SUTENT 25 mg-Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Hartkapsel enthält Sunitinibmalat, entsprechend 25,0 mg Sunitinib.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel.
Gelatinekapseln mit karamellfarbenem Oberteil und orangefarbenem Unterteil, wobei das Oberteil in weißer Farbe mit “Pfizer” und das Unterteil mit “STN 25 mg” bedruckt ist. Die Gelatinekapseln enthalten ein gelbes bis orangefarbenes Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)
SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) eingesetzt, wenn eine Behandlung mit Imatinib wegen Resistenz oder Unverträglichkeit fehlgeschlagen ist.
Metastasierte Nierenzellkarzinome (mRCC)
SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.
Pankreatische neuroendokrine Tumoren (pNET)
SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung nicht resezierbarer oder metastasierter, gut differenzierter pankreatischer neuroendokriner Tumoren (pNET) mit Krankheitsprogression eingesetzt. Die Erfahrung mit SUTENT als First-line-Behandlung ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Sunitinib muss von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.
Dosierung
Bei GIST und mRCC beträgt die empfohlene Dosierung von SUTENT 50 mg einmal täglich als orale Gabe für 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2wöchigen Therapiepause (4/2-Schema) und umfasst damit einen kompletten Behandlungszyklus von 6 Wochen.
Bei pNET beträgt die empfohlene Dosierung von SUTENT 37,5 mg einmal täglich als orale Gabe ohne geplante Therapiepause.
Dosisanpassung
Sicherheit und Verträglichkeit
Bei GIST und mRCC kann abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit die Dosierung in 12,5-mg-Schritten angepasst werden. Die Tagesdosis darf dabei weder 75 mg überschreiten noch 25 mg unterschreiten.
Bei pNET kann abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit die Dosierung in 12,5 mg-Schritten angepasst werden. Die in der Phase-III-Studie verabreichte Höchstdosis betrug 50 mg täglich.
Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit können Dosierungsunterbrechungen notwendig sein.
CYP3A4-Hemmer/-Induktoren
Die gleichzeitige Gabe mit stark wirksamen CYP3A4-Induktoren, wie beispielsweise Rifampicin, muss vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn das nicht möglich ist, kann es erforderlich sein, die Dosis von Sunitinib unter sorgfältiger Kontrolle der Verträglichkeit in 12,5-mg-Schritten zu erhöhen (bis zu 87,5 mg pro Tag bei GIST und mRCC oder 62,5 mg pro Tag bei pNET).
Die gleichzeitige Gabe mit stark wirksamen CYP3A4-Hemmern, wie beispielsweise Ketoconazol, muss vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn das nicht möglich ist, kann es erforderlich sein, die Dosis von Sunitinib unter sorgfältiger Kontrolle der Verträglichkeit bis zu einem Minimum von 37,5 mg täglich bei GIST und mRCC oder 25 mg pro Tag bei pNET zu verringern.
Der Einsatz einer alternativen Begleitmedikation mit keiner oder nur einer minimalen CYP3A4-induzierenden bzw. -hemmenden Wirkung muss erwogen werden.
Besondere Populationen
Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sunitinib bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.
Es gibt keine relevante Anwendung von Sunitinib bei Kindern ab der Geburt bis <6 Jahren in der Indikation nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST), wenn eine Behandlung mit Imatinib wegen Resistenz oder Unverträglichkeit fehlgeschlagen ist. Es gibt keine relevante Anwendung von Sunitinib bei der pädiatrischen Population in den Indikationen fortgeschrittene/metastasierte Nierenzellkarzinome (mRCC) und nicht resezierbare oder metastasierte, gut differenzierte pankreatische neuroendokrine Tumoren (pNET) mit Krankheitsprogression. Die Anwendung von Sunitinib bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)
Etwa ein Drittel der Patienten, die in klinischen Studien Sunitinib erhielten, waren 65 Jahre oder älter. Zwischen jüngeren und älteren Patienten wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit beobachtet.
Eingeschränkte Leberfunktion
Wenn Sunitinib bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) eingesetzt wird, wird keine Anpassung der Initialdosis empfohlen. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) wurde Sunitinib nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Sunitinib bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).
Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (leicht bis schwer) oder bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die Dialyse erhalten, ist eine Anpassung der Initialdosis nicht notwendig. Die nachfolgenden Dosisanpassungen sollten auf der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit basieren (siehe Abschnitt 5.2).
Art der Anwendung
SUTENT wird oral angewendet. Es kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.
Wenn eine Einnahme ausgelassen wurde, darf der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen. Er muss die übliche, verordnete Dosis am nächsten Tag einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Die gleichzeitige Gabe mit stark wirksamen CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden, da sich die Plasmakonzentration von Sunitinib verringern kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
Die gleichzeitige Gabe mit stark wirksamen CYP3A4-Hemmern sollte vermieden werden, da sich die Plasmakonzentration von Sunitinib erhöhen kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Eine Hautverfärbung, vermutlich durch die gelbe Farbe des Wirkstoffs, ist eine sehr häufige Nebenwirkung und tritt bei ca. 30% der Patienten auf. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass unter der Behandlung mit Sunitinib auch eine Depigmentierung der Haare und der Haut auftreten kann. Weitere mögliche Auswirkungen auf die Haut können Trockenheit, Verdickung oder Rissbildung der Haut, Blasenbildung oder gelegentlichen Ausschlag an der Handfläche oder den Fußsohlen umfassen.
Die oben genannten Nebenwirkungen traten nicht kumulativ auf, waren typischerweise reversibel und führten im Allgemeinen nicht zum Therapieabbruch. Es wurden Fälle von Pyoderma gangraenosum, generell reversibel nach Absetzen des Medikaments, berichtet. Es wurden schwere Hautreaktionen berichtet, einschließlich Fälle von Erythema multiforme (EM) und Fälle, die auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) hinweisen. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Wenn Anzeichen oder Symptome von SJS, TEN oder EM (z.B. progredienter Hautausschlag, oft einhergehend mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) auftreten, muss die Behandlung mit Sunitinib beendet werden. Wenn eine Diagnose von SJS oder TEN bestätigt wird, darf die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. In einigen Verdachtsfällen von EM vertrugen die Patienten nach Abklingen der Reaktion die Wiederaufnahme der Sunitinib-Therapie mit einer geringeren Dosis. Einige dieser Patienten erhielten zusätzlich eine begleitende Behandlung mit Kortikosteroiden oder Antihistaminen.
Hämorrhagie und Blutungen von Tumoren
Hämorrhagische Ereignisse, mit zum Teil tödlichen Verläufen, wurden aus Erfahrungen nach Markteinführung berichtet. Diese schlossen Blutungen des Gastrointestinaltrakts, der Atemwege, der Harnwege und des Gehirns ein.
In einer Phase-III-Studie bei GIST kam es bei 18% der Sunitinib-Patienten und bei 17% der Patienten unter Placebo zu Blutungen. Von den Patienten, die Sunitinib wegen nicht vorbehandeltem mRCC erhielten, wiesen 39 % Blutungen auf im Vergleich zu 11 % bei den Patienten unter IFN-α. Im Vergleich zu 5 (1,7 %) der Patienten unter IFN-α kam es unter Sunitinib bei 17 Patienten (4,5 %) zu Blutungen Grad 3 oder stärker. Bei den Patienten, die Sunitinib wegen zytokinrefraktärer mRCC erhielten, kam es bei 26 % zu Blutungen. Blutungen (Nasenbluten nicht eingeschlossen) traten bei 21,7 % der Patienten auf, die Sunitinib in der Phase-III-Studie bei pNET erhielten, verglichen mit 9,85 % der Patienten, die Placebo erhielten. Die routinemäßige Abklärung dieser Erscheinungen sollte auch ein Differenzialblutbild sowie eine körperliche Untersuchung umfassen.
Nasenbluten war die häufigste hämorrhagische Nebenwirkung und betraf rund die Hälfte der hämorrhagischen Ereignisse bei Patienten mit soliden Tumoren. Einige dieser Ereignisse von Nasenbluten wurden als schwer eingestuft, sie nahmen jedoch nur sehr selten einen tödlichen Verlauf.
Ereignisse von Tumorhämorrhagie, einige Male verbunden mit Tumornekrose, wurden berichtet; einige dieser hämorrhagischen Ereignisse waren tödlich.
Eine Tumorhämorrhagie trat in klinischen Studien bei ca. 2 % der Patienten mit GIST auf. Diese Erscheinung kann plötzlich auftreten und sich im Falle von Lungentumoren als schwere, lebensbedrohliche Hämoptyse oder pulmonale Hämorrhagie manifestieren. In klinischen Studien und aus Erfahrungen nach Markteinfüh-

rung wurden Fälle von pulmonaler Hämorrhagie, einige mit tödlichem Ausgang, bei Patienten berichtet, die mit Sunitinib bei mRCC, GIST und Lungenkrebs behandelt wurden. Für die Anwendung bei Patienten mit Lungenkrebs ist SUTENT nicht zugelassen.
Bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulanzien erhalten (z.B. Warfarin, Acenocoumarol), sollten regelmäßig Differenzialblutbild (Thrombozyten) und Gerinnungsfaktoren (PT/ INR) bestimmt werden sowie eine körperliche Untersuchung erfolgen.

Gastrointestinale Erkrankungen

Die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen waren Diarrhö, Übelkeit/ Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie und Stomatitis/ Schmerzen im Mundbereich; Fälle von Ösophagitis wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Unterstützende Maßnahmen bei behandlungsbedürftigen gastrointestinalen Nebenwirkungen können auch die Gabe eines Antiemetikums, eines Antidiarrhoikums oder eines Antazidums einschließen.
Bei Patienten, die wegen intraabdominaler Malignome mit Sunitinib behandelt wurden, traten schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen, einschließlich gastrointestinaler Perforationen, auf, manchmal auch mit tödlichem Verlauf. In der Phase-III-Studie bei GIST traten unter Placebo gastrointestinale Blutungen mit tödlichem Verlauf bei 0,98 % der Patienten auf.

Hypertonie

In klinischen Studien war Hypertonie eine sehr häufig beobachtete Nebenwirkung. Bei etwa 2,7 % der Patienten mit Hypertonie wurde die Sunitinib-Dosis verringert oder die Gabe vorübergehend ausgesetzt. Bei keinem dieser Patienten kam es zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung mit Sunitinib. Zu einer schweren Hypertonie (> 200 mmHg systolisch oder 110 mmHg diastolisch) kam es bei 4,7 % der Patienten mit soliden Tumoren. Im Vergleich zu 3,6 % der Patienten unter IFN-α kam es unter Sunitinib bei ca. 33,9 % der Patienten, die Sunitinib bei nicht vorbehandeltem mRCC erhielten, zu einer Hypertonie. Unter Sunitinib kam es bei 12 % der nicht vorbehandelten Patienten zu einer schweren Hypertonie, unter IFN-α betrug dieser Anteil < 1 %. Hypertonie wurde bei 26,5 % der Patienten berichtet, die in einer Phase-III-Studie bei pNET Sunitinib erhielten, verglichen mit 4,9 % der Patienten, die Placebo erhielten. Schwere Hypertonie trat bei 10 % der Patienten mit pNET auf, die Sunitinib erhielten, und bei 3 % der Patienten unter Placebo. Die Patienten müssen bezüglich des Auftretens einer Hypertonie überwacht und adäquat geführt werden. Bei Patienten mit schwerer Hypertonie, die nicht medikamentös eingestellt sind, wird ein vorübergehendes Aussetzen der Behandlung empfohlen. Sobald die Hypertonie unter Kontrolle ist, kann die Behandlung wieder aufgenommen werden.

