimulating hormone (TSH)) hjá 4 sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein með meinvörpum sem ekki hafði svarað cytókínmeðferð (2%). Í heild komu fram klínísk einkenni eða rannsóknarniðurstöður sem bentu til meðferðartengds skjaldvakabrests hjá 7% sjúklinga sem tóku þátt í rannsóknum á MRCC. Áunninn skjaldvakabrestur sást hjá 6,2% sjúklinga með GIST sem fengu sunitinib samanborið við 1% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Greint var frá skjaldvakabresti hjá 6 sjúklingum (7,2%) sem fengu sunitinib og hjá einum sjúklingi (1,2%) sem fékk lyfleysu í fasa 3 rannsókninni hjá sjúklingum með pNET.

Fylgst var með skjaldkirtilsstarfsemi í 2 rannsóknum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein; Sunitinib er ekki samþykkt til notkunar við brjóstakrabbameini. Í annarri rannsókninni var greint frá vanstarfsemi skjaldkirtils hjá 15 (13,6%) sjúklingum sem fengu sunitinib og 3 (2,9%) sjúklingum sem fengu hefðbundna meðferð. Greint var frá hækkuðu gildi TSH í blóði hjá 1 (0,9%) sjúklingi sem fékk sunitinib en engum sjúklingi sem fékk hefðbundna meðferð. Ekki var greint frá ofstarfsemi skjaldkirtils hjá neinum sjúklingi sem fékk sunitinib og 1 (1,0%) sjúklingi sem fékk hefðbundna meðferð. Í hinn rannsókninni var greint frá vanstarfsemi skjaldkirtils hjá samtals 31 (13%) sjúklingi sem fékk sunitinib og 2 (0,8%) sjúklingum sem fengu capecitabín. Greint var frá hækkuðu gildi TSH í blóði hjá 12 (5,0%) sjúklingum sem fengu sunitinib en engum sjúklingi sem fékk capecitabín. Greint var frá ofstarfsemi skjaldkirtils hjá 4 (1,7%) sjúklingum sem fengu sunitinib en engum sjúklingi sem fékk capecitabín. Greint var frá lækkuðu gildi TSH í blóði hjá 3 (1,3%) sjúklingum sem fengu sunitinib en engum sjúklingi sem fékk capecitabín. Greint var frá hækkuðu gildi T4 hjá 2 (0,8%) sjúklingum sem fengu sunitinib og 1 (0,4%) sjúklingi sem fékk capecitabín. Greint var frá hækkuðu gildi T3 hjá 1 (0,8%) sjúklingi sem fékk sunitinib en engum sjúklingi sem fékk capecitabín. Öll tilvik skjaldkirtilstengdra aukaverkana voru á 1.-2. stigi (sjá kafla 4.4).

Efnaskipti og næring

Tilkynnt hefur verið um hærri tíðni tilvika blóðsykurskorts hjá sjúklingum með pNET samanborið við MRCC og GIST. Engu að síður voru flestar þessara aukaverkana sem komu fram í klínískum rannsóknum ekki taldar tengjast rannsóknarmeðferðinni (sjá kafla 4.4).

Taugakerfi

Í klínískum rannsóknum á sunitinibi og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá fáeinum tilvikum, (<1%), sum banvæn, þar sem sjúklingar hafa fengið krampaflog ásamt vísbendingum úr myndgreiningu um afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS). Flog hafa komið fram hvort sem vísbendingar um meinvörp í heila hafa sést með myndgreiningu eða ekki (sjá einnig kafla 4.4).

Hjarta

Í klínískum rannsóknum kom fram minnkað útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) um $\geq 20\%$ og niður fyrir lægri eðlileg mörk hjá u.þ.b. 2% sjúklinga með GIST sem fengu sunitinib, 4% sjúklinga með MRCC sem ekki hafði svarað cytókínmeðferð og 2% sjúklinga með GIST sem fengu lyfleysu. Þetta minnkaða útfallsbrot vinstri slegils virðist ekki hafa verið vaxandi og gekk oft til baka eftir því sem leið á meðferðina. Í rannsókninni á sjúklingum með MRCC sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður voru 27% sjúklinganna á sunitinib og 15% sjúklinganna á IFN- α með gildi minnkaðs útfallsbrots vinstri slegils undir lægri eðlilegum mörkum. Tveir sjúklingar (<1%) sem fengu sunitinib voru greindir með blóðfylluhjartabilun.

Hjá sjúklingum með GIST var greint frá „hjartabilun“, „blóðfylluhjartabilun“ eða „vinstri slegilsbilun“ hjá 1,2% sjúklinga sem fengu sunitinib og 1% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í mikilvægri fasa 3 rannsókn á GIST (N = 312) komu fram meðferðartengdar banvænar aukaverkanir á hjarta hjá 1% sjúklinga í hvorum meðferðararmi (þ.e. sunitinib- og lyfleysuarminum). Í fasa 2 rannsókn á nýrnafrumkrabbameini með meinvörpum sem ekki hafði svarað cytókínmeðferð, fengu 0,9% sjúklinga meðferðartengt banvænt hjartadrep og í fasa 3 rannsókninni hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein með meinvörpum sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður fengu 0,6% sjúklinga í IFN- α arminum og 0% sjúklinga í sunitinib arminum banvænt hjartaatvik. Í fasa 3 rannsókninni á pNET fékk 1 (1%) sjúklingur sem var gefið sunitinib meðferðartengda banvæna hjartabilun.

Æðar

Háþrýstingur

Háþrýstingur var mjög algeng aukaverkun í klínískum rannsóknum. Skammtur sunitinibs var minnkaður eða lyfjagjöf frestað tímabundið hjá u.þ.b. 2,7% sjúklinga sem fengu háþrýsting. Notkun sunitinibs var ekki hætt hjá neinum þessara sjúklinga. Alvarlegur háþrýstingur (>200 mmHg slagbilsþrýstingur eða 110 mmHg þanbilsþrýstingur) kom fram hjá 4,7% sjúklinga með æxli. Greint var frá háþrýstingi hjá u.þ.b. 33,9% sjúklinga sem fengu sunitinib við nýrnafrumkrabbameini með meinvörpum sem ekki höfðu verið meðhöndlað áður samanborið við 3,6% sjúklinga sem fengu IFN- α . Alvarlegur háþrýstingur kom fram hjá 12% sjúklinga sem fengu sunitinib sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og <1% sjúklinga sem fengu IFN- α . Greint var frá háþrýstingi hjá 26,5% sjúklinga sem fengu sunitinib í 3 fasa rannsókn á pNET samanborið við 4,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Greint var frá alvarlegum háþrýstingi hjá 10% sjúklinga með pNET sem fengu sunitinib og 3% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Bláæðasegarek

Greint var frá meðferðartengdu bláæðasegareki hjá u.þ.b. 1,0% sjúklinga með æxli sem fengu sunitinib í klínískum rannsóknum, þar með talið GIST og RCC.

Sjö sjúklingar (3%) sem fengu sunitinib og enginn sem fékk lyfleysu í fasa 3 rannsókn á GIST fékk segamyndun; 5 af þessum 7 tilvikum voru 3. stigs segamyndun í djúpbláæðum (deep venous thrombosis (DVT)) og 2 voru 1. eða 2. stigs. Fjórir af þessum 7 GIST sjúklingum hættu meðferð um leið og djúpbláæðasega varð vart.

Greint var frá blóðsegarekstilvikum hjá 13 (3%) sjúklingum sem fengu sunitinib í fasa 3 rannsókninni á MRCC sem ekki höfðu fengið meðferð áður og 4 (2%) sjúklingum í 2 rannsóknum á MRCC hjá sjúklingum sem höfðu ekki svarað cytókínmeðferð. Níu þessara sjúklinga voru með lungnasegarek, 1 var 2. stigs og 8 voru 4. stigs. Átta þessara sjúklinga voru með segamyndun í djúpbláæðum, 1 með 1. stigs, 2 með 2. stigs, 4 með 3. stigs og 1 með 4. stigs. Einn sjúklingur með lungnasegarek í rannsókninni á MRCC sem ekki hafði svarað cytókínmeðferð þurfti að hætta lyfjatöku.

Hjá sjúklingum með MRCC sem höfðu ekki áður verið meðhöndlaðir og fengu IFN- α var greint frá blóðsegareki hjá 6 (2%) sjúklingum; 1 sjúklingur (<1%) fékk 3. stigs segamyndun í djúpbláæðum og 5 sjúklingar (1%) fengu lungnasegarek, allir 4. stigs.

Greint var frá bláæðasegareki hjá 1 (1,2%) sjúklingi í sunitinib arminum og 5 (6,1%) sjúklingum í lyfleysuarminum í fasa 3 rannsókninni á pNET. Tveir sjúklinganna sem fengu lyfleysu voru með segamyndun í djúpbláæðum, annar með 2. stigs og hinn með 3. stigs.

