ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sutent 12,5 mg capsule rigide
Sutent 25 mg capsule rigide
Sutent 37,5 mg capsule rigide
Sutent 50 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule rigide da 12,5 mg
Ogni capsula contiene sunitinib malato, corrispondente a 12,5 mg di sunitinib.

Capsule rigide da 25 mg
Ogni capsula contiene sunitinib malato, corrispondente a 25 mg di sunitinib.

Capsule rigide da 37,5 mg
Ogni capsula contiene sunitinib malato, corrispondente a 37,5 mg di sunitinib.

Capsule rigide da 50 mg
Ogni capsula contiene sunitinib malato, corrispondente a 50 mg di sunitinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Sutent 12,5 mg capsule rigide
Capsule di gelatina con il cappuccio e il corpo di colore arancione, contrassegnate con inchiostro bianco dalla scritta "Pfizer" sul cappuccio, "STN 12.5 mg" sul corpo e contenente granuli di colore giallo/arancione.

Sutent 25 mg capsule rigide
Capsule di gelatina con il cappuccio color caramello e il corpo di colore arancione, contrassegnate con inchiostro bianco dalla scritta "Pfizer" sul cappuccio, "STN 25 mg" sul corpo e contenente granuli di colore giallo/arancione.

Sutent 37,5 mg capsule rigide
Capsule di gelatina con il cappuccio e il corpo di colore giallo, contrassegnate con inchiostro nero dalla scritta "Pfizer" sul cappuccio, "STN 37.5 mg" sul corpo e contenente granuli di colore giallo/arancione.

Sutent 50 mg capsule rigide
Capsule di gelatina con il cappuccio e il corpo color caramello, contrassegnate con inchiostro bianco dalla scritta "Pfizer" sul cappuccio, "STN 50 mg" sul corpo e contenente granuli di colore giallo/arancione.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tumore stromale del tratto gastrointestinale (GIST)
Sutent è indicato per il trattamento del tumore stromale del tratto gastrointestinale (GIST) maligno non operabile e/o metastatico negli adulti dopo fallimento di un trattamento con imatinib dovuto a resistenza o intolleranza.

Carcinoma renale metastatico (MRCC)
Sutent è indicato per il trattamento del carcinoma renale avanzato/metastatico (MRCC) negli adulti.

Tumori neuroendocrini pancreatici (pNET)
Sutent è indicato per il trattamento di tumori neuroendocrini pancreatici (pNET) ben differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Sutent deve essere avviata da un medico esperto nella somministrazione di agenti antitumorali.

Posologia
Per il GIST ed il MRCC la dose raccomandata di Sutent è 50 mg da assumere per via orale una volta al giorno, per 4 settimane consecutive, seguite da 2 settimane di riposo (Schema 4/2) in modo da effettuare un ciclo completo di 6 settimane.

Per il pNET la dose raccomandata di Sutent è 37,5 mg da assumere per via orale una volta al giorno, senza un periodo di riposo programmato.

Aggiustamenti della dose

Sicurezza e tollerabilità
Per il GIST ed il MRCC possono essere effettuate modifiche della posologia con incrementi di 12,5 mg in base alla sicurezza e tollerabilità del singolo paziente. La dose giornaliera non deve superare 75 mg né deve essere ridotta al di sotto di 25 mg.

Per il pNET possono essere effettuate modifiche della posologia con incrementi di 12,5 mg in base alla sicurezza e tollerabilità del singolo paziente. La dose massima somministrata nello studio di fase 3 sui pNET è stata di 50 mg al giorno.

Possono essere necessarie sospensioni nell'assunzione di alcune dosi in base alla sicurezza e tollerabilità del singolo paziente.

Inibitori/induttori del CYP3A4
La co-somministrazione di sunitinib con potenti induttori del CYP3A4, come rifampicina, deve essere evitata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Se ciò non è possibile, può essere necessario aumentare la dose di sunitinib con incrementi da 12,5 mg (fino a 87,5 mg/die per il GIST e il MRCC o fino a 62,5 mg/die per il pNET) sulla base di un attento monitoraggio della tollerabilità.

La co-somministrazione di sunitinib con potenti inibitori del CYP3A4, come il ketoconazolo, deve essere evitata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Se ciò non è possibile, può essere necessario ridurre la dose di sunitinib ad un dosaggio minimo di 37,5 mg al giorno per il GIST e il MRCC o al dosaggio minimo di 25 mg al giorno per il pNET, sulla base di un attento monitoraggio della tollerabilità.

Deve essere presa in considerazione la scelta di un medicinale concomitante alternativo con nessun potenziale o con un potenziale minimo di indurre o inibire il CYP3A4.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Sutent in pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.
I dati limitati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Anziani
Circa un terzo dei pazienti arruolati negli studi clinici che hanno ricevuto sunitinib aveva un'età pari o superiore a 65 anni. Non sono state osservate differenze significative nella sicurezza ed efficacia tra soggetti più giovani e più anziani.

Compromissione epatica
Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio iniziale quando sunitinib viene somministrato ai pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (stadio Child-Pugh A e B). L'impiego di sunitinib in soggetti con insufficienza epatica severa (stadio Child-Pugh C) non è stato studiato, pertanto il suo uso nei pazienti con insufficienza epatica severa non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è necessario un aggiustamento della dose inziale quando sunitinib è somministrato ai pazienti con compromissione renale (moderata-grave) o con malattia renale in fase terminale (ESRD) sottoposti a emodialisi. Gli aggiustamenti posologici successivi devono essere effettuati in base alla sicurezza ed alla tollerabilità del singolo paziente (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione
Sutent è per somministrazione orale. Può essere assunto con o senza cibo.

Se una dose non viene assunta, non si deve somministrare una dose aggiuntiva. Il paziente deve assumere la dose abituale prescritta il giorno successivo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La co-somministrazione con induttori potenti del CYP3A4 deve essere evitata perché può ridurre la concentrazione plasmatica di sunitinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

La co-somministrazione con inibitori potenti del CYP3A4 deve essere evitata perché può aumentare la concentrazione plasmatica di sunitinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Disturbi della cute e dei tessuti
I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con sunitinib può verificarsi la depigmentazione dei capelli o della cute. Altri possibili effetti dermatologici possono includere secchezza, ispessimento o screpolatura della cute, bolle o rash cutaneo del palmo delle mani o della pianta dei piedi.

Le reazioni sopra riportate non erano cumulative, sono risultate generalmente reversibili e solitamente non hanno comportato l'interruzione del trattamento. Sono stati segnalati casi di pioderma gangrenoso, generalmente reversibile dopo la sospensione di sunitinib. Sono state segnalate reazioni cutanee gravi, tra cui casi di eritema multiforme (EM), casi riconducibili alla sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e alla necrolisi epidermica tossica (NET), alcuni dei quali fatali. In presenza di segni o sintomi di SJS, NET o EM (per es. rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa) il trattamento con sunitinib deve essere interrotto. Se la diagnosi di SJS o di NET viene confermata, il trattamento non deve essere ripreso. In alcuni casi di sospetto EM, dopo la risoluzione della reazione i pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

hanno tollerato la reintroduzione della terapia con sunitinib a dosi più basse; alcuni di questi pazienti hanno anche ricevuto trattamento concomitante con corticosteroidi o antistaminici (vedere paragrafo 4.8).

Emorragia e sanguinamenti causati da tumori
Negli studi clinici con sunitinib e durante la sorveglianza post-marketing sono stati riportati eventi emorragici, alcuni dei quali con esito fatale, inclusi emorragie gastrointestinali, respiratorie, emorragie delle vie urinarie e cerebrali (vedere paragrafo 4.8).

La valutazione di routine degli episodi di sanguinamento deve includere una conta ematica completa ed un esame obiettivo.

L'epistassi è stata la reazione avversa emorragica più comune, essendo stata segnalata in circa la metà dei pazienti con tumori solidi che hanno riportato eventi emorragici. Alcuni di questi episodi di epistassi sono stati gravi, ma molto raramente fatali.

Sono stati segnalati eventi di emorragia del tumore, talvolta associati a necrosi tumorale; alcuni di questi eventi emorragici sono stati fatali.

Un'emorragia del tumore può verificarsi improvvisamente e, nel caso di tumori polmonari, può presentarsi sotto forma di emottisi grave e potenzialmente fatale o come emorragia polmonare. Casi di emorragia polmonare, alcuni con esito fatale, sono stati osservati negli studi clinici e sono stati segnalati anche nella fase di commercializzazione del prodotto nei pazienti trattati con sunitinib per il MRCC, GIST e il tumore del polmone. Sutent non è approvato per l'uso in pazienti con tumore del polmone.

I pazienti in trattamento concomitante con anticoagulanti (per es., warfarin, acenocumarolo) possono essere periodicamente monitorati mediante una conta ematica completa (piastrine), i fattori di coagulazione (PT/INR) ed un esame obiettivo.

Disturbi gastrointestinali
Diarrea, nausea/vomito, dolore addominale, dispepsia e stomatite/dolore orale sono state le reazioni avverse gastrointestinali segnalate con maggiore frequenza; sono stati inoltre segnalati casi di esofagite (vedere paragrafo 4.8).

Le cure di supporto per le reazioni avverse gastrointestinali che necessitano di un trattamento possono includere medicinali con proprietà antiemetiche, antidiarroiche o antiacide.

Complicanze gastrointestinali gravi, talvolta fatali, incluse perforazioni gastrointestinali, sono state riportate in pazienti con neoplasie intra-addominali trattati con sunitinib.

Ipertensione
È stata segnalata ipertensione in associazione al trattamento con sunitinib, compresa ipertensione grave (>200 mmHg sistolica o 110 mmHg diastolica). I pazienti devono essere sottoposti a screening per l'ipertensione e controllati in modo appropriato. Si raccomanda la sospensione temporanea del trattamento in pazienti con grave ipertensione non controllata con trattamento farmacologico. Il trattamento può riprendere quando l'ipertensione è adeguatamente controllata (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi ematologici
Riduzioni della conta assoluta dei neutrofili e della conta piastrinica sono state osservate in associazione al trattamento con sunitinib (vedere paragrafo 4.8). I suddetti eventi non sono stati cumulativi, sono stati generalmente reversibili e solitamente non hanno comportato l'interruzione del trattamento. Nessuno di questi eventi negli studi di Fase 3 è stato fatale, ma durante la sorveglianza post-marketing del prodotto sono stati segnalati rari eventi ematologici fatali, inclusa emorragia associata con trombocitopenia e infezioni neutropeniche.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

È stato osservato che l'anemia può verificarsi sia nella fase iniziale che in quella tardiva del trattamento con sunitinib.

La conta ematica completa deve essere eseguita all'inizio di ogni ciclo di trattamento nei pazienti in terapia con sunitinib (vedere paragrafo 4.8).

Patologie cardiache
Eventi cardiovascolari, alcuni dei quali fatali, che includevano insufficienza cardiaca, cardiomiopatia, riduzioni della frazione di eiezione ventricolare sinistra al di sotto del limite inferiore del normale, miocardite, ischemia miocardica e infarto miocardico, sono stati riportati in pazienti trattati con sunitinib. Questi dati indicano che sunitinib aumenta il rischio di cardiomiopatia. Nei pazienti trattati non è stato identificato nessuno specifico fattore di rischio aggiuntivo nei casi di cardiomiopatia indotta dal sunitinib, a parte l'effetto specifico del medicinale. Sunitinib deve essere usato con cautela in pazienti a rischio di questi eventi o che presentano tali eventi in anamnesi (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che avevano riportato eventi cardiaci nei 12 mesi precedenti la somministrazione di sunitinib, quali infarto del miocardio (inclusa angina grave/instabile), intervento di bypass aorto-coronarico/periferico, insufficienza cardiaca congestizia (ICC) sintomatica, evento cerebrovascolare o attacco ischemico transitorio, o embolia polmonare, sono stati esclusi da tutti gli studi clinici con sunitinib. Non è noto se i pazienti con tali condizioni concomitanti possano essere a rischio maggiore di sviluppare una disfunzione del ventricolo sinistro correlata a sunitinib.