Hämatologische Erkrankungen

Eine Verminderung der Neutrophilenzahl vom Schweregrad 3 bzw. 4 wurde bei 10 % bzw. 1,7 % der Patienten in der Phase-III-Studie bei GIST, bei 16 % bzw. 1,6 % der Patienten in der Phase-III-Studie bei mRCC und bei 13 % bzw. 2,4 % der Patienten in der Phase-III-Studie bei pNET berichtet. Eine Verminderung der Thrombozytenzahl vom Schweregrad 3 bzw. 4 wurde bei 3,7 % bzw. 0,4 % der Patienten in der Phase-III-Studie bei GIST, bei 8,2 % bzw. 1,1 % der Patienten in der Phase-III-Studie bei mRCC und bei 3,7 % bzw. 1,2 % der Patienten in der Phase-III-Studie bei pNET berichtet. Die oben genannten Erscheinungen traten nicht kumulativ auf, waren typischerweise reversibel und führten im Allgemeinen nicht zum Therapieabbruch. Keines dieser Ereignisse in den Phase-III- Studien nahm einen tödlichen Verlauf. Nach Markteinführung kam es jedoch in seltenen Fällen zu hämatologischen Ereignissen mit tödlichem Ausgang einschließlich mit Thrombozytopenie und neutropenischen Infektionen assoziierten Blutungen.
Es wurde sowohl früh als auch spät während der Behandlung mit Sunitinib das Auftreten einer Anämie beobachtet; Fälle von Grad 3 und 4 wurden berichtet.
Bei Patienten, die mit Sunitinib behandelt werden, muss zu Beginn jedes Behandlungszyklus ein Differenzialblutbild erhoben werden.

Herzerkrankungen

Kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie und myokardialer Ischämie und Myokardinfarkt, mit zum Teil tödlichen Verläufen, wurden bei mit Sunitinib behandelten Patienten berichtet. Diese Daten deuten an, dass Sunitinib das Risiko von Kardiomyopathie erhöht. Bei den behandelten Patienten wurden außer den arzneimittelspezifischen Effekten keine weiteren Risikofaktoren für eine Sunitinib-induzierte Kardiomyopathie identifiziert. Sunitinib sollte bei Patienten, bei denen ein Risiko für diese Ereignisse besteht oder bei denen diese Ereignisse in der Anamnese vorliegen, mit Vorsicht angewendet werden.
Eine Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) um ≥ 20 % und unter den unteren Normalwert trat in klinischen Studien bei ca. 2 % der mit Sunitinib behandelten GIST-Patienten, bei 3 % der zytokinrefraktären mRCC-Patienten und bei 2 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Diese LVEF-Verringerungen scheinen nicht progredient verlaufen zu sein und verbesserten sich oft unter fortgesetzter Therapie. In der Studie zum nicht vorbehandelten mRCC hatten 27 % der Sunitinib-Patienten und 15 % der Patienten unter IFN-α einen LVEF-Wert unterhalb des unteren Normwerts. Bei 2 (< 1 %) der Patienten, die Sunitinib erhielten, wurde eine dekompensierte Herzinsuffizienz diagnostiziert.
Bei den GIST-Patienten wurden eine „Herzinsuffizienz“, „dekompensierte Herzinsuffizienz“ oder „Linksherzinsuffizienz“ bei 1,2 % der mit Sunitinib behandelten Patienten und 1 % der Placebo- Patienten berichtet. In der pivotalen Phase-III-Studie bei GIST (n = 312) traten behandlungsbedingte kardiale Reaktionen mit

tödlichem Ausgang in jedem Behandlungsarm (sowohl bei Sunitinib als auch unter Placebo) bei 1 % der Patienten auf. In einer Phase-II-Studie bei Patienten mit zytokinrefraktärem mRCC kam es bei 0,9 % der Patienten zu einem therapiebedingten tödlichen Herzinfarkt. In der Phase-III-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten mit mRCC kam es bei 0,6 % der Patienten im IFN-α-Arm und bei keinem Patienten unter Sunitinib zu kardialen Störungen mit tödlichem Ausgang. In der Phase-III-Studie bei pNET kam es bei einem (1 %) Patienten, der Sunitinib erhielt, zu einem therapiebedingten tödlichen Herzinfarkt. Soweit überhaupt vorhanden, ist der Zusammenhang zwischen einer Hemmung der Rezeptortyrosinkinase (RTK) und der Herzfunktion unklar.Von den klinischen Studien mit Sunitinib ausgeschlossen waren Patienten, bei denen es während der letzten 12 Monate zu kardialen Ereignissen gekommen war. Diese umfassten Myokardinfarkt (einschließlich schwerer/instabiler Angina pectoris), Bypass-Operationen an den Koronararterien oder peripheren Arterien, symptomatische Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke sowie Lungenembolie. Es ist nicht bekannt, ob Patienten mit diesen begleitenden Beschwerden einem höheren Risiko ausgesetzt sind, eine arzneimittelbezogene linksventrikuläre Dysfunktion zu entwickeln. Insbesondere Patienten mit kardialen Risikofaktoren und/oder einer Erkrankung der Koronararterien sollten engmaschig im Hinblick auf das Auftreten von Symptomen einer Herzinsuffizienz überwacht werden.
Der Arzt ist hier aufgefordert, dieses Risiko gegen den möglichen Nutzen des Arzneimittels abzuwägen. Wenn diese Patienten Sunitinib erhalten, müssen sie engmaschig bezüglich klinischer Symptome einer Herzinsuffizienz überwacht werden. Während der Patient Sunitinib erhält muss darüber hinaus zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen eine Messung der LVEF in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten ohne kardiale Risikofaktoren muss zu Behandlungsbeginn eine Bestimmung der Ejektionsfraktion erwogen werden.
Beim Auftreten klinischer Zeichen einer dekompensierten Herzinsuffizienz wird empfohlen Sunitinib abzusetzen. Bei Patienten ohne klinische Zeichen einer dekompensierten Herzinsuffizienz aber mit einer Ejektionsfraktion <50% und einer Abnahme >20% unter den Ausgangswert, muss die Gabe von Sunitinib unterbrochen und / oder die Dosis reduziert werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Daten aus präklinischen Studien (in vitro und in vivo) mit Dosen über der empfohlenen Humandosis weisen darauf hin, dass Sunitinib das Potenzial besitzt, den kardialen Repolarisierungsprozess des Aktionspotenzials zu verlangsamen (z.B. Verlängerung des QT-Intervalls).
Bei 450 Patienten mit soliden Tumoren kam es bei 0,5% zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls auf über 500 msec und bei 1,1% zu Veränderungen von mehr als 60 msec gegenüber dem Ausgangswert. Diese beiden Parameter werden als möglicherweise signifikante Veränderungen angesehen. Es hat sich gezeigt, dass Sunitinib bei etwa dem Doppelten der therapeutischen Konzentration das QTcF-Intervall verlängert (Fridericia-Korrektur).
In einer Studie mit 24 Patienten im Alter von 20 bis 87 Jahren im fortgeschrittenen Krankheitsstadium wurde die Verlängerung des QTc-Intervalls untersucht. Unter Zuhilfenahme der tagesbezogenen Korrekturmethode für den Ausgangswert ergaben die Studien, dass Sunitinib in therapeutischen Konzentrationen (Tag 3) das QTc beeinflusst (definiert als mittlere placeboadjustierte Veränderung >10 msec mit einer 90%-KI-Obergrenze >15 msec) und unter Zuhilfenahme beider Korrekturmethoden für den Ausgangswert bei höheren als den therapeutischen Konzentrationen (Tag 9). Kein Patient hatte einen QTc-Wert >500 msec. Obwohl 24 Stunden nach der Einnahme an Tag 3 (d.h. bei der therapeutischen Plasmakonzentration, die man bei der empfohlenen Initialdosis von 50 mg erwarten kann) mit der tagesbezogenen Korrekturmethode für den Ausgangswert eine Wirkung auf das QTcF-Intervall festgestellt wurde, ist die klinische Signifikanz dieses Befunds unklar.
Ausgehend von Serienanalysen von EKG-Aufzeichnungen entwickelte sich weder bei therapeutischer noch bei einer höheren als der therapeutischen Exposition bei den Patienten in der auswertbaren oder ITT-Population eine „schwere“ (d.h. ≥Grad 3 entsprechend CTCAE Version 3.0) Verlängerung des QTc-Intervalls.
Bei therapeutischen Plasmakonzentrationen betrug die maximale mittlere Änderung des QTcF-Intervalls (Fridericia-Korrektur) vom Ausgangswert 9,6 msec (90%-KI: 15,1 msec). Bei etwa den doppelten therapeutischen Konzentrationen betrug die maximale Änderung des QTcF-Intervalls vom Ausgangswert 15,4 msec (90%-KI: 22,4 msec). Bei 400 mg Moxifloxacin, das als Positivkontrolle eingesetzt wurde, zeigte sich eine maximale mittlere Änderung des QTcF-Intervalls vom Ausgangswert von 5,6 msec. Eine Auswirkung auf das QTc-Intervall größer als Grad 2 (CTCAE Version 3.0) trat bei keinem Patienten auf.
Eine Verlängerung des QT-Intervalls kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, führen. Torsade de pointes wurde bei weniger als 0,1% der mit Sunitinib behandelten Patienten beobachtet. Bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in der Anamnese, bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel,, die das QT-Intervall verlängern können, einnehmen, oder bei Patienten mit gravierenden vorbestehenden Herzkrankheiten, Bradykardie oder Elektrolytstörungen, darf Sunitinib nur mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Gabe von Sunitinib zusammen mit stark wirksamen CYP3A4-Hemmern sollte wegen einer möglichen Erhöhung der Plasmakonzentration von Sunitinib nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Venöse thromboembolische Ereignisse

Bei rund 1,0% der Patienten mit soliden Tumoren, die Sunitinib u.a. bei GIST und mRCC in klinischen Studien erhielten, wurde über behandlungsbedingte venöse thromboembolische Ereignisse berichtet.
In einer Phase-III-Studie bei GIST kam es bei sieben Sunitinib-Patienten (3%) und bei keinem der Patienten unter Placebo zu venösen thromboembolischen Ereignissen. Bei fünf dieser sieben handelte es sich um tiefe Venenthrombosen Grad 3 und bei zwei um Grad 1 oder 2. Vier der sieben GIST-Patienten brachen die Behandlung nach dem ersten Auftreten der tiefen Venenthrombosen ab.
Bei 13 Patienten (3 %), die Sunitinib in der Phase-III-Studie bei nicht vorbehandeltem mRCC erhielten, und bei 4 Patienten (2 %) in den beiden mRCC-Studien bei zytokinrefraktären Patienten wurden venöse thromboembolische Ereignisse berichtet. Neun Patienten hatten dabei eine Lungenembolie, einmal Grad 2 und achtmal Grad 4, und acht dieser Patienten eine tiefe Venenthrombose, einmal Grad 1, zweimal Grad 2, viermal Grad 3 und einmal Grad 4. Bei einem dieser Patienten mit Lungenembolie aus der mRCC Studie erfolgte eine Dosierungsunterbrechung.
Bei Patienten mit nicht vorbehandeltem mRCC, die IFN-α erhielten, traten sechs venöse thromboembolische Ereignisse (2 %) auf. Bei einem Patienten (< 1 %) kam es zu einer tiefen Venenthrombose Grad 3, und fünf Patienten (1 %) erlitten eine Lungenembolie, alle mit Grad 4.
Venöse thromboembolische Ereignisse wurden bei 1 (1,2 %) Patienten im Sunitinib-Arm und bei 5 (6,1 %) der Patienten im Placebo-Arm der Phase-III-Studie bei pNET berichtet. Zwei dieser Patienten unter Placebo hatten eine tiefe Venenthrombose, einer mit Grad 2 und einer mit Grad 3.
In den GIST-, mRCC- und pNET-Studien zur Marktzulassung wurde über keinen Fall mit tödlichem Ausgang berichtet. Nach der Markteinführung wurden Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet (siehe „Respiratorische Ereignisse“ und Abschnitt 4.8).