Ekki var greint frá neinum banvænum tilvikum í skráningarrannsóknum á GIST, MRCC og pNET. Fram hafa komið tilvik um banvænar útkomur við eftirlit eftir markaðssetningu.

Fram komu tilvik um lungnasegarek hjá u.þ.b. 3,1% sjúklinga með GIST og hjá u.þ.b. 1,2% sjúklinga með MRCC, sem fengu sunitinib í fasa 3 rannsóknum. Ekki var greint frá neinu lungnasegareki hjá sjúklingum með pNET sem fengu sunitinib í fasa 3 rannsókninni. Fram hafa komið mjög sjaldgæf tilvik um banvænar útkomur við eftirlit eftir markaðssetningu.

Sjúklingar sem höfðu fengið lungnasegarek á síðastliðnum 12 mánuðum voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum með sunitinib.

Greint var frá lungnaatvikum (t.d. mæði, fleiðruvökva, lungnasegareki eða lungnabjúg) hjá u.þ.b. 17,8% sjúklinga með GIST, hjá u.þ.b. 26,7% sjúklinga með MRCC og hjá 12% sjúklinga með pNET sem fengu sunitinib í fasa 3 skráningarrannsóknum.

U.þ.b. 22,2% sjúklinga með æxli, þ.m.t. GIST og MRCC, sem fengu sunitinib í klínískum rannsóknum fengu lungnaatvik.

Meltingarfæri

Brisbólga kom sjaldan fram (<1%) hjá sjúklingum sem fengu sunitinib við GIST eða MRCC. Engin tilfelli meðferðartengdrar brisbólgu voru tilkynnt í fasa 3 rannsókninni á pNET (sjá kafla 4.4).

Greint var frá banvænum blæðingum í meltingarvegi hjá 0,98% sjúklinga sem fengu lyfleysu í fasa 3 rannsókninni á GIST.

Lifur og gall

Greint hefur verið frá vanstarfsemi í lifur sem getur falið í sér óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófum, lifrabólgu eða lifrabilun (sjá kafla 4.4).

Húð og undirhúð

Tilkynnt hefur verið um tilvik ákomudreps (pyoderma gangrenosum), sem venjulega ganga til baka eftir að sunitinib meðferð er hætt (sjá einnig kafla 4.4).

Stoðkerfi og stoðvefur

Greint hefur verið frá vöðvakvillum og/eða rákvöðvalýsu, sum tilvik með bráðri nýrnabilun. Sjúklinga með einkenni um vöðvaeitrun skal meðhöndla samkvæmt hefðbundum læknisfræðilegum aðferðum (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá fistilmyndun, stundum í tengslum við æxlisdrep eða æxlisminnkun, sem í sumum tilfellum hefur leitt til dauða (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilfellum um beindrep í kjálka hjá sjúklingum sem fá meðferð með sunitinibi, flest tilfelli komu fyrir hjá sjúklingum sem voru með staðfesta áhættuþætti fyrir beindrepi í kjálka, einkum meðferð með bisfosfónötum gefnum í bláæð og/eða sögu um tannkvilla sem krafðist inngrípsmeiri tannaðgerðar (sjá einnig kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður

Upplýsingar úr forklínískum rannsóknum (*in vitro* og *in vivo*), við stærri skammta en klínískt ráðlagðir fyrir menn, benda til þess að sunitinib geti hamlað endurskautun hrifspennu í hjarta (t.d. lengingu QTbils).

Greint var frá lengingu QTc-bils í yfir 500 msek hjá 0,5% og breytingum um meira en 60 msek frá grunnildi hjá 1,1% 450 sjúklinga með æxli; báðar þessar breytur teljast hugsanlega mikilvægar breytingar. Sýnt hefur verið fram á að sunitinib lengi QTcF-bilið (Fridericia-leiðrétt QT-bil) við u.þ.b. tvöfaldan meðferðarstyrk.

Lenging QTc-bils var rannsakað hjá 24 sjúklingum á aldrinum 20-87 ára með langt genginn illkynja sjúkdóm. Niðurstöður þessarar rannsóknar sýndu að sunitinib hafði áhrif á QTc-bilið (skilgreint sem meðaltalsbreyting, leiðrétt fyrir lyfleysu, um >10 msek með 90% öryggisbil [CI] efri mörk >15 msek) við meðferðarstyrk (dagur 3) þar sem leiðrétt var miðað við grunnildi sama dag og við hærri styrk en meðferðarstyrk (dagur 9) þar sem notaðar voru báðar leiðréttingaraðferðirnar við grunnildi. Enginn sjúklingur var með QTc-bil >500 msek. Þótt komið hafi fram áhrif á QTcF-bil á degi 3, 24 klst. eftir lyfjagjöf (þ.e. við ráðlagðan meðferðarstyrk í plasma sem vænta má eftir 50 mg upphafsskammt) og leiðrétt miðað við grunnildi sama dag, er klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu ekki ljóst.

Í skipulögðu og yfirgrípsmiklu mati á hjartalínuritum við annaðhvort meðferðarskammta eða skammta sem voru stærri en meðferðarskammtar, sýndi enginn þeirra sjúklinga sem hægt var að meta eða sem voru í ITT-meðferðarhópunum lengingu QTc-bils sem talið var „alvarlegt“ (þ.e. jafnt og eða meira en 3. stigs samkvæmt viðmiðinu Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] útg. 3.0).

Við meðferðarstyrk í plasma var hámarks meðalbreyting QTcF-bils (Fridericia-leiðrétt) frá grunnildi 9 msek (90% CI: 15,1 msek). Við u.þ.b. tvöfaldan meðferðarstyrk var hámarks breyting QTcF-bils frá grunnildi 15,4 msek (90% CI: 22,4 msek). Moxifloxacin (400 mg) notað sem jákvætt viðmið sýndi 5,6 msek hámarks meðalbreytingu QTcF-bils frá grunnildi. Engir sjúklingar fengu meira en 2. stigs áhrif á QTc-bil (CTCAE útg. 3.0) (sjá kafla 4.4).

Langtímaöryggi við nýrnafrumkrabbameini með meinvörpum (MRCC)

Langtímaöryggi sunitinibs hjá sjúklingum með MRCC var greint í 9 klínískum rannsóknum á fyrstu meðferð þar sem engin svörun kom fram við meðferð með bevacízumabi og cýtókínmeðferð. Greindir voru 5.739 sjúklingar, 807 (14%) þeirra fengu meðferð í ≥ 2 ár til allt að 6 ár. Hjá þeim 807 sjúklingum sem fengu langtímameðferð með sunitinibi komu flestar innrennslistengdar aukaverkanir fyrst fram á fyrstu 6 mánuðum til 1 ári og tíðni þeirra var stöðug eða lækkaði með tímanum að undanskilinni tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils, sem jókst með tímanum þar sem ný tilfelli komu fram á 6 ára tímabilinu. Langvarandi meðferð með sunitinibi virtist ekki tengjast nýjum meðferðartengdum aukaverkunum

Börn

Öryggisupplýsingar um sunitinib eru fengnar úr fasa 1 rannsókn á skammtaaukningu, fasa 2 opinni rannsókn, fasa 1/2 einarmarannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð og úr birtum upplýsingum sem lýst er hér fyrir neðan.

Fasa 1 rannsókn á sunitinibi til inntöku var framkvæmd í vaxandi skömmtum hjá 35 sjúklingum, þ.e. 30 börnum (3 til 17 ára) og 5 ungmennum (18 til 21 árs) með þrálát föst æxli, sem flest höfðu fyrst verið greind með heilaæxli. Allir þátttakendur í rannsókninni fundu fyrir aukaverkunum af lyfinu; flestar þeirra voru alvarlegar (eiturvekunarstig ≥ 3) og fólust meðal annars í eiturvekunum á hjarta. Algengustu aukaverkanirnar voru eitrun í meltingarvegi, daufkyrningafæð, þreyta og hækkuð ALT-gildi. Hætta á aukaverkunum á hjarta virtist aukin hjá börnum sem áður höfðu fengið geislun á hjarta eða antracyklín samanborið við börn án sögu um slíkt. Hjá þessum börnum, sem ekki höfðu sögu um antracyklín eða geislun á hjarta, var hæsti þolanlegi skammtur ákvarðaður (sjá kafla 5.1).

Gerð var opin fasa 2 rannsókn á 29 sjúklingum, þ.e. 27 börnum (3 til 16 ára) og 2 ungmennum (18 til 19 ára) með endurkomið/vaxandi/þrálátt efsta stigs tróðæxli (high grade glioma, HGG) eða heila- og mænuþelsæxli. Engar 5. stigs aukaverkanir komu fram hjá hópunum. Algengustu aukaverkanir af lyfinu ($\geq 10\%$) voru fækkun daufkyrninga (6 [20,7%] sjúklingar) og innankúpublæðing (3 [10,3%] sjúklingar).