Si consiglia ai medici di valutare questo rischio rispetto ai benefici potenziali del farmaco. I pazienti devono essere attentamente monitorati per i segni e sintomi clinici di ICC durante il trattamento con sunitinib, in particolare nei pazienti con fattori di rischio cardiaci e/o storia di coronaropatia. Quando il paziente è in trattamento con sunitinib, devono essere prese in considerazione anche valutazioni al basale e periodiche della frazione di eiezione ventricolare sinistra. Nei pazienti che non presentano fattori di rischio cardiaco, deve essere comunque presa in considerazione una valutazione della frazione di eiezione ventricolare al basale.

In presenza di manifestazioni cliniche di ICC, si raccomanda l'interruzione del trattamento con sunitinib. La somministrazione di sunitinib deve essere interrotta e/o la dose ridotta in pazienti senza evidenze cliniche di insufficienza cardiaca congestizia ma con una riduzione della frazione di eiezione tra il 20% e il 50% rispetto al basale.

Prolungamento dell'intervallo QT
Sono stati osservati prolungamenti dell'intervallo QT e Torsioni di punta in pazienti esposti a sunitinib. Il prolungamento dell'intervallo QT può causare un aumento del rischio di aritmie ventricolari, incluse le Torsioni di punta.

Sunitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva di prolungamento dell'intervallo QT, nei pazienti in trattamento con antiaritmici, o con medicinali che possano prolungare l'intervallo QT, o in pazienti con pre-esistenti patologie cardiache rilevanti, bradicardia o alterazioni elettrolitiche. La co-somministrazione di sunitinib con inibitori potenti del CYP3A4 deve essere limitata per il possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di sunitinib (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 4.8).

Eventi tromboembolici venosi
In pazienti trattati con sunitinib sono stati osservati eventi tromboembolici venosi correlati al trattamento, incluse trombosi venosa profonda ed embolia polmonare (vedere paragrafo 4.8). Nel corso della sorveglianza post-marketing sono stati segnalati casi di embolia polmonare con esito fatale.

Eventi tromboembolici arteriosi
Casi di eventi tromboembolici arteriosi (ETA), a volte fatali, sono stati segnalati nei pazienti trattati con sunitinib. Gli eventi più frequenti comprendevano accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio e ischemia cerebrale. I fattori di rischio associati con gli eventi tromboembolici arteriosi, in

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

aggiunta alla neoplasia preesistente e ad un'età pari o superiore a 65 anni, includevano ipertensione, diabete mellito e precedente evento tromboembolico.

Microangiopatia trombotica (MAT)
Se si verificano anemia emolitica, trombocitopenia, affaticamento, manifestazioni neurologiche fluttuanti, compromissione renale e febbre deve essere presa in considerazione la diagnosi di MAT, inclusa la porpora trombotica trombocitopenica (PTT) e la sindrome emolitico-uremica (SEU), che qualche volta ha determinato insufficienza renale o esito fatale. Nei pazienti che sviluppano MAT la terapia con sunitinib deve essere interrotta ed è richiesto un trattamento tempestivo. Dopo l'interruzione del trattamento è stata osservata la regressione degli effetti della MAT (vedere paragrafo 4.8).

Disfunzione tiroidea
Si raccomanda di effettuare la valutazione della funzionalità tiroidea con la misurazione dei valori di laboratorio al basale in tutti i pazienti. I pazienti con preesistente ipotiroidismo o ipertiroidismo, prima di iniziare il trattamento con sunitinib, devono essere trattati in base a quanto previsto dalla pratica clinica standard. Durante il trattamento con sunitinib si deve effettuare un controllo di routine della funzionalità tiroidea ogni 3 mesi. Inoltre durante il trattamento tutti i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per i possibili segni e sintomi di disfunzione tiroidea e i pazienti che sviluppano qualsiasi segno e/o sintomo indicativo di disfunzione tiroidea devono essere sottoposti ad analisi di laboratorio della funzionalità tiroidea come previsto clinicamente. I pazienti che sviluppano disfunzione tiroidea devono essere trattati in base a quanto previsto dalla pratica clinica standard.

È stato osservato che l'ipotiroidismo può verificarsi all'inizio o alla fine del trattamento con sunitinib (vedere paragrafo 4.8).

Pancreatite
Nei pazienti con diversi tumori solidi in trattamento con sunitinib sono stati osservati incrementi dell'attività della lipasi e dell'amilasi sierica. Gli incrementi dell'attività della lipasi sierica sono stati transitori e generalmente non associati a segni e sintomi di pancreatite in soggetti con tumori solidi di vario tipo (vedere paragrafo 4.8).

Sono stati segnalati casi di eventi pancreatici gravi, alcuni con esito fatale. In presenza di sintomi di pancreatite, il trattamento con sunitinib deve essere interrotto ed ai pazienti deve essere fornita una adeguata terapia di supporto.

Epatotossicità
L'epatotossicità è stata osservata in pazienti trattati con sunitinib. Casi di insufficienza epatica, a volte con esito fatale, sono stati osservati in < 1% dei pazienti con tumori solidi trattati con sunitinib. Prima di iniziare il trattamento, durante ogni ciclo di terapia e quando clinicamente indicato è necessario monitorare i test di funzionalità epatica (alanina transaminasi [ALT], aspartato transaminasi [AST], livelli di bilirubina). In presenza di segni o sintomi di insufficienza epatica, il trattamento con sunitinib deve essere interrotto e ai pazienti devono essere fornite cure mediche di supporto adeguate (vedere paragrafo 4.8).

Funzionalità renale
Sono stati segnalati casi di compromissione renale, insufficienza renale e/o insufficienza renale acuta, in alcuni casi con esito fatale (vedere paragrafo 4.8).

I fattori di rischio associati con la compromissione/insufficienza renale nei pazienti in trattamento con sunitinib includevano, in aggiunta all'RCC preesistente: età avanzata, diabete mellito, compromissione renale preesistente, insufficienza cardiaca, ipertensione, sepsi, disidratazione/ipovolemia e rabdomiolisi.

La sicurezza correlata alla prosecuzione del trattamento con sunitinib in pazienti con proteinuria di grado da moderato a severo non è stata valutata in modo sistematico.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sono stati segnalati casi di proteinuria e rari casi di sindrome nefrosica. Si raccomanda l'analisi delle urine al basale e i pazienti devono essere monitorati per il possibile sviluppo o peggioramento di proteinuria. Il trattamento con sunitinib deve essere interrotto in pazienti con sindrome nefrosica.

Fistole
Se si verifica la formazione di fistole, il trattamento con sunitinib deve essere interrotto. Le informazioni disponibili sul trattamento prolungato con sunitinib in pazienti che presentano fistole sono limitate (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione del processo di cicatrizzazione delle ferite
Casi di compromessa cicatrizzazione delle ferite sono stati segnalati durante la terapia con sunitinib.

Non sono stati condotti formali studi clinici sull'effetto di sunitinib sulla cicatrizzazione delle ferite. Per motivi precauzionali si raccomanda di interrompere temporaneamente la terapia con sunitinib nei pazienti che si sottopongono ad interventi chirurgici maggiori. L'esperienza clinica riguardo la tempistica necessaria per iniziare nuovamente la terapia dopo un intervento chirurgico maggiore è limitata. Pertanto la decisione di riprendere la terapia con sunitinib dopo un intervento chirurgico maggiore deve basarsi sul giudizio clinico di guarigione dall'intervento.

Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)
Casi di ONJ sono stati segnalati in pazienti trattati con Sutent. La maggioranza dei casi è stata segnalata in pazienti che avevano ricevuto un precedente o concomitante trattamento con bifosfonati per via endovenosa, con i quali l'ONJ è un rischio identificato. Pertanto deve essere prestata attenzione quando Sutent e i bifosfonati per via endovenosa sono somministrati contemporaneamente o in modo sequenziale.

Anche gli interventi dentali di tipo invasivo sono stati identificati come fattore di rischio. Prima del trattamento con Sutent, si devono prendere in considerazione una visita odontoiatrica ed appropriate cure odontoiatriche preventive. Se possibile, interventi dentali di tipo invasivo devono essere evitati nei pazienti che hanno assunto in precedenza o stanno assumendo bifosfonati per via endovenosa (vedere paragrafo 4.8).

Ipersensibilità/angioedema
Se si verifica un edema dovuto ad una reazione di ipersensibilità, il trattamento con sunitinib deve essere interrotto e dovrà essere effettuato un trattamento medico standard (vedere paragrafo 4.8).

Convulsioni
Negli studi clinici con sunitinib e nella sorveglianza post-marketing sono stati riportati casi di convulsioni. I pazienti con convulsioni e segni/sintomi compatibili con sindrome della leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS), come ipertensione, cefalea, riduzione dello stato d'allerta, alterata funzionalità mentale e perdita della vista, inclusa cecità corticale, devono essere controllati con un trattamento medico che includa il controllo dell'ipertensione. Si raccomanda la sospensione temporanea di sunitinib; successivamente alla risoluzione dell'evento, il trattamento può riprendere a discrezione del medico curante (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da lisi tumorale (TLS)
Casi di sindrome da lisi tumorale (TLS), alcuni con esito fatale, sono stati osservati raramente negli studi clinici e sono stati segnalati durante la sorveglianza post-marketing nei pazienti trattati con sunitinib. I fattori di rischio per la TLS includono un elevato carico tumorale, l'insufficienza renale cronica preesistente, l'oliguria, la disidratazione, l'ipotensione e le urine acide. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati come clinicamente indicato; per questi pazienti deve essere presa in considerazione l'idratazione profilattica.

Infezioni
Sono stati segnalati casi di infezioni gravi, con o senza neutropenia, inclusi alcuni con esito fatale. Sono stati segnalati casi con frequenza non comune, talvolta fatali, di fascite necrotizzante, compresa quella del perineo (vedere paragrafo 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La terapia con sunitinib deve essere interrotta in pazienti che sviluppano fascite necrotizzante e deve essere tempestivamente avviato un trattamento adeguato.

Ipoglicemia
Sono stati riportati casi di diminuzione della glicemia durante il trattamento con sunitinib, alcuni dei quali clinicamente sintomatici e che hanno richiesto il ricovero ospedaliero a causa della perdita di coscienza. In caso di ipoglicemia sintomatica, il trattamento con sunitinib deve essere temporaneamente interrotto. Il livello di glucosio nel sangue deve essere controllato regolarmente nei pazienti diabetici per valutare se sia necessario modificare il dosaggio dei medicinali per il diabete allo scopo di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di sunitinib
Effetto degli inibitori del CYP3A4
Nei volontari sani, la co-somministrazione di una singola dose di sunitinib con ketoconazolo, inibitore potente del CYP3A4, ha determinato un incremento dei valori combinati [sunitinib + metabolita primario] di concentrazione massima C_{max} e area sotto la curva $AUC_{0-\infty}$, rispettivamente del 49% e del 51%.

La somministrazione di sunitinib con inibitori potenti del CYP3A4 (per es., ritonavir**,** itraconazolo, eritromicina, claritromicina, succo di pompelmo) può aumentare le concentrazioni di sunitinib.

L'associazione con inibitori del CYP3A4 deve quindi essere evitata oppure deve essere preso in considerazione un medicinale alternativo con nessun potenziale o con un potenziale minimo di inibire il CYP3A4.

Se ciò non è possibile, può essere necessario ridurre la dose di Sutent ad un minimo di 37,5 mg/die per il GIST e il MRCC o 25 mg/die per il pNET, sulla base di un attento monitoraggio della tollerabilità (vedere paragrafo 4.2).

Effetto degli inibitori della proteina di resistenza del tumore mammario (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)
I dati clinici disponibili sull'interazione tra sunitinib e gli inibitori della BCRP sono limitati e non è possibile escludere la possibilità di un'interazione tra sunitinib e altri inibitori della BCRP (vedere paragrafo 5.2).