Arterielle thromboembolische Ereignisse

Es wurden Fälle arterieller thromboembolischer Ereignisse (ATE), gelegentlich tödlich, bei mit Sunitinib behandelten Patienten berichtet. Die häufigsten Ereignisse schlossen apoplektischen Insult, transitorische ischämische Attacke und zerebralen Infarkt ein. Zusätzlich zur zugrundeliegenden Krankheit und einem Alter ≥65 Jahre schlossen die mit ATE assoziierten Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus und vorherige thromboembolische Erkrankung ein.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

TMA, darunter thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), die mitunter zu Nierenversagen oder einem tödlichen Ausgang führte, wurde für Sunitinib als Monotherapie und in Kombination mit Bevacizumab aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung berichtet. Eine Diagnose von TMA sollte erwogen werden, falls hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Erschöpfung, fluktuierende neurologische Symptome, eingeschränkte Nierenfunktion und Fieber auftreten. Bei Patienten, die eine TMA entwickeln, sollte die Sunitinib-Therapie abgebrochen und eine Behandlung der TMA unmittelbar eingeleitet werden.
Nach Therapieabbruch wurde eine Aufhebung der Effekte der TMA beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Respiratorische Ereignisse

Patienten mit Lungenembolie in den letzten 12 Monaten wurden von klinischen Studien mit Sunitinib ausgeschlossen.
Bei etwa 17,8% der mit Sunitinib in klinischen Studien behandelten Patienten mit GIST, bei etwa 26,7% der Patienten mit mRCC und bei 12% der Patienten mit pNET kam es in den Phase-III-Studien zur Marktzulassung zu pulmonalen Ereignissen (z.B. Dyspnoe, Pleuraerguss, Lungenembolie oder Lungenödem).
Bei etwa 22,2% der mit Sunitinib in klinischen Studien behandelten Patienten mit soliden Tumoren, einschließlich der GIST- und mRCC-Patienten, wurde über das Auftreten von pulmonalen Ereignissen berichtet.
In den Phase-III-Studien mit Sunitinib wurde eine Lungenembolie bei etwa 3,1% der Patienten mit GIST und bei etwa 1,2% der Patienten mit mRCC beobachtet (siehe Abschnitt 4.4 „Venöse thromboembolische Ereignisse“). In der Phase-III-Studie wurde bei Patienten mit pNET, die Sunitinib erhielten, keine Lungenembolie berichtet. Nach Marktzulassung wurden seltene Fälle mit tödlichem Ausgang beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Veränderungen der Schilddrüsenfunktion

Es wird eine Eingangsuntersuchung der Schilddrüsenfunktion bei allen Patienten empfohlen. Bei Patienten mit vorbestehender Hypothyreose oder Hyperthyreose muss vor Behandlungsbeginn mit Sunitinib eine Therapie nach den gängigen medizinischen Standards durchgeführt werden. Während der Behandlung mit Sunitinib ist eine regelmäßige Überwachung der Schilddrüsenfunktion alle 3 Monate notwendig. Zusätzlich müssen die Patienten während der Behandlung mit Sunitinib engmaschig auf Symptome einer Schilddrüsendysfunktion hin kontrolliert werden. Falls klinisch angezeigt, müssen bei Patienten, die während der Behandlung Symptome entwickeln, die auf eine Schilddrüsendysfunktion hinweisen, die Laborwerte zur Schilddrüsenfunktion überprüft werden. Patienten, die eine Schilddrüsendysfunktion entwickeln, sollten nach den gängigen medizinischen Standards behandelt werden.
Das Auftreten von Hypothyreose wurde sowohl früh als auch spät während der Behandlung mit Sunitinib beobachtet.
Bei 7 Sunitinib-Patienten (4%) in den zwei mRCC-Studien bei zytokinrefraktären Patienten wurde Hypothyreose als Nebenwirkung berichtet; in der mRCC-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten bei 61 Sunitinib-

Patienten (16%) und bei 3 Patienten (<1%) im IFN-α-Arm. Bei weiteren 4 Patienten (2%) mit zytokinrefraktärem mRCC wurde eine TSH-Erhöhung berichtet. Insgesamt hatten 7% der mRCC-Patienten entweder klinische oder blutchemische Hinweise auf eine therapiebedingte Hypothyreose. Eine erworbene Hypothyreose wurde bei 6,2% der GIST-Patienten unter Sunitinib gegenüber 1% der Patienten unter Placebo beobachtet. In der Phase-III-Studie bei pNET wurde Hypothyreose bei 6 Patienten (7,2 %) berichtet, die Sunitinib erhielten, und bei 1 Patienten (1,2%) unter Placebo.
Die Schilddrüsenfunktion wurde prospektiv in zwei Studien mit Brustkrebspatienten überwacht; SUTENT ist für die Therapie bei Brustkrebs nicht zugelassen. In einer Studie wurde bei 15 Patienten (13,6%), die Sunitinib erhielten, und bei 3 Patienten (2,9%), die mit einer Standardtherapie behandelt wurden, Hypothyreose berichtet. Eine Blut-TSH-Erhöhung wurde bei 1 Patienten (0,9%), der Sunitinib erhielt, und keinem Patienten, der mit einer Standardtherapie behandelt wurde, berichtet. Hyperthyreose wurde bei keinem Patienten, der Sunitinib erhielt, und bei 1 Patienten (1,0%), der mit einer Standardtherapie behandelt wurde, berichtet. In der anderen Studie wurde bei insgesamt 31 Patienten (13%), die Sunitinib erhielten, und bei 2 Patienten (0,8%), die Capecitabin erhielten, Hypothyreose berichtet. Eine Blut-TSH-Erhöhung wurde bei 12 Patienten (5,0%), die Sunitinib erhielten, und keinem Patienten, der Capecitabin erhielt, berichtet. Hyperthyreose wurde bei 4 Patienten (1,7%), die Sunitinib erhielten, und keinem Patienten, der Capecitabin erhielt, berichtet. Eine Blut-TSH-Erniedrigung wurde bei 3 Patienten (1,3%), die Sunitinib erhielten, und keinem Patienten, der Capecitabin erhielt, berichtet. Eine T4-Erhöhung wurde bei 2 Patienten (0,8%), die Sunitinib erhielten, und 1 Patienten (0,4%), der Capecitabin erhielt, berichtet. Eine T3-Erhöhung wurde bei 1 Patienten (0,8%), der Sunitinib erhielt, und keinem Patienten, der Capecitabin erhielt, berichtet. Sämtliche Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Schilddrüse berichtet wurden, waren Grad 1 bis 2.
Aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach Markteinführung wurden gelegentlich Fälle von Hyperthyreose, aus denen sich bei einigen eine Hypothyreose entwickelte, und Fälle von Thyreoiditis berichtet.

Pankreatitis

Bei mit Sunitinib behandelten Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren wurde ein Anstieg der Aktivität von Serumlipase und -amylase beobachtet. Bei den Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren waren die Erhöhungen der Lipaseaktivität vorübergehend und verliefen im Allgemeinen ohne Begleitsymptome einer Pankreatitis.
Eine Pankreatitis wurde gelegentlich (<1%) bei Patienten, die Sunitinib wegen GIST oder mRCC erhielten, beobachtet. Fälle von schwerwiegenden Pankreas-Ereignissen, zum Teil mit tödlichem Verlauf, wurden berichtet.
Wenn Symptome einer Pankreatitis auftreten, müssen die Patienten Sunitinib absetzen und einer angemessenen medizinischen Behandlung zugeführt werden.
In der Phase-III-Studie bei pNET wurde keine therapiebedingte Pankreatitis berichtet.

Hepatotoxizität

Hepatotoxizität wurde bei Patienten beobachtet, die mit Sunitinib behandelt wurden. Fälle von Leberversagen, einige mit tödlichem Ausgang, wurden bei <1% der Patienten mit soliden Tumoren beobachtet, die mit Sunitinib behandelt wurden. Überwachen Sie die Leberfunktionstests (Alanintransaminase [ALT], Aspartattransaminase [AST], Bilirubinspiegel) vor Behandlungsbeginn, während jedes Therapiezyklus und wenn klinisch indiziert. Wenn Zeichen oder Symptome eines Leberversagens auftreten, muss Sunitinib abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung durchgeführt werden.

Leber-und Gallenerkrankungen

Die Behandlung mit Sunitinib kann mit einer Cholezystitis (einschließlich Cholezystitis ohne Gallensteine und emphysematische Cholezystitis) einhergehen. In klinischen Zulassungsstudien lag die Inzidenz von Cholezystitis bei 0,5%. Es liegen Berichte zu nach Markteinführung aufgetretenen Fällen von Cholezystitis vor.

Nierenfunktion

Fälle von eingeschränkter Nierenfunktion, Nierenversagen und/oder akutem Nierenversagen, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang, wurden berichtet.
Zusätzlich zum zugrundeliegenden Nierenzellkarzinom schlossen die mit eingeschränkter Nierenfunktion/ Nierenversagen assoziierten Risikofaktoren bei Patienten, die Sunitinib erhielten, höheres Alter, Diabetes mellitus, zugrunde liegende eingeschränktke Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Sepsis, Dehydratation/ Hypovolämie und Rhabdomyolyse ein.
Bei Patienten mit moderater bis ausgeprägter Proteinurie wurde die Verträglichkeit einer Langzeittherapie mit Sunitinib nicht systematisch untersucht.
Es wurden Fälle von Proteinurie und seltene Fälle von nephrotischem Syndrom berichtet. Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn eine Urinanalyse vorzunehmen, und die Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens oder der Verschlechterung einer Proteinurie überwacht werden. Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom ist Sunitinib abzusetzen.

Fisteln

Beim Auftreten von Fisteln sollte die Therapie mit Sunitinib unterbrochen werden. Die Erfahrungen über die fortgeführte Anwendung von Sunitinib bei Patienten mit Fisteln sind begrenzt.

Eingeschränkte Wundheilung

Während der Sunitinib-Therapie wurden Fälle von eingeschränkter Wundheilung berichtet. Es wurden keine formalen klinischen Studien zum Effekt von Sunitinib auf die Wundheilung durchgeführt. Wenn Patienten einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen werden, wird eine zeitweise Unterbrechung der Sunitinib-Therapie als Vorsichtsmaßnahme empfohlen. Es besteht begrenzte klinische Erfahrung hinsichtlich der zeitlichen Abstimmung der Wiederaufnahme der Therapie nach einem größeren chirurgischen Eingriff. Daher sollte die Entscheidung, die Sunitinib-Therapie nach einem größeren chirurgischen Eingriff wieder aufzunehmen, auf der klinischen Bewertung der Erholung vom chirurgischen Eingriff abhängen.