Gerð var fasa 1/2 rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð hjá 6 börnum (13 til 16 ára) með langt gengið óskurðtækt illkynja æxli í stoðvef maga og þarma (GIST). Algengust aukaverkanirnar af lyfinu voru niðurgangur, ógleði, fækkun hvíttra blóðkorna, daufkyrningafæð og höfuðverkur, sem hver kom fram hjá 3 sjúklingum (50,0%), aðallega á 1. eða 2. alvarleikastigi. Fjórir af 6 sjúklingum (66,7%) fengu 3.-4. stigs aukaverkanir tengdar meðferðinni (3. stigs blóðfosfatlækkun, daufkyrningafæð og blóðflagnafæð, sem hver kom fram hjá 1 sjúklingi og 4. stigs daufkyrningafæð hjá 1 sjúklingi). Ekki var greint frá neinum alvarlegum aukaverkunum eða 5. stigs aukaverkunum í þessari rannsókn. Öryggisupplýsingar sem fram komu bæði í klínísku rannsókninni og birtum upplýsingum voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Ekkert sértækt mót efni er til við ofskömmtnun með ZESUVA og meðferð við ofskömmtnun á að vera almenn stuðningsmeðferð. Ef við á er hægt að fjarlægja það virka efni, sem ekki hefur frásogast, með því að framkalla uppköst eða með magaskolon. Greint hefur verið frá tilfellum um ofskömmtnun. Sumum þessara tilfella fylgdu aukaverkanir sem voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar um sunitinib.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, prótein kínasahemill, ATC flokkur: L01EX01.

Verkunarháttur

Sunitinib er hemill á fjölda týrosínkínasaviðtaka (RTK) sem tengjast æxlisvexti, nýæðamyndun og fjölgun meinvarpa frá krabbameini. Sunitinib er viðtakahemill fyrir blóðflagnaafleiddan vaxtarþátt (platelet-derived growth factor receptors (PDGFR α og PDGFR β)), æðapelsvaxtarþátt (VEGF receptors (VEGFR1, VEGFR2 og VEGFR3)), stofnfrumuþátt (stem cell factor receptor (KIT)), Fms-líkan týrosínkínasa-3 (FLT3), þyrpingarmyndunarörva (colony stimulating factor receptor (CSF-1R)), og afleiddar taugasólgnaar taugatróðfrumur (glial cell-line derived neurotropic factor receptor (RET)). Í lífefnafræðilegum og frumufræðilegum prófunum hefur meginumbrotsefnið álíka mikla verkun og sunitinib.

Klínísk verkun og öryggi

Verkun og öryggi sunitinibs hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með GIST sem ekki svöruðu meðferð með imatinibi (þ.e. hjá GIST sjúklingum með versnandi sjúkdóm í yfirstandandi eða á eftir meðferð með imatinibi) eða voru með óþol fyrir imatinibi (t.d. hjá þeim sem urðu fyrir verulegri eitrun meðan á meðferð með imatinibi stóð, sem útilokaði áframhaldandi meðferð), til meðferðar hjá sjúklingum með MRCC og til meðferðar hjá sjúklingum með óskurðtækt pNET.

Verkun miðast við tímamann þar til æxlisvöxtur hefst á ný (time-to-tumour progression (TTP)), aukinni lifun hjá GIST sjúklingum, við lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) hjá sjúklingum með

nýrnafrumkrabbamein með meinvörpum sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og á hlutlægu svörunarhlutfalli (ORR) hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein með meinvörpum sem ekki höfðu svarað cytókínmeðferð og PFS fyrir pNET.

Æxli í stoðvef maga og þarma (GIST)

Opin upphafsrannsókn á vaxandi skömmtum (miðgildi hámarksskammta á sólarhring var 800 mg) var gerð hjá GIST sjúklingum eftir að meðferð með imatinibi hafði brugðist vegna ónæmis eða óþols. Alls tóku 97 sjúklingar þátt í rannsókninni og fengu mismunandi skammta og meðferðaráætlanir; 55 sjúklingar fengu 50 mg samkvæmt ráðlagri meðferðaráætlun, þ.e. lyfjagjöf í 4 vikur og hlé í 2 vikur (meðferðaráætlun 4/2).

Í þessari rannsókn reyndist miðgildi tíma þar til sjúklingum tók að versna 34,0 vikur (95% CI:22,0; 46,0).

Fasa 3, tvíblind, slembuð, samanburðarrannsókn með lyfleysu var gerð með sunitinibi hjá sjúklingum með illkynja æxli í stoðvef maga og þarma (GIST) sem voru með óþol eða versnandi sjúkdóm í yfirstandandi eða á eftir meðferð með imatinibi (miðgildi hámarks sólarhringsskammts var 800 mg). Í þessari rannsókn var 312 sjúklingum skipt með slembivali (2:1) þannig að þeir fengu annaðhvort sunitinib 50 mg eða lyfleysu, samkvæmt meðferðaráætlun 4/2, þar til sjúkdómur versnaði eða þeir hættu í rannsókninni af öðrum ástæðum (207 sjúklingar fengu sunitinib og 105 sjúklingar fengu lyfleysu). Fyrsti verkunarendapunktur rannsóknarinnar var TTP, skilgreint sem tíminn frá slembun þar til versnun ælissjúkdóms var staðfest með hlutlægu mati. Við fyrirfram tilgreinda milligreiningu var miðgildi TTP fyrir sunitinib 28,9 vikur (95% CI: 21,3; 34,1) samkvæmt mati rannsakanda og 27,3 vikur (95% CI: 16,0; 32,1) samkvæmt mati óháðra aðila og var tölfræðilega marktækt lengra en TTP fyrir lyfleysu sem var 5,1 vika (95% CI = 4,4; 10,1 vika) samkvæmt mati rannsakanda og 6,4 vikur (95% CI: 4,4; 10,0) samkvæmt mati óháðra aðila. Mismunurinn á heildarlifun var tölfræðilega sunitinibi í hag [áhættuhlutfall (hazard ratio, HR): 0,491; (95% CI: 0,290; 0,831)] 2-föld áhætta á andláti var hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu borið saman við þá sem fengu sunitinib.

Eftir milligreininguna á verkun og öryggi var blindun rannsóknarinnar aflétt vegna ráðlegginga óháðu eftirlitsnefndarinnar (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) og sjúklingunum sem voru í lyfleysuarminum var boðin opin meðferð með sunitinibi.

Alls fengu 255 sjúklingar sunitinib á opna meðferðarstigi rannsóknarinnar, þ.m.t. 99 sjúklingar sem upphaflega voru meðhöndlaðir með lyfleysu.

Greining á aðal- og auka endapunktum á opna stigi rannsóknarinnar staðfesti niðurstöðurnar úr milligreiningunni eins og kemur fram í töflu 2.

Tafla 2. GIST samantekt á endapunktum verkunar (allt rannsóknarþýðið (ITT population))

Endapunktur	Tvíblind meðferð ^a				Lyfleysuhópur sem skipt var yfir á virka meðferð ^b
	Sunitinib	Lyfleysa	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi	
Aðalendapunktur					
TTP (vikur)					
Milligreining	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	<0,001	-
Lokagreining	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)
Auka endapunktur					
PFS (vikur) ^c					
Milligreining	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	<0,001	-

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

Skammstafanir: CI=öryggisbil; ITT=meðferðarhópur; NA=á ekki við; ORR=hlutlægt svörunarhlutfall; OS=heildarlifun; PFS=lifun án versunar sjúkdóms; TTP=tími þar til æxlisvöxtur hefst á ný.

- ^a Niðurstöður tvíblindrar meðferðar eru fengnar úr greiningu niðurstaðna frá öllu rannsóknarþýði (ITT population) og með miðlægu (sama rannsóknarstofa les úr öllum niðurstöðum) geislalæknisfræðilegu mati þegar það átti við.
- ^b Niðurstöður varðandi verkun hjá þeim 99 þátttakendum sem skiptu frá lyfleysu yfir á sunitinib eftir að blindun var aflétt. Tekin var ný grunnlína við skiptin og greining á niðurstöðum varðandi verkun grundvallaðist á mati rannsakanda.
- ^c Tölur frá milligreiningu varðandi lifun án versunar sjúkdóms (PFS) hafa verið uppfærðar samkvæmt endurútreikningi á upprunalegum gögnum.
- ^d Niðurstöður hlutlægs svörunarhlutfalls (ORR) er gefin upp sem hlutfall sjúklinga með staðfesta svörum með 95% öryggisbil (CI).
- ^e Miðgildi ekki fyrirleggjandi þar sem gögnin voru ekki tilbúin.