Medicinali che possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di sunitinib
Effetto degli induttori del CYP3A4
Nei volontari sani, la co-somministrazione di una singola dose di sunitinib e rifampicina, induttore del CYP3A4, ha comportato una riduzione dei valori combinati [sunitinib + metabolita primario] di C_{max} e $AUC_{0-\infty}$, rispettivamente del 23% e del 46%.

La somministrazione di sunitinib con induttori potenti del CYP3A4 (per es., desametasone, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o preparati a base di piante medicinali contenenti l'Erba di S. Giovanni/*Hypericum perforatum*) può ridurre le concentrazioni di sunitinib. L'associazione con induttori del CYP3A4 deve quindi essere evitata oppure deve essere preso in considerazione un medicinale alternativo con nessun potenziale o con un potenziale minimo di indurre il CYP3A4. Se ciò non è possibile, il dosaggio di Sutent può essere aumentato con incrementi di 12,5 mg (fino a 87,5 mg/die per il GIST e il MRCC o 62,5 mg/die per il pNET) sulla base di un attento monitoraggio della tollerabilità (vedere paragrafo 4.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione in uomini e donne
Le donne in età fertile devono essere avvertite di usare misure contraccettive efficaci e di evitare una gravidanza durante il trattamento con Sutent.

Gravidanza
Non sono stati condotti studi su donne in gravidanza in trattamento con sunitinib. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, incluse malformazioni fetali (vedere paragrafo 5.3). Sutent non deve essere usato durante la gravidanza o in donne che non usano misure contraccettive efficaci, a meno che i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto. Se Sutent è utilizzato durante la gravidanza, o se la paziente inizia una gravidanza durante il trattamento con Sutent, la paziente deve essere informata dei potenziali rischi per il feto.

Allattamento
Sunitinib e/o i suoi metaboliti sono escreti nel latte di ratto. Non è noto se sunitinib o il suo principale metabolita attivo siano escreti nel latte materno. Poiché i principi attivi sono generalmente escreti nel latte materno e considerate le possibili reazioni avverse gravi nei bambini allattati, le donne non devono allattare durante il trattamento con Sutent.

Fertilità
I dati preclinici suggeriscono che la fertilità maschile e femminile possono essere compromesse dal trattamento con sunitinib (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sutent altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati della possibile comparsa di capogiri durante il trattamento con sunitinib.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le più gravi reazioni avverse correlate al trattamento con sunitinib, alcune fatali, sono insufficienza renale, insufficienza cardiaca, embolia polmonare, perforazione gastrointestinale ed emorragie (per es., emorragie delle vie respiratorie, gastrointestinali, correlate al tumore, delle vie urinarie, e cerebrali). Le più comuni reazioni avverse di qualsiasi grado (riportate dai pazienti negli studi clinici registrativi per l'RCC, il GIST ed il pNET) comprendevano riduzione dell'appetito, disturbi del gusto, ipertensione, affaticamento, disturbi gastrointestinali (per es., diarrea, nausea, stomatite, dispepsia e vomito), alterazione del colore della cute e sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare. Tali sintomi possono attenuarsi con la prosecuzione del trattamento. L'ipotiroidismo può insorgere durante il trattamento. I disturbi ematologici (per es., neutropenia, trombocitopenia ed anemia) sono risultati tra le più comuni reazioni avverse al farmaco.

Gli eventi avversi fatali diversi da quelli elencati nel paragrafo 4.4 o nel paragrafo 4.8 e considerati possibilmente correlati a sunitinib includono insufficienza multipla d'organo, coagulazione intravascolare disseminata, emorragia peritoneale, insufficienza surrenale, pneumotorace, shock e morte improvvisa.

Tabella delle reazioni avverse
Le reazioni avverse segnalate dai pazienti con GIST, MRCC e pNET in un set di dati raggruppati di 7.115 pazienti sono elencate di seguito e suddivise secondo la classificazione per sistemi e organi, frequenza e grado di gravità (NCI-CTCAE). Sono riportate anche le reazioni avverse post-marketing identificate negli studi clinici. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 a <1/10), non comune (≥1/1.000 a <1/100), raro (≥1/10.000 a <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 - Reazioni avverse segnalate negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni		Infezioni virali[a] Infezioni respiratorie[b,*] Ascessi[c,*] Infezioni fungine[d] Infezioni delle vie urinarie Infezioni della cute[e] Sepsi[f,*]	Fascite necrotizzante* Infezioni batteriche[g]	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatia trombotica[h,*]
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Angioedema
Patologie endocrine	Ipotiroidismo		Ipertiroidismo	Tiroidite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Riduzione dell'appetito[i]	Disidratazione Ipoglicemia		Sindrome da lisi tumorale*
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Depressione		
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea Alterazione del gusto[j]	Neuropatia periferica Parestesia Ipoestesia Iperestesia	Emorragia cerebrale* Accidente cerebrovascolare* Attacco ischemico transitorio	Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile*
Patologie dell'occhio		Edema periorbitale Edema della palpebra Lacrimazione aumentata		
Patologie cardiache		Ischemia miocardica[k,*] Frazione di eiezione ridotta[l]	Insufficienza cardiaca congestizia Infarto miocardico[m,*] Insufficienza cardiaca* Cardiomiopatia* Versamento pericardico Intervallo QT dell'elettrocardio-gramma prolungato	Insufficienza ventricolare sinistra* Torsione di punta
Patologie vascolari	Ipertensione	Trombosi venosa profonda Vampate di calore Rossore	Emorragia del tumore*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea Epistassi Tosse	Embolia polmonare* Versamento pleurico* Emottisi Dispnea da sforzo Dolore orofaringeo[n] Congestione nasale Secchezza nasale	Emorragia polmonare* Insufficienza respiratoria*	

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie gastrointestinali	Stomatite[o] Dolore addominale[p] Vomito Diarrea Dispepsia Nausea Stipsi	Malattia da reflusso gastroesofageo Disfagia Emorragia gastrointestinale* Esofagite* Distensione dell'addome Fastidio addominale Emorragia rettale Sanguinamento gengivale Ulcerazione della bocca Proctalgia Cheilite Emorroidi Glossodinia Dolore orale Bocca secca Flatulenza Fastidio orale Eruttazione	Perforazione gastrointestinale[q,*] Pancreatite Fistola anale	
Patologie epatobiliari			Insufficienza epatica* Colecistite[r,*] Funzione epatica anormale	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alterazione del colore della cute[s] Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare Eruzione cutanea[t] Alterazione del colore dei capelli Cute secca	Esfoliazione cutanea Reazioni cutanee[u] Eczema Vescicole Eritema Alopecia Acne Prurito Iperpigmentazione della cute Lesioni della cute Ipercheratosi Dermatite Disturbi delle unghie[v]		Eritema multiforme* Sindrome di Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrolisi epidermica tossica*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore agli arti Artralgia Dolore dorsale	Dolore muscoloscheletrico Spasmi muscolari Mialgia Debolezza muscolare	Osteonecrosi della mandibola/mascella Fistola*	Rabdomiolisi* Miopatia
Patologie renali e urinarie		Insufficienza renale* Insufficienza renale acuta* Cromaturia Proteinuria	Emorragia delle vie urinarie	Sindrome nefrosica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione della mucosa Affaticamento[w] Edema[x] Piressia	Dolore al torace Dolore Sindrome influenzale Brividi	Compromissione del processo di cicatrizzazione	

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Esami diagnostici		Peso diminuito Conta dei leucociti diminuita Lipasi aumentata Conta delle piastrine diminuita Emoglobina ridotta Amilasi aumentata[y] Aspartato aminotrasferasi aumentata Alanina aminotrasferasi aumentata Creatinina ematica aumentata Pressione arteriosa aumentata Acido urico ematico aumentato	Creatinfosfochinasi ematica aumentata Ormone tireostimolante ematico aumentato	

[*] Comprende eventi fatali

I seguenti termini sono stati raggruppati:

[a] Nasofaringite ed herpes orale
[b] Bronchite, infezione delle basse vie respiratorie, polmonite e infezione delle vie respiratorie
[c] Ascesso, ascesso di un arto, ascesso anale, ascesso gengivale, ascesso del fegato, ascesso pancreatico, ascesso perineale, ascesso perirettale, ascesso rettale, ascesso sottocutaneo e ascesso dentale
[d] Candidiasi esofagea e candidiasi orale
[e] Cellulite e infezione cutanea
[f] Sepsi e shock settico
[g] Ascesso addominale, sepsi addominale, diverticolite e osteomielite
[h] Microangiopatia trombotica, porpora trombotica trombocitopenica, sindrome emolitico-uremica
[i] Appetito ridotto e anoressia
[j] Disgeusia, ageusia e alterazione del gusto
[k] Sindrome coronarica acuta, angina pectoris, angina instabile, occlusione dell'arteria coronaria, ischemia miocardica
[l] Riduzione/anomalia della frazione d'eiezione
[m] Infarto miocardico acuto, infarto miocardico, infarto miocardico silente
[n] Dolore orofaringeo e faringolaringeo
[o] Stomatite e stomatite aftosa
[p] Dolore addominale, dolore addominale inferiore e superiore
[q] Perforazione gastrointestinale e intestinale
[r] Colecistite e colecistite alitiasica
[s] Cute gialla, alterazione del colore della cute e disturbi della pigmentazione
[t] Dermatite psoriasiforme, rash esfoliativo, rash, rash eritematoso, rash follicolare, rash generalizzato, rash maculare, rash maculo-papulare, rash papulare e rash pruriginoso
[u] Reazione della cute e patologia della cute
[v] Patologia delle unghie e alterazione del colore delle unghie
[w] Affaticamento ed astenia
[x] Edema facciale, edema ed edema periferico
[y] Amilasi e aumento dell'amilasi

<u>Descrizione di specifiche reazioni avverse</u>

Infezioni ed infestazioni
Sono stati segnalati casi di infezioni gravi (con o senza neutropenia), inclusi casi con esito fatale. Sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante, talvolta fatali, che potevano interessare anche la zona del perineo (vedere anche paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico
Una riduzione della conta assoluta dei neutrofili di Grado 3 e 4 è stata osservata rispettivamente nel 10% e nell'1,7% dei pazienti arruolati nello studio di fase 3 sul GIST, nel 16% e 1,6% dei pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

inclusi nello studio MRCC di fase 3 e nel 13% e 2,4% dei pazienti inclusi nello studio di fase 3 sui pNET. Una riduzione della conta piastrinica di Grado 3 e 4 è stata riportata rispettivamente nel 3,7% e nello 0,4% dei pazienti arruolati nello studio di fase 3 sul GIST, nell'8,2% e 1,1% dei pazienti inclusi nello studio MRCC di fase 3 e nell'3,7% e 1,2% dei pazienti inclusi nello studio di fase 3 sui pNET (vedere paragrafo 4.4).

Episodi di sanguinamento si sono verificati nel 18% dei pazienti trattati con sunitinib rispetto al 17% dei pazienti del gruppo placebo in uno studio di fase 3 sul GIST. I pazienti con MRCC mai precedentemente trattati e in trattamento con sunitinib hanno riportato eventi di sanguinamento nel 39% dei casi rispetto all'11% di pazienti trattati con IFN-α. Diciassette (4,5%) pazienti in trattamento con sunitinib rispetto a 5 (1,7%) pazienti in trattamento con IFN-α hanno riportato episodi di sanguinamento di Grado 3 o superiore. Il 26% dei pazienti in trattamento con sunitinib per MRCC refrattari alle citochine ha riportato episodi di sanguinamento. Episodi di sanguinamento, esclusa l'epistassi, si sono verificati nel 21,7% dei pazienti trattati con sunitinib rispetto al 9,85% dei pazienti del gruppo placebo nello studio di fase 3 sull'indicazione pNET (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici un'emorragia del tumore si è verificata in circa il 2% dei pazienti con GIST.

Disturbi del sistema immunitario
Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, incluso angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Patologie endocrine
L'ipotiroidismo è stato segnalato come reazione avversa in 7 pazienti (4%) in trattamento con sunitinib nei due studi MRCC condotti in pazienti refrattari alle citochine; in 61 pazienti (16%) in trattamento con sunitinib e in tre pazienti (<1%) del braccio di trattamento con IFN-α nello studio condotto in pazienti MRCC mai precedentemente trattati.