Osteonekrose des Kiefers

Es wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers bei Patienten berichtet, die mit SUTENT behandelt wurden. Die Mehrzahl der Fälle trat bei Patienten auf, die zuvor oder begleitend eine Behandlung mit intravenösen Bisphosphonaten erhielten, für die die Kieferosteonekrose als Risiko identifiziert ist. Daher ist Vorsicht geboten, wenn SUTENT und intravenöse Bisphosphonate entweder gleichzeitig oder aufeinanderfolgend gegeben werden.

Invasive dentale Eingriffe sind ebenfalls als Risikofaktor identifiziert. Vor der Behandlung mit SUTENT sollte der Zahnstatus untersucht und entsprechende präventive Zahnheilkunde erwogen werden. Bei Patienten, die zuvor oder aktuell intravenöse Bisphosphonate erhalten, sollten invasive dentale Eingriffe nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeit / Angioödeme

Bei Auftreten von Angioödemen durch Überempfindlichkeit sollte die Sunitinib-Therapie unterbrochen und eine Behandlung nach den gängigen medizinischen Standards durchgeführt werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Störungen des Geschmackssinns

Bei ca. 28% der Patienten, die Sunitinib in klinischen Studien erhielten, wurde über Dysgeusie berichtet.

Epileptische Anfälle

In klinischen Studien und aus Erfahrungen nach Markteinführung von Sunitinib wurden bei Patienten mit oder ohne radiologisch nachgewiesene ZNS-Metastasen epileptische Anfälle beobachtet. Weiterhin gab es einige (<1%) Berichte von epileptischen Anfällen, einige davon tödlich, bei Patienten mit radiologisch nachgewiesenem posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES). Patienten mit epileptischen Anfällen und Zeichen oder Symptomen, die auf ein PRES hinweisen (z.B. Hypertonie, Kopfschmerzen, verminderte Aufmerksamkeit, veränderte mentale Funktionen und Verlust des Sehvermögens einschließlich kortikaler Blindheit), müssen medizinisch überwacht werden, einschließlich einer Kontrolle des Bluthochdrucks. Ein vorübergehendes Absetzen von Sunitinib wird empfohlen. Nach einer Rückbildung kann die Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes wieder aufgenommen werden.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

In klinischen Studien und aus Erfahrungen nach Markteinführung von Sunitinib wurden bei Patienten, die mit Sunitinib behandelt wurden, Fälle von TLS berichtet, einige davon tödlich. Die Risikofaktoren für TLS schließen eine hohe Tumorlast, vorbestehende chronische Niereninsuffizienz, Oligurie, Dehydratation, Hypotonie und Azidurie ein. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und, falls klinisch indiziert, entsprechend behandelt werden. Auch prophylaktische Hydratation sollte erwogen werden.

Infektionen

Schwere Infektionen, mit oder ohne Neutropenie, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang wurden berichtet. Die häufigsten in Zusammenhang mit Sunitinib-Behandlung berichteten Infektionen sind Infektionen, die typischerweise bei Krebspatienten beobachtet werden, z.B. Infektionen des Atem- bzw. des Harntrakts, der Haut sowie Sepsis.

In seltenen Fällen wurde über nekrotisierende Fasziitis, mit Beteiligung des Perineums mit manchmal tödlichem Verlauf berichtet. Bei Patienten, die eine nekrotisierende Fasziitis entwickeln, sollte die Sunitinib-Therapie abgebrochen und sofort eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Hypoglykämie

Während der Behandlung mit Sunitinib wurden Verringerungen des Blutzuckers berichtet, die in einigen Fällen klinisch symptomatisch waren und einen Krankenhausaufenthalt aufgrund von Bewusstseinsverlust erforderlich machten. Im Falle einer symptomatischen Hypoglykämie sollte die Sunitinib-Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Bei Diabetes-Patienten sollten die Blutzuckerspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um abschätzen zu können, ob zur Minimierung des Risikos von Hypoglykämien die Antidiabetika-Dosierung angepasst werden muss.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Sunitinib erhöhen können

Die gleichzeitige Gabe von Sunitinib zusammen mit dem stark wirksamen CYP3A4-Hemmer Ketoconazol erhöhte bei gesunden Probanden nach einer Einmalgabe von Sunitinib die gemeinsame C_{max} von Sunitinib und seinem primären Metaboliten um 49% und die $AUC_{0-\infty}$ um 51%. Die Gabe von Sunitinib zusammen mit anderen stark wirksamen CYP3A4-Hemmern (z.B. Ritonavir, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft) kann die Konzentrationen von Sunitinib möglicherweise erhöhen. Die Kombination mit CYP3A4-Hemmern muss daher vermieden oder eine alternative Komedikation mit keinem oder nur gerin-

gem Potenzial für eine CYP3A4-Hemmung erwogen werden.
Wenn das nicht möglich ist, kann es erforderlich sein, die Dosis von SUTENT unter sorgfältiger Kontrolle der Verträglichkeit bis zu einem Minimum von 37,5 mg täglich bei GIST und mRCC oder 25 mg täglich bei pNET zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Sunitinib verringern können

Die gleichzeitige Gabe von Sunitinib zusammen mit dem CYP3A4-Induktor Rifampicin führte bei gesunden Probanden nach einer Einmalgabe von Sunitinib zu einer 23%igen bzw. 46%igen Verringerung der gemeinsamen C_{max} bzw. $AUC_{0-\infty}$ von Sunitinib und seinem primären Metaboliten. Die Gabe von Sunitinib zusammen mit anderen stark wirksamen CYP3A4-Induktoren (z.B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut [Hypericum perforatum] enthalten) kann die Konzentrationen von Sunitinib möglicherweise verringern. Die Kombination mit CYP3A4-Induktoren muss daher vermieden oder eine alternative Komedikation mit keinem oder nur geringem Potenzial für eine CYP3A4-Induktion erwogen werden. Wenn das nicht möglich ist, kann es erforderlich sein, die Dosierung von SUTENT unter sorgfältiger Kontrolle der Verträglichkeit in 12,5-mg-Schritten bis zu 87,5 mg pro Tag bei GIST und mRCC oder 62,5 mg pro Tag bei pNET zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Studien mit Sunitinib bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich fetaler Missbildungen, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). SUTENT darf nicht während der Schwangerschaft oder bei Frauen ohne ausreichende Kontrazeption angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen rechtfertigt ein eventuelles Risiko für den Fetus. Wenn SUTENT während der Schwangerschaft gegeben wird oder wenn die Patientin schwanger wird während sie mit SUTENT behandelt wird, muss die Patientin über das mögliche Risiko für den Fetus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen angehalten werden, während der Behandlung mit SUTENT eine ausreichende Kontrazeption anzuwenden und nicht schwanger zu werden.

Stillzeit

Sunitinib und/oder seine Metaboliten werden bei Ratten in der Milch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Sunitinib oder sein primärer aktiver Metabolit beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Nachdem Wirkstoffe häufig in der Muttermilch ausgeschieden werden und wegen des Potenzials schwerer Nebenwirkungen beim gestillten Säugling, dürfen Frauen nicht stillen, solange sie SUTENT einnehmen.

Fertilität

Aufgrund präklinischer Ergebnisse besteht die Möglichkeit, dass die männliche und weibliche Fruchtbarkeit durch eine Behandlung mit Sunitinib beeinträchtigt wird (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten müssen über ein mögliches Auftreten von Schwindel unter der Behandlung mit Sunitinib informiert werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwersten Nebenwirkungen, einige davon tödlich, in Verbindung mit Sunitinib sind Nierenversagen, Herzinsuffizienz, Lungenembolie, gastrointestinale Perforation und Hämorrhagie (z.B. Atemwegs-, Gastrointestinaltrakt-, Tumor-, Harnwegs- oder Gehirnblutungen). Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades (bei Patienten in mRCC-, GIST und pNET-Zulassungsstudien) schlossen verminderten Appetit, Beeinträchtigung des Geschmackssinns, Hypertonie, Erschöpfung, gastrointestinale Störungen (z.B. Durchfall, Übelkeit, Stomatitis, Dyspepsie und Erbrechen), Verfärbung der Haut und palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom ein. Diese Symptome können bei fortgesetzter Behandlung abnehmen. Während der Behandlung kann sich eine Hypothyreose entwickeln. Hämatologische Störungen (z.B. Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen.

4.9 Überdosierung

Ereignisse mit tödlichem Ausgang, die über die in Abschnitt 4.4 oder in Abschnitt 4.8 genannten hinausgehen und möglicherweise auf Sunitinib zurückzuführen waren, umfassten u.a. Multiorganversagen, disseminierte intravasale Koagulopathie, peritoneale Blutungen, Nebenniereninsuffizienz, Pneumothorax, Schock und plötzlichen Tod.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit GIST, mRCC und mit pNET, in einem Datenset von 7.115 Patienten zusammengefasst, berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle nach Organklasse, Häufigkeit und Schweregrad (NCI-CTCAE) aufgeführt. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien nach Markteinführung identifiziert wurden, sind ebenfalls eingeschlossen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.
Die genannten Häufigkeiten entsprechen folgenden Inzidenzen: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	***Sehr häufig ≥ 1/10***	***Häufig ≥ 1/100, < 1/10***	***Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100***	***Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Virusinfektionen[a] Atemwegsinfektionen[b,*] Abszess[c,*] Pilzinfektionen[d] Harnwegsinfektion Hautinfektion[e] Sepsis[f,*]	Nekrotisierende Fasziitis* Bakterielle Infektionen[g]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie Thrombozytopenie Anämie Leukopenie	Lymphopenie	Panzytopenie	Thrombotische Mikroangiopathie[h,*]
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Angioödem
Endokrine Erkrankungen	Hypothyreose		Hyperthyreose	Thyroiditis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert[i]	Dehydratation Hypoglykämie		Tumorlyse-Syndrom*
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Depression		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerz Geschmacksstörung[j]	Periphere Neuropathie Parästhesie Hypästhesie Hyperästhesie	Hirnblutung* Apoplektischer Insult* Transitorisch-eischämische Attacke	Posteriores reversibles Enzephalopathie-syndrom*
Augenerkrankungen		Periorbitalödem Lidödem Verstärkte Tränensekretion		
Herzerkrankungen		Myokardiale Ischämie[k,*] Ejektionsfraktion verringert[l]	Kongestive Herzinsuffizienz Myokardinfarkt[m,*] Herzinsuffizienz* Kardiomyopathie* Perikarderguss Verlängerung des QT-Intervalls im EKG	Linksherzinsuffizienz* Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Tiefe Venenthrombose Hitzewallung Hitzegefühl	Tumorblutung*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe Nasenbluten Husten	Lungenembolie* Pleuraerguss* Hämoptyse Belastungsdyspnoe Schmerzen im Oropharynx[n] Nasenverstopfung Trockene Nasenschleimhaut	Lungenblutung* Respiratorische Insuffizienz*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis[o] Abdominalschmerz[p] Erbrechen Diarrhö Dyspepsie Übelkeit	Gastroösophageale Refluxerkrankung Dysphagie Gastrointestinalblutung* Ösophagitis*	Gastrointestinale Perforation[q,*] Pankreatitis Analfistel	