Miðgildi heildarlifunar hjá öllu rannsóknarþýðinu (ITT population) var 72,7 vikur hjá hópnum sem fékk sunitinib og 64,9 vikur hjá hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall (HR): 0,876; 95% CI: 0,679; 1,129, $p = 0,306$). Í þessari greiningu voru teknar með niðurstöður þeirra sem upphaflega völdust í lyfleysuhópin en fengu síðar opna meðferð með sunitinibi.

Nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum (MRCC) sem ekki hefur verið meðhöndlað áður
Framkvæmd var fasa 3 slembuð, fjölsetra, alþjóðleg rannsókn á verkun og öryggi sunitinibs í samanburði við interferón IFN- α hjá sjúklingum með MRCC sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður. Sjö hundruð og fimmtíu sjúklingum var með slembivali skipt 1:1 í meðferðararmana; þeir fengu annaðhvort meðferð með sunitinibi í endurteknum 6 vikna meðferðarlotum, sem fól í sér 50 mg til inntöku á dag í 4 vikur og síðan hlé í 2 vikur (áætlun 4/2), eða 3 milljón einingar (Me.) interferón- α gefið undir húð fyrstu vikuna, 6 Me. aðra vikuna og 9 Me. þriðju vikuna og síðan 3 daga, ekki í röð, í hverri viku.

Miðgildi meðferðarlengdar var 11,1 mánuður (á bilinu: 0,4-46,1) hjá þeim sem fengu sunitinib meðferð og 4,1 mánuður (á bilinu: 0,1-45,6) hjá þeim sem fengu IFN- α meðferð. Greint var frá alvarlegum aukaverkunum sem rekja mátti til meðferðarinnar hjá 23,7% sjúklinga sem fengu sunitinib og hjá 6,9% sjúklinga sem fengu IFN- α . Hins vegar hættu 20% sjúklinga sem fengu sunitinib á meðferðinni en 23% þeirra sem fengu IFN- α . Skammtahlé var gert hjá 202 sjúklingum (54%) á sunitinibi og 141 sjúklingi (39%) á IFN- α . Skammtar voru minnkaðir hjá 194 sjúklingum (52%) á sunitinibi og 98 sjúklingum (27%) á IFN- α . Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir þangað til sjúkdómurinn versnaði eða þeir hættu í rannsókninni. Fyrsti verkunarendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versunar sjúkdóms. Fyrirfram ráðgerð milligreining sýndi tölfræðilega marktækt kosti sunitinibs umfram IFN- α , í rannsókninni var lifun án versunar sjúkdóms hjá sunitinib meðferðarhópnum 47,3 vikur samanborið við 22,0 vikur hjá IFN- α meðferðarhópnum; áhættuhlutfall var 0,415 (95% CI: 0,320; 0,539, p -gildi <0,001). Aðrir endapunktar voru m.a. hlutlægt svörunarhlutfall, heildarlifun og öryggi. Grundvallar mati með myndgreiningu (radiology) var hætt eftir að fyrsta endapunkti var náð. Við lokagreiningu var hlutlægt svörunarhlutfall samkvæmt mati rannsóknarlæknis 46% (95% CI: 41%; 51%) í sunitinib hópnum og 12% (95% CI: 9%; 16%) í IFN- α hópnum ($p < 0,001$).

Sunitinib meðferð gaf lengri lifun samanborið við IFN- α . Miðgildi heildarlifunar var 114,6 vikur í sunitinib hópnum (95% CI: 100,1; 142,9) og 94,9 vikur í IFN- α hópnum (95% CI: 77,7; 117,0) með áhættuhlutfalli sem var 0,821 (95% CI: 0,673; 1,001; $p = 0,0510$ samkvæmt ólagskiptu log-rank prófi).

Heildarlifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá öllu rannsóknarþýðinu samkvæmt myndgreiningu má sjá í töflu 3.

Tafla 3. Samantekt á endapunktum verkunar við MRCC sem hefur ekki verið meðhöndlað (allt rannsóknarþýðið (ITT population))

Samantekt á lifun án versnunar sjúkdóms	Sunitinib (N=375)	IFN- α (N=375)
Sjúkdómur versnaði ekki og sjúklingur dó ekki [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Sjúkdómur versnaði eða sjúklingur dó [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
Lifun án versnunar sjúkdóms (vikur)		
Fjórðungsmark (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)
Ólagskipt greining		
Áhættuhlutfall (sunitinib á móti IFN- α)	0,5268	
95% CI fyrir áhættuhlutfall	(0,4316; 0,6430)	
p-gildi ^a	<0,0001	
Samantekt á heildarlifun		
Ekki vitað að sjúklingur hafi dáið [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Sjúklingur dó [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
Heildarlifun (vikur)		
Fjórðungsmark (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)
Ólagskipt greining		
Áhættuhlutfall (sunitinib á móti IFN- α)	0,8209	
95% CI fyrir áhættuhlutfall	(0,6730; 1,0013)	
p-gildi ^a	0,0510	

Skammstafanir: CI=öryggisbil; INF- α =interferón-alfa; ITT=meðferðarhópur; N= fjöldi sjúklinga; NA=á ekki við.

^a Úr tvíhliða log-rank prófi.

Nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum (MRCC) sem ekki svara cytókínmeðferð

Fasa 2 rannsókn á sunitinibi var gerð hjá sjúklingum sem höfðu ekki svarað fullri cytókínmeðferð með interleukín-2 eða IFN- α . Sextíu og þrjár sjúklingar fengu sem upphafsskammt 50 mg sunitinib til inntöku einu sinni á sólarhring í 4 vikur í röð og síðan var tveggja vikna hlé til að ljúka 6 vikna meðferðarlotu (meðferðaráætlun 4/2). Fyrsti endapunktur verkunar var hlutlægt svörunarhlutfall meðferðarinnar (objective response rate, ORR) metin á grundvelli RECIST kvarða (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

Hlutlægt svörunarhlutfall í þessari rannsókn var 36,5% (95% CI: 24,7%; 49,6%) og miðgildi tíma að versnun (TTP) var 37,7 vikur (95% CI: 24,0; 46,6).

Opin einarma fjölsetra staðfestingarrannsókn (a confirmatory, open-label, single-arm, multi-center study) á verkun og öryggi sunitinibs var gerð hjá sjúklingum með MRCC sem svöruðu ekki fyrir cytókínmeðferð. Eitthundrað og sex sjúklingar fengu að minnsta kosti eina meðferðarlotu með 50 mg af sunitinibi samkvæmt meðferðaráætlun 4/2.

Fyrsti verkunarendapunktur rannsóknarinnar var hlutlægt svörunarhlutfall. Aðrir endapunktur (secondary endpoints) varða TTP, hve verkun varir lengi (duration of response (DR)) og heildarlifun.

Í rannsókninni var hlutlægt svörunarhlutfall 35,8% (95% CI: 26,8%; 47,5%). Miðgildi DR og heildurlifun hafði enn ekki náðst.

Taugainnkirtlaexli í brisi (pNET)

Verkun og öryggi notkunar sunitinibs þegar það er notað eitt sér í 50 mg skömmtum á sólarhring með meðferðaráætlun 4/2 hjá sjúklingum með óskurðtækt taugainnkirtlaexli í brisi, voru metin í fasa 2 opinni fjölsetra stuðningsrannsókn. Í rannsóknarhópi 66 sjúklinga með eyjafrumuæxli í brisi var svörunarhlutfall aðalendapunktur 17%.

Fasa 3 fjölsetra, alþjóðleg, slembiröðuð, tvíblind grundvallarrannsókn með samanburði lyfleysu og sunitinibi, sem gefið var eitt sér, var framkvæmd hjá sjúklingum með óskurðtækt taugainnkirtlaexli í brisi (pNET).

Sjúklingar þurftu að hafa staðfesta versnun sjúkdómsins innan síðustu 12 mánaða, metna á grundvelli RECIST kvarða, og var þeim slembiraðað (1:1) í hópa sem fengu annaðhvort 37,5 mg af sunitinibi einu sinni á sólarhring án skipulagðs hlés (N = 86) eða lyfleysu (N = 85).

Aðalmarkmiðið var að bera saman lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) hjá sjúklingum sem fengu sunitinib og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Aðrir endapunktur voru heildarlifun, hlutlægt svörunarhlutfall, niðurstöður skráðar af sjúklingum og öryggi.

Lýðfræðileg gögn voru sambærileg hjá hópnum sem fékk sunitinib og hópnum sem fékk lyfleysu. Að auki höfðu 49% sjúklinga sem fengu sunitinib óvirkt æxli samanborið við 52% sjúklinga sem fengu lyfleysu, en 92% sjúklinga í báðum hópum höfðu meinvörp í lifur.