Inoltre, in 4 pazienti (2%) trattati per MRCC refrattari alle citochine sono stati segnalati aumenti del TSH. Nel complesso, il 7% della popolazione MRCC ha riportato evidenze cliniche o di laboratorio di ipotiroidismo correlato al trattamento. L'ipotiroidismo acquisito è stato osservato nel 6,2% dei pazienti dello studio GIST che assumevano sunitinib rispetto all'1% del gruppo placebo. Nello studio di fase 3 sui pNET, l'ipotiroidismo è stato segnalato in 6 pazienti (7,2%) in trattamento con sunitinib e in un paziente (1,2%) trattato con placebo.

La funzionalità tiroidea è stata monitorata prospetticamente in due studi in pazienti affette da tumore della mammella; Sutent non è approvato nel trattamento del tumore della mammella. In uno studio, l'ipotiroidismo è stato segnalato in 15 soggetti (13,6%) trattati con sunitinib e in 3 soggetti (2,9%) trattati con la terapia standard. L'aumento del TSH ematico è stato segnalato in 1 soggetto (0,9%) trattato con sunitinib e in nessun soggetto trattato con la terapia standard. L'ipertiroidismo non è stato segnalato in nessuno dei soggetti trattati con sunitinib ed è stato segnalato in 1 soggetto (1,0%) che ha ricevuto la terapia standard. Nell'altro studio, l'ipotiroidismo è stato segnalato in un totale di 31 soggetti (13%) trattati con sunitinib e in 2 soggetti (0,8%) trattati con capecitabina. L'aumento del TSH ematico è stato segnalato in 12 soggetti (5,0%) trattati con sunitinib e in nessun soggetto trattato con capecitabina. L'ipertiroidismo è stato segnalato in 4 soggetti (1,7%) trattati con sunitinib e in nessun soggetto trattato con capecitabina. La diminuzione del TSH ematico è stata segnalata in 3 soggetti (1,3%) trattati con sunitinib e in nessun soggetto trattato con capecitabina. L'aumento di T4 è stato segnalato in 2 soggetti (0,8%) trattati con sunitinib e in 1 soggetto (0,4%) trattato con capecitabina. L'aumento di T3 è stato segnalato in 1 soggetto (0,8%) trattato con sunitinib e in nessun soggetto trattato con capecitabina. Tutti gli eventi correlati alla tiroide che sono stati segnalati erano di Grado 1-2 (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
È stata segnalata una maggiore incidenza di eventi ipoglicemici in pazienti con pNET rispetto ai pazienti con MRCC e GIST. Tuttavia, la maggior parte di tali eventi avversi osservati negli studi clinici non sono stati considerati correlati al trattamento in studio (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema nervoso
Negli studi clinici con sunitinib e durante la sorveglianza post-marketing, vi è stato un numero limitato di segnalazioni (<1%), alcune fatali, di soggetti con convulsioni ed evidenze radiologiche di RPLS. Sono stati osservati casi di convulsioni in soggetti con o senza evidenze radiologiche di metastasi cerebrali (vedere paragrafo 4.4).

Patologie cardiache
Negli studi clinici si sono verificate riduzioni della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) ≥ 20% e al di sotto del limite inferiore del normale in circa il 2% dei pazienti con GIST trattati con sunitinib, nel 4% dei pazienti con MRCC refrattari alle citochine trattati con sunitinib e nel 2% dei pazienti con GIST trattati con placebo. Queste riduzioni della LVEF non sembrano essere progressive e spesso sono migliorate con il proseguimento del trattamento. Nello studio condotto in pazienti con MRCC e mai precedentemente trattati, il 27% dei pazienti in trattamento con sunitinib ed il 15% di quelli trattati con IFN-α presentava un valore di LVEF al di sotto del limite inferiore del normale. A due pazienti (<1%) trattati con sunitinib è stata diagnosticata una ICC.

Nei pazienti con GIST gli episodi di "insufficienza cardiaca", "insufficienza cardiaca congestizia" o "insufficienza ventricolare sinistra" sono stati segnalati nell'1,2% dei pazienti trattati con sunitinib e nell'1% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio pivotal di fase 3 sul GIST (n=312), le reazioni cardiache fatali correlate al trattamento si sono verificate nell'1% dei pazienti di entrambi i bracci dello studio (braccio sunitinib e placebo). In uno studio di fase 2 su pazienti con MRCC refrattari alle citochine, lo 0,9% dei pazienti ha riportato infarto del miocardio fatale correlato al trattamento e in uno studio di fase 3 su pazienti con MRCC e mai precedentemente trattati, lo 0,6% dei pazienti del braccio IFN-α e lo 0% di pazienti del braccio sunitinib ha riportato eventi cardiaci fatali. Nello studio di fase 3 sul pNET, un paziente (1%) che aveva assunto sunitinib ha avuto un'insufficienza cardiaca fatale correlata al trattamento.

Patologie vascolari
Ipertensione
L'ipertensione è stata una reazione avversa molto comune segnalata negli studi clinici. Il dosaggio di sunitinib è stato ridotto o la sua somministrazione temporaneamente sospesa in circa il 2,7% dei pazienti nei quali si è verificata ipertensione. In nessuno di questi pazienti sunitinib è stato interrotto in modo permanente. Una grave ipertensione (>200 mmHg sistolica o 110 mmHg diastolica) si è verificata nel 4,7% dei pazienti con tumori solidi. Nei pazienti MRCC e mai precedentemente trattati sono stati segnalati casi di ipertensione nel 33,9% dei pazienti in trattamento con sunitinib rispetto al 3,6% dei pazienti in trattamento con IFN-α. Episodi di ipertensione grave si sono verificati nel 12% dei pazienti mai precedentemente trattati del gruppo sunitinib e in meno dell'1% di quelli del gruppo IFN-α. Nello studio di fase 3 sul pNET, l'ipertensione è stata segnalata nel 26,5% dei pazienti che hanno assunto sunitinib rispetto al 4,9% dei pazienti del gruppo placebo. Episodi di ipertensione grave si sono verificati in pazienti con pNET nel 10% dei pazienti trattati con sunitinib e nel 3% di quelli trattati con placebo.

Eventi tromboembolici venosi
In circa l'1,0% dei pazienti con tumori solidi trattati con sunitinib negli studi clinici, inclusi gli studi GIST e RCC, sono stati osservati eventi tromboembolici venosi correlati al trattamento.

Nel corso di un studio di fase 3 sul GIST, sette pazienti (3%) in trattamento con sunitinib e nessun paziente del gruppo placebo ha riportato eventi tromboembolici venosi; 5 dei 7 pazienti avevano una trombosi venosa profonda (TVP) di Grado 3 e 2 di Grado 1 o 2. Quattro di questi 7 pazienti in trattamento per il GIST hanno interrotto il trattamento dopo osservazione di TVP.

Tredici pazienti (3%) trattati con sunitinib nello studio di fase 3 per l'indicazione MRCC e mai precedentemente trattati e 4 pazienti (2%) dei 2 studi MRCC, refrattari alle citochine, hanno riportato eventi tromboembolici venosi. Nove di questi pazienti avevano un'embolia polmonare, 1 di Grado 2 e 8 di Grado 4. Otto di questi pazienti avevano la TVP, 1 con Grado 1, 2 con Grado 2, 4 con Grado 3 ed 1 con Grado 4. In un paziente con embolia polmonare nello studio MRCC, refrattario alle citochine, è stata interrotta la dose.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dei pazienti MRCC mai precedentemente trattati ed in trattamento con IFN-α, 6 (2%) hanno riportato eventi tromboembolici venosi, 1 paziente (<1%) ha riportato TVP di Grado 3 e 5 pazienti (1%) embolie polmonari, tutte di Grado 4.

Eventi tromboembolici venosi sono stati segnalati per 1 (1,2%) paziente nel braccio con sunitinib e 5 (6,1%) pazienti nel braccio con placebo nello studio di fase 3 sul pNET. Due di questi soggetti trattati con placebo hanno riportato TVP, uno di Grado 2 e uno di Grado 3.

Negli studi registrativi su GIST, MRCC e pNET non sono stati osservati casi con esito fatale. Casi con esito fatale sono stati osservati durante la sorveglianza post-marketing.

Casi di embolia polmonare sono stati osservati in circa il 3,1% dei pazienti con GIST e nell'1,2% circa dei pazienti con MRCC, trattati con sunitinib negli studi di Fase 3. Nessun caso di embolia polmonare è stato osservato nei pazienti con pNET trattati con sunitinib nello studio di Fase 3. Durante la sorveglianza post-marketing sono stati osservati rari casi con esito fatale.

I pazienti che presentavano un'embolia polmonare nei 12 mesi precedenti sono stati esclusi dagli studi clinici con sunitinib.

Nei pazienti in trattamento con sunitinib negli studi registrativi di fase 3, gli eventi polmonari (dispnea, versamento pleurico, embolia polmonare o edema polmonare) sono stati osservati in circa il 17,8% dei pazienti con GIST, in circa il 26,7% di quelli con MRCC e nel 12% dei pazienti con pNET.

Circa il 22,2% dei pazienti con tumori solidi, inclusi GIST e MRCC, trattati con sunitinib negli studi clinici hanno riportato eventi polmonari.

Disturbi gastrointestinali
La pancreatite è stata osservata con una frequenza non comune (<1%) in pazienti in trattamento con sunitinib per il GIST o MRCC. Nessun evento di pancreatite correlata al trattamento è stato segnalato nello studio di fase 3 sui pNET (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio di Fase 3 sul GIST si sono verificati episodi di sanguinamento gastrointestinale fatali nello 0,98% dei pazienti trattati con placebo.

Patologie epatobiliari
È stata segnalata disfunzione epatica e può includere anormalità dei test di funzionalità epatica, epatite o insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Sono stati segnalati casi di pioderma gangrenoso, generalmente reversibile dopo l'interruzione di sunitinib (vedere anche paragrafo 4.4).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Sono stati segnalati casi di miopatia e/o rabdomiolisi, alcuni associati ad insufficienza renale acuta. I pazienti che presentano segni o sintomi di tossicità muscolare devono essere trattati secondo quanto previsto dalla pratica medica standard (vedere paragrafo 4.4).
Sono stati riportati casi di formazione di fistole, talvolta associate a necrosi tumorale e regressione, in alcuni casi con esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Casi di ONJ sono stati segnalati in pazienti trattati con Sutent, molti dei quali si sono verificati in pazienti che avevano fattori di rischio riconosciuti per l'ONJ, in particolare l'esposizione ai bifosfonati per via endovenosa e/o storia di malattie odontoiatriche che richiedevano interventi dentali di tipo invasivo (vedere anche paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Esami diagnostici
I dati degli studi preclinici (*in vitro* e *in vivo*), condotti con dosi superiori a quelle raccomandate nell'uomo, indicano che sunitinib può inibire i processi di ripolarizzazione cardiaca (ad es. prolungamento dell'intervallo QT).

Aumenti dell'intervallo QTc a più di 500 msec si sono verificati con una percentuale dello 0,5% e variazioni rispetto al basale di oltre 60 msec si sono verificate nell'1,1% dei 450 pazienti con tumori solidi; entrambi questi parametri sono riconosciuti come variazioni potenzialmente significative. A concentrazioni corrispondenti a circa il doppio di quelle terapeutiche è stato osservato che sunitinib prolunga l'intervallo QTcF (corretto secondo la formula di Fridericia).

Il prolungamento dell'intervallo QTc è stato valutato in uno studio condotto su 24 pazienti, di età compresa tra 20-87 anni, con neoplasie in fase avanzata. I risultati di questo studio hanno dimostrato che sunitinib ha avuto un effetto sull'intervallo QTc (definito quale variazione media aggiustata per il placebo >10 msec, con un limite superiore dell'IC 90% >15 msec) alla concentrazione terapeutica (giorno 3) utilizzando il metodo di correzione al basale nell'arco delle 24 ore, ed a concentrazioni superiori a quelle terapeutiche (giorno 9) utilizzando entrambi i metodi di correzione al basale. Nessun paziente ha riportato un valore QTc >500 msec. Sebbene un effetto sull'intervallo QTcF sia stato osservato il giorno 3 a distanza di 24 ore dalla somministrazione (quindi con la concentrazione plasmatica terapeutica prevista dopo la dose raccomandata iniziale di 50 mg) con il metodo di correzione al basale nell'arco delle 24 ore, il significato clinico di questo dato non è chiaro.