	Obstipation	Aufgetriebener Bauch Abdominale Beschwerden Rektalblutung Zahnfleischbluten Mundulzeration Proktalgie Cheilitis Hämorrhoiden Glossodynie Mundschmerzen Mundtrockenheit Flatulenz Orale Beschwerden Aufstoßen		
Leber-und Gallenerkrankungen			Leberversagen* Cholezystitis[r,*] Leberfunktion anomal	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautverfärbung[s] Palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom Ausschlag[t] Änderungen der Haarfarbe Trockene Haut	Exfoliation der Haut Hautreaktion[u] Ekzem Blase Erythem Alopezie Akne Juckreiz Hauthyperpigmentierung Hautläsion Hyperkeratose Dermatitis Nagelerkrankung[v]		Erythema multiforme* Stevens-Johnson-Syndrom* Pyoderma gangraenosum Toxisch-epidermale Nekrolyse*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerz in einer Extremität Arthralgie Rückenschmerzen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems Muskelspasmen Myalgie Muskelschwäche	Osteonekrose des Kiefers Fistel*	Rhabdomyolyse* Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenversagen* Nierenversagen akut* Chromurie Proteinurie	Harnwegsblutung	Nephrotisches Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schleimhautentzündung Erschöpfung[w] Ödem[x] Fieber	Schmerzen im Brustkorb Schmerzen Grippeähnliche Erkrankung Schüttelfrost	Verzögerte Wundheilung	
Untersuchungen		Vermindertes Körpergewicht Leukozytenzahl erniedrigt Lipaseerhöhung Verminderte Thrombozytenzahl Hämoglobin erniedrigt Amylase erhöht[y] Aspartataminotransferase erhöht Alaninaminotrans-	Kreatininphosphokinase im Blut erhöht Thyreotropin im Blut erhöht	

		ferase erhöht Kreatinin im Blut erhöht Blutdruck erhöht Harnsäure im Blut erhöht		

Die folgenden Ausdrücke wurden zusammengefasst:

a Nasopharyngitis und oraler Herpes
b Bronchitis, Infektion der unteren Atemwege, Pneumonie und Atemwegsinfektion
c Abszess, Abszess an Gliedmaßen, Analabszess, Zahnfleischabszess, Leberabszess, Pankreasabszess, perinealer Abszess, perirektaler Abszess, rektaler Abszess, subkutaner Abszess und Zahnabszess
d Candidose des Ösophagus und orale Candidose
e Cellulitis und Hautinfektion
f Sepsis und septischer Schock
g Abdominalabszess, Abdominalsepsis, Divertikulitis und Osteomyelitis
h Thrombotische Mikroangiopathie, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom
i Verminderter Appetit und Appetitlosigkeit
j Störung der Geschmackswahrnehmung (Dysgeusie), Ageusie und Geschmacksstörung
k Akutes Koronarsyndrom, Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Koronararterienverschluss, myokardiale Ischämie
l Ejektionsfraktion verringert/ abnormal
m Akuter Myokardinfarkt, Myokardinfarkt, stummer Myokardinfarkt
n Schmerzen im Oropharynx und Pharyngolaryngealschmerz
o Stomatitis und aphthöse Stomatitis
p Bauchschmerzen, Schmerzen im Unterbauch und Schmerzen im Oberbauch
q Gastrointestinale Perforation und Darmperforation
r Cholezystitis und Cholezystitis ohne Gallensteine
s Gelbe Hautfarbe, Hautverfärbung und Pigmentierungsstörung
t Psoriasiforme Dermatitis, exfoliativer Hautausschlag, Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, follikulärer Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag und Ausschlag mit Juckreiz
u Hautreaktionen und Hauterkrankung
v Veränderung der Nägel und Verfärbung der Nägel
w Erschöpfung und Kraftlosigkeit
x Gesichtsödeme, Ödeme und peripheres Ödem
y Amylase und erhöhte Amylase
* Ereignis kann letal verlaufen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Es wurden Fälle von schweren Infektionen (mit oder ohne Neutropenie) einschließlich Fälle mit letalem Verlauf berichtet. Es wurden Fälle von nekrotisierender Fasziitis berichtet, die auch das Perineum einschloss und manchmal einen letalen Verlauf nahm (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Es wurden Fälle einer thrombotischen Mikroangiopathie, in manchen Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems: Es wurden Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödemen, berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems: Es gab einige wenige Berichte, in einigen Fällen mit letalem Verlauf, über Patienten mit epileptischen Anfällen und radiologisch nachgewiesenem posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe auch Abschnitt 4.4).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Eine höhere Inzidenzrate von hypoglykämischen Ereignissen wurde bei Patienten mit pNET im Vergleich zu mRCC- und GIST-Patienten berichtet. Gleichwohl, viele dieser in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Ereignisse wurden nicht auf die Studienbehandlung zurückgeführt.

Leber- und Gallenerkrankungen: Hepatische Dysfunktion wurde berichtet und kann Anomalien der Leberfunktionstests, Hepatitis oder Leberversagen einschließen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Fälle von Pyoderma gangraenosum, generell reversibel nach Absetzen des Medikaments, wurden berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen*:* Es wurden Fälle von Myopathie und/ oder Rhabdomyolyse berichtet, in einigen Fällen mit akutem Nierenversagen. Patienten mit Symptomen einer Muskeltoxizität müssen nach den üblichen medizinischen Standards behandelt werden.

Es wurden Fälle von Fistelbildung – manchmal mit Tumornekrose und -regression assoziiert – berichtet, in

einigen Fällen mit tödlichem Ausgang.
Es wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers bei Patienten berichtet, die mit SUTENT behandelt wurden. Die meisten dieser Fälle traten bei Patienten auf, die identifizierte Risikofaktoren für Osteonekrose des Kiefers hatten, insbesondere die Exposition mit intravenösen Bisphosphonaten und/ oder Dentalerkrankungen in der Vorgeschichte, die einen invasiven dentalen Eingriff erforderten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für eine Überdosierung mit Sunitinib gibt es kein spezifisches Antidot und die Behandlung der Überdosierung muss durch allgemeine, unterstützende Maßnahmen erfolgen. Falls angezeigt kann eine Entfernung des noch nicht resorbierten Wirkstoffs durch Erbrechen oder eine Magenspülung erreicht werden. Es wurden Fälle von Überdosierung berichtet; einige Fälle waren mit Nebenwirkungen assoziiert, die mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Sunitinib übereinstimmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren;
ATC-Code: L01XE04

Wirkmechanismus

Sunitinib hemmt verschiedene Rezeptortyrosinkinasen (RTKs), die mit dem Tumorwachstum, der Angioneogenese und der Entwicklung von Metastasen bei Krebserkrankungen in Verbindung gebracht werden. Sunitinib ist ein Hemmer des PDGF (platelet-derived growth factor)-Rezeptors α und β, des VEGF (vascular endothelial growth factor)-Rezeptors 1-3, des KIT (Stammzellfaktor)-Rezeptors, des FLT (Fms-like tyrosine kinase) 3-Rezeptors, des CSF (koloniestimulierenden Faktors)1-Rezeptors und des RET (rearranged during transfection)-Rezeptors. Der primäre Metabolit entwickelte in biochemischen und zellulären Untersuchungssystemen eine mit Sunitinib vergleichbare Wirkstärke.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sunitinib wurden bei der Behandlung von Patienten mit GIST untersucht, die gegen Imatinib resistent waren (bei denen es z.B. unter oder nach der Behandlung mit Imatinib zu einem Krankheitsprogress kam) oder die Imatinib nicht vertrugen (bei denen es unter der Behandlung mit Imatinib beispielsweise zu schwerwiegenden Toxizitäten gekommen war, die eine weitere Behandlung ausschlossen), bei der Behandlung von Patienten mit mRCC und bei der Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem pNET.
Bei GIST wurde die Wirksamkeit anhand der Zeit bis zur Tumorprogression und einer Verlängerung des Überlebens festgestellt, bei nicht vorbehandeltem, bei zytokinrefraktärem mRCC anhand des progressionsfreien Überlebens bzw. der objektiven Ansprechraten und bei pNET anhand des progressionsfreien Überlebens.

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

In einer initialen, offenen Dosisfindungsstudie wurden Patienten mit GIST, nach einem Versagen von Imatinib (mediane tägliche Maximaldosis: 800 mg) aufgrund Resistenz oder Unverträglichkeit, untersucht. Mit verschiedenen Dosierungen und Behandlungsschemata wurden 97 Patienten in die Studie aufgenommen; 55 Patienten erhielten 50 mg Sunitinib entsprechend dem empfohlenen Behandlungsschema 4 Wochen mit und 2 Wochen ohne Medikation (4/2-Schema).
In dieser Studie betrug die mediane Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) 34,0 Wochen (95%-KI: 22,0 bis 46,0 Wochen).
Bei Patienten mit GIST wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Sunitinib durchgeführt, die Imatinib entweder nicht vertrugen oder bei denen es während oder nach der Behandlung (mediane tägliche Maximaldosis: 800 mg) zu einer Progression gekommen war. In dieser Studie erhielten 312 Patienten randomisiert (2:1) entweder 50 mg Sunitinib oder Placebo (207 Patienten erhielten Sunitinib und 105 Patienten Placebo) als orale Gabe einmal täglich nach dem 4/2-Schema bis zur Progression der Krankheit oder einem Studienabbruch aus anderen Gründen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die Zeit bis zur Progression, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines objektiven Tumorwachstums.
Zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Zwischenauswertung betrug die mediane Zeit bis zur Tumorprogression nach Auswertung der Prüfärzte 28,9 Wochen (95%-KI: 21,3 bis 34,1 Wochen) und 27,3 Wochen (95%-KI: 16,0 bis 32,1 Wochen) in der unabhängigen Auswertung. Sie war damit signifikant länger als die unter Placebo mit 5,1 Wochen (95%-KI: 4,4 bis 10,1 Wochen) nach Auswertung der Prüfärzte und 6,4 Wochen (95%-KI: 4,4 bis 10,0 Wochen) in der unabhängigen Auswertung. Der Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens war statistisch signifikant zu Gunsten von Sunitinib (Hazard Ratio: 0,491 [95%-KI: 0,290 bis 0,831]); im Vergleich zum Sunitinib-Arm war für die Patienten im Placebo-Arm das Risiko zu sterben doppelt so hoch.