Notkun sómatóstatín hliðstæðna var leyfileg í rannsókninni.

Alls höfðu 66% sjúklinganna sem fengu sunitinib fengið fyrri altæka (systemic) meðferð samanborið við 72% sjúklinganna sem fengu lyfleysu. Að auki höfðu 24% sjúklinga sem fengu sunitinib fengið sómatóstatín hliðstæður samanborið við 22% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í mati rannsakanda var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) klínískt marktækt meiri hjá sjúklingum sem fengu sunitinib en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Meðallifun án versnunar sjúkdómsins var 11,4 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu sunitinib samanborið við 5,5 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [HR: 0,418 (95% CI: 0,263; 0,662), p-gildi: 0,0001], sambærilegar niðurstöður komu fram þegar útkoma (derived) mats á æxlissvörun, sem fengin var með því að nota RECIST kvarðann til að meta æxlismælingar rannsakanda, var notuð til að meta versnun sjúkdómsins eins og sjá má í töflu 4. HR sem var sunitinibi í hag kom fram hjá öllum undirhópum í upphafi meðferðar m.t.t. eiginleika sem mældir voru þ.m.t. greining á fjölda fyrri altækra meðferða. Alls höfðu 29 sjúklingar í sunitinib hópnum og 24 í lyfleysuhópnum ekki fengið neina fyrri altæka meðferð og hjá þessum sjúklingum var HR lifunar án versnunar sjúkdóms 0,365 (95% CI: 0,156; 0,857), p=0,0156. Á sama hátt var HR fyrir lifun án versnunar sjúkdóms 0,456 (95% CI: 0,264; 0,787), p=0,0036 hjá 57 sjúklingum í sunitinib hópnum (28 með eina fyrri altæka meðferð og 29 með tvær eða fleiri fyrri altækur meðferðarlotur) og 61 sjúklingi í lyfleysuhópnum (25 með eina fyrri altæka meðferð og 36 með tvær eða fleiri fyrri altækur meðferðarlotur).

Gerð var næmisgreining á lifun án versnunar sjúkdóms þar sem versnun grundvallaðist á æxlismælingum rannsakanda og allir einstaklingar sem ekki voru teknir með í greininguna af öðrum ástæðum en því að þeir hefðu hætt í rannsókninni (censored), voru tilgreindir sem lifun án versnunar sjúkdóms. Þessi greining sýndi varlega áætlað mat á áhrifum sunitinib meðferðar, og studdi niðurstöður fyrstu greiningarinnar, sem sýndi HR sem var 0,507 (95% CI: 0,350; 0,733), p=0,000193). Grundvallarrannsókninni á taugainnkirtlaexli í brisi (pNET) var hætt fyrr en áætlað var samkvæmt ráðleggingum óháðrar lyfjaeftirlitsnefndar (drug monitoring committee) og var fyrsti endapunkturinn byggður á mati rannsakanda, en báðir þættir gætu hafa haft áhrif á matið á áhrifum meðferðarinnar.

Til að útiloka hlutdrægni í mati rannsakanda á lifun án versnunar sjúkdóms var framkvæmd blind óháð miðlæg endurskoðun (BICR) á myndgreiningum og studdi hún mat rannsakanda, eins og tafla 4 sýnir.

Tafla 4. Taugainnkirtlaexli í brisi (pancreatic neuroendocrine tumours (pNET)). Niðurstöður úr fasa 3 rannsókninni varðandi verkun

Verkunarþættir	Sunitinib (N = 86)	Lyfleysa (N = 85)	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi
----------------	-----------------------	----------------------	----------------------------	---------

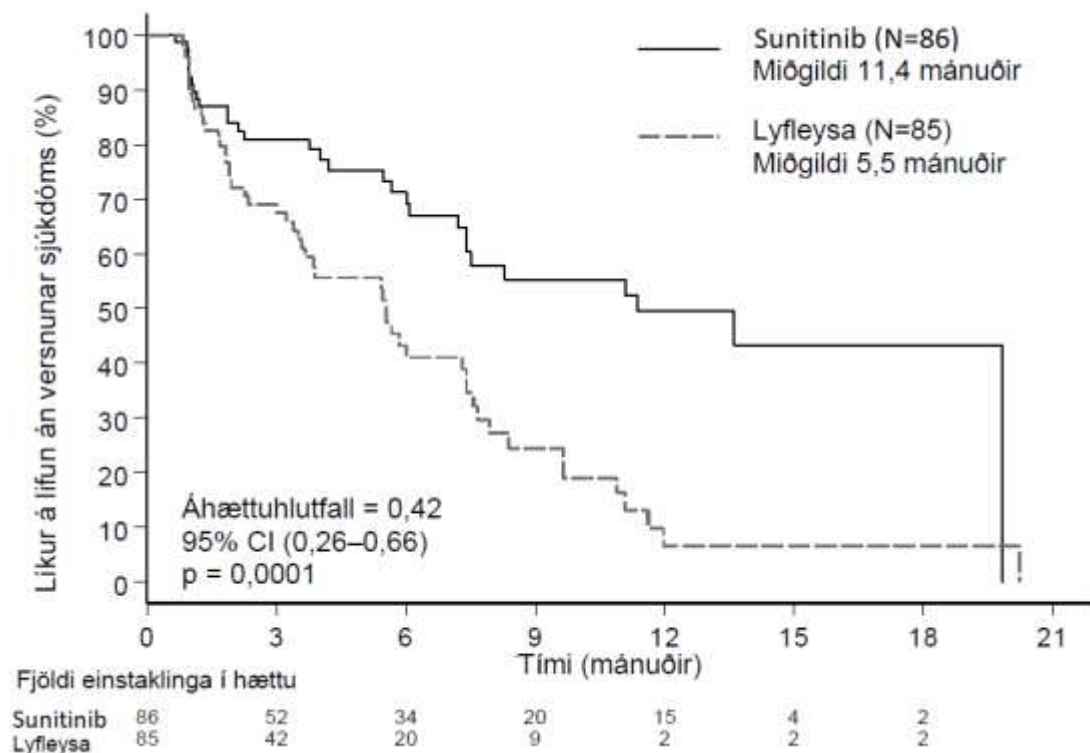
Lifun án versnunar sjúkdóms [miðgildi, mánuðir (95% CI)] samkvæmt mati rannsakanda	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Lifun án versnunar sjúkdóms [miðgildi, mánuðir (95% CI)] skv. útkomu mats á æxlissvörun, sem fengin var með því að nota RECIST kvarðann til að meta æxlismat rannsakanda	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^a
Lifun án versnunar sjúkdóms [miðgildi, mánuðir (95% CI)] skv. blindri óháðri miðlægrri endurskoðun á æxlismati	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 ^a
Heildarlifun [5 ára eftirfylgni] [miðgildi, mánuðir (95% CI)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 ^a
Hlutlægt svörunarhlutfall [%; (95% CI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

Skammstafanir: CI=öryggisbil; N=fjöldi sjúklinga; NA= á ekki við; RECIST=matskvarði svörunar í æxlum.

^a Úr tvíhliða ólagskiptu log-rank prófi

^b Fisher's Exact test (tölfræðilegt próf)

Mynd 1. Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) hjá sjúklingum með taugainnkirtlaeoxli í brisi (pNET) úr fasa 3 rannsókninni.



Skammstafanir: CI=öryggisbil; N=fjöldi sjúklinga

Niðurstöður heildarlifunar voru ekki fullmótaðar þegar rannsókninni var lokið [20,6 mánuðir (95% CI: 20,6; NR) fyrir hópinn sem fékk sunitinib, borið saman við NR (95% CI: 15,5; NR) fyrir hópinn sem fékk lyfleysu, HR: 0,409 (95% CI: 0,187; 0,894), p-gildi=0,0204]. Níu dauðsföll urðu í sunitinib hópnum og 21 dauðsföll í lyfleysuhópnum.

Við versnun sjúkdómsins var blindun rannsóknarinnar aflétt og sjúklingum í lyfleysuhópnum boðinn aðgangur að annarri opinni framhaldsrannsókn á sunitinibi. Þar sem rannsókninni var hætt fljótlega var

blindun rannsóknarinnar aflétt hjá þeim sjúklingum sem enn voru í rannsókninni og þeim boðinn aðgangur að opinni framhaldsrannsókn á sunitinibi. Alls skiptu 59 af 85 sjúklingum (69,4%) úr lyfleysuhópnum yfir í sunitinib eftir að sjúkdómur versnaði eða blindun meðferðar var aflétt við lok rannsóknarinnar. Heildarlifun eftir 5 ára eftirfylgni í framhaldsrannsókninni sýndi HR 0,730 (95% CI: 0,504; 1,057).