Utilizzando valutazioni ECG comprensive seriali corrispondenti ad esposizioni terapeutiche o ad esposizioni superiori a quelle terapeutiche, in nessuno dei pazienti delle popolazioni valutabili o intent-to-treat (ITT) è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc ritenuto "grave" (quindi uguale o superiore al Grado 3 della versione 3.0 del Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]).

A concentrazioni plasmatiche terapeutiche, la variazione media massima dell'intervallo QTcF (corretto secondo la formula di Fridericia) rispetto al basale è stata di 9,6 msec (IC 90% 15,1 msec). A concentrazioni corrispondenti a circa due volte le concentrazioni terapeutiche, la variazione massima dell'intervallo QTcF rispetto al basale è stata di 15,4 msec (IC 90% 22,4 msec). La moxifloxacina (400 mg) utilizzata come controllo positivo ha evidenziato una variazione media massima dell'intervallo QTcF rispetto al basale di 5,6 msec. Nessun soggetto ha riportato un effetto sull'intervallo QTc superiore al Grado 2 (versione 3.0 CTCAE) (vedere paragrafo 4.4).

Sicurezza a lungo termine nel MRCC
La sicurezza a lungo termine di sunitinib in pazienti con MRCC è stata analizzata in 9 studi clinici completati, condotti nel setting di trattamento di prima linea, refrattario a bevacizumab e refrattario alle citochine, in 5.739 pazienti, dei quali 807 (14%) trattati per periodi da ≥ 2 anni fino a 6 anni. Negli 807 pazienti sottoposti a trattamento con sunitinib a lungo termine, la maggior parte degli eventi avversi correlati al trattamento (TRAE) si è verificata inizialmente nei primi 6 mesi-1 anno e successivamente si è stabilizzata o si é manifestata con frequenza ridotta, ad eccezione dell'ipotiroidismo, che nel tempo è aumentato gradualmente, con nuovi casi che si sono manifestati nell'arco dei 6 anni. Il trattamento prolungato con sunitinib non è sembrato essere associato a nuovi tipi di TRAE.

Popolazione pediatrica
Uno studio di Fase 1 di dose-escalation di sunitinib somministrato per via orale è stato condotto su 35 pazienti pediatrici e giovani adulti (età 2-21 anni) con tumori solidi refrattari, la maggioranza dei quali aveva una diagnosi primaria di tumore cerebrale. Tutti i partecipanti allo studio hanno avuto reazioni avverse al farmaco e nei pazienti precedentemente esposti ad antracicline o irradiazioni cardiache la maggior parte di queste reazioni è stata grave (Grado di tossicità ≥ 3) e ha incluso tossicità cardiaca. Il rischio di reazioni avverse cardiache al farmaco sembra essere più alto nei pazienti pediatrici precedentemente esposti a irradiazioni cardiache e antracicline rispetto ai pazienti pediatrici non precedentemente esposti. Non è stata identificata la dose massima tollerata di sunitinib per questa popolazione di pazienti a causa delle tossicità dose-limitanti (vedere paragrafo 5.1). Nei pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

pediatrici non precedentemente esposti ad antracicline o irradiazioni cardiache, le reazioni avverse più comuni sono state tossicità gastrointestinale (GI), neutropenia, affaticamento e aumento dei livelli di ALT.

In base ad un'analisi farmacocinetica (PK) e farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) di popolazione, si prevede che la somministrazione di sunitinib a dosi di 25 mg/m^2/die con uno Schema 4/2 in pazienti pediatrici (età 6-11 anni e 12-17 anni) con GIST produrrà un'esposizione plasmatica a sunitinib e, di conseguenza, profili di sicurezza e di efficacia comparabili a quelli dei pazienti adulti con GIST trattati a un dosaggio di 50 mg/die con uno Schema 4/2.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non c'è un antidoto specifico per il sovradosaggio con Sutent ed il trattamento del sovradosaggio deve includere misure generali di supporto. Se indicato, l'eliminazione del principio attivo non assorbito può essere effettuata attraverso l'emesi o la lavanda gastrica. Sono stati segnalati casi di sovradosaggio; in alcuni di tali casi le reazioni avverse verificatesi erano compatibili con il profilo di sicurezza noto di sunitinib.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, Codice ATC: L01XE04

Meccanismo d'azione
Sunitinib inibisce molteplici recettori delle tirosin chinasi (RTK) che sono coinvolte nella crescita dei tumori, nella neoangiogenesi tumorale e nella progressione metastatica del cancro. Sunitinib è stato identificato come un inibitore dei recettori del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGFRα e PDGFRβ), dei recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), del recettore del fattore della cellula staminale (KIT), del recettore tirosin-chinasico FLT3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*), del recettore CSF-1R (*colony stimulating factor receptor*) e del recettore del fattore neutrofico di derivazione gliale (RET). Il principale metabolita evidenzia una potenza sovrapponibile a quella di sunitinib nei test biochimici e cellulari.

Efficacia e sicurezza clinica
La sicurezza e l'efficacia clinica di sunitinib sono state studiate nel trattamento di pazienti con GIST resistenti ad imatinib (ovvero, quei pazienti che avevano evidenziato una progressione della malattia durante o dopo il trattamento con imatinib) o intolleranti ad imatinib (ovvero, quelli che avevano evidenziato una significativa tossicità durante il trattamento con imatinib che aveva impedito il proseguimento del trattamento stesso), nel trattamento di pazienti con MRCC e nel trattamento di pazienti con pNET non operabile.

L'efficacia si basa sul tempo alla progressione del tumore (*Time to Tumour Progression*, TTP) e l'aumento di sopravvivenza in pazienti con GIST, sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sulla percentuale di risposta obiettiva (ORR) rispettivamente nei pazienti con MRCC mai precedentemente trattati e nei pazienti con MRCC refrattari ad una terapia con citochine, e sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS) per i pazienti con pNET.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tumori stromali del tratto gastrointestinale
Un iniziale studio in aperto con dose crescente è stato condotto in pazienti con GIST dopo fallimento di imatinib (dose mediana massima giornaliera 800 mg) a causa di resistenza o intolleranza. Sono stati arruolati 97 pazienti con diversi dosaggi e schemi posologici; 55 pazienti sono stati trattati con Sutent 50 mg secondo lo Schema posologico raccomandato di 4 settimane con farmaco e due settimane di sospensione del farmaco (Schema 4/2).

In questo studio, il TTP mediano è stato di 34,0 settimane (IC 95% : 22,0; 46,0).

È stato condotto uno studio di Fase 3 randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo con sunitinib in pazienti con GIST che erano intolleranti o che avevano evidenziato una progressione della malattia durante o dopo il trattamento con imatinib (dose mediana massima giornaliera 800 mg). In questo studio, sono stati randomizzati 312 pazienti (2:1) per essere trattati con 50 mg di sunitinib o placebo, per via orale una volta al giorno secondo lo schema 4/2 fino a progressione della malattia o a ritiro dallo studio per un'altra ragione (207 pazienti hanno ricevuto sunitinib e 105 placebo). L'endpoint di efficacia primaria dello studio era il TTP, definito come il tempo intercorso dalla randomizzazione alla prima documentazione di progressione obiettiva del tumore. Al momento dell'analisi ad interim pre-specificata, il TTP mediano con sunitinib è stato di 28,9 settimane (IC 95% : 21,3; 34,1) quando valutato dallo sperimentatore, e di 27,3 settimane (IC 95% : 16,0; 32,1) quando valutato dal Comitato di Revisione Indipendente ed è stato statisticamente superiore al TTP di 5,1 settimane ottenuto con il placebo (IC 95% : 4,4; 10,1, p<0,001), quando valutato dallo sperimentatore, e di 6,4 settimane (IC 95% : 4,4; 10,0) quando valutato dal Comitato di Revisione Indipendente. La differenza in sopravvivenza globale (OS) è stata statisticamente a favore di sunitinib [hazard ratio (HR): 0,491 (IC 95% : 0,290; 0,831)]; il rischio di decesso è stato 2 volte superiore nei pazienti del braccio placebo rispetto a quelli del braccio sunitinib.

Dopo l'analisi ad interim sull'efficacia e la sicurezza, su raccomandazione del Data and Safety Monitoring Board (DSMB) indipendente, è stato aperto il cieco dello studio ed ai pazienti del braccio placebo è stato proposto di passare al trattamento in aperto con sunitinib.

Un totale di 255 pazienti sono stati trattati con sunitinib nella fase di trattamento in aperto dello studio, inclusi 99 pazienti inizialmente trattati con placebo.

L'analisi degli endpoint primari e secondari nella fase in aperto dello studio ha riconfermato i risultati ottenuti al momento dell'analisi ad interim, come illustrato nella Tabella 2.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 2 – Riassunto degli endpoint di efficacia (popolazione ITT) sui GIST

	Trattamento in doppio cieco[a]				
	Mediana (IC 95%)		Hazard ratio		Gruppo placebo cross-over trattamento[b]
Endpoint	**Sutent**	**Placebo**	**(IC 95%)**	**p-value**	
Primario					
TTP (settimane)					
Ad interim	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	<0,001	-
Finale	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)
Secondario					
PFS (settimane) [c]					
Ad interim	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	<0,001	-
Finale	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	<0,001	-
ORR (%)[d]					
Ad interim	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Finale	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (settimane)[e]					
Ad interim	-	-	0,491 (da 0,290 a 0,831)	0,007	-
Finale	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Abbreviazioni: CI=intervallo di confidenza; ITT=intent-to-treat; NA=Non applicable; ORR=objective response rate; OS= sopravvivenza globale; PFS= sopravvivenza libera da progressione; TTP= tempo alla progressione del tumore.

[a] I risultati del trattamento in doppio cieco si riferiscono alla popolazione ITT e sono stati valutati utilizzando una misurazione radiologica centralizzata, come appropriato

[b] I risultati di efficacia si riferiscono ai 99 soggetti che sono passati dal placebo al Sutent dopo l'apertura del cieco dello studio. Il valore basale è stato ristabilito al momento del cross-over e le analisi di efficacia si sono basate sulla valutazione dello sperimentatore

[c] I valori PFS ad interim sono stati aggiornati sulla base di un ricalcolo dei dati originali

[d] I risultati per ORR vengono forniti come percentuale di soggetti con una risposta confermata con IC del 95%

[e] La mediana non è stata raggiunta perché i dati non erano ancora maturi.

La OS mediana nella popolazione ITT è stata di 72,7 settimane e 64,9 settimane (HR 0,876, IC 95% : 0,679 – 1,129, p=0,306), rispettivamente nel braccio di trattamento sunitinib e nel braccio placebo. In questa analisi, il braccio placebo ha incluso quei pazienti randomizzati al placebo e successivamente passati al trattamento in aperto con sunitinib.