Nach der Zwischenauswertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde die Studie auf Empfehlung des DSMB entblindet, und den Patienten im Placebo-Arm wurde eine nicht verblindete Behandlung mit Sunitinib angeboten.
In der offenen Therapiephase der Studie erhielten insgesamt 255 Patienten Sunitinib, von denen 99 zuvor mit Placebo behandelt worden waren.
Wie der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen ist, bestätigt die Analyse der primären und sekundären Endpunkte in der offenen Phase der Studie die Ergebnisse zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung:

Tabelle 2: Zusammenfassung der Wirksamkeits-Endpunkte (ITT-Population)

Doppelblinde Behandlungsphase[a]					
	Median (95%-KI)		***Hazard Ratio***		***Auf SUTENT umgestellte Placebo-Gruppe[b]***
Endpunkte	***SUTENT***	***Placebo***	***(95%-KI)***	***p***	
Primär:					
TTP (Wochen)					
Zwischenauswertung	27,3	6,4	0,329	<0,001	-
	(16,0 bis 32,1)	(4,4 bis 10,0)	(0,233 bis 0,466)		
Final	26,6	6,4	0,339	<0,001	10,4
	(16,0 bis 32,1)	(4,4 bis 10,0)	(0,244 bis 0,472)		(4,3 bis 22,0)
Sekundär:					
PFS (Wochen)[c]					
Zwischenauswertung	24,1	6,0	0,333	<0,001	-
	(11,1 bis 28,3)	(4,4 bis 9,9)	(0,238 bis 0,467)		
Final	22,9	6,0	0,347	<0,001	-
	(10,9 bis 28,0)	(4,4 bis 9,7)	(0,253 bis 0,475)		
ORR (%)[d]					
Zwischenauswertung	6,8	0 (-)	NA	0,006	
	(3,7 bis 11,1)				
Final	6,6	0 (-)	NA	0,004	10,1
	(3,8 bis 10,5)				(5,0 bis 17,8)
OS (Wochen)[e]					
Zwischenauswertung	-	-	0,491	0,007	-
			(0,290 bis 0,831)		
Final	72,7	64,9	0,876	0,306	-
	(61,3 bis 83,0)	(45,7 bis 96,0)	(0,679 bis 1,129)		

[a] Die Ergebnisse der doppelblinden Behandlungsphase stammen aus der ITT-Population mit zentraler radiologischer Auswertung, wenn verfügbar.
[b] Wirksamkeit bei den 99 Personen, die nach dem Entblinden von Placebo zu SUTENT wechselten. Bewertungsgrundlage war die aktuelle Situation beim Wechsel, die weitere Wirksamkeitsbewertung erfolgte durch den Prüfarzt.
[c] Die PFS-Angaben der Zwischenauswertung wurden nach einer Neuberechnung der Originaldaten aktualisiert.
[d] Die Ergebnisse für ORR stellen Prozent der Personen mit bestätigter Wirksamkeit bei 95%-KI dar.
[e] Da die vorgesehene Beobachtungszeit noch nicht erreicht ist, liegt noch kein Medianwert vor.

Im Sunitinib- bzw. Placebo-Arm lag die mediane Zeit des Gesamtüberlebens (OS) bei der ITT-Population bei 72,7 Wochen bzw. bei 64,9 Wochen (HR 0,876; 95%-KI: 0,679 bis 1,129; p = 0,306). In dieser Analyse waren dem Placebo-Arm auch die Patienten zugeordnet, die nach Placebo in der offenen Behandlungsphase Sunitinib erhielten.

Nicht vorbehandeltes metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC)

Bei Patienten mit nicht vorbehandeltem mRCC wurde eine internationale, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie durchgeführt, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sunitinib mit IFN-α verglich. 750 Patienten wurden hierbei randomisiert 1:1 auf die Behandlungsarme verteilt. Behandelt wurden sie entweder mit Sunitinib in wiederkehrenden 6-Wochen-Zyklen, bestehend aus 4 Wochen mit 50 mg oral einmal täglich, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause (4/2-Schema) oder mit IFN-α in Form von subkutanen Injektionen zu 3 Millionen Einheiten in der ersten Woche, 6 Millionen Einheiten in der zweiten Woche, 9 Millionen Einheiten in der dritten Woche sowie danach an drei nicht aufeinander folgenden Tagen pro Woche.
Die mediane Behandlungsdauer betrug 11,1 Monate (Bereich: 0,4-46,1) für die Sunitinib-Behandlung und 4,1 Monate (Bereich: 0,1-45,6) für die IFN-α-Behandlung. Behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Treatment-related serious adverse events [TRSAEs]) wurden bei 23,7% der Patienten berichtet, die Sunitinib erhielten, und bei 6,9% der Patienten, die IFN-α erhielten. Jedoch lagen die Abbruchraten aufgrund der unerwünschten Ereignisse bei 20% für Sunitinib und 23% für IFN-α. Dosisunterbrechun-

gen traten bei 202 Patienten (54%) unter Sunitinib und bei 141 Patienten (39%) unter IFN-α auf. Dosisreduktionen traten bei 194 Patienten (52%) unter Sunitinib und bei 98 Patienten (27%) unter IFN-α auf. Die Patienten wurden bis zur Progression der Krankheit oder bis zu ihrem Ausscheiden aus der Studie behandelt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben. Eine geplante Interimsanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Sunitinib gegenüber IFN-α; in dieser Studie lag die mediane Zeit des progressionsfreien Überlebens bei der mit Sunitinib behandelten Gruppe bei 47,3 Wochen im Vergleich zu 22,0 Wochen bei der mit IFN-α behandelten Gruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,415 (95%-KI: 0,320 bis 0,539; p <0,001). Weitere Endpunkte schlossen die objektive Ansprechrate (ORR = objektive response rate), das Gesamtüberleben (OS = overall survival) und die Sicherheit ein. Die zentrale radiologische Auswertung wurde abgebrochen, nachdem der primäre Endpunkt erreicht war. Bei der finalen Analyse betrugen die durch die Bewertung der Prüfärzte bestimmten objektiven Ansprechraten 46% (95%-KI: 41-51) für den Sunitinib-Arm und 12,0% (95%-KI: 9-16) für den IFNα-Arm (p >0,001).
Die Sunitinib-Behandlung war mit längerem Überleben assoziiert verglichen mit IFN-α. Das mediane Gesamtüberleben betrug 114,6 Wochen für den Sunitinib-Arm (95%-KI: 100,1-142,9 Wochen) und 94,9 Wochen für den IFN-α-Arm (95%-KI: 77,7-117,0 Wochen) mit einem Hazard Ratio von 0,821 (95%-KI: 0,673-1,001; p = 0,0510 mit unstratifiziertem Log-rank-Test).
Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben, die in der ITT-Population beobachtet und durch die zentrale radiologische Auswertung bestimmt wurden, sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3 Zusammenfassung der Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Population)

Zusammenfassung des progressionsfreien Überlebens	***Sunitinib (n=375)***	***IFN-α (n=375)***
Tumorprogression nicht beobachtet und Patient nicht gestorben (n [%])	161 (42,9)	176 (46,9)
Tumorprogression beobachtet oder Patient gestorben (n [%])	214 (57,1)	199 (53,1)
Progressionsfreies Überleben (Wochen)		
Quartil (95%-KI)		
25%	22,7 (18,0 bis 34,0)	10,0 (7,3 bis 10,3)
50%	48,3 46,4 bis 58,3)	22,1 (17,1 bis 24,0)
75%	84,3 (72,9 bis 95,1)	58,1 (45,6 bis 82,1)
Unstratifizierte Analyse		
Hazard Ratio (Sunitinib vs. IFN-α)	0,5268	
95%-KI für das Hazard Ratio	(0,4316 bis 0,6430)	
p-Wert[a]	<0,0001	
[a] Aus einem zweiseitigen Log-rank-Test		
Zusammenfassung des Gesamtüberlebens	Sunitinib (n=375)	IFN-α (n=375)
Unbekannt, ob Patient verstorben (n [%])	185 (49,3)	175 (46,7)
Patient verstorben (n [%])	190 (50,7)	200 (53,3)
Gesamtüberleben (Wochen)		
Quartil (95%-KI)		
25%	56,6 (48,7 bis 68,4)	41,7 (32,6 bis 51,6)
50%	114,6 (100,1 bis 142,9)	94,9 (77,7 bis 117,0)
75%	NA (NA bis NA)	NA (NA bis NA)
Unstratifizierte Analyse		
Hazard Ratio (Sunitinib vs. IFN-α)	0,8209	
95%-KI für das Hazard Ratio	(0,6730 bis 1,0013)	
p-Wert [a]	0,0510	
[a] Aus einem zweiseitigen Log-rank-Test		
NA: Nicht verfügbar (nicht erreicht)		

Zytokinrefraktäres metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC)

Bei Patienten, die auf eine vorangegangene zytokinbasierte Therapie mit Interleukin-2 oder IFN-α refraktär gewesen sind, wurde eine Phase-II-Studie mit Sunitinib durchgeführt. Für einen kompletten Behandlungszyklus von 6 Wochen erhielten 63 Patienten über vier aufeinander folgende Wochen eine orale Initialdosis von 50 mg Sunitinib täglich gefolgt von einer zweiwöchigen Phase ohne Medikation (4/2-Schema). Der primäre Endpunkt der Wirksamkeit war die objektive Ansprechrate (ORR = objektive response rate) auf Basis

der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien.
In dieser Studie betrug die objektive Ansprechrate 36,5% (95%-KI: 24,7% bis 49,6%) und die mediane Zeit bis zur Progression (TTP = time to progression) waren 37,7 Wochen (95%-KI: 24,0 bis 46,4 Wochen).
Bei Patienten mit mRCC, die auf eine vorangegangene zytokinbasierte Therapie refraktär gewesen sind, wurde zur Bestätigung eine offene, einarmige Multizenterstudie zur Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sunitinib durchgeführt. 106 Patienten erhielten dabei nach dem 4/2-Schema mindestens eine 50 mg-Dosis von Sunitinib.
Primärer Endpunkt der Wirksamkeit war die objektive Ansprechrate (ORR). Die sekundären Endpunkte schlossen TTP, Dauer des Ansprechens (DR = duration of response) und das Gesamtüberleben (OS = overall survival) ein.
In dieser Studie betrug die ORR 35,8% (95%-KI: 26,8% bis 47,5%). Der Median von Ansprechdauer und Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht.

Pankreatische neuroendokrine Tumoren (pNET)

Eine unterstützende, offene, multizentrische Phase-II-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der alleinigen Gabe von täglich 50 mg Sunitinib mit einem 4/2-Zeitplan (4-wöchige Therapie, 2-wöchige Therapiepause) bei Patienten mit nicht resezierbarem pNET. Bei einer Kohorte mit 66 Patienten mit pankreatischem Inselzelltumor betrug die Ansprechrate als primärer Endpunkt 17 %.
Bei Patienten mit nicht resezierbarem pNET wurde eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte pivotale Phase-III-Studie mit alleiniger Gabe von Sunitinib durchgeführt. Die Patienten mussten eine dokumentierte Progression (RECIST-basiert) innerhalb der letzten 12 Monate haben. Sie wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder einmal täglich 37,5 mg Sunitinib ohne eine geplante Therapiepause (n = 86) oder Placebo (n = 85).
Das Primärziel war der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei den Patienten, die Sunitinib erhielten, gegenüber den Patienten unter Placebo. Die weiteren Endpunkte schlossen das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrate (ORR), patientenrelevante Endpunkte (PRO) und die Sicherheit ein.
Die Demographie war zwischen der Sunitinib- und der Placebo-Gruppe vergleichbar. Außerdem hatten 49 % der Sunitinib-Patienten nichtfunktionelle Tumoren gegenüber 52 % der Placebo- Patienten und 92 % der Patienten in beiden Armen hatten Lebermetastasen.
Die Anwendung von Somatostatinanaloga war während der Studie erlaubt.
Insgesamt erhielten 66 % der Sunitinib-Patienten zuvor eine systemische Therapie gegenüber 72 % der Placebo-Patienten. Zusätzlich erhielten 24 % der Sunitinib-Patienten Somatostatinanaloga gegenüber 22 % der Placebo-Patienten.
Es wurde ein klinisch relevanter Vorteil beim durch die Prüfärzte bewerteten PFS für Sunitinib gegenüber Placebo gesehen. Das mittlere PFS betrug 11,4 Monate für den Sunitinib-Arm gegenüber 5,5 Monaten für den Placebo-Arm (HR: 0,418; 95%-KI: 0,263 bis 0,662; p-Wert = 0,0001).
Vergleichbare Ergebnisse wurden beobachtet, wenn die Bewertungen der abgeleiteten Tumorantwort, die auf der Anwendung von RECIST auf die prüfärztlichen Tumormessungen beruhten, verwendet wurden, um die Krankheitsprogression zu bewerten, wie in Tabelle 4 gezeigt. Eine Hazard Ratio zugunsten von Sunitinib wurde in allen Subgruppen von Grundcharakteristika beobachtet, einschließlich einer Analyse einer Reihe vorheriger systemischer Therapien. Insgesamt erhielten 29 Patienten im Sunitinib-Arm und 24 Patienten im Placebo-Arm keine vorherige systemische Behandlung; unter diesen Patienten betrug die Hazard Ratio für PFS 0,365 (95%-KI: 0,156 bis 0,857; p = 0,0156). Vergleichbar betrug nach vorheriger systemischer Therapie bei 57 Patienten im Sunitinib-Arm (einschließlich 28 Patienten mit einer vorherigen systemischen Therapie und 29 Patienten mit zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien) und 61 Patienten im Placebo-Arm (einschließlich 25 Patienten mit einer vorherigen systemischen Therapie und 36 Patienten mit zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien) die Hazard Ratio für PFS 0,456 (95%-KI: 0,264 bis 0,787; p = 0,0036).
Eine Sensitivitätsanalyse des PFS wurde dort durchgeführt, wo die Progression auf prüfärztlich berichteter Tumormessung beruhte und wo alle Patienten, die aus anderen Gründen als dem Studienabschluss ausgeschlossen wurden, als PFS-Fälle behandelt wurden. Diese Analyse bot eine vorsichtige Schätzung der Behandlungseffekte von Sunitinib und unterstützte mit einer Hazard Ratio von 0,507 (95%-KI: 0,350 bis 0,733), p-Wert von 0,000193, die primäre Analyse. Die pivotale Studie bei pNET wurde auf Empfehlung eines unabhängigen Arzneimittelüberwachungsausschusses vorzeitig beendet, und der primäre Endpunkt basierte auf prüfärztlicher Bewertung. Beides kann die Einschätzung des Behandlungseffekts beeinflusst haben. Um die Zweifel der prüfärztlich basierten Bewertung des PFS auszuräumen, wurde eine verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung der Scans durchgeführt. Diese Begutachtung unterstützte die prüfärztliche Bewertung, wie in Tabelle 4 gezeigt.

Tabelle 4: Ergebnisse der Wirksamkeit der Phase-III-Studie bei pNET

Wirksamkeitsparameter	***SUTENT (n=86)***	***Placebo (n=85)***	***HR (95%-KI)***	***P-Wert***
Progressionsfreies Überleben [Median, Monate (95%-KI)] nach prüfärztlicher Bewertung	11,4 (7,4 bis 19,8)	5,5 (3,6 bis 7,4)	0,418 (0,263 bis 0,662)	0,0001[a]

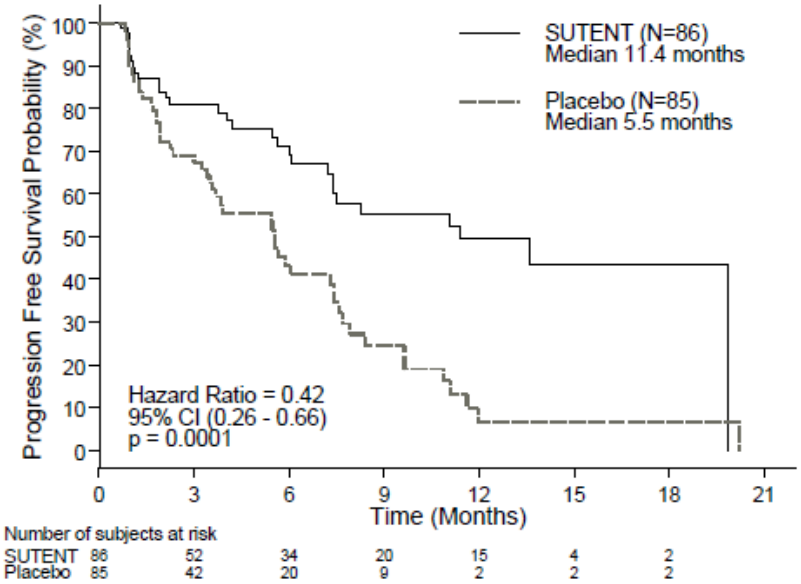
Progressionsfreies Überleben [Median, Monate (95%-KI)] nach abgeleiteter Bewertung der Tumorantwort nach Anwendung von RECIST auf die prüfärztliche Tumorbewertung	12,6 (7,4 bis 16,9)	5,4 (3,5 bis 6,0)	0,401 (0,252 bis 0,640)	0,000066[a]
Progressionsfreies Überleben [Median, Monate (95%-KI)] nach verblindeter, unabhängiger, zentraler Überprüfung der Tumorbewertung	12,6 (11,1 bis 20,6)	5,8 (3,8 bis 7,2)	0,315 (0,181 bis 0,546)	0,000015[a]
Gesamtüberleben [5 Jahre Beobachtungszeit] [Median, Monate (95%-KI)]	38,6 (25,6 bis 56,4)	29,1 (16,4 bis 36,8)	0,730 (0,504 bis1,057)	0,0940 [a]
Objektive Ansprechrate (ORR) [%, (95%-KI)]	9,3 (3,2 bis 15,4)	0	NA	0,0066[b]

KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, NA = Nicht anwendbar

[a] zweiseitig unstratifizierter Log-rank-Test

[b] Exakter Fischer-Test

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in der Phase-III-Studie bei pNET



X-Achse = Zeit [Monate]; Y-Achse = Wahrscheinlichkeit PFS [%]

—— Sutent (n = 86) Median: 11,4 Monate

----- Placebo (n = 85) Median: 5,5 Monate

Hazard Ratio: 0,42; 95%-KI: 0,26 bis 0,66; p = 0,0001

Number of subjects at risk: Anzahl der Risikopatienten

Die Daten zum Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie noch nicht reif [20,6 Monate (95%-KI: 20,6 bis NR) im Sunitinib-Arm und NR (95%-KI: 15,5 bis NR) im Placebo- Arm, Hazard Ratio 0,409 (95%-KI: 0,187 bis 0,894), p-Wert = 0,0204]. Es gab 9 Todesfälle im Sunitinib-Arm und 21 Todesfälle im Placebo-Arm.

Nach Krankheitsprogression wurden die Patienten entblindet und den Patienten unter Placebo wurde Zugang zu einer separaten Erweiterungsstudie, in der Sunitinib offen verabreicht wurde, angeboten. Als Ergebnis der frühen Beendigung der Studie wurden die verbliebenen Patienten entblindet und ihnen Zugang zu offen verabreichtem Sunitinib in einer Erweiterungsstudie angeboten.

Insgesamt wurden 59 der 85 Patienten (69,4 %) aus dem Placebo-Arm nach Krankheitsprogression oder Entblindung bei Beendigung der Studie auf offen verabreichtes Sunitinib umgestellt. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren Beobachtungszeit in der Erweiterungsstudie zeigte eine Hazard Ratio von 0,730 (95%-KI: 0,504 bis 1,057).

Die Ergebnisse der Befragung mit dem „European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life“-Fragebogen (EORTC QLQ-C30) zeigten, dass die zusammengefasste allgemeine, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die fünf Funktionsbereiche (physisch, funktionell, kognitiv, emotional und sozial) bei den Patienten erhalten blieben, die mit Sunitinib behandelt wurden, gegenüber Patienten, die Placebo mit begrenzten symptomatischen Nebenwirkungen erhielten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für SUTENT eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für SUTENT eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Nieren- und Nierenbeckenkarzinomen (nicht eingeschlossen Nephroblastome, Nephroblastomatose, klarzellige Sarkome, mesoblastische Nephrome, Nierenmarkkarzinome und Rhabdoidtumoren der Niere) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für SUTENT eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren (nicht eingeschlossen Neuroblastome, Neuroanglioblastome, Phäochromozytome) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Sunitinib wurde an 135 gesunden Probanden und 266 Patienten mit soliden Tumoren untersucht. Dabei war die Pharmakokinetik bei allen untersuchten Patienten mit soliden Tumoren und bei den gesunden Probanden vergleichbar.

In einem Dosisbereich von 25 bis 100 mg erhöhen sich AUC und C_{max} dosisproportional. Bei wiederholter täglicher Gabe kumuliert Sunitinib auf das 3- bis 4fache und sein primärer aktiver Metabolit auf das 7- bis 10fache. Die Steady-State-Konzentrationen von Sunitinib und seinem primären aktiven Metaboliten werden innerhalb von 10 bis 14 Tagen erreicht. An Tag 14 bewegen sich die kombinierten Plasmakonzentrationen von Sunitinib und seinem aktiven Metaboliten im Bereich von 62,9 bis 101 ng/ml. Hierbei handelt es sich um die in präklinischen Untersuchungen gefundenen Zielkonzentrationen zur In-vitro-Hemmung der Rezeptorphosphorylierung, was in vivo zu Verzögerung oder Stillstand des Tumorwachstums führt. Der primäre aktive Metabolit macht 23 bis 37% der Gesamtexposition aus. Bei den untersuchten Dosen wurden weder nach wiederholter täglicher Gabe noch nach wiederkehrenden Behandlungszyklen signifikante Veränderungen in der Pharmakokinetik von Sunitinib oder seinem primären, aktiven Metaboliten gefunden.

Resorption

Nach oraler Gabe erreicht Sunitinib im Allgemeinen 6 bis 12 Stunden (t_{max}) nach der Einnahme maximale Konzentrationen (C_{max}). Nahrung hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Sunitinib.

Verteilung

Bei In-vitro-Untersuchungen war die Bindung von Sunitinib und seinem primären, aktiven Metaboliten an humanes Plasmaprotein ohne eine offensichtliche Konzentrationsabhängigkeit 95% bzw. 90%. Sunitinib hat mit 2.230 l ein großes Verteilungsvolumen, was auf eine Verteilung in das Gewebe hinweist.

Interaktionen bei der Metabolisierung

Die berechneten In-vitro-KI-Werte für alle untersuchten Cytochrom(CYP)-Isoformen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 und CYP4A9/11) weisen darauf hin, dass Sunitinib und sein primärer aktiver Metabolit den Metabolismus von anderen Wirkstoffen, die über diese Enzyme metabolisiert werden können, nicht in klinisch signifikantem Ausmaß induziert.

Biotransformation

Sunitinib wird hauptsächlich durch CYP3A4, der Cytochrom-P450-Isoform, metabolisiert, wobei Desethyl-Sunitinib, ein erster aktiver Metabolit, entsteht, der dann durch das gleiche Isoenzym weiter abgebaut wird.

Die gleichzeitige Gabe von Sunitinib zusammen mit stark wirksamen CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren sollte vermieden werden, da hierdurch die Plasmaspiegel von Sunitinib verändert werden können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Faeces (61%) während die renale Elimination von unverändertem Wirkstoff und Metaboliten 16% einer verabreichten Dosis ausmacht. Sunitinib und sein primärer aktiver Metabolit waren dabei die häufigsten Substanzen, die in Plasma, Urin und Faeces gefunden wurden. In gepoolten Proben waren diese für 91,5%, 86,4% und 73,8% der Radioaktivität verantwortlich. Im Urin und den Faeces wurden noch kleinere Metaboliten gefunden, im Plasma jedoch nicht. Die orale Gesamtclearance betrug 34 bis 62 l/Stunde. Nach oraler Gabe an gesunde Probanden lagen die Eliminationshalbwertszeiten von Sunitinib bzw. seinem primären aktiven Desethyl-Metaboliten bei 40 bis 60 Stunden bzw. bei 80 bis 110 Stunden.

Besondere Populationen

Eingeschränkte Leberfunktion: Sunitinib und sein primärer Metabolit werden hauptsächlich in der Leber

metabolisiert. Im Vergleich zu Personen mit normaler Leberfunktion war die systemische Exposition bei Personen mit leichter bis mäßiger (Child-Pugh-Klassen A und B) Leberinsuffizienz nach einer Einmalgabe von Sunitinib vergleichbar. Bei Personen mit einer schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) wurde SUTENT nicht untersucht. Von den Studien bei Tumorpatienten wurden Patienten mit einem ALT oder AST >2,5fache des oberen Normalwerts, bzw. >5fache des oberen Normalwerts, wenn dies auf Lebermetastasen zurückzuführen war, ausgeschlossen.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Populationspharmakokinetische Analysen haben gezeigt, dass die Clearance (CL/F) von Sunitinib durch eine Kreatinin-Clearance im untersuchten Bereich (42 bis 347 ml/min) nicht beeinflusst wird. Die systemischen Expositionen nach einer Einmalgabe von Sunitinib waren gleich bei den Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (CLcr <30 ml/min) verglichen mit denen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (CLcr >80 ml/min). Obwohl Sunitinib und sein Primärmetabolit nicht durch Hämodialyse bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eliminiert wurden, war die systemische Gesamtexposition für Sunitinib um 47% und für seinen Primärmetaboliten um 31% niedriger verglichen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Gewicht, Allgemeinzustand: Eine populationspharmakokinetische Analyse der demografischen Daten weist darauf hin, dass weder gewichtsabhängig noch entsprechend dem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status eine Anpassung der Initialdosis notwendig ist.

Geschlecht: Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass Frauen eine um 30% niedrigere Clearance (CL/F) von Sunitinib haben können als Männer. Dieser Unterschied erfordert jedoch keine Dosisanpassung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit Mehrfachgabe an Ratten und Affen, die bis zu 9 Monaten dauerten, wurden die hauptsächlichen Auswirkungen an folgenden Zielorganen festgestellt: dem Gastrointestinaltrakt (Emesis und Diarrhö bei Affen), der Nebenniere (Stauung und/oder Blutung in der Nebennierenrinde bei Ratten und Affen, mit von Fibrosen gefolgten Nekrosen bei Ratten), dem hämolymphopoetischen System (Knochenmarkhypozellularität und lymphoider Depletion von Thymus, Milz und den Lymphknoten), dem exokrinen Pankreas (azinöse Zelldegranulation mit Einzelzellnekrose), der Speicheldrüse (azinöse Hypertrophie), knöchernen Verbindungen (Verdickung der Epiphysenfuge), dem Uterus (Atrophie) und den Ovarien (verminderte Follikelreifung). Alle Erscheinungen traten bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen von Sunitinib auf. Weitere Auswirkungen, die in anderen Studien festgestellt wurden, schlossen eine Verlängerung des QTc-Intervalls, eine Verminderung der LVEF, Tubulusatrophie an den Hoden, Zunahme der mesangialen Zellen in den Nieren, Blutungen im Gastrointestinaltrakt und der Mundschleimhaut und eine Zellhypertrophie in der anterioren Hypophyse ein. Bei den Veränderungen am Uterus (Endometriumatrophie) und der Epiphysenfuge (physeale Verdickung oder Dysplasie des Knorpels) geht man davon aus, dass sie mit der pharmakologischen Wirkung des Sunitinib zusammenhängen. Die meisten dieser Befunde waren nach 2 bis 6 behandlungsfreien Wochen reversibel.

Genotoxizität

Das genotoxische Potenzial von Sunitinib wurde in vitro und in vivo untersucht. Nach metabolischer Aktivierung in der Rattenleber war Sunitinib bei Bakterien nicht mutagen. In humanen Lymphozyten aus dem peripheren Blut induzierte Sunitinib in vitro keine strukturellen Chromosomenaberrationen. Polyploidie (numerische Chromosomenaberrationen) wurde in vitro in humanen Lymphozyten aus dem peripheren Blut sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung beobachtet. In vivo war Sunitinib im Knochenmark von Ratten nicht klastogen. Der primäre aktive Metabolit wurde nicht auf sein genotoxisches Potenzial hin untersucht.

Karzinogenität

In einer 1-monatigen Dosisfindungsstudie, in der 0, 10, 25, 75 oder 200 mg/kg/Tag kontinuierlich über eine Sonde an rasH2-transgene Mäuse verabreicht wurden, wurden bei der höchsten geprüften Dosis (200 mg/kg/Tag) Karzinome und eine Hyperplasie der Brunner-Drüsen im Duodenum festgestellt.

In einer 6-monatigen Karzinogenitätsstudie wurden 0, 8, 25 oder 75 (wurde auf 50 reduziert) mg/kg/Tag kontinuierlich über eine Sonde an rasH2-transgene Mäuse verabreicht. Gastroduodenale Karzinome, eine ansteigende Inzidenz von Hintergrundshämangiosarkomen und/oder Magenschleimhauthyperplasie wurden bei Dosen ≥25 mg/kg/Tag nach 1- oder 6-monatiger Dauer (≥7,3-Faches der AUC [area under the curve] bei Patienten, denen die empfohlene Tagesdosis verabreicht wurde) beobachtet.

In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Ratten (0, 0,33, 1 oder 3 mg/kg/Tag) führte die Gabe von Sunitinib in einem 28-Tage-Rhythmus gefolgt von einer 7-tägigen Periode ohne Medikation bei den männlichen Ratten, die 3 mg/kg/Tag über mehr als 1 Jahr erhalten hatten (≥7,8-Faches der AUC von Patienten bei der empfohlenen Tagesdosis), zu einer Zunahme der Inzidenz von Phäochromozytomen und Hyperplasie im Nebennierenmark. Karzinome der Brunner-Drüsen im Duodenum traten bei den Weibchen bei einer Dosis ≥1 mg/kg/Tag auf und bei 3 mg/kg/Tag bei den Männchen; zu einer Becherzellhyperplasie in der Magenschleimhaut bei den Männchen kam es bei 3 mg/kg/Tag. Dies entspricht dem ≥0,9-Fachen, dem 7,8-Fachen und dem 7,8-Fachen der AUC von Patienten bei der empfohlenen Tagesdosis. Die Relevanz der in Karzinogenitätsstudien mit Sunitinib bei rasH2-transgenen Mäusen und Ratten gefundenen Neoplasien für den Menschen ist unklar.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Frucht-

barkeit beobachtet. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an Ratten und Affen wurden bei klinisch relevanten systemischen Expositionen Auswirkungen auf die weibliche Fruchtbarkeit in Form von Follikelatresie, Degeneration der Corpora lutea, Veränderungen im Endometrium sowie ein verringertes Gewicht des Uterus und der Ovarien beobachtet. Bei Ratten wurde bei Plasmakonzentrationen, die dem 25-Fachen der systemischen Belastung beim Menschen entsprachen, Auswirkungen auf die männliche Fruchtbarkeit in Form von Tubulusatrophie in den Hoden, Verringerung der Spermatozoen in den Nebenhoden und kolloider Depletion in der Prostata und den Samenbläschen beobachtet.
Bei Ratten zeigte sich eine embryofetale Mortalität bei Plasmakonzentrationen, die dem 5,5-Fachen der systemischen Belastung beim Menschen entsprachen, in Form einer signifikant verringerten Anzahl lebender Feten, einer erhöhten Resorptionsrate, einem erhöhten Abgang nach Nidation und einem totalen Verlust der Feten bei 8 von 28 trächtigen Weibchen. Bei Kaninchen waren die Gewichtsverluste der trächtigen Uteri und der verringerten Anzahl lebender Feten bei Plasmakonzentrationen, die dem 3-Fachen der systemischen Belastung beim Menschen entsprachen, auf eine erhöhte Resorptionsrate, einen erhöhten Abgang nach Nidation und einen totalen Verlust der Feten bei 4 von 6 trächtigen Weibchen zurückzuführen. Bei Ratten zeigte die Behandlung mit Sunitinib ≥5 mg/kg/Tag während der Organogenese Auswirkungen auf die Entwicklung in Form einer erhöhten Zahl von fetalen Skelettmissbildungen, die sich hauptsächlich als verzögerte Ossifikation der thorakalen/ lumbalen Wirbelkörper manifestierten, und zeigten sich bei Plasmakonzentrationen, die dem 5,5-Fachen der systemischen Belastung beim Menschen entsprachen. Bei Kaninchen manifestierten sich die Auswirkungen auf die Entwicklung bei Plasmakonzentrationen, die etwa im Bereich der beim Menschen beobachteten lagen, in Form eines verstärkten Auftretens von Lippenspalten sowie durch ein verstärktes Auftreten von Lippenspalten und Gaumenspalten bei Plasmakonzentrationen, die dem 2,7-Fachen der systemischen Belastung beim Menschen entsprachen.
Sunitinib (0,3, 1, 3 mg/kg/Tag) wurde bei trächtigen Ratten in einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung geprüft. Ab 1 mg/kg/Tag kam es bei den Muttertieren zu einer verringerten Gewichtszunahme während der Trächtigkeit und Laktation. Es wurde jedoch bis zu einer Dosis von 3 mg/kg/Tag (geschätzt > 2,3-Fache der AUC von Patienten bei der empfohlenen Tagesdosis) keine maternale Reproduktionstoxizität festgestellt. Bei 3 mg/kg/Tag kam es während der Säugezeit zu einem reduzierten Körpergewicht der Jungtiere. Bei 1 mg/kg/Tag (ca. ≥ 0,9-Faches der AUC von Patienten bei der empfohlenen Tagesdosis) wurde keine Entwicklungstoxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Mannitol (E 421) (Ph. Eur.)
Croscarmellose-Natrium
Povidon (K-25)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Orangefarbene Kapselhülle
Gelatine
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Karamellfarbene Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Drucktinte
Schellack
Propylenglycol
Natriumhydroxid
Povidon
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Polypropylenverschluss mit 30 Hartkapseln.
Transparente, perforierte Poly(chlortrifluorethylen)/ PVC-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen über-

zogen mit Heißsiegellack beschichteter Aluminiumfolie mit 28 x 1 Hartkapsel.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/06/347/002, 005

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. Juli 2006 / 9. Jänner 2012

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.