Niðurstöður frá European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) sýndu að hnattræn heilsutengd heildarlífsgæði og færnisviðin 5 (líkamleg, hlutverkaleg, vitsmunaleg, tilfinningaleg og félagsleg) héldust óbreytt hjá sjúklingum sem fengu sunitinib meðferð, samanborið við lyfleysu, með takmörkuðum aukaverkunum sem ollu einkennum.

Gerð var fasa 4 fjölþjóðleg, fjölsetra, opin einarma rannsókn til að meta verkun og öryggi sunitinibs hjá sjúklingum með versnandi, langt gengið/með meinvörpum, vel þroskað, óskurðtækt pNET.

Eitt hundrað og sex sjúklingar (61 sjúklingur í rannsóknarhópnum sem ekki hafði áður fengið meðferð og 45 sjúklingar í hópnum sem fengu síðari meðferð) fengu meðferð með 37,5 mg af sunitinibi til inntöku einu sinni á dag með samfelldri skömmtun yfir daginn (continuous daily dosing, CDD). Samkvæmt mati rannsakanda var miðgildi heildarlifunar án versnunar sjúkdóms (PFS) 13,2 mánuðir, bæði hjá öllu þýðinu (95% CI: 10,9; 16,7) og hjá rannsóknarhópnum sem ekki hafði áður fengið meðferð (95% CI: 7,4; 16,8).

Börn

Takmörkuð reynsla er af notkun sunitinibs hjá sjúklingum á barnsaldri (sjá kafla 4.2).

Gerð var fasa 1 rannsókn á sunitinibi til inntöku með skammtaaukningu hjá 35 sjúklingum, þ.e. 30 börnum (3 til 17 ára) og 5 ungmennum (18 til 21 árs) með þrálát föst æxli, sem flest höfðu fyrst verið skráð með greininguna heilaæxli. Skammtatakmarkandi eiturverkanir á hjarta komu fram í fyrri hluta rannsóknarinnar og var henni því breytt þannig að sjúklingar með fyrri reynslu af meðferðum með hugsanleg eituráhrif á hjarta (þ.m.t. antracýklín) og geislun á hjarta voru útilokaðir frá henni. Í seinni hluta rannsóknarinnar, þar sem þátttakendur voru sjúklingar með fyrri reynslu af krabbameinsmeðferð en án áhættuþátta fyrir eituráhrif á hjarta var sunitinib almennt þolað og klínískt viðráðanlegt í skammtastærðinni 15 mg/m² á dag (MTD) í meðferðaráætlun 4/2. Enginn þátttakenda náði fullkominni svörun eða hlutasvörun. Sjúkdómurinn reyndist stöðugur hjá 6 sjúklingum (17%). Einn sjúklingur með GIST var skráður með skammtinn 15 mg/m² án sýnilegs ávinnings. Aukaverkanir sem fram komu voru almennt sambærilegar við þær sem komu fram hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8).

Gerð var fasa 2 opin rannsókn hjá 29 sjúklingum, þ.e. 27 börnum (3 til 16 ára) og 2 ungmennum (18 til 19 ára) með efsta stigs tróðæxli (HGG) eða heila- og mænuþelsæxli. Rannsókninni var hætt þegar áætlað var að framkvæma áfangagreiningu vegna skorts á sjúkdómseftirliti. Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (PFS) var 2,3 mánuðir hjá HGG hópnum og 2,7 mánuðir hjá hópnum með heila og mænuþelsæxli. Miðgildi heildarlifunar var 5,1 mánuðir hjá HGG hópnum og 12,3 mánuðir hjá hópnum með heila- og mænuþelsæxli. Algengustu meðferðartengdu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá sjúklingum í báðum hópnum samanlagt (≥10%) voru fækkun daufkyrninga (6 sjúklingar [20,7%]) og innankúpublæðing (3 sjúklingar [10,3%]) (sjá kafla 4.8).

Gögn úr fasa 1/2 rannsókn á sunitinib til inntöku sem gerð var hjá 6 börnum með GIST á aldrinum 13 til 16 ára sem fengu sunitinib samkvæmt meðferðaráætlun 4/2, í skömmtum frá 15 mg/m² daglega til 30 mg/m² daglega, og tiltækar útgefnar upplýsingar (um 20 börn eða ungmenni með GIST) bentu til þess að meðferð með sunitinib leiddi til stöðugs sjúkdóms hjá 18 af 26 (69,2%) sjúklingum, eftir að meðferð með imatinib annaðhvort bar ekki árangur eða þoldist ekki (16 sjúklingar af 21 með stöðugan sjúkdóm) eða de novo/eftir aðgerð (2 sjúklingar af 5 með stöðugan sjúkdóm). Í þessari fasa 1/2 rannsókn sást framgangur sjúkdóms hjá 3 af 6 börnum (1 sjúklingur fékk nýja viðbótarmeðferð og 1 sjúklingur fékk viðbótarmeðferð með imatinib). Í sömu rannsókninni fengu 4 af 6 sjúklingum (66,7%) 3.-4. stigs meðferðartengdar aukaverkanir (3. stigs blóðfosfatlækkun, daufkyrningafæð og blóðflagnafæð hjá 1 sjúklingi og 4. stigs daufkyrningafæð hjá 1 sjúklingi). Auk þess var greint frá eftirtöldum 3. stigs aukaverkunum hjá 5 sjúklingum í útgefnum upplýsingum: þreyta (2), aukaverkun í

meltingarfærum (m.a. niðurgangur) (2), breytingar á blóðhag (m.a. blóðleysi) (2), gallblöðrubólga (1), skjaldvakaóhóf (1) og slímhúðarbólga (1).

Unnin var þýðisgreining á lyfjahvörfum og lyfjahvörfum/lyfhrifum með það að markmiði að framreikna lyfjahvörf, lykilupplýsingar og endapunkta öryggis og verkun sunitinibs hjá GIST sjúklingum á barnsaldri (aldur: 6 til 17 ára). Þessi greining var byggð á gögnum sem safnað var hjá fullorðnum með GIST eða föst æxli, og frá börnum með föst æxli. Með hliðsjón af greiningum með líkönnum virtust yngri aldur og minni líkamsþyngd ekki hafa neikvæð áhrif hvað varðar öryggi og verkun á svörun við útsetningu sunitinibs í plasma. Ungur aldur og lítil líkamsþyngd virtust ekki hafa neikvæð áhrif á ávinning/áhættu sunitinibs, sem aðallega fólst í útsetningu þess í plasma.

EMA hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur sunitinib, hjá öllum undirhópum barna, fyrir meðferð á krabbameini í nýrum eða nýrnaskjódum (renal pelvis) (að undanskildu nýrnakímfrumnaæxli (nephroblastoma), nýrnakímfrumnaforstigsæxli (nephroblastomatosis), glærufrumukrabbameini (clear cell sarcoma), nýrakirtilsarkmeini (mesoblastic nephroma), nýrnamergskrabbameini (renal medullary carcinoma) og staffrumukrabbameini í nýrum (rhabdoid tumour of the kidney)) (sjá kafla 4.2).

EMA hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur sunitinib hjá öllum undirhópum barna fyrir meðferð á taugainnkirtlaæxlum í meltingarvegi og brisi (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours) (að undanskildu taugakímfrumuæxli (neuroblastoma), taugahnoðkímfrumuæxli (neuroganglioblastoma) og krómffiklaæxli (phaeochromocytoma)) (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf sunitinibs voru metin hjá 135 heilbrigðum sjálfboðaliðum og 266 sjúklingum með æxli. Lyfjahvörf voru sambærileg hjá öllu þýði með æxli sem var rannsakað og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Við skammta á bilinu 25 til 100 mg hækkuðu gildi flatarmáls undir blóðþéttni ferli (AUC) og C_{max} í réttu hlutfalli við skammta. Uppsöfnun verður á sunitinibi og meginumbrotsefni þess við endurtekna daglega skammta, 3-4 föld hækkun á sunitinibi og 7-10 föld hækkun á meginumbrotsefninu. Jafnvægis plasmáþéttni sunitinibs og virks meginumbrotsefnis þess næst innan 10 til 14 daga. Samanlögð plasmáþéttni sunitinibs og virks meginumbrotsefnis á 14. degi er 62,9-101 ng/ml, sem er sú markþéttni sem þarf samkvæmt forklínískum rannsóknum til að hamla fosfóryleringu viðtaka *in vitro* og leiddi til stöðnunar á æxlisvexti eða minnkunar æxlis *in vivo*. Helsta virka meginumbrotsefnið er 23% til 37% af heildarútsetningu. Engin marktæk breyting á lyfjahvörfum sunitinibs eða virks meginumbrotsefnis þess kom fram við endurtekna daglega skammta eða við endurteknar meðferðarlotur á þessum skammtabilum sem rannsökuð voru.