Carcinoma renale metastatico in pazienti mai precedentemente trattati

È stato condotto uno studio di Fase 3 randomizzato, multicentrico, internazionale, per valutare l'efficacia e la sicurezza di sunitinib rispetto a interferone IFN-α in pazienti MRCC mai precedentemente trattati. Settecentocinquanta pazienti sono stati randomizzati 1:1 ai bracci di trattamento; hanno ricevuto un trattamento con sunitinib a cicli ripetuti di 6 settimane, ogni ciclo costituito da una somministrazione per via orale di 50 mg al giorno per 4 settimane seguite da 2 settimane senza assumere il farmaco (Schema 4/2), oppure con IFN-α somministrato per via sottocutanea alla dose di 3 milioni di unità (MU) la prima settimana, 6 MU la seconda settimana e alla dose di 9 MU dalla terza settimana in poi, secondo un trattamento di 3 giorni non consecutivi ogni settimana.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

La durata mediana del trattamento è stata di 11,1 mesi (range: 0,4–46,1) per il trattamento con sunitinib e 4,1 mesi (range: 0,1–45,6) per il trattamento con IFN-α. Gli eventi avversi gravi correlati al trattamento (TRSAE) sono stati segnalati nel 23,7% dei pazienti in trattamento con sunitinib e nel 6,9% dei pazienti trattati con IFN-α. Tuttavia, le percentuali di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi sono state del 20% per sunitinib e del 23% per IFN-α. Le interruzioni del trattamento si sono verificate in 202 pazienti (54%) del gruppo sunitinib ed in 141 pazienti (39%) del gruppo IFN-α. Riduzioni della dose si sono verificate in 194 pazienti (52%) trattati con sunitinib ed in 98 pazienti (27%) trattati con IFN-α. I pazienti sono stati trattati fino alla progressione della malattia o al ritiro dallo studio. L'endpoint primario di efficacia è stato la PFS. Un'analisi ad interim pianificata ha evidenziato un vantaggio statisticamente significativo per SUTENT rispetto a IFN-α. In questo studio, la PFS mediana per il gruppo trattato con sunitinib è stata di 47,3 settimane, rispetto a 22,0 settimane per il gruppo trattato con IFN-α; l'HR è stato di 0,415 (IC 95%: 0,320; 0,539, p <0,001). Altri endpoint hanno incluso la ORR, la OS e la tollerabilità. La valutazione radiologica è stata interrotta dopo il raggiungimento dell'endpoint primario. Nell'analisi finale, la ORR determinata in base alla valutazione dello sperimentatore è stata del 46% (IC 95%: 41%; 51%) per il braccio sunitinib e del 12,0% (IC 95%: 9%; 16%) per il braccio IFN-α (p<0,001).

Il trattamento con sunitinib è stato associato ad una sopravvivenza maggiore rispetto al trattamento con IFN-α. La OS mediana è stata di 114,6 settimane per il braccio sunitinib (IC 95%: 100,1; 142,9 settimane) e di 94,9 settimane per il braccio IFN-α (IC 95%: 77,7; 117,0 settimane) con una hazard ratio di 0,821 (IC 95%: 0,673; 1,001; p=0,0510 in base al test log-rank non stratificato).

La PFS globale e la OS, osservate nella popolazione ITT (intention to treat) e determinate in base alla valutazione da parte di un laboratorio radiologico centralizzato, sono riassunte nella Tabella 3.

Tabella 3 - Riassunto degli endpoint di efficacia (popolazione ITT) in mRCC mai trattati prima

Riassunto della sopravvivenza libera da progressione	**Sunitinib (N=375)**	**IFN-α (N=375)**
Soggetto in cui la malattia non è progredita o soggetto non deceduto [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Soggetto in cui la malattia è progredita o soggetto deceduto [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (settimane)		
Quartile (IC 95%)		
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)
Analisi non stratificata		
Hazard ratio (sunitinib verso IFN-α)	0,5268	
IC 95% per l'hazard ratio	(0,4316; 0,6430)	
p-value[a]	<0,0001	
Riassunto della sopravvivenza globale (OS)		
Soggetti per i quali non è noto il decesso [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Soggetti deceduti [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (settimane)		
Quartile (IC 95%)		
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%	ND (ND; ND)	ND (ND; ND)
Analisi non stratificata		
Hazard ratio (sunitinib verso IFN-α)	0,8209	
IC 95% per l'hazard ratio	(0,6730; 1,0013)	
p-value[a]	0,0510	

Abbreviazioni: CI=intervallo di confidenza; INF-α=interferon-alfa; ITT=intent-to-treat; N=numero di pazienti; NA=non applicabile; OS= sopravvivenza globale; PFS= sopravvivenza libera da progressione.
[a] Dato proveniente da un test log-rank a due code.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Carcinoma renale metastatico refrattario alle citochine
Uno studio di Fase 2 è stato condotto con sunitinib in pazienti refrattari ad una precedente terapia a base di citochine trattati con interleuchina-2 o IFN-α. Sessantatré pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 50 mg di sunitinib per via orale, una volta al giorno per 4 settimane consecutive seguite da un periodo di 2 settimane di riposo, in modo da effettuare un ciclo completo di 6 settimane (Schema di trattamento 4/2). L'endpoint primario di efficacia è stato la ORR secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

In questo studio, la percentuale di risposta obiettiva è stata del 36,5% (IC 95%: 24,7%; 49,6%) ed il tempo mediano alla progressione (TTP) è stato di 37,7 settimane (IC 95%: 24,0; 46,4).

Uno studio di conferma in aperto, a braccio singolo, multicentrico, per valutare l'efficacia e la sicurezza di sunitinib è stato condotto in pazienti con MRCC refrattari ad una precedente terapia a base di citochine. Centosei pazienti hanno ricevuto almeno una dose di sunitinib da 50 mg secondo lo Schema 4/2.

L'endpoint primario di efficacia di questo studio era la ORR. Gli endpoint secondari includevano il TTP, la durata della risposta (DR) e la OS.

In questo studio la ORR è stata del 35,8% (IC 95%: 26,8%; :47,5%). La DR e la OS mediana non erano ancora state raggiunte.

Tumori neuroendocrini pancreatici
Uno studio di supporto di Fase 2, multicentrico, in aperto ha valutato l'efficacia e la sicurezza di sunitinib in monoterapia a dosaggi giornalieri di 50 mg secondo lo Schema 4/2 in pazienti con pNET non operabile. In una coorte di 66 pazienti con tumore delle cellule delle isole pancreatiche l'endpoint primario di risposta è stato del 17%.

È stato condotto uno studio pivotal di fase 3, multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo di sunitinib in monoterapia in pazienti con pNET non operabile.

I pazienti, che dovevano avere avuto progressione di malattia documentata, basata sul RECIST, nei 12 mesi precedenti, sono stati randomizzati (1:1) a ricevere 37,5 mg di sunitinib una volta al giorno senza un periodo programmato di sospensione (N = 86) o placebo (N = 85).

L'obiettivo primario era la valutazione della PFS nei pazienti che assumevano sunitinib rispetto a quelli che ricevevano placebo. Altri endpoint erano la OS, la ORR, i risultati riportati dai pazienti (PRO- Patient-reported Outcomes) e la sicurezza.

Dal punto di vista delle caratteristiche demografiche, i gruppi di pazienti trattati con sunitinib e placebo erano comparabili. Inoltre, il 49% dei pazienti trattati con sunitinib e il 52% dei pazienti che avevano ricevuto placebo avevano tumori non funzionanti e il 92% dei pazienti in entrambi i bracci aveva metastasi al fegato.

Nello studio era consentito l'utilizzo di analoghi della somatostatina.

Il 66% dei pazienti trattati con sunitinib e il 72% dei pazienti trattati con placebo erano stati precedentemente trattati con una terapia sistemica. Inoltre il 24% dei pazienti del gruppo sunitinib e il 22% dei pazienti del gruppo placebo aveva ricevuto analoghi della somatostatina.

È stato osservato un vantaggio clinicamente significativo della PFS secondo la valutazione dello sperimentatore del sunitinib in confronto al placebo. La PFS mediana è stata di 11,4 mesi nel braccio sunitinib rispetto a 5,5 mesi nel braccio trattato con placebo [hazard ratio: 0,418 (IC 95%: 0,263; 0,662), p = 0,0001]; risultati simili sono stati osservati quando le valutazioni della risposta tumorale, basate sull'applicazione del RECIST alle misurazioni del tumore effettuate dagli sperimentatori, sono state usate per determinare la progressione di malattia come mostrato nella Tabella 5. Un hazard ratio

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

a favore di sunitinib è stato osservato in tutti i sottogruppi valutati in base alle caratteristiche basali, inclusa l'analisi per numero di precedenti terapie sistemiche. In totale 29 pazienti del braccio sunitinib e 24 del gruppo placebo non avevano ricevuto precedenti terapie sistemiche; in questi pazienti l'hazard ratio per la PFS è stata 0,365 (IC 95%: 0,156; 0,857), p=0,0156. Analogamente, tra i 57 pazienti del braccio sunitinib (di cui 28 con 1 precedente terapia sistemica e 29 con 2 o più terapie sistemiche) ed i 61 pazienti del braccio placebo (di cui 25 con 1 precedente terapia sistemica e 36 con 2 o più terapie sistemiche) l'hazard ratio per la PFS è stata 0,456 (IC 95%: 0,264; 0,787), p=0,0036.

È stata effettuata una analisi di sensibilità della PFS quando la PFS era basata sulle misurazioni del tumore effettuate dallo sperimentatore e quando tutti i soggetti censorizzati per ragioni diverse dal termine dello studio, erano considerati come eventi di PFS. Questa analisi ha fornito una stima conservativa dell'effetto del trattamento di sunitinib ed ha confermato l'analisi primaria, dimostrando un'hazard ratio di 0,507 (IC 95%: 0,350; 0,733), p = 0,000193. Lo studio pivotal nel NET pancreatico è stato terminato prematuramente in base alla raccomandazione di un comitato indipendente di valutazione del farmaco, e l'endpoint primario era basato sulla valutazione dello sperimentatore: entrambe le condizioni possono aver influito sulla stima dell'effetto del trattamento.

Per escludere il bias nella valutazione della PFS effettuata dagli sperimentatori, è stata condotta una revisione centrale indipendente, in cieco della diagnostica per immagini; tale revisione ha supportato la valutazione degli sperimentatori, come mostrato nella Tabella 4.

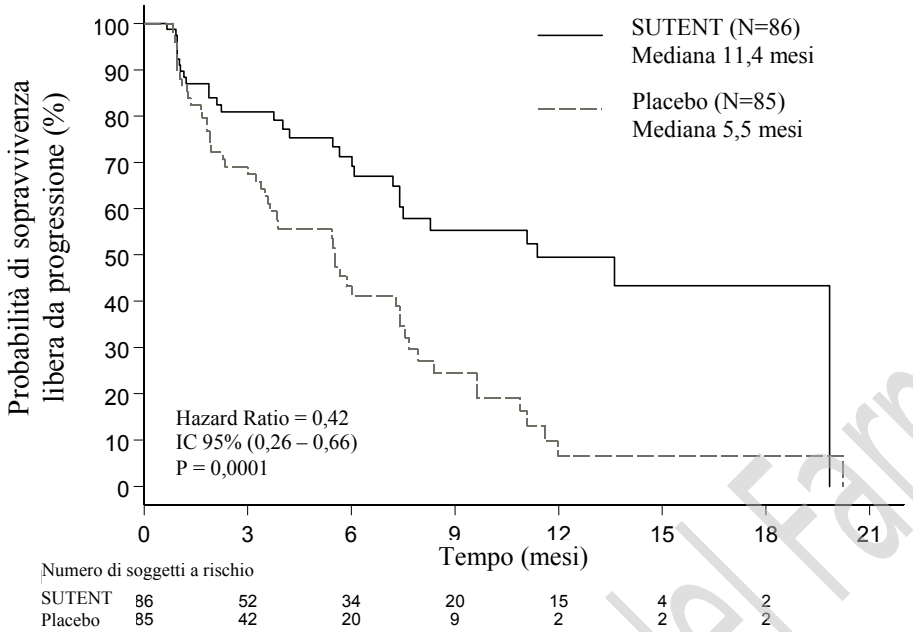
Tabella 4 – Risultati di efficacia dello studio di fase 3 sui pNET

Parametro di efficacia	Sutent (N=86)	Placebo (N=85)	Hazard Ratio (IC 95%)	p-value
Sopravvivenza libera da progressione secondo la valutazione degli sperimentatori [mediana, mesi (IC 95%)]	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001[a]
Sopravvivenza libera da progressione secondo valutazione della risposta del tumore ottenuta applicando il RECIST alle valutazioni del tumore effettuate dagli sperimentatori [mediana, mesi (IC 95%)]	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066[a]
Sopravvivenza libera da progressione secondo la revisione centrale indipendente in cieco delle valutazioni del tumore [mediana, mesi (IC 95%)]	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015[a]
Sopravvivenza globale [follow-up a 5 anni] [mediana, mesi (IC 95%)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 [a]
Percentuale di risposta obiettiva [%, (IC 95%)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066[b]

Abbreviazioni: CI=intervallo di confidenza; N=numero di pazienti; NA=non applicabile; pNET=tumore neuroendocrino pancreatico; RECIST=response evaluation criteria in solid tumours.
[a] log-rank test a due code non stratificato
[b] Fisher's Exact test

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 1 – Curva di Kaplan-Meier della PFS nello studio di fase 3 sui pNET



Abbreviazioni: CI=intervallo di confidenza; N=numero di pazienti; PFS= sopravvivenza libera da progressione; pNET=tumore neuroendocrino pancreatico.

Il dato di OS non era maturo alla chiusura dello studio [20,6 mesi (IC 95%: 20,6; NR) per il braccio trattato con sunitinib rispetto a NR (IC 95%: 15,5; NR) per il braccio che ha ricevuto placebo, hazard ratio: 0,409 (IC 95%: 0,187; 0,894), p-value= 0,0204]. Ci sono stati 9 decessi nel braccio trattato con sunitinib e 21 decessi nel braccio che ha ricevuto placebo.

Nei casi di progressione della malattia, veniva aperto il cieco e ai pazienti che avevano assunto placebo era offerta la possibilità di essere arruolati in uno studio di estensione in aperto con sunitinib. A causa della precoce chiusura dello studio, ai pazienti rimanenti era stato aperto il cieco ed era stato offerto loro l'accesso ad uno studio di estensione in aperto con sunitinib. In totale 59 pazienti su 85 (69,4%) del braccio placebo sono passati a sunitinib in aperto dopo la progressione della malattia o l'apertura del cieco alla chiusura dello studio. La sopravvivenza globale osservata dopo 5 anni di follow-up nello studio di estensione ha mostrato un hazard ratio di 0,730 (IC 95%: 0,504; 1,057).

I risultati del Questionario sulla Qualità della Vita dell'Organizzazione Europea per la Ricerca e il Trattamento del Cancro (EORTC QLQ-C30) ha mostrato che la qualità globale di vita correlata allo stato di salute e i cinque ambiti funzionali (fisico, di ruolo, cognitivo, emozionale e sociale) erano conservati nei pazienti in trattamento con sunitinib, se confrontati a quelli che avevano ricevuto placebo, con scarsi eventi avversi sintomatici.

Uno studio di Fase 4 multinazionale, multicentrico, a braccio singolo, in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza di sunitinib è stato condotto in pazienti con pNET ben differenziato, in progressione, non operabile, avanzato/metastatico.

Centosei pazienti (61 nella coorte di pazienti mai precedentemente trattati e 45 nella coorte di pazienti che avevano ricevuto linee di trattamento precedenti) hanno ricevuto sunitinib 37,5 mg una volta al giorno per via orale con un dosaggio giornaliero e continuativo (CDD).

La PFS mediana valutata dallo sperimentatore è stata di 13,2 mesi, sia nella popolazione totale (IC 95%: 10,9; 16,7) sia nella coorte di pazienti mai precedentemente trattati (IC 95%: 7,4; 16,8).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica
L'esperienza sull'uso di sunitinib nei pazienti pediatrici è limitata (vedere paragrafo 4.2).

Uno studio di fase I di dose-escalation di sunitinib somministrato per via orale è stato condotto su pazienti pediatrici e giovani adulti (età: 2-21 anni) con tumori solidi refrattari, la maggioranza dei quali con diagnosi primaria di tumore cerebrale. Cardiotossicità dose-limitante è stata osservata nella prima parte dello studio, che è stato quindi modificato per escludere i pazienti precedentemente esposti a terapie potenzialmente cardiotossiche (comprese antracicline) o irradiazioni cardiache. Nella seconda parte dello studio, che comprendeva pazienti sottoposti in precedenza a terapia antitumorale ma senza fattori di rischio per tossicità cardiaca, sunitinib è stato generalmente ben tollerato e clinicamente gestibile alla dose di 15 mg/m^2/die con uno Schema 4/2. Nessuno dei soggetti ha ottenuto una risposta completa o parziale. In 6 pazienti (17%) è stata osservata malattia stabile. Un paziente con GIST è stato arruolato al livello di dose di 15 mg/m^2 senza evidenza di benefici. Le reazioni avverse al farmaco osservate sono state complessivamente simili a quelle degli adulti (vedere paragrafo 4.8).

È stata condotta un'analisi PK e PK/PD di popolazione per estrapolare la farmacocinetica e gli endpoint primari di sicurezza e di efficacia per sunitinib in pazienti pediatrici con GIST (età: 6-17 anni). Questa analisi si basava sui dati raccolti da adulti con GIST o tumori solidi e da pazienti pediatrici con tumori solidi. Le analisi basate su modelli hanno mostrato che l'età più giovane e la corporatura inferiore non sembravano influenzare negativamente le risposte in termini di sicurezza ed efficacia all'esposizione plasmatica a sunitinib. Il rapporto beneficio/rischio di sunitinib non sembrava essere influenzato negativamente dall'età più giovane o dalla corporatura inferiore ed era principalmente determinato dalla sua esposizione plasmatica.

In base ai risultati di uno studio di simulazione su farmacocinetica, sicurezza ed efficacia, si prevede che una dose iniziale di circa 25 mg/m^2/die con uno Schema 4/2 in pazienti pediatrici con GIST (età: 6-11 anni e 12-17 anni) produca esposizioni plasmatiche a sunitinib e, di conseguenza, profili di sicurezza e di efficacia comparabili ai pazienti adulti con GIST trattati con 50 mg/die secondo lo Schema 4/2.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Sutent in 1 o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la cura dei GIST (vedere paragrafo 4.2).

L'EMA ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Sutent in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dei carcinomi renale e della pelvi renale (con l'esclusione di nefroblastoma, nefroblastomatosi, sarcoma a cellule chiare, nefroma mesoblastico, carcinoma midollare renale e tumore rabdoide del rene) (vedere paragrafo 4.2).

L'EMA ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Sutent in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (con l'esclusione di neuroblastoma, neurogangliobastoma e feocromocitoma) (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di sunitinib è stata valutata in 135 volontari sani e in 266 pazienti con tumori solidi. La farmacocinetica è risultata simile in tutte le popolazioni di pazienti con tumori solidi esaminate e nei volontari sani.

Nell'ambito dei regimi posologici di 25-100 mg, l'area sotto la curva (AUC) e la C_{max} aumentano in modo proporzionale alla dose. Con una somministrazione giornaliera ripetuta, sunitinib si accumula 3-4 volte ed il principale metabolita attivo si accumula 7-10 volte. Le concentrazioni allo steady-state di sunitinib e del suo principale metabolita attivo vengono raggiunte entro 10-14 giorni. Entro il giorno 14, le concentrazioni plasmatiche combinate di sunitinib e del suo principale metabolita attivo sono 62,9-101 ng/ml e rappresentano le concentrazioni target previste in base ai dati pre-clinici per inibire la fosforilazione recettoriale *in vitro* e determinano una riduzione della stasi/crescita tumorale *in vivo*.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il principale metabolita attivo rappresenta il 23%-37% dell'esposizione totale al farmaco. Non si osservano variazioni significative della farmacocinetica di sunitinib o del principale metabolita attivo con somministrazioni giornaliere ripetute o con cicli ripetuti ai regimi posologici testati.

Assorbimento
Dopo somministrazione orale di sunitinib, le C_{max} si osservano generalmente entro 6-12 ore di tempo (T_{max}) dall'assunzione del farmaco.

Il cibo non ha effetti sulla biodisponibilità di sunitinib.

Distribuzione
Il legame di sunitinib e del suo principale metabolita attivo alle proteine plasmatiche umane nei test *in vitro* è stato rispettivamente del 95% e 90%, senza un'apparente dipendenza dalla concentrazione. Il volume apparente di distribuzione (V_d) di sunitinib è risultato ampio – 2.230 L – ed indica la distribuzione nei tessuti.

Interazioni metaboliche
I valori di Ki calcolati *in vitro* per tutte le isoforme del citocromo P450 (CYP) esaminate (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 e CYP4A9/11) hanno indicato che è improbabile che sunitinib ed il suo principale metabolita attivo possano indurre in misura clinicamente rilevante il metabolismo di altri principi attivi che possono essere metabolizzati da questi enzimi.

Biotrasformazione
Sunitinib viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4, l'isoforma del CYP che produce il suo principale metabolita attivo, desetil sunitinib, a sua volta ulteriormente metabolizzato dallo stesso isoenzima.

La co-somministrazione di sunitinib e induttori o inibitori potenti del CYP3A4 deve essere evitata perché i livelli plasmatici di sunitinib possono essere alterati (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Eliminazione
L'escrezione avviene principalmente attraverso le feci (61%) e l'eliminazione renale del principio attivo immodificato e dei suoi metaboliti rappresenta il 16% della dose somministrata. Sunitinib ed il suo principale metabolita attivo sono stati i principali composti identificati nel plasma, urine e feci ed hanno rappresentato rispettivamente il 91,5%, 86,4% e 73,8% della radioattività rilevata nei campioni riuniti. Metaboliti di importanza minima sono stati identificati nelle urine e nelle feci, ma generalmente non sono stati rilevati nel plasma. La clearance orale totale (CL/F) è stata di 34-62 L/h. Dopo somministrazione orale in volontari sani, le emivite di eliminazione di sunitinib e del suo principale metabolita attivo desetil sono rispettivamente di circa 40-60 ore e 80-110 ore.

Somministrazione concomitante con medicinali inibitori della BCRP
In vitro, sunitinib è un substrato della BCRP, una pompa di efflusso. Nello studio A6181038 la somministrazione concomitante di gefitinib, un inibitore della BCRP, non ha determinato un effetto clinicamente rilevante su C_{max} e AUC di sunitinib o del farmaco totale (sunitinib + metabolita) (vedere paragrafo 4.5). Durante questo studio multicentrico, in aperto, di fase 1/2 sono state analizzate la sicurezza/tollerabilità, la dose massima tollerata e l'attività antitumorale di sunitinib in combinazione con gefitinib in soggetti con MRCC. Come obiettivo secondario dello studio è stata valutata la farmacocinetica di gefitinib (250 mg al giorno) e di sunitinib (37,5 mg [Coorte 1, n=4] o 50 mg [Coorte 2, n=7] al giorno, secondo lo schema di 4 settimane consecutive di assunzione seguite da 2 settimane di sospensione) quando co-somministrati. Le variazioni dei parametri farmacocinetici di sunitinib non erano clinicamente significative e non indicavano alcuna interazione farmaco-farmaco; tuttavia, considerando il numero di soggetti relativamente basso (ovvero, N=7+4) e una moderata-ampia variabilità interpaziente nei parametri farmacocinetici, i risultati sull'interazione farmacocinetica farmaco-farmaco derivanti da questo studio devono essere interpretati con cautela.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazioni speciali

Compromissione epatica
Sunitinib ed il suo principale metabolita vengono principalmente metabolizzati dal fegato. Le esposizioni sistemiche dopo una singola dose di sunitinib sono risultate simili in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (stadio Child-Pugh A e B) rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Sutent non è stato studiato in soggetti con compromissione epatica grave (stadio Child-Pugh C).

Dagli studi sul cancro sono stati esclusi i pazienti con ALT o AST >2,5 x ULN (Limite Superiore della Norma) oppure se questi valori erano >5,0 x ULN a causa di metastasi epatiche.

Compromissione renale
Le analisi di farmacocinetica di popolazione hanno indicato che la clearance apparente di sunitinib (CL/F) non è stata influenzata dalla clearance della creatinina (CLcr) nell'ambito del range preso in esame (42-347 ml/min). Le esposizioni sistemiche dopo una singola dose di sunitinib sono state simili in soggetti con compromissione renale grave ($CLcr_r$<30 ml/min) e nei soggetti con funzionalità renale normale (CLcr>80 ml/min). Sebbene sunitinib ed il suo principale metabolita non siano stati eliminati attraverso emodialisi in soggetti con ESRD, le esposizioni sistemiche totali sono state inferiori del 47% per sunitinib e del 31% per il suo principale metabolita rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale.