Frásög

Almennt sést hámarkspéttni (C_{max}) sunitinibs 6 til 12 klst tími fram að hámarkspéttni (T_{max}) eftir inntöku lyfsins.

Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi sunitinibs.

Dreifing

In vitro, binding sunitinibs við plasmaprótein hjá mönnum var 95% og binding meginumbrotsefnis þess var 90% samkvæmt *in vitro* rannsókn, óháð þéttni að því er virðist. Dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution (Vd) fyrir sunitinib var mjög stórt eða 2230 l, sem bendir til þess að lyfið dreifist í vefi.

Efnaskiptamilliverkanir

Útreiknuð *in vitro* Ki-gildi fyrir öll cýtókróm P450 (CYP) ísoensím sem voru rannsökuð (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 og CYP4A9/11)

benda til þess að ólíklegt sé að sunitinib og virkt meginumbrotsefni leiði til aukinna efnaskipta annarra virkra efna sem geta umbrotnað fyrir tilstilli þessara ensíma það mikið að það hafi klíníska þýðingu.

Umbrot

Sunitinib umbrotnar aðallega fyrir tilstuðlan CYP3A4, CYP ísóensíms, sem við það myndar meginumbrotsefni þess, desetyl sunitinib, sem umbrotnar enn frekar fyrir tilstuðlan sama ísóensíms.

Forðast skal samtímis gjöf sunitinibs með öflugum CYP3A4 hemli eða virkja, þar sem það getur haft áhrif á plasmagildi sunitinibs (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Brotthvarf

Útskilnaður verður fyrst og fremst með hægðum (61%) en brotthvarf óbreytts virks efnis og umbrotsefna er 16% af gefnum skammti verður um nýru. Sunitinib og meginumbrotsefni þess voru helstu efnasamböndin sem greindust í plasma, þvagi og saur með 91,5%, 86,4% og 73,8% geislavirkni í sýnunum úr heildarsafni sýna (pooled samples) talið í sömu röð. Minniháttar umbrotsefni greindust í þvagi og hægðum en komu almennt ekki fyrir í plasma. Heildarútskilnaður eftir inntöku (CL/F) var 34-62 l/klst. Eftir inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum var brotthvarfshelmingunartími sunitinibs u.þ.b. 40-60 klukkustundir og meginumbrotsefnisins desetyl u.þ.b. 80-110 klukkustundir.

Samhliðagjöf með lyfjum sem eru BCRP-hemlar

Sunitinib er hvarfefni útflæðisferjunnar BCRP *in vitro*. Samhliðagjöf gefitinibs, BCRP-hemils í rannsókn A6181038, hafði ekki klínískt marktæk áhrif á C_{max} og AUC fyrir sunitinib eða lyfið í heild (sunitinib + umbrotsefni) (sjá kafla 4.5). Í fjölsetra, opinni, 1./2. stigs rannsókn þar sem öryggi/pól, þolanlegur hámarksskammtur og verkun sunitinibs samhliða gefinitibi gegn æxlum hjá þátttakendum með MRCC voru rannsökuð voru lyfjahvörf gefitinibs (250 mg/dag) og sunitinibs (37,5 mg [hópur 1, n=4] eða 50 mg [hópur 2, n=7] daglega samkvæmt 4/2 meðferðaráætlun (4 vikur samfelt og síðan 2 vikna hlé)) metin sem aukamarkmið rannsóknarinnar þegar þau voru gefin samhliða. Breytingar á lyfjahvarfabreytum sunitinibs reyndust ekki hafa klíníska þýðingu og gáfu ekki til kynna neinar lyfjamilliverkanir; þó ber að hafa í huga að um tiltölulega lítinn fjölda þátttakenda var að ræða (þ.e. N=7+4) og að meðalmikill eða mikill munur var á lyfjahvarfabreytum milli sjúklinga. Því skal túlka niðurstöður um lyfjahvörf og milliverkanir úr þessari rannsókn með varúð.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Sunitinib og helstu niðurbrotsefni þess eru að mestu leyti brotin niður í lifur. Altæk útsetning eftir stakan skammt af sunitinib var svipuð hjá einstaklingum með væga eða meðal skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B) og hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Sunitinib var ekki prófað á einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Í rannsóknum á krabbameinssjúklingum voru sjúklingar með ALT eða AST >2,5-föld efri mörk eðlilegra gilda eða >5,0-föld efri mörk eðlilegra gilda vegna meinvarpa í lifur, útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum.

Skert nýrnastarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til þess að úthreinsun kreatíníns (CLcr) hefði ekki áhrif á útskilnað (CL/F) sunitinibs á því bili sem rannsakað var (42-347 ml/mín.). Altæk útsetning eftir stakan skammt af sunitinibi var svipuð hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CLcr <30 ml/mín.) og hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (CLcr >80 ml/mín.). Þrátt fyrir að sunitinib og aðalumbrotsefni þess hafi ekki útskilist með blóðskilun hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi var altæk heildarútsetning fyrir sunitinib 47% lægri og altæk heildarútsetning fyrir aðalumbrotsefni þess 31% lægri en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Þyngd, færnisgæði (performance status)

Þýðisgreiningar lyfjahvarfa á lýðfræðilegum gögnum benda til þess að ekki þurfi að breyta skömmtum með tillit til líkamsþyngdar eða færni samkvæmt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnisgæði.

Kyn

Tiltæk gögn benda til þess að konur hafi hugsanlega um 30% lægri úthreinsun (CL/F) sunitinibs en karlar. Þessi mismunur krefst þó ekki skammtaáðlögunar.

Börn

Takmörkuð reynsla er af notkun sunitinibs hjá sjúklingum á barnsaldri (sjá kafla 4.2). Unnin var þýðisgreining á lyfjahvörfum á samanteknu gagnasafni frá fullorðnum sjúklingum með GIST og föst æxli og sjúklingum á barnsaldri með föst æxli. Framkvæmdar voru þrepaskiptar greiningar á líkönum með breytu (e. stepwise covariate modelling analyses) til að meta áhrif aldurs og líkamsþyngdar (heildarþyngdar eða heildaryfirborðsflatarmáls líkama) sem og annarra breyta á mikilvægar lyfjavarfærubreytur fyrir sunitinib og virkt umbrotsefni þess. Meðal þeirra breyta er varða aldur og líkamsstærð sem voru prófaðar var aldur marktæk breyta fyrir greinanlega úthreinsun (e. apparent clearance) sunitinibs (eftir því sem barnið er yngra er greinanleg úthreinsun meiri). Að sama skapi var yfirborðsflatarmál líkama marktæk breyta hvað varðar greinanlega úthreinsun virka umbrotsefnisins (með minna yfirborðsflatarmáli var greinanleg úthreinsun minni).

Samþætt þýðisgreining á lyfjahvörfum sem gerð var á sameinuðum gögnum úr rannsóknunum þremur á börnum (2 rannsóknir á börnum með föst æxli og 1 rannsókn á börnum með GIST á aldrinum 6 til 11 ára og 12 til 17 ára) sýndi enn fremur að upphafsgildi líkamsyfirborðs var marktæk skýribreyta fyrir sýnilega úthreinsun sunitinibs og virks umbrotsefnis þess. Samkvæmt þessari greiningu er gert ráð fyrir að skammtur sem nemur u.þ.b. 20 mg/m² á dag hjá börnum með líkamsyfirborð á bilinu 1,10-1,87 m² gefi sambærilega útsetningu fyrir sunitinibs og virkt umbrotsefni þess í plasma (á bilinu 75 til 125% af AUC) og næst hjá fullorðnum með GIST sem fá sunitinib 50 mg daglega í meðferðaráætlun 4/2 (AUC 1.233 ng.klst./ml). Í rannsóknunum á börnum var upphafsskammtur af sunitinib 15 mg/m² (byggt á hæsta þolanlega skammti (MTD) í fasa 1 rannsókn á skammtaaukningu, sjá kafla 5.1), sem var hækkaður í 22,5 mg/m² og síðan í 30 mg/m² hjá börnum með GIST (en ekki umfram heildarskammt sem nam 50 mg/dag) byggt á öryggi og þoli hvers sjúklings fyrir sig. Samkvæmt útgefnum upplýsingum um börn með GIST kemur enn fremur fram að reiknaður upphafsskammturinn var á bilinu 16,6 mg/m² til 36 mg/m², hækkaður í skammta sem námu allt að 40,4 mg/m² (en ekki umfram heildarskammt sem nam 50 mg/dag).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknunum sem gerðar voru á rottum og öpum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í allt að 9 mánuði voru helstu marklíffæri meltingarvegur (uppköst og niðurgangur hjá öpum); nýrnahettur (blóðríkissótt barkar og/eða blæðing hjá rottum og öpum, með drepi og síðan bandvefsmýndun hjá rottum); blóðfrumna- og eitilfrumnamyndandi líffæri (haemolymphopoietic system) (frumufæð í beinmerg og fækkun eitilfrumna í hóstarkirtli, milta og eitlum); útseytandi briskirtils (kyrningslækkun þrúgufrumna með drepi einstakra frumna); munnvatnskirtlar (ofstækkun þrúgufrumna); liðamót (þykkun á vaxtarlínu); leg (rýrnun); og eggjastokkar (færri eggþú þroskast). Allar eiturverkanir komu fram við plasmabéttni sunitinibs sem er sambærileg þeirri sem sést við klíníska notkun. Önnur áhrif sem komu fram í öðrum rannsóknunum voru lenging á QTc bili, minnkað útstreymisbrot vinstra slegils, rýrnun eistapípla og aukinn utanfrumuvökvi í himnu sem styður við háráðar í nýrum (increased mesangial matrix), blæðingar í meltingarvegi og munnslímhúð og ofvöxtur í frumum í framhluta heiladinguls. Breytingar í legi (rýrnun á legslímu) og beinvaxtar fleti (þykkun vaxtarlínu eða kölkun á brjóski) eru taldar tengjast lyfjafræðilegri verkun sunitinibs. Flest þessara áhrifa gengu aftur á 2-6 vikum eftir að meðferð var hætt.

Eiturverkanir á erfðæfni

Hugsanlegar eiturverkanir sunitinib á erfðæfni voru metnar í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum. Sunitinib hafði ekki stökkbreytandi áhrif í bakteríum mælt með virkjunum efnaskipta í rottulífur. Sunitinib leiddi ekki til byggingarlegs fráviks litninga í eitilfrumum úr útæðablóði manna, metið *in vitro*. Fjöllitna (litningafrávik) sást í eitilfrumum í útæðablóði manna í *in vitro*, bæði við efnaskiptavirkjun og án. Sunitinib olli ekki litningaskemmdum (clastogenic) í beinmergi rottna í *in vivo* rannsókn. Virka megin umbrotsefnið var ekki metið hvað varðar hugsanlega eiturverkun á erfðæfni.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Í eins mánaðar rannsókn þar sem lyfið var gefið með inndælingu í maga (oral gavage) til að finna besta skammtabil (0, 10, 25, 75 eða 200 mg/kg/dag) með samfelldri skömmtun yfir daginn (CDD) hjá rasH2 erfðabreyttum músum sáust krabbamein og ofvöxtur í Brunners kirtlum í skeifugörn við hæstu skammta sem prófaðir voru (200 mg/kg/dag).

6 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum með inndælingu í maga (0, 8, 25, 75 [minnkað í 50] mg/kg/dag) og daglegri skömmtun var gerð hjá rasH2 erfðabreyttum músum. Greint var frá krabbameini í maga og skeifugörn, aukinni tíðni undirliggjandi æðasarkmeina og/eða ofvaxtar í magaslímhúð við skammta sem voru ≥ 25 mg/kg/sólarhring eftir 1- eða 6 mánaða meðferðarlengd ($\geq 7,3$ -falt AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagðan sólarhringsskammt).

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum (0, 0,33, 1 eða 3 mg/kg/dag) leiddi gjöf sunitinibs í 28 daga lotum sem fylgt var eftir af 7 daga lyfjalausum tímabilum til aukningar á tíðni æxla í nýrnahettum (pheochromocytoma) og ofvaxtar í nýrnahettumerg hjá karlkyns rottum sem fengu 3 mg/kg/dag eftir >1 árs lyfjagjöf ($\geq 7,8$ -falt AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagðan sólarhringsskammt). Í skeifugörn sást krabbamein í Brunners kirtlum við ≥ 1 mg/kg/dag hjá kvendýrum ($\geq 0,9$ -falt AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagðan sólarhringsskammt) og við 3 mg/kg/dag hjá karldýrum (7,8-falt AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagðan sólarhringsskammt), auk þess sem ofvöxtur í slímhúð sást í kirtilmaga við 3 mg/kg/dag hjá karldýrum (7,8-falt AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagðan sólarhringsskammt). Enn er óljóst hvaða þýðingu þessar niðurstöður úr rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum (rasH2 erfðabreyttum) og rottum hafa fyrir menn.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Í æxlunarrannsóknum sáust engin áhrif á frjósemi hjá kvenkyns og karlkyns rottum. Hins vegar komu fram áhrif á frjósemi kvendýra í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta, sem gerðar voru á rottum og öpum. Áhrifin komu fram sem sjálfseyðing eggþús (follicular atresia), hrörun gulþús, breytingar í legslímu og minnkuð þyngd legs og eggjastokka við altæka útsetningu sem er í samræmi við klíniska notkun. Áhrif á frjósemi karlkyns rottna komu fram sem rýrnun á eistapíplum, fækkun sæðisfrumna í eistalyppum og kvoðutæming blöðruna í blöðruhálskirtli og sáðblöðrum við almenna útsetningu í plasma sem er 25-föld á við altæka útsetningu hjá mönnum.

Hjá rottum var fósturvísis-/fósturdauði greinilegur sem marktæk fækkun lifandi fóstura, aukin fósturvisnun (resorption), aukið fósturvísistap eftir hreiðrun og dauði allra fóstura (gotdauði) hjá 8 af 28 unगाfullum rottum við útsetningu í plasma sem var 5,5-föld á við altæka útsetningu hjá mönnum. Hjá kanínum stafaði minnkuð legþyngd á meðgöngu og fækkun fóstura af aukinni fósturvisnun (resorption) eftir hreiðrun og gotláti hjá 4 af 6 unगाfullum dýrum við útsetningu í plasma sem var 3-föld á við altæka útsetningu hjá mönnum. Í skömmtum sem voru ≥ 5 mg/kg/sólarhring olli sunitinib fósturskemmdum, þegar það var gefið rottum á tímabili líffæramyndunar, sem lýstu sér í aukinni tíðni á vansköpun beina hjá fósturum, aðallega sem síðbúin beinmyndun brjósthols-/lendarliða og komu fram við útsetningu í plasma sem var 5,5-föld á við altæka útsetningu hjá mönnum. Hjá kanínum komu áhrif fram sem aukin tíðni á skarði í vör við útsetningu í plasma sem svaraði u.þ.b. til þeirrar sem sést við klíniska notkun og skarði í vör og skarði í góm við útsetningu í plasma sem var 2,7-föld á við altæka útsetningu hjá mönnum.

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/dag) var metið í rannsókn á þroska á fósturskeiði og eftir fæðingu hjá unगाfullum rottum. Þyngdaraukning hjá móðurdýrum minnkaði á meðgöngu og á mjólkurskeiði um >1 mg/kg/dag en ekki varð vart við eituráhrif á æxlun í skömmtum sem námu allt að 3 mg/kg/dag (áætluð útsetning >2,3-falt AUC hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan sólarhringsskammt). Vart varð við lækkun á þyngd afkvæma um 3 mg/kg/dag fyrir og eftir afvenslunartímabil. Engin eituráhrif á þroskun kom fram við 1 mg/kg/dag (útsetning u.þ.b. $\geq 0,9$ -falt AUC hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan sólarhringsskammt).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi (E460)

Mannítól (E421)

Kroskaramellósanatríum

Póvídón (E1201)

Magnésíumsterat (E470b)

ZESUVA 12,5 mg hörð hylki

Hylkisskel

Rautt járnnoxíð (E172)

Títantvíoxíð (E171)

Gelatína

Prentblek, hvítt

Shellak

Títantvíoxíð (E171)

Própýlenglýkól (E1520)

ZESUVA 25 mg hörð hylki

Hylkisskel

Svart járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

Títantvíoxíð (E171)

Gelatína

Prentblek, hvítt

Shellak

Títantvíoxíð (E171)

Própýlenglýkól (E1520)

ZESUVA 50 mg hörð hylki

Hylkisskel

Svart járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

Títantvíoxíð (E171)

Gelatína

Prentblek, hvítt

Shellak

Títantvíoxíð (E171)

Própýlenglýkól (E1520)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Askja með Ál-OPA/Alu/PVC þynnum sem innihalda 28 hörð hylki.

Askja með Ál-OPA/Alu/PVC götuðum skammtaþynnum sem innihalda 28 x 1 hörð hylki.

Askja með HDPE (high-density polyethylene) glasi með loki með barnalæsingu (skrúftappa) úr polypropylen (PP), sem inniheldur 30 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130,
Prag 10, 102 37
Tékkland.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/19/027/01-03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. maí 2019.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. ágúst 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

25. september 2024.