Peso, performance status
Le analisi di farmacocinetica di popolazione indicano che non sono necessari aggiustamenti della dose iniziale in funzione del peso e del performance status rilevato alla scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Sesso di appartenenza
I dati disponibili indicano che le donne possono presentare una clearance apparente di sunitinib (CL/F) del 30% inferiore rispetto ai soggetti maschi; questa differenza, tuttavia, non richiede aggiustamenti della dose iniziale.

Popolazione pediatrica
L'esperienza sull'uso di sunitinib nei pazienti pediatrici è limitata (vedere paragrafo 4.2). Sono state completate le analisi farmacocinetiche di popolazione di una serie di dati raggruppati relativi a pazienti adulti con GIST e tumori solidi e a pazienti pediatrici con tumori solidi. Le analisi delle covariate tramite modelli utilizzando il metodo stepwise sono state utilizzate per valutare l'effetto dell'età e della corporatura (peso corporeo totale o area della superficie corporea), oltre ad altre covariate, su parametri farmacocinetici importanti di sunitinib e del suo metabolita attivo. Tra le covariate correlate all'età e alla corporatura testate, l'età era una covariata significativa sulla clearance apparente di sunitinib (più giovane era l'età del paziente pediatrico, più bassa era la clearance apparente). Analogamente, l'area della superficie corporea era una covariata significativa sulla clearance apparente del metabolita attivo (inferiore era l'area della superficie corporea, più bassa era la clearance apparente). In base ai risultati della simulazione dello studio clinico sul modello PK finale, tenendo conto di tutti gli effetti delle covariate, si prevede che una dose di sunitinib di 25 mg/m^2/die nei pazienti pediatrici (età: 6-11 anni e 12-17 anni) con GIST produca esposizioni plasmatiche a sunitinib comparabili a quelle dei pazienti adulti con GIST trattati alla dose di 50 mg/die con uno schema 4/2.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità a dosi ripetute condotti in ratti e scimmie, della durata fino a 9 mesi, hanno evidenziato che gli effetti principali a carico degli organi bersaglio interessano il tratto gastrointestinale (emesi e diarrea nelle scimmie); le ghiandole surrenali (congestione e/o emorragia corticale in ratti e scimmie, con necrosi seguita da fibrosi nei ratti); il sistema emolinfopoietico (ipocellularità del midollo osseo e deplezione linfoide di timo, milza e linfonodi); il pancreas esocrino (degranulazione delle cellule acinari con necrosi a cellule singole); le ghiandole salivari (ipertrofia acinare); le articolazioni ossee (ispessimento della piastra di accrescimento); l'utero (atrofia) e le ovaie

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

(riduzione dello sviluppo follicolare). Tutti i risultati si sono verificati con livelli di esposizione plasmatica di sunitinib clinicamente rilevanti. Altri effetti osservati nel corso degli studi hanno incluso: un prolungamento dell'intervallo QTc, riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) ed atrofia tubulare testicolare, aumento delle cellule mesangiali nel rene, emorragia del tratto gastrointestinale e della mucosa orale ed ipertrofia delle cellule dell'ipofisi anteriore. Si ritiene che le alterazioni dell'utero (atrofia dell'endometrio) e della piastra di accrescimento osseo (ispessimento epifisario o displasia della cartilagine) siano correlate all'azione farmacologica di sunitinib. La maggior parte di questi eventi sono stati reversibili a seguito della sospensione del trattamento per 2-6 settimane.

Genotossicità
Il potenziale genotossico di sunitinib è stato valutato i*n vitro* ed *in vivo*. Sunitinib non ha evidenziato effetti mutageni nei batteri con l'uso dell'attivazione metabolica fornita dal fegato del ratto. Sunitinib non ha indotto aberrazioni cromosomiche strutturali nei linfociti del sangue periferico umano *in vitro*. Una poliploidia (aberrazioni nel numero dei cromosomi) è stata osservata nei linfociti del sangue periferico umano *in vitro*, sia in presenza sia in assenza di attivazione metabolica. Sunitinib non ha evidenziato potenziale clastogenico nel midollo osseo del ratto *in vivo.* Il principale metabolita attivo non è stato valutato per il potenziale genotossico.

Carcinogenicità
Nello studio di 1 mese per trovare l'intervallo di dosi (0, 10, 25, 75, o 200 mg/kg/die) in cui i topi transgenici rasH2 sono stati nutriti mediante una sonda orale dosando giornalmente ed in maniera continuativa (CDD) la dose somministrata, alle dosi più alte (200 mg/kg/die) sono stati osservati carcinoma ed iperplasia delle ghiandole di Brunner del duodeno.

È stato condotto uno studio della durata di 6 mesi per valutare la carcinogenicità in topi transgenici rasH2 nutriti mediante una sonda orale dosando giornalmente la dose somministrata (0, 8, 25, 75 [ridotto a 50] mg/kg/die). A dosi ≥ 25 mg/kg/die somministrate per 1 o 6 mesi (≥ 7,3 volte l'AUC riscontrata nei pazienti che ricevevano la dose giornaliera raccomandata [RDD]) sono stati osservati: carcinomi gastroduodenali, un'aumentata incidenza di background emoangiosarcoma e/o iperplasia della mucosa gastrica.

In uno studio della durata di 2 anni per valutare la carcinogenicità nei ratti (0, 0,33, 1 o 3 mg/kg/die) somministrando sunitinib in cicli di 28 giorni seguiti da periodi di 7 giorni senza somministrazione è stato riscontrato un aumento dell'incidenza di feocromocitoma ed iperplasia della midollare della ghiandola surrenale nei ratti maschi che avevano ricevuto una dose di 3 mg/kg/die per più di 1 anno (≥ 7,8 volte l'AUC riscontrata nei pazienti che ricevevano la RDD). Il carcinoma delle ghiandole di Brunner si verificava nel duodeno a dosi ≥ 1 mg/kg/die nelle femmine, a dosi pari a 3 mg/kg/die nei maschi e l'iperplasia delle cellule della mucosa si evidenziava nelle ghiandole dello stomaco a dosi pari a 3 mg/kg/die nei maschi; tali eventi si verificavano rispettivamente a dosi pari a 0,9, 7,8 e 7,8 volte l'AUC riscontrata nei pazienti che ricevevano la RDD. Non è certa la pertinenza per gli esseri umani trattati con sunitinib di tali riscontri neoplastici osservati negli studi di carcinogenicità condotti nel topo (transgenici rasH2) e nel ratto.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo
Negli studi di tossicità della riproduzione non sono stati osservati effetti sulla fertilità nei maschi o femmine. Tuttavia, gli studi di tossicità a dosi ripetute condotti in ratti e scimmie hanno evidenziato effetti sulla fertilità delle femmine sotto forma di atresia follicolare, degenerazione del corpo luteo, alterazioni endometriali nell'utero e riduzione del peso dell'utero e delle ovaie a livelli di esposizione sistemica clinicamente rilevanti. Sono stati osservati effetti sulla fertilità del ratto maschio sotto forma di atrofia tubulare nei testicoli, riduzione degli spermatozoi nell'epididimo e deplezione colloidale nella prostata e nelle vescicole seminali a livelli di esposizione plasmatica 25 volte l'esposizione sistemica nell'uomo.

Nei ratti, la mortalità embrio-fetale si è manifestata con riduzioni significative nel numero dei feti vivi, aumento del numero di riassorbimenti, aumento delle perdite post-impianto e delle perdite totali della prole in 8 su 28 femmine gravide a livelli di esposizione plasmatica di 5,5 volte l'esposizione

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

sistemica nell'uomo. Nei conigli, riduzioni del peso dell'utero gravido e del numero di feti vivi sono state causate dall'aumento dei riassorbimenti fetali, delle perdite post-impianto e delle perdite totali della prole in 4 su 6 femmine gravide a livelli di esposizione plasmatica 3 volte l'esposizione sistemica nell'uomo. Il trattamento con sunitinib nei ratti durante l'organogenesi ha determinato effetti sullo sviluppo a dosi ≥ 5 mg/kg/die, consistenti in un aumento dell'incidenza di malformazioni scheletriche fetali, principalmente caratterizzate da ritardata ossificazione delle vertebre toracico/lombari e che si sono verificate a livelli di esposizione plasmatica 5,5 volte l'esposizione sistemica nell'uomo. Nei conigli, gli effetti sullo sviluppo consistevano in un aumento di incidenza di labbro leporino a livelli di esposizione plasmatica all'incirca uguali a quelli osservati nella clinica, e di labbro leporino e palatoschisi a livelli di esposizione plasmatica 2,7 volte l'esposizione sistemica nell'uomo.

Gli effetti di sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/die) sullo sviluppo pre e post-natale sono stati valutati in uno studio sui ratti femmina gravide. L'aumento di peso corporeo materno durante la gestazione e l'allattamento era ridotto a dosi ≥ 1 mg/kg/die, ma non è stata osservata nessuna tossicità riproduttiva materna fino a dosi pari a 3 mg/kg/die (esposizione stimata ≥ 2,3 volte l'AUC riscontrata nei pazienti che ricevevano la RDD). A dosaggi di 3 mg/kg/die nei periodi pre e post svezzamento sono stati osservati pesi corporei della prole ridotti. Nessuna tossicità sullo sviluppo è stata osservata a dosaggi di 1 mg/kg/die (esposizione all'incirca ≥ 0,9 volte l'AUC riscontrata nei pazienti che ricevevano la RDD).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Capsule rigide da 12,5 mg
Contenuto della capsula
Mannitolo (E421)
Croscarmellosa sodica
Povidone (K-25)
Magnesio stearato

Involucro della capsula
Gelatina
Ossido di ferro rosso (E172)
Diossido di titanio (E171)

Inchiostro
Gomma lacca
Glicole propilenico
Sodio idrossido
Povidone
Diossido di titanio (E171)

Capsule rigide da 25 mg
Contenuto della capsula
Mannitolo (E421)
Croscarmellosa sodica
Povidone (K-25)
Magnesio stearato

Involucro della capsula
Gelatina
Ossido di ferro rosso (E172)
Diossido di titanio (E171)

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

Inchiostro
Gomma lacca
Glicole propilenico
Sodio idrossido
Povidone
Diossido di titanio (E171)

Capsule rigide da 37,5 mg
Contenuto della capsula
Mannitolo (E421)
Croscarmellosa sodica
Povidone (K-25)
Magnesio stearato

Involucro della capsula
Gelatina
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Inchiostro
Gomma lacca
Glicole propilenico
Potassio idrossido
Ossido di ferro nero (E172)

Capsule rigide da 50 mg
Contenuto della capsula
Mannitolo (E421)
Croscarmellosa sodica
Povidone (K-25)
Magnesio stearato

Involucro della capsula
Gelatina
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

Inchiostro
Gomma lacca
Glicole propilenico
Sodio idrossido
Povidone
Diossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura di polipropilene, contenenti 30 capsule rigide.

Blister trasparenti in Poli(clorotrifluoroetilene)/PVC con dosi unitarie perforate e con foglio di chiusura in alluminio con laccatura termosaldante contenenti 28 x 1 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sutent 12,5 mg capsule rigide
EU/1/06/347/001
EU/1/06/347/004

Sutent 25 mg capsule rigide
EU/1/06/347/002
EU/1/06/347/005

Sutent 37,5 mg capsule rigide
EU/1/06/347/007
EU/1/06/347/008

Sutent 50 mg capsule rigide
EU/1/06/347/003
EU/1/06/347/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 luglio 2006
Data del rinnovo più recente: 9 novembre 2016

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

PFIZER Italia S.r.l.
Via del Commercio
Zona Industriale
IT-63100 Marino del Tronto (Ascoli Piceno)
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/05/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco