

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Sunitinib Farnoz 25 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém malato de sunitinib equivalente a 25,0 mg de sunitinib.

### Excipientes com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 142,59 mg de manitol.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas de gelatina com a cabeça cor-de-laranja opaco e o corpo vermelho opaco.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Tumor maligno do estroma gastrointestinal (GIST)

O Sunitinib Farnoz é indicado para o tratamento de tumores malignos do estroma gastrointestinal (GIST) irressecáveis e/ou metastáticos em adultos, após insucesso do tratamento com imatinib, devido a resistência ou intolerância.

#### Carcinoma de células renais metastático (MRCC)

O Sunitinib Farnoz é indicado para o tratamento do carcinoma de células renais avançado/metastático (MRCC) em adultos.

#### Tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET)

O Sunitinib Farnoz é indicado para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) bem diferenciados, irressecáveis ou metastáticos em adultos com progressão da doença.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Sunitinib Farnoz deve ser iniciada por um médico experiente na administração de anticancerígenos.

#### Posologia

Para GIST e MRCC, a posologia recomendada de Sunitinib Farnoz é de 50 mg, tomada oralmente, uma vez por dia, durante 4 semanas consecutivas, a que se segue um período de repouso de 2 semanas (esquema de tratamento 4/2), completando um ciclo de 6 semanas.

Para pNET, a dose recomendada de Sunitinib Farnoz é de 37,5 mg, tomada oralmente, uma vez por dia, sem um período de repouso programado.

#### Ajustes de dose

Segurança e tolerabilidade

Para GIST e MRCC podem ser aplicados ajustes de dose em intervalos de 12,5 mg com base na segurança e tolerabilidade individuais. A dose diária não deve exceder os 75 mg nem ser reduzida abaixo dos 25 mg.

Para pNET, podem ser aplicados ajustes de dose em intervalos de 12,5 mg com base na segurança e tolerabilidade individuais. A dose máxima administrada nos estudos de fase 3 de pNET foi de 50 mg diários.

Podem ser necessárias interrupções da dose com base na segurança e tolerabilidade individuais.

#### **Inibidores/indutores do CYP3A4**

A coadministração de sunitinib com indutores potentes do CYP3A4, tal como a rifampicina, deverá ser evitada (ver secções 4.4 e 4.5). Caso tal não seja possível, poderá ser necessário aumentar a dose de sunitinib em incrementos de 12,5 mg (até 87,5 mg por dia para GIST e MRCC ou 62,5 mg por dia para pNET), com base na monitorização cuidadosa da tolerabilidade.

A coadministração de sunitinib com inibidores potentes do CYP3A4, tal como o cetoconazol, deverá ser evitada (ver secções 4.4 e 4.5). Caso tal não seja possível, poderá ser necessário reduzir a dose de sunitinib para um mínimo de 37,5 mg diários para GIST e MRCC ou 25 mg diários para pNET, com base na monitorização cuidadosa da tolerabilidade.

Deverá ser considerada a seleção de medicação concomitante alternativa sem ou com potencial mínimo de inibição ou indução do CYP3A4.

#### **Populações especiais**

##### **População pediátrica**

A segurança e eficácia de sunitinib em doentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

##### **Idosos**

Aproximadamente um terço dos doentes que participaram nos estudos clínicos e que receberam sunitinib tinha 65 ou mais anos. Não se observaram diferenças significativas relativas à segurança ou eficácia entre os doentes mais novos e os doentes mais velhos.

##### **Compromisso hepático**

Não é recomendado ajuste de dose inicial quando se administra sunitinib a doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (classes A e B da classificação Child-Pugh). O sunitinib não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (classe C da classificação Child-Pugh) e, portanto, não se pode recomendar a sua utilização em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

##### **Compromisso renal**

Não é recomendado ajuste de dose inicial quando se administra sunitinib a doentes com compromisso renal (moderado a grave) ou com doença renal em fase terminal (ESRD) em hemodiálise. Ajustes de dose subsequentes devem basear-se na segurança e tolerabilidade individuais (ver secção 5.2).

##### **Modo de administração**

O Sunitinib Farnoz destina-se a administração oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se o doente não tomar uma dose, não deverá compensar com uma dose adicional. O doente deverá tomar a dose recomendada no dia seguinte, da forma habitual.

#### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A coadministração com indutores potentes do CYP3A4 deverá ser evitada pois pode diminuir a concentração plasmática do sunitinib (ver secções 4.2 e 4.5).

A coadministração com inibidores potentes do CYP3A4 deverá ser evitada pois pode aumentar a concentração plasmática do sunitinib (ver secções 4.2 e 4.5).

##### Afeções da pele e tecidos

Os doentes devem ser avisados que a despigmentação do cabelo ou da pele pode ocorrer durante o tratamento com sunitinib. Outros efeitos dermatológicos possíveis podem incluir secura, espessamento ou fissuras na pele, bolhas, ou erupção cutânea nas palmas das mãos e nas plantas dos pés.

As reações acima descritas não foram cumulativas, foram tipicamente reversíveis e geralmente não resultaram em descontinuação do tratamento. Foram notificados casos de piodermite gangrenosa, normalmente reversível após a descontinuação do sunitinib. Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo casos de eritema multiforme (EM), casos sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns dos quais fatais. Se surgirem sinais ou sintomas de SSJ, NET ou EM (por exemplo, erupção cutânea progressiva frequentemente com bolhas ou lesões da mucosa) o tratamento com sunitinib deve ser descontinuado. Se se confirmar o diagnóstico de SSJ ou NET, o tratamento não deverá ser reiniciado. Nalguns casos de suspeita de EM os doentes toleraram a reintrodução da terapêutica com sunitinib numa dose mais baixa após a resolução da reação; alguns destes doentes receberam também tratamento concomitante com corticosteroides ou anti-histamínicos (ver secção 4.8).

##### Hemorragia e hemorragia tumoral

Os acontecimentos hemorrágicos, alguns dos quais fatais, notificados em estudos clínicos com sunitinib e durante a vigilância pós-comercialização incluíram hemorragias gastrointestinais, respiratórias, do trato urinário, e cerebrais (ver secção 4.8).

A avaliação de rotina de acontecimentos hemorrágicos deve incluir contagem completa das células sanguíneas e exame físico.

A epistaxe foi a reação adversa hemorrágica mais frequente, tendo sido notificada em aproximadamente metade dos doentes com tumores sólidos que apresentaram acontecimentos hemorrágicos. Alguns dos acontecimentos de epistaxe foram graves, mas muito raramente fatais.

Foram notificados acontecimentos de hemorragia tumoral, por vezes associados a necrose tumoral; alguns destes acontecimentos hemorrágicos foram fatais.

Hemorragia tumoral pode ocorrer subitamente e, no caso de tumores pulmonares, pode surgir como hemoptises ou hemorragias pulmonares graves e potencialmente fatais. Casos de hemorragia pulmonar, por vezes fatais, foram observados em ensaios clínicos e notificados durante a experiência pós-comercialização, em doentes tratados com sunitinib para MRCC, GIST, e cancro do pulmão. O Sunitinib Farmoz não está aprovado para a utilização em doentes com cancro do pulmão.

Os doentes a receber tratamento concomitante com anticoagulantes (ex., varfarina, acenocumarol) podem ser monitorizados periodicamente por contagem completa das células sanguíneas (plaquetas), fatores de coagulação (tempo de protrombina/Relação Internacional Normalizada (INR)) e exame físico.

##### Doenças gastrointestinais

As reações adversas gastrointestinais mais frequentemente notificadas foram diarreia, náuseas/vómitos, dor abdominal, dispepsia e estomatite/dor na cavidade oral; foram também

notificados acontecimentos esofágicos (ver secção 4.8).

As medidas de suporte para as reações adversas gastrointestinais que requerem tratamento podem incluir administração de medicamentos com propriedades antieméticas, antidiarreicas ou antiácidas.

Foram notificados casos de complicações gastrointestinais graves e por vezes fatais, incluindo perfuração gastrointestinal, em doentes com doença maligna intra-abdominal tratados com sunitinib.

### Hipertensão

Foi notificada hipertensão associada à utilização de sunitinib, incluindo hipertensão grave (> 200 mmHg sistólica ou 110 mmHg diastólica). Os doentes devem ser monitorizados para a hipertensão e apropriadamente controlados. É recomendada a suspensão temporária em doentes com hipertensão grave que não se encontre controlada com o acompanhamento médico. O tratamento poderá ser retomado assim que a hipertensão estiver apropriadamente controlada (ver secção 4.8).

### Doenças hematológicas

Foi notificada uma diminuição na contagem absoluta de neutrófilos e diminuição da contagem de plaquetas associada à utilização de sunitinib (ver secção 4.8). Os acontecimentos adversos acima descritos não foram cumulativos, foram tipicamente reversíveis, e geralmente não resultaram na descontinuação do tratamento. Nos estudos de Fase 3 nenhum destes acontecimentos foi fatal, mas foram notificados acontecimentos hematológicos fatais raros, incluindo hemorragia associada a trombocitopenia e infeções associadas a neutropenia, durante a vigilância pós-comercialização.

Foi observado que a anemia ocorre tanto no início do tratamento com sunitinib, como mais tarde.

Deve ser realizada uma contagem completa das células sanguíneas no início de cada ciclo de tratamento, nos doentes a receber tratamento com sunitinib (ver secção 4.8).

### Cardiopatias

Acontecimentos cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, fração de ejeção ventricular esquerda diminuída para valores inferiores ao valor do limite inferior normal, miocardite, isquemia do miocárdio e enfarte do miocárdio, alguns dos quais fatais, têm sido notificados em doentes tratados com sunitinib. Estes dados sugerem que o sunitinib aumenta o risco de cardiomiopatia. Nos doentes tratados não foram identificados, além do efeito específico do fármaco, fatores de risco adicionais específicos para cardiomiopatia induzida por sunitinib. O sunitinib deve ser usado com precaução em doentes que tenham antecedentes destes acontecimentos ou que estejam em risco de os sofrer (ver secção 4.8).

Os doentes que apresentaram acontecimentos cardíacos nos 12 meses anteriores à administração de sunitinib, como enfarte do miocárdio (incluindo angina instável/grave), bypass coronário/arterial periférico, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática, acidente vascular cerebral ou isquémico transitório ou embolia pulmonar foram excluídos de todos os ensaios clínicos com sunitinib. Não é conhecido se os doentes com estas condições concomitantes possam ter maior risco de desenvolver disfunção ventricular esquerda relacionada com o sunitinib.

Recomenda-se que os médicos avaliem este risco versus os potenciais benefícios do sunitinib. Os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de ICC enquanto estiverem a receber sunitinib, especialmente doentes com fatores de risco cardíacos e/ou antecedentes de doença da artéria coronária. Deverão ser igualmente consideradas avaliações de base e periódicas, da FEVE enquanto o doente estiver a receber sunitinib. Em doentes sem fatores de risco cardiovascular, deverá ser considerada uma avaliação de base da fração de ejeção.

Na presença de manifestações clínicas de ICC, é recomendada a descontinuação de sunitinib. A administração de sunitinib deve ser interrompida e/ou a dose reduzida em doentes sem evidência clínica de ICC, mas que apresentem uma fração de ejeção <50% e >20% abaixo do valor de base.

### Prolongamento do intervalo QT

Têm sido observados prolongamento do intervalo QT e Torsade de pointes em doentes tratados com sunitinib. O prolongamento do intervalo QT pode conduzir a um aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo Torsade de pointes.

O sunitinib deve ser usado com precaução em doentes com antecedentes conhecidos de prolongamento do intervalo QT, em doentes que se encontrem a tomar antiarrítmicos ou medicamentos que possam prolongar o intervalo QT, ou em doentes com doença cardíaca pre-existente relevante, bradicardia ou perturbações eletrolíticas. A administração concomitante do sunitinib com inibidores potentes do CYP3A4 deve ser limitada devido ao possível aumento das concentrações plasmáticas de sunitinib (ver secções 4.2, 4.5 e 4.8).

### Acontecimentos tromboembólicos venosos

Os acontecimentos tromboembólicos venosos relacionados com o tratamento foram notificados em doentes que receberam sunitinib, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar (ver secção 4.8). Foram observados casos de embolia pulmonar fatais na vigilância pós-comercialização.

### Acontecimentos tromboembólicos arteriais

Foram notificados casos de acontecimentos tromboembólicos arteriais (ATA), por vezes fatais, em doentes tratados com sunitinib. Os acontecimentos mais frequentes incluíram acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório e enfarte cerebral. Os fatores de risco associados a ATA adicionalmente a doença maligna subjacente e idade  $\geq 65$  anos incluíram hipertensão, diabetes mellitus e doença tromboembólica prévia.

### Aneurismas e dissecções das artérias

A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou historial de aneurisma, antes de se iniciar o tratamento com Sunitinib Farmoz. Antes de iniciar o tratamento com sunitinib, este risco deve ser cuidadosamente ponderado em doentes com fatores de risco, tais como hipertensão ou antecedentes de aneurisma.

### Microangiopatia trombótica (TMA)

Deve considerar-se o diagnóstico de TMA, incluindo púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) e síndrome urémica hemolítica (SUH), por vezes levando a insuficiência renal ou a um resultado fatal, no caso de ocorrer anemia hemolítica, trombocitopenia, fadiga, manifestações neurológicas flutuantes, compromisso renal, e febre. A terapêutica com sunitinib deve ser descontinuada em doentes que desenvolvam TMA, sendo necessário tratamento imediato. Foi observada reversão dos efeitos da TMA após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.8).

### Disfunção tiroideia

Recomenda-se a análise laboratorial da função tiroideia no início do tratamento em todos os doentes. Os doentes com hipotireoidismo ou hipertireoidismo prévio devem ser tratados de acordo com a prática clínica corrente, antes do início do tratamento com sunitinib. Durante o tratamento com sunitinib, deve ser efetuada uma monitorização de rotina da função tiroideia, de 3 em 3 meses. Adicionalmente, os doentes devem ser cuidadosamente observados relativamente a sinais e sintomas de disfunção tiroideia durante o tratamento, e os doentes que desenvolvam sinais e/ou sintomas sugestivos de disfunção tiroideia devem realizar testes laboratoriais da função tiroideia, de acordo com os critérios clínicos. Os doentes que desenvolvam disfunção tiroideia devem ser tratados de acordo com a prática clínica corrente.

Foi observado que o hipotireoidismo ocorre tanto no início do tratamento com sunitinib, como mais tarde (ver secção 4.8).

### Pancreatite

Foram observados aumentos nas atividades da lipase e da amilase séricas em doentes com diversos

tumores sólidos medicados com sunitinib. Os aumentos nas atividades da lipase, em doentes com diversos tipos de tumores sólidos, foram transitórios e geralmente não foram acompanhados por sinais ou sintomas de pancreatite (ver secção 4.8).

Foram notificados casos de acontecimentos pancreáticos graves, alguns dos quais fatais.

Se estiverem presentes sintomas de pancreatite, os doentes devem descontinuar sunitinib e receber medidas de suporte adequadas.

#### Hepatotoxicidade

Foi observada hepatotoxicidade em doentes tratados com sunitinib. Foram observados casos de insuficiência hepática, alguns fatais, em <1% dos doentes com tumores sólidos tratados com sunitinib. É indicado monitorizar as análises da função hepática (alanina transaminase [ALT], aspartato transaminase [AST], níveis de bilirrubina) antes de iniciar o tratamento, durante cada ciclo do tratamento e como indicado clinicamente. Se estiverem presentes sinais ou sintomas de insuficiência hepática, o sunitinib deve ser descontinuado e devem ser fornecidas as medidas de suporte adequadas (ver secção 4.8).

#### Função renal

Foram notificados casos de compromisso renal, insuficiência renal e/ou insuficiência renal aguda, sendo alguns casos fatais (ver secção 4.8).

Os fatores de risco associados a compromisso/insuficiência renal em doentes a receber tratamento com sunitinib incluíram, adicionalmente ao RCC subjacente, idade avançada, diabetes mellitus, compromisso renal subjacente, insuficiência cardíaca, hipertensão, sépsis, desidratação/hipovolémia e rabdomiólise.

A segurança do tratamento continuado com sunitinib, em doentes com proteinúria moderada a grave, não foi sistematicamente avaliada.

Foram notificados casos de proteinúria e casos raros de síndrome nefrótica. Recomenda-se análises à urina no início do tratamento, e os doentes devem ser monitorizados para o desenvolvimento ou agravamento da proteinúria.

O sunitinib deve ser descontinuado em doentes com síndrome nefrótica.

#### Fístula

Se houver formação de fístula, o tratamento com sunitinib deve ser interrompido. A informação disponível sobre a utilização continuada de sunitinib em doentes com fístula é limitada (ver secção 4.8).

#### Dificuldade na cicatrização de feridas

Foram notificados casos de dificuldade na cicatrização de feridas durante o tratamento com sunitinib.

Não foram efetuados estudos clínicos oficiais sobre o efeito do sunitinib na cicatrização das feridas. É recomendada, por precaução, a interrupção temporária do tratamento com sunitinib em doentes submetidos a procedimentos cirúrgicos major. A experiência clínica relativamente ao tempo necessário para reiniciar a terapêutica após uma intervenção cirúrgica major é limitada. Por esse motivo, a decisão de retomar o tratamento com sunitinib após uma intervenção cirúrgica major, deve ser baseada na avaliação clínica da recuperação da cirurgia.

#### Osteonecrose da mandíbula

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula em doentes tratados com sunitinib. A maioria dos casos foi notificado em doentes que receberam tratamento prévio ou concomitante com bifosfonatos administrados por via intravenosa e para os quais a osteonecrose da mandíbula é um risco identificado. É recomendada precaução quando o sunitinib e os bifosfonatos, por via intravenosa, são utilizados concomitante ou sequencialmente.

Os procedimentos odontológicos invasivos são também um fator de risco identificado. Previamente ao tratamento com sunitinib deve ser efetuado um exame odontológico e devem ser reforçados os cuidados odontológicos preventivos apropriados. Em doentes que receberam ou estão a receber tratamento com bifosfonatos por via intravenosa, se possível, devem ser evitados procedimentos odontológicos invasivos (ver secção 4.8).

#### Hipersensibilidade/angioedema

Se ocorrer angioedema devido a hipersensibilidade, o tratamento com sunitinib deve ser interrompido e devem ser prestados os cuidados médicos adequados (ver secção 4.8).

#### Convulsões

Foram notificadas convulsões nos estudos clínicos com sunitinib e na vigilância pós-comercialização. Os doentes com convulsões e sinais/sintomas consistentes com síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, tais como hipertensão, cefaleias, estado de vigília diminuído, alterações da função mental e perda visual, incluindo cegueira cortical, deverão ser controlados com seguimento médico, que inclua o controlo da hipertensão. Recomenda-se a suspensão temporária de sunitinib; o tratamento pode ser retomado após resolução, de acordo com o critério do médico (ver secção 4.8).

#### Síndrome de lise tumoral (SLT)

Foram observados casos raros de SLT, por vezes fatais, em ensaios clínicos, e foram notificados durante a vigilância pós-comercialização, em doentes tratados com sunitinib. Os fatores de risco para SLT incluem carga tumoral elevada, insuficiência renal crónica, oligúria, desidratação, hipotensão e urina ácida pre-existent. Estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente, e devem ser tratados como clinicamente indicado, devendo ser considerada hidratação profilática.

#### Infeções

Foram notificadas infeções graves, com ou sem neutropenia, por vezes fatais. Foram notificados casos pouco frequentes, por vezes fatais, de fascíte necrosante, incluindo do períneo (ver secção 4.8). A terapêutica com sunitinib deve ser descontinuada em doentes que desenvolvam fascíte necrosante e deve ser imediatamente iniciado um tratamento adequado.

#### Hipoglicemia

Foram notificadas diminuições na glucose sanguínea, em alguns casos com sintomas clínicos e exigindo hospitalização devido a perda de consciência, durante o tratamento com sunitinib. Em caso de hipoglicemia sintomática, o sunitinib deve ser temporariamente interrompido. Os níveis de glucose sanguínea em doentes diabéticos devem ser avaliados regularmente de forma a verificar se a dosagem do medicamento antidiabético necessita de ser ajustada para minimizar o risco de hipoglicemia (ver secção 4.8).

#### Excipientes

Sunitinib Farmoz contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

#### Medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de sunitinib

##### Efeito dos inibidores do CYP3A4

A administração concomitante de uma dose única de sunitinib com o inibidor potente do CYP3A4, cetoconazol, em voluntários saudáveis resultou num aumento de, respetivamente, 49% e 51% nos valores de concentração máxima (C<sub>máx</sub>) e área sob a curva (AUC<sub>0-∞</sub>) da associação [sunitinib+metabolito principal].

A administração de sunitinib com inibidores potentes do CYP3A4 (ex., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina e sumo de toranja) poderá aumentar as concentrações de sunitinib.

Assim, deverá ser evitada a administração de sunitinib com os inibidores do CYP3A4 ou deverá ser considerada a escolha de medicação concomitante alternativa sem ou com potencial mínimo de inibição do CYP3A4.

Se tal não for possível, poderá ser necessário reduzir a dose de sunitinib até um mínimo de 37,5 mg diários para GIST e MRCC ou 25 mg diários para pNET, com base na monitorização cuidadosa da tolerabilidade (ver secção 4.2).

#### Efeito dos inibidores da Proteína Resistente do Cancro da Mama (BCRP)

Os dados clínicos disponíveis sobre a interação entre o sunitinib e os inibidores da BCRP são limitados, pelo que a possibilidade de uma interação entre o sunitinib e outros inibidores da BCRP não pode ser excluída (ver secção 5.2).

#### Medicamentos que podem diminuir as concentrações plasmáticas de sunitinib

##### Efeito dos indutores do CYP3A4

A administração concomitante de uma dose única de sunitinib com o indutor do CYP3A4, rifampicina, em voluntários saudáveis resultou na redução de, respetivamente, 23% e 46% nos valores de  $C_{máx}$  e AUC<sub>0-∞</sub> da associação [sunitinib+metabolito principal].

A administração de sunitinib com indutores potentes do CYP3A4 (ex., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital ou preparações à base de plantas contendo hipericão/*Hypericum perforatum*) poderá diminuir as concentrações de sunitinib. Como tal, a administração concomitante com indutores do CYP3A4 deverá ser evitada ou deverá ser considerada a seleção de medicação concomitante alternativa sem ou com potencial mínimo de indução do CYP3A4. Se tal não for possível, poderá ser necessário aumentar a dose de sunitinib em incrementos de 12,5 mg (até 87,5 mg por dia para GIST e MRCC ou 62,5 mg por dia para pNET), com base na monitorização cuidadosa da tolerabilidade (ver secção 4.2).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes e evitar a gravidez durante o tratamento com sunitinib.

##### Gravidez

Não existem estudos em mulheres grávidas a utilizar sunitinib. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, incluindo malformações fetais (ver secção 5.3). O sunitinib não deve ser utilizado durante a gravidez nem em mulheres em idade fértil que não utilizem um método contraceptivo eficaz, exceto se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto. Se sunitinib for administrado durante a gravidez ou se a doente ficar grávida durante o tratamento com sunitinib, deverá ser informada dos potenciais riscos para o feto.

##### Amamentação

Em ratos, o sunitinib e/ou os seus metabolitos são excretados pelo leite. Não se sabe se o sunitinib ou o seu principal metabolito ativo é excretado no leite humano. Uma vez que as substâncias ativas são frequentemente excretadas no leite humano e devido à possibilidade de reações adversas graves em crianças que estão a ser amamentadas, as mulheres não deverão amamentar enquanto estiverem a tomar sunitinib.

##### Fertilidade

Com base em achados não clínicos, a fertilidade masculina e feminina pode estar comprometida pelo tratamento com sunitinib (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas



Sunitinib tem uma influência menor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser advertidos para o facto de poderem sentir tonturas durante o tratamento com sunitinib.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves associadas com sunitinib, algumas fatais, são insuficiência renal, insuficiência cardíaca, embolia pulmonar, perfuração gastrointestinal e hemorragias (por exemplo, hemorragias do trato respiratório, gastrointestinais, tumorais, do trato urinário e cerebrais). As reações adversas mais frequentes, de qualquer Grau (ocorridas em doentes em ensaios de registo de RCC, GIST e pNET) incluíram apetite diminuído, alterações do paladar, hipertensão, fadiga, perturbações gastrointestinais (isto é, diarreia, náuseas, estomatite, dispepsia e vómitos), alteração da coloração cutânea e síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estes sintomas podem diminuir durante a continuação do tratamento.

Pode desenvolver-se hipotiroidismo durante o tratamento. As perturbações hematológicas (por exemplo, neutropenia, trombocitopenia e anemia) estão entre as reações adversas medicamentosas mais frequentes.

Os acontecimentos fatais, para além dos descritos na secção 4.4 ou na secção 4.8, que foram considerados possivelmente relacionados com sunitinib incluíram falência orgânica multissistémica, coagulação intravascular disseminada, hemorragia peritoneal, insuficiência suprarrenal, pneumotórax, choque e morte súbita.

##### Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas que foram notificadas em doentes com GIST, MRCC e pNET num conjunto de dados agregados de 7115 doentes encontram-se abaixo descritas por classes de sistemas de órgãos, frequência e grau de gravidade (NCI-CTCAE). As reações adversas pós-comercialização identificadas em estudos clínicos também estão incluídas. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As frequências são definidas por: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas notificadas em ensaios clínicos

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Infeções e infestações		Infeções virais <sup>a</sup> Infeções respiratórias <sup>b,*</sup> Abscessos <sup>c,*</sup> Infeções fúngicas <sup>d</sup> Infeções do trato urinário Infeções cutâneas <sup>e</sup> Sépsis <sup>f,*</sup>	Fasceíte necrotizante* Infeções bacterianas <sup>g</sup>		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatia trombótica <sup>h,*</sup>	
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	Angioedema	
Doenças endócrinas	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroidite	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído <sup>i</sup>	Desidratação Hipoglicemia		Síndrome de lise tumoral*	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Depressão			
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleia Alteração do paladar <sup>j</sup>	Neuropatia periférica Parestesias Hipostesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral* Acidente vascular cerebral* Acidente isquémico transitório	Síndrome de encefalopatia posterior reversível*	
Afeções oculares		Edema periorbitário Edema palpebral Hipersecreção lacrimal			
Cardiopatias		Isquemia do miocárdio <sup>k,*</sup> Fração de ejeção diminuída <sup>l</sup>	Insuficiência cardíaca congestiva Enfarte do miocárdio <sup>m,*</sup> Insuficiência cardíaca* Cardiomiopatia* Derrame pericárdico Intervalo QT prolongado (ECG)*	Insuficiência ventricular esquerda* Torsade de pointes	
Vasculopatias	Hipertensão	Trombose venosa profunda Rubor quente Afrontamento	Hemorragia tumoral*		Aneurismas e dissecções das artérias*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia Epistaxis Tosse	Embolia pulmonar* Derrame pleural* Hemoptise Dispneia de esforço Dor orofaríngea <sup>n</sup> Congestão nasal Secura nasal	Hemorragia pulmonar* Insuficiência respiratória*		
--	--------------------------------	--	---	--	--

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças gastrointestinais	Estomatite <sup>O</sup> Dor abdominal <sup>P</sup> Vômitos Diarreia Dispepsia Náuseas Obstipação	Doença de refluxo gastroesofágico Disfagia Hemorragia gastrointestinal* Esofagite* Distensão abdominal Mal-estar abdominal Hemorragia retal Hemorragia gengival Ulceração da boca Proctalgia Queilite Hemorroidas Glossodinia Dor na cavidade oral Xerostomia Flatulência Mal-estar bucal Erução	Perfuração gastrointestinal <sup>Q</sup> * Pancreatite Fístula anal Colite <sup>R</sup>		
Afeções hepatobiliares			Insuficiência hepática* Colecistite <sup>S,*</sup> Função hepática anormal	Hepatite	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alterações da coloração cutânea <sup>T</sup> Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Erupção cutânea <sup>U</sup> Alteração da cor do cabelo Pele seca	Exfoliação cutânea Reação cutânea <sup>V</sup> Eczema Bolhas Eritema Alopecia Acne Prurido Hiperpigmentação cutânea Lesão da pele Hiperqueratose Dermatite Alteração das unhas <sup>W</sup>		Eritema multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Piodermite gangrenosa Necrólise epidérmica tóxica*	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dores nas extremidades Artralgia Dorsalgia	Dor musculoesquelética Espasmos musculares Mialgia Fraqueza muscular	Osteonecrose da mandíbula Fístula*	Rabdomiólise* Miopatia	
Doenças renais e urinárias		Insuficiência renal* Insuficiência renal aguda* Cromatúria Proteinúria	Hemorragia do trato urinário	Síndrome nefrótica	

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Inflamação da mucosa Fadiga <sup>x</sup> Edema <sup>y</sup> Pirexia	Dor torácica Dor Estado gripal Arrepios	Dificuldade de cicatrização		
---	---	--	-----------------------------------	--	--

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico		Peso diminuído Número de leucócitos diminuído Lipase aumentada Número de plaquetas diminuído Concentração de hemoglobina diminuída Amilase aumentada <sup>Z</sup> Aspartato aminotransferase aumentada Alanina aminotransferase aumentada Creatininemia aumentada Tensão arterial aumentada Uricemia aumentada	Creatinafosfoquinase no sangue aumentada Hormona estimulante da tiroideia no sangue aumentada		

\* Incluindo acontecimentos fatais  
Foram combinadas as seguintes designações:

- a Nasofaringite e herpes oral
- b Bronquite, infeção das vias respiratórias inferiores, pneumonia e infeção das vias respiratórias
- c Abscesso, abscesso de membro, abscesso anal, abscesso das gengivas, abscesso hepático, abscesso pancreático, abscesso perineal, abscesso perirretal, abscesso retal, abscesso subcutâneo e abscesso dental
- d Candidíase esofágica e candidíase oral
- e Celulite e infeção cutânea
- f Sépsis e choque séptico
- g Abscesso abdominal, septicemia abdominal, diverticulite e osteomielite
- h Microangiopatia trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémica hemolítica
- i Diminuição do apetite e anorexia
- j Disgeusia, ageusia e alteração do paladar
- k Síndrome coronária aguda, angina de peito, angina instável, oclusão de artéria coronária, isquemia do miocárdio
- l Fração de ejeção diminuída/anómala
- m Enfarte agudo do miocárdio, enfarte do miocárdio, enfarte do miocárdio silencioso
- n Dor orofaríngea e dor faringolaríngea
- o Estomatite e estomatite aftosa
- P Dor abdominal, dor abdominal inferior e dor abdominal superior
- q Perfuração gastrointestinal e perfuração intestinal
- r Colite e colite isquémica
- s Colecistite e colecistite acalculosa
- t Pele amarela, alteração da coloração cutânea e alteração da pigmentação
- u Dermatite psoriasiforme, erupção exfoliativa, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção folicular, erupção cutânea generalizada, erupção maculosa, erupção maculopapular, erupção papulosa e erupção pruriginosa
- v Reação cutânea e anomalia da pele
- w Alteração e descoloração das unhas
- x Fadiga e astenia

- y Edema da face, edema e edema periférico
- z Amilase e amilase aumentada

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### Infeções e infestações

Foram notificados casos de infeções graves (com ou sem neutropenia), incluindo casos fatais. Foram notificados casos por vezes fatais de fascíte necrosante, incluindo do períneo (ver também secção 4.4).

#### Doenças do sangue e do sistema linfático

Foi notificada uma diminuição da contagem absoluta de neutrófilos de gravidades de Grau 3 e 4, respetivamente em 10% e 1,7% dos doentes no estudo de Fase 3 de GIST, em 16% e 1,6% dos doentes no estudo de Fase 3 de MRCC e em 13% e 2,4% dos doentes no estudo de Fase 3 de pNET. Foi notificada uma diminuição da contagem de plaquetas de gravidade Grau 3 e 4 respetivamente, em 3,7% e 0,4% dos doentes no estudo de Fase 3 de GIST, em 8,2% e 1,1% dos doentes no estudo de Fase 3 do MRCC e em 3,7% e 1,2% dos doentes no estudo de Fase 3 de pNET (ver secção 4.4).

Foram notificados acontecimentos hemorrágicos em 18% dos doentes que receberam sunitinib num estudo de Fase 3 de GIST, comparativamente a 17% dos doentes que receberam placebo. Dos doentes que receberam sunitinib para o tratamento em primeira linha de MRCC, 39% apresentaram acontecimentos hemorrágicos comparativamente a 11% dos doentes que receberam interferão- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Dezassete doentes (4,5%) tratados com sunitinib tiveram acontecimentos hemorrágicos de Grau 3 ou superior, comparativamente a 5 (1,7%) doentes com IFN- $\alpha$ . Dos doentes com MRCC refratários à citocina que receberam sunitinib, 26% apresentaram hemorragia. No estudo de Fase 3 de pNET, ocorreram acontecimentos hemorrágicos, excluindo epistaxis, em 21,7% dos doentes que receberam sunitinib, comparativamente a 9,85% dos doentes que receberam placebo (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos, foi notificada hemorragia tumoral em aproximadamente 2% dos doentes com GIST.

#### Doenças do sistema imunitário

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo angioedemas (ver secção 4.4).

#### Doenças endócrinas

O hipotiroidismo foi notificado como reação adversa em 7 doentes (4%) tratados com sunitinib nos dois estudos realizados no MRCC refratário às citocinas; em 61 doentes (16%) tratados com sunitinib e em três doentes (< 1%) no braço de tratamento com IFN- $\alpha$ , no estudo realizado em primeira linha do MRCC.

Adicionalmente, registaram-se aumentos da hormona estimulante da tiroide (TSH) em 4 doentes (2%) com MRCC refratário às citocinas. No total, 7% da população com MRCC apresentou evidência clínica ou laboratorial de hipotiroidismo emergente do tratamento. Foi observado hipotiroidismo adquirido em 6,2% dos doentes com GIST tratados com sunitinib comparativamente em 1% a receber placebo. No estudo de Fase 3 de pNET, foi notificado hipotiroidismo em 6 doentes (7,2%) tratados com sunitinib e num doente (1,2%) com placebo.

A função tiroideia foi monitorizada prospetivamente em 2 estudos em doentes com cancro da mama; o sunitinib não está aprovado para a utilização em doentes com cancro da mama. Num estudo, foi notificado hipotiroidismo em 15 (13,6%) doentes tratados com sunitinib e em 3 (2,9%) doentes com o tratamento padrão. Foi notificado um aumento da TSH no sangue em 1 (0,9%) doente tratado com sunitinib e em nenhum com o tratamento padrão. Não foi notificado hipertiroidismo em nenhum doente tratado com sunitinib e foi notificado em 1 (1,0%) doente com o tratamento padrão. No outro estudo, foi notificado hipotiroidismo num total de 31 (13%) doentes tratados com sunitinib e em 2 (0,8%) doentes tratados com capecitabina. Foi notificado um aumento da TSH no sangue em 12 (5,0%) doentes tratados com sunitinib e em nenhum doente tratado com capecitabina. Foi notificado hipertiroidismo em 4 (1,7%) doentes tratados com sunitinib e em nenhum doente tratado com capecitabina. Foi notificada uma diminuição da TSH no sangue em 3 (1,3%) doentes tratados com sunitinib e em nenhum doente tratado com capecitabina.



Foi notificado um aumento da T4 em 2 (0,8%) doentes tratados com sunitinib e em 1 (0,4%) doente tratado com capecitabina. Foi notificado um aumento da T3 em 1 (0,8%) doente tratado com sunitinib e em nenhum doente tratado com capecitabina. Todos os acontecimentos notificados relacionados com a tiroide foram de Grau 1-2 (ver secção 4.4).

#### Doenças do metabolismo e da nutrição

Foi notificada uma maior taxa de incidência de acontecimentos hipoglicémicos em doentes com pNET comparativamente a MRCC e GIST. Não obstante, não se considerou que a maioria destes acontecimentos adversos observados em estudos clínicos estivesse relacionada com o tratamento do estudo (ver secção 4.4).

#### Doenças do sistema nervoso

Em estudos clínicos de sunitinib e na vigilância pós-comercialização, foram notificados alguns casos (< 1%), por vezes fatais, de indivíduos com convulsões e evidência radiológica de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível. Foram observadas convulsões em indivíduos com ou sem evidência radiológica de metástases cerebrais (ver secção 4.4).

#### Cardiopatias

Em ensaios clínicos, ocorreu diminuição na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) de  $\geq$  20% e abaixo do limite inferior do valor normal, em aproximadamente 2% dos doentes com GIST tratados com sunitinib, em 4% dos doentes com MRCC refratário às citocinas e em 2% dos doentes com GIST tratados com placebo. Estas diminuições da FEVE não aparentam ter sido progressivas e melhoraram frequentemente com a continuação do tratamento. No estudo do tratamento em primeira linha do MRCC, 27% dos doentes tratados com sunitinib e 15% dos doentes que receberam IFN- $\alpha$  apresentaram um valor de FEVE abaixo do limite inferior do valor normal. Dois doentes (< 1%) tratados com sunitinib foram diagnosticados com ICC.

Foram notificadas “insuficiência cardíaca”, “insuficiência cardíaca congestiva” ou “insuficiência ventricular esquerda” em 1,2% dos doentes com GIST tratados com sunitinib e em 1% dos doentes tratados com placebo. No estudo de referência de GIST de Fase 3 (N = 312) as reações cardíacas fatais relacionadas com o tratamento, foram notificadas em 1% dos doentes, em cada braço do estudo (isto é, braço sunitinib e braço placebo). Num estudo de Fase 2 em doentes com MRCC refratários às citocinas, 0,9% dos doentes tiveram enfarte do miocárdio fatal relacionado com o tratamento e num estudo de Fase 3 com doentes em tratamento de primeira linha do MRCC, 0,6% dos doentes no braço IFN- $\alpha$  e 0% de doentes no braço sunitinib, tiveram acontecimentos cardíacos fatais. No estudo de Fase 3 de pNET, um doente (1%) tratado com sunitinib teve insuficiência cardíaca fatal relacionada com o tratamento.

#### Vasculopatias

##### Hipertensão

A hipertensão foi uma reação adversa muito frequentemente notificada nos ensaios clínicos. A dose de sunitinib foi reduzida ou a sua administração temporariamente suspensa em aproximadamente 2,7% dos doentes que sofreram de hipertensão. Em nenhum destes doentes o sunitinib foi permanentemente descontinuado. Foi notificada hipertensão grave (sistólica > 200 mmHg ou diastólica de 110 mmHg) em 4,7% dos doentes com tumores sólidos. Foi notificada hipertensão em, aproximadamente, 33,9% dos doentes tratados com sunitinib para o tratamento de primeira linha do MRCC, comparativamente a 3,6% de doentes a tomar IFN- $\alpha$ . Foi notificada hipertensão grave em 12% dos doentes com tratamento de primeira linha com sunitinib e em < 1% dos doentes a receber IFN- $\alpha$ . Foi notificada hipertensão em 26,5% dos doentes tratados com sunitinib num estudo de Fase 3 de pNET, comparativamente a 4,9% dos doentes a receber placebo. Nos doentes com pNET foi notificada hipertensão grave em 10% dos doentes tratados com sunitinib e em 3% dos doentes com placebo.

##### Acontecimentos tromboembólicos venosos

Os acontecimentos tromboembólicos venosos relacionados com o tratamento foram notificados em aproximadamente 1,0% dos doentes com tumores sólidos, tratados com sunitinib nos ensaios clínicos, incluindo GIST e RCC.

Sete doentes (3%) tratados com sunitinib e nenhum doente a receber placebo num estudo de Fase 3 de GIST apresentaram acontecimentos tromboembólicos venosos; 5 dos 7 foram tromboembolismos venosos profundos (TVP) de Grau 3 e 2 foram de Grau 1 ou 2. Quatro destes 7 doentes com GIST suspenderam o tratamento após a primeira observação de TVP.

Foram notificados acontecimentos tromboembólicos venosos em treze doentes (3%) tratados com sunitinib no estudo de Fase 3 para o tratamento em primeira linha do MRCC e em 4 doentes (2%) dos 2 estudos em MRCC refratário às citocinas. Nove destes doentes apresentaram embolias pulmonares; 1 de Grau 2 e 8 de Grau 4. Oito destes doentes apresentaram TVP; 1 de Grau 1, 2 de Grau 2, 4 de Grau 3 e 1 de Grau 4. Houve interrupção da dose num doente com embolia pulmonar no estudo em MRCC refratário à citocina.

Em doentes tratados com IFN- $\alpha$  para o tratamento em primeira linha do MRCC, foram notificados 6 (2%) acontecimentos tromboembólicos venosos; 1 doente (< 1%) apresentou TVP de Grau 3 e 5 doentes (1%) apresentaram embolias pulmonares, todas de Grau 4.

Foram notificados acontecimentos tromboembólicos venosos para um (1,2%) doente no braço do sunitinib e 5 (6,1%) doentes no braço do placebo no estudo de Fase 3 de pNET. Dois destes doentes a receber placebo tinham TVP, 1 de Grau 2 e 1 de Grau 3.

Não foram notificados casos fatais nos estudos de registo de GIST, MRCC e pNET. Têm sido observados casos fatais na vigilância pós-comercialização.

Foram observados casos de embolia pulmonar em, aproximadamente, 3,1% de doentes com GIST e em aproximadamente 1,2% de doentes com MRCC, que receberam sunitinib em estudos de Fase 3. Não foi notificada embolia pulmonar nos doentes com pNET que receberam sunitinib no estudo de Fase 3. Têm sido observados casos raros fatais, na vigilância pós comercialização.

Os doentes que apresentaram embolia pulmonar nos 12 meses anteriores foram excluídos dos estudos clínicos com sunitinib.

Foram notificados acontecimentos pulmonares (por ex.: dispneia, derrame pleural, embolia pulmonar, ou edema pulmonar) nos doentes tratados com sunitinib nos estudos de registo de Fase 3, em aproximadamente, 17,8% de doentes com GIST, 26,7% dos doentes com MRCC e em 12% dos doentes com pNET.

Aproximadamente 22,2% dos doentes com tumores sólidos, incluindo GIST e MRCC, tratados com sunitinib em ensaios clínicos, apresentaram acontecimentos pulmonares.

#### Doenças gastrointestinais

Foi pouco frequentemente observada pancreatite (< 1%) nos doentes tratados com sunitinib para GIST ou MRCC. Não foi notificada pancreatite relacionada com o tratamento no estudo de Fase 3 de pNET (ver secção 4.4). Ocorreram hemorragias gastrointestinais fatais em 0,98% dos doentes a receber placebo no estudo de GIST de Fase 3.

#### Afeções hepatobiliares

Foram notificados casos de disfunção hepática e que podem incluir análises da função hepática anómalas, hepatite, ou insuficiência hepática (ver secção 4.4).

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Foram notificados casos de piodermite gangrenosa, geralmente reversível, após descontinuação de sunitinib (ver também secção 4.4).

#### Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Foram notificados casos de miopatia e/ou rabdomiólise, alguns dos quais com insuficiência renal aguda. Os doentes com sinais ou sintomas de toxicidade muscular devem ser tratados de acordo com a prática médica corrente (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de formação de fístula, por vezes associada a necrose e regressão tumoral, em que alguns casos foram fatais (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de osteonecrose da mandíbula em doentes tratados com sunitinib, a maioria dos quais ocorreu em doentes que tinham fatores de risco para a osteonecrose da mandíbula identificados, particularmente, exposição a bifosfonatos por via intravenosa e/ou antecedentes de doenças odontológicas que tenham necessitado de procedimentos invasivos (ver também secção 4.4).

#### Exames complementares de diagnóstico

Dados de estudos não-clínicos (in vitro e in vivo) com doses superiores à dose humana recomendada, indicam que o sunitinib tem o potencial para inibir o processo da ação de repolarização cardíaca (por ex. prolongamento do intervalo QT).

Foram notificados aumentos no intervalo QTc até 500 mseg em 0,5% e alterações desde a condição basal acima de 60 mseg em 1,1% dos 450 doentes com tumores sólidos; ambos os parâmetros são reconhecidos como alterações potencialmente significativas. Em concentrações de aproximadamente o dobro das concentrações terapêuticas, sunitinib demonstrou prolongar o intervalo QTcF (correção de Fridericia).

O prolongamento do intervalo QTc foi investigado num ensaio com 24 doentes, com idades entre os 20 - 87 anos, com doença maligna avançada. Os resultados deste estudo demonstraram que sunitinib teve um efeito no intervalo QTc (definido como uma alteração média ajustada pelo placebo > 10 mseg com o limite superior do IC 90% > 15 mseg) em concentrações terapêuticas (Dia 3) utilizando o método de correção diário da condição basal, e em concentrações superiores às terapêuticas (Dia 9) utilizando ambos os métodos de correção da condição basal. Nenhum doente apresentou um intervalo de QTc > 500 mseg. Embora se observasse um efeito no intervalo QTcF no Dia 3, 24 h após a toma (isto é, na concentração plasmática terapêutica esperada após a dose inicial recomendada de 50 mg) com o método de correção diário da condição basal, o significado clínico deste achado não é claro.

Utilizando avaliações abrangentes de séries de ECG em tempos que correspondem ou à exposição terapêutica ou a exposições superiores à terapêutica, em nenhum dos doentes, nas populações avaliáveis ou de intenção de tratar (ITT), se observou um desenvolvimento do prolongamento do intervalo QTc considerado “grave” (isto é, igual ou superior ao Grau 3 dos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos [CTCAE] versão 3.0).

Nas concentrações plasmáticas terapêuticas, a alteração média máxima do intervalo QTcF (correção de Fridericia) a partir da condição basal foi de 9 mseg (IC 90%: 15,1 mseg). Em concentrações de aproximadamente o dobro das concentrações terapêuticas, a alteração máxima do intervalo QTcF a partir da condição basal foi de 15,4 mseg (IC 90%: 22,4 mseg). A moxifloxacina (400 mg), utilizada como controlo positivo, demonstrou uma alteração média máxima do intervalo QTcF a partir da condição basal de 5,6 mseg. Nenhum indivíduo teve um efeito no intervalo QTc superior ao Grau 2 (CTCAE versão 3.0) (ver secção 4.4).

#### Segurança a longo prazo no MRCC

A segurança a longo prazo de sunitinib em doentes com MRCC foi analisada em 9 estudos clínicos concluídos, realizados no contexto de tratamento de primeira linha de MRCC refratário às citocinas e refratário ao bevacizumab em 5739 doentes, dos quais 807 (14%) foram tratados durante  $\geq$  2 anos até 6 anos. Nos 807 doentes que foram tratados com sunitinib a longo prazo, a maioria dos acontecimentos adversos relacionados com o tratamento (AART) ocorreram inicialmente durante os primeiros 6 meses

– 1 ano e, posteriormente, a sua frequência permaneceu estável ou diminuiu ao longo do tempo, com exceção do hipotireoidismo, que aumentou gradualmente ao longo do tempo, com novos casos a ocorrerem ao longo do período de 6 anos. O tratamento prolongado com sunitinib não pareceu estar associado a novos tipos de AART.

### População pediátrica

O perfil de segurança de sunitinib foi derivado de um estudo de Fase 1 de escalonamento de dose, de um estudo de Fase 2 de desenho aberto, de um estudo de Fase 1/2 de braço único e de publicações, conforme descrito abaixo.

Foi realizado um estudo de Fase 1 de escalonamento de dose de sunitinib por via oral em 35 doentes dos quais 30 eram doentes pediátricos (com idades compreendidas entre os 3 e os 17 anos) e 5 eram doentes jovens adultos (com idades compreendidas entre os 18 e os 21 anos), com tumores sólidos refratários e cuja maioria tinha um diagnóstico primário de tumor cerebral. Todos os participantes no estudo manifestaram reações adversas medicamentosas; a maioria destas reações foi grave (grau de toxicidade  $\geq 3$ ) e incluía toxicidade cardíaca. As reações adversas medicamentosas mais frequentes foram toxicidade gastrointestinal (GI), neutropenia, fadiga e aumento dos níveis de ALT. O risco de reações adversas cardíacas ao medicamento aparentava ser maior nos doentes pediátricos com irradiação cardíaca prévia ou terapêutica com antraciclina, comparativamente aos doentes pediátricos sem exposição anterior. Nestes doentes pediátricos sem exposição prévia a antraciclina ou irradiação cardíaca, foi identificada a dose máxima tolerada (DMT) (ver secção 5.1).

Foi realizado um estudo de Fase 2 de desenho aberto em 29 doentes dos quais 27 eram doentes pediátricos (com idades compreendidas entre os 3 e os 16 anos) e 2 eram doentes jovens adultos (com idades compreendidas entre os 18 e os 19 anos) com glioma de alto grau (GAG) recorrente/progressivo/refratário ou ependimoma. Não se observaram reações adversas de Grau 5 em nenhum dos grupos. Os acontecimentos adversos relacionados com o tratamento mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram diminuição da contagem de neutrófilos (6 [20,7%] doentes) e hemorragia intracraniana (3 [10,3%] doentes).

Foi realizado um estudo de Fase 1/2 de braço único em 6 doentes pediátricos (com idades compreendidas entre os 13 e os 16 anos) com GIST avançado irresssecável. As reações adversas medicamentosas mais frequentes foram diarreia, náuseas, diminuição da contagem de linfócitos, neutropenia e cefaleia em 3 (50,0%) doentes cada, principalmente com Grau 1 ou 2 de gravidade. Quatro dos 6 doentes (66,7%) tiveram acontecimentos adversos relacionados com o tratamento de Grau 3-4 (Grau 3: hipofosfatemia, neutropenia e trombocitopenia em 1 doente cada e Grau 4: neutropenia em 1 doente). Neste estudo não foram notificados acontecimentos adversos graves (AAG) nem reações adversas medicamentosas de Grau 5. Tanto no estudo clínico como nas publicações, o perfil de segurança foi consistente com o perfil de segurança conhecido nos adultos.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

### 4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto específico para a sobredosagem com sunitinib, devendo o tratamento destes casos consistir em medidas gerais de suporte. Se estiver indicado, a eliminação da substância ativa não absorvida poderá ser conseguida por indução do vômito ou lavagem gástrica. Foram notificados casos de sobredosagem; alguns casos foram associados a reações adversas consistentes

com o perfil de segurança conhecido do sunitinib.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.8 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores, inibidores das tirosinacinasas; Código ATC: L01XE04.

#### Mecanismo de ação

O sunitinib inibe múltiplos recetores da tirosina-cinase que estão implicados no crescimento tumoral, na neoangiogénese e na progressão metastática do cancro. O sunitinib foi identificado como inibidor dos recetores do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR $\alpha$  e PDGFR $\beta$ ), recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2, e VEGFR3), recetor do fator das células estaminais (KIT), recetor Fms-like da tirosina-cinase3 (FLT3), recetor do fator estimulador de colónias (CSF-1R) e o recetor do fator neutrotrófico derivado de células gliais (RET). O metabolito principal apresenta potência similar ao sunitinib em ensaios bioquímicos e celulares.

#### Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia clínicas do sunitinib foram estudadas no tratamento de doentes com GIST resistentes ao imatinib (isto é, doentes em que a doença evoluiu durante ou após o tratamento com imatinib) ou intolerantes ao imatinib (isto é, doentes que sofreram toxicidade significativa durante o tratamento com imatinib, que impediu a continuação do tratamento), no tratamento de doentes com MRCC e no tratamento de doentes com pNET irressecável.

A eficácia é baseada no Tempo até Progressão Tumoral (Time to Tumour Progression, TTP) e no aumento da sobrevivência no GIST, na sobrevivência livre de progressão (PFS) e nas taxas de resposta objectiva (ORR) no tratamento em primeira linha do MRCC e refratário às citocinas, respetivamente, e na (PFS) no pNET.

#### Tumores do estroma gastrointestinal

Foi realizado um estudo inicial de desenho aberto para determinação de dose em doentes com GIST após insucesso da terapêutica com imatinib devida a resistência ou intolerância (dose máxima diária mediana de 800 mg). Foram incluídos noventa e sete doentes em várias doses e ciclos; 55 doentes receberam 50 mg na posologia recomendada de tratamento, em ciclos de 4 semanas de tratamento/2 semanas de repouso ("Esquema 4/2").

Neste estudo, o TTP mediano foi de 34,0 semanas (IC 95%: 22,0, 46,0).

Foi realizado um estudo de Fase 3 de sunitinib, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo, em doentes com GIST que apresentaram intolerância ou progressão da doença durante ou após o tratamento com imatinib (dose diária máxima mediana de 800 mg). Neste estudo, foram aleatorizados 312 doentes (2:1) para receber 50 mg de sunitinib ou placebo, por via oral, uma vez por dia, com o Esquema de tratamento 4/2, até progressão da doença ou saída do estudo por outra razão (207 doentes receberam sunitinib e 105 doentes receberam placebo). O objetivo primário de avaliação da eficácia foi o TTP, definido como o período de tempo entre a aleatorização e a primeira documentação objetiva de progressão do tumor. No momento da análise intercalar previamente especificada, o TTP mediano com sunitinib foi de 28,9 semanas (IC 95%: 21,3, 34,1) na avaliação do investigador e 27,3 semanas (IC 95%: 16,0, 32,1) na avaliação da revisão independente e com diferença estatisticamente significativa, mais longo que o TTP no placebo de 5,1 semanas (IC 95%: 4,4, 10,1) na avaliação do investigador e 6,4 semanas (IC 95%: 4,4, 10,0) na avaliação da revisão independente. A diferença na sobrevivência global (overall survival, OS) foi estatisticamente favorável a sunitinib [hazard ratio(HR): 0,491; (IC 95%: 0,290, 0,0831)]; o risco de morte foi duas vezes superior para os doentes no braço de placebo comparativamente ao braço de sunitinib.

Após análise intercalar de eficácia e segurança, por recomendação do Comité Independente de Monitorização de Dados e Segurança, foi retirada a ocultação do estudo e aos doentes do braço do placebo foi oferecido tratamento com sunitinib em desenho aberto.

Um total de 225 doentes recebeu sunitinib na fase aberta do estudo, incluindo 99 doentes inicialmente tratados com placebo.

A análise do objetivo primário e secundário na fase aberta do estudo reafirmou os resultados obtidos na análise intercalar, como demonstrado na Tabela 2:

**Tabela 2 - Resumo dos objetivos de avaliação de eficácia de GIST (população ITT)**

	Tratamento em dupla ocultação <sup>a</sup>				Grupo placebo cross-over para tratamento <sup>b</sup>
	Mediana (IC 95%)		Hazard ratio		
Objetivo	Sunitinib	Placebo	(IC 95%)	valor p	
<b>Primário:</b>					
<b>TTP (semanas)</b>					
Intermédio	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	<0,001	-
Final	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)
<b>Secundário</b>					
<b>PFS (semanas)<sup>c</sup></b>					
Intermédio	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	<0,001	-
Final	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	<0,001	-
<b>ORR (%)<sup>d</sup></b>					
Intermédio	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Final	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
<b>OS (semanas)<sup>e</sup></b>					
Intermédio	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Final	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; ITT=intenção de tratar; NA=não aplicável; ORR=taxa de resposta objetiva; OS=sobrevivência global; PFS=sobrevivência livre de progressão; TTP=tempo até progressão tumoral.

- <sup>a</sup> Os resultados do tratamento em dupla ocultação são da população ITT utilizando as principais medições radiológicas, conforme apropriado.
- <sup>b</sup> Os resultados de eficácia para os 99 indivíduos que fizeram o cross-over do placebo para sunitinib depois da desocultação. A linha de base foi restabelecida no cross-over e a análise de eficácia foi baseada na avaliação dos investigadores.
- <sup>c</sup> Os números de PFS intermédios foram atualizados com base na recalculação dos dados iniciais.
- <sup>d</sup> Os resultados da ORR são dados em percentagem de indivíduos com resposta confirmada, com um IC de 95%.
- <sup>e</sup> A mediana não foi determinada porque os dados ainda não estavam maduros.

A OS mediana na população ITT foi de 72,7 semanas e 64,9 semanas (HR: 0,876; IC 95%: 0,679, 1,129, p=0,306) no braço de sunitinib e placebo respetivamente. Nesta análise, o braço de placebo incluiu os doentes aleatorizados para placebo e que posteriormente receberam tratamento com sunitinib, em desenho aberto.

**Tratamento em primeira linha do carcinoma das células renais metastático**

Foi realizado um estudo de Fase 3 internacional, aleatorizado, multicêntrico, para avaliar a eficácia e segurança do sunitinib versus IFN- $\alpha$  em doentes em primeira linha para o MRCC. Foram aleatorizados setecentos e cinquenta doentes numa proporção de 1:1 para cada braço de tratamento; receberam tratamento com sunitinib em ciclos repetidos de 6 semanas, consistindo na administração oral diária de 50 mg durante 4 semanas consecutivas, a que se seguiu um período de repouso de 2 semanas (Esquema de tratamento 4/2), ou IFN- $\alpha$ , administrado sob forma de injeção subcutânea de 3 milhões de unidades (MU) na primeira semana, 6 MU na segunda semana, e 9 MU na terceira semana e, posteriormente, em três dias não consecutivos em cada semana.

A duração mediana do tratamento foi de 11,1 meses (intervalo: 0,4-46,1) para o tratamento com sunitinib e 4,1 meses (intervalo 0,1-45,6) para o tratamento com IFN- $\alpha$ . Reações adversas graves relacionadas com o tratamento foram notificadas em 23,7% dos doentes em tratamento com sunitinib e em 6,9% dos doentes em tratamento com IFN- $\alpha$ . No entanto, as taxas de descontinuação devido a reações adversas foram de 20% para o sunitinib e 23% para IFN- $\alpha$ . Houve interrupção das doses em 202 doentes (54%) com sunitinib e em 141 doentes (39%) com IFN- $\alpha$ . Em 194 doentes (52%) com sunitinib e em 98 doentes (27%) houve diminuição da dose. Os doentes foram tratados até à progressão da doença ou retirada do estudo. O objetivo primário de avaliação da eficácia foi a PSF. Uma análise intercalar planeada demonstrou uma vantagem estatisticamente significativa do sunitinib em relação ao IFN- $\alpha$ , neste estudo, a mediana da PFS para o grupo de tratamento com sunitinib foi de 47,3 semanas comparativamente a 22,0 semanas para o grupo de tratamento com IFN- $\alpha$ ; o HR foi de 0,415 (IC 95 %: 0,320, 0,539, p<0,001). Outros objetivos incluíram a ORR, a OS e a segurança. A avaliação radiológica principal foi descontinuada depois de alcançado o objetivo primário. Na análise final a ORR, como determinado na avaliação dos investigadores, foi 46% (IC 95%: 41%, 51%) para o braço do sunitinib e 12,0% (IC 95%: 9%, 16%) para o braço do IFN- $\alpha$  (p<0,001).

O tratamento com sunitinib foi associado com uma sobrevivência mais longa comparativamente ao IFN- $\alpha$ . A OS mediana foi 114,6 semanas para o braço de sunitinib (IC 95%: 100,1; 142,9) e 94,9 semanas para o braço de IFN- $\alpha$  (IC 95%: 77,7; 117,0) com hazard ratio de 0,821 (IC 95%: 0,673; 1,001; p=0,0510 pelo log-rank não estratificado).

A PFS e a OS global na população ITT, determinadas pela avaliação radiológica laboratorial, estão resumidas na Tabela 3:

**Tabela 3 - Resumo dos objetivos de avaliação de eficácia do tratamento em primeira linha do mRCC (população ITT)**

Resumo da sobrevivência livre de progressão	Sunitinib (N = 375)	IFN- $\alpha$ (N = 375)
Indivíduos sem progressão de doença nem morte [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Indivíduos com progressão de doença ou morte [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (Semanas)		
Quartis (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)
Análise não estratificada		
Hazard ratio (sunitinib versus IFN- $\alpha$ )	0,5268	
IC 95% para o Hazard ratio	(0,4316; 0,6430)	

Valor p <sup>a</sup>	<0,0001
----------------------	---------



Resumo da sobrevivência global	Sunitinib (N = 375)	IFN- $\alpha$ (N = 375)
Indivíduos que não se sabe se morreram [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Indivíduos que morreram [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (semanas)		
Quartis (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%	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Análise não estratificada		
Hazard ratio (sunitinib versus IFN- $\alpha$ )		0,8209
IC 95% para o Hazard ratio		(0,6730; 1,0013)
Valor de p <sup>a</sup>		0,0510

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; INF- $\alpha$ =interferão alfa; ITT=intenção de tratar; N=número de doentes; NA=não aplicável; OS=sobrevivência global; PFS=sobrevivência livre de progressão.

<sup>a</sup> Segundo o Teste log-rank bilateral

#### Carcinoma das células renais metastático refratário às citocinas

Foi realizado um estudo de Fase 2 com o sunitinib em doentes refratários a um tratamento anterior com citocinas, com interleucina-2 ou IFN-  $\alpha$ . Sessenta e três doentes receberam uma dose inicial diária de 50 mg de sunitinib, por via oral, durante 4 semanas consecutivas, seguida de um período de repouso de 2 semanas, de forma a cumprir um ciclo completo de 6 semanas (Esquema de tratamento 4/2). O objetivo primário de avaliação da eficácia foi a taxa de ORR, baseada nos critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST).

Neste estudo, a taxa de resposta objetiva foi de 36,5% (IC 95%: 24,7%, 49,6%) e o TTP mediano foi de 37,7 semanas (IC 95%: 24,0; 46,4).

Foi realizado um estudo confirmatório de desenho aberto, de braço único e multicêntrico para avaliação da eficácia e segurança do sunitinib em doentes com MRCC refratário a um tratamento prévio com citocinas. Cento e 6 doentes receberam pelo menos uma dose de 50 mg de sunitinib com o Esquema de tratamento 4/2.

O objetivo primário de avaliação da eficácia deste estudo foi a ORR. Os objetivos de avaliação secundários incluíram o TTP, a duração da resposta e a OS.

Neste estudo, a taxa de resposta objetiva foi de 35,8% (IC 95%: 26,8%, 47,5%). A duração da resposta e sobrevivência global medianas ainda não tinham sido alcançadas.

#### Tumores neuroendócrinos pancreáticos

Um estudo complementar de Fase 2, multicêntrico, aberto, avaliou a eficácia e segurança de uma dose diária de 50 mg de sunitinib num Esquema de tratamento 4/2 em doentes com pNET irrissecável.

Num estudo cohort, de 66 doentes com tumores das células dos ilhéus pancreáticos, o objetivo primário da taxa de resposta foi 17%.

Um estudo de referência de Fase 3, multicêntrico, internacional, aleatorizado, de dupla ocultação unicamente com sunitinib, controlado por placebo foi realizado em doentes com pNET irrissecável.

Os doentes tinham de ter a progressão documentada, com base no RECIST, nos 12 meses anteriores e foram aleatorizados (1:1) para receberem 37,5 mg de sunitinib, uma vez por dia, sem um período de repouso agendado (N = 86), ou placebo (N = 85).

O objetivo primário foi comparar a PFS em doentes a receber sunitinib versus doentes a receber

placebo. Outros objetivos incluíam a OS, a ORR, resultados relatados pelo doente (PRO) e a segurança.

Os dados demográficos entre os grupos de sunitinib e placebo eram comparáveis. Adicionalmente, 49% dos doentes com sunitinib tiveram tumores não funcionais versus 52% dos doentes com placebo e 92% dos doentes em ambos os braços tiveram metástases no fígado.

Foi permitida a utilização de análogos da somatostatina no estudo.

Um total de 66% dos doentes com sunitinib recebeu previamente tratamento sistémico comparado com 72% dos doentes com placebo. Adicionalmente, 24% dos doentes com sunitinib receberam análogos da somatostatina comparativamente com 22% dos doentes com placebo.

Na avaliação da PFS pelo investigador, foi observada uma vantagem clinicamente significativa do sunitinib sobre o placebo. A PFS mediana foi 11,4 meses para o braço do sunitinib comparada com os 5,5 meses para o braço do placebo [hazard ratio: 0,418 (IC 95%: 0,263 – 0,662), valor de  $p = 0,0001$ ]; os resultados observados foram semelhantes quando foi utilizada a avaliação da resposta derivada do tumor com base na aplicação do RECIST nas medições do tumor pelo investigador, para determinar a progressão da doença, como mostra a Tabela 5. Foi observado um hazard ratio a favorecer o sunitinib em todos os subgrupos onde foram avaliadas as características da linha de base, incluindo a análise por número de tratamentos sistémicos anteriores. Um total de 29 doentes no braço do sunitinib e 24 no braço do placebo não receberam tratamento sistémico prévio; entre estes doentes, o hazard ratio para a PFS foi 0,365 (IC 95%: 0,156-0,857),  $p = 0,0156$ . Similarmente, entre 57 doentes no braço do sunitinib (incluindo 28 com um tratamento sistémico prévio e 29 com 2 ou mais tratamentos sistémicos prévios) e 61 doentes no braço do placebo (incluindo 25 com um tratamento sistémico prévio e 36 com 2 ou mais tratamentos sistémicos prévios), o hazard ratio para a PFS foi 0,456 (IC 95%: 0,264 - 0,787),  $p=0,0036$ .

A análise de sensibilidade da PFS foi conduzida onde a progressão era baseada nas medições do tumor notificadas pelo investigador e onde todos os indivíduos censurados, por outras razões que não o fim do estudo, foram tratados como acontecimentos PFS. Esta análise forneceu uma estimativa conservadora do efeito do tratamento de sunitinib e suportou uma análise primária, demonstrando um hazard ratio de 0,507 (IC 95%: 0,350 - 0,733),  $p = 0,000193$ . O estudo de referência de pNET terminou prematuramente por recomendação de um comité independente de monitorização de fármacos e o objetivo primário foi baseado na avaliação do investigador, os quais podem ter afetado a estimativa do efeito do tratamento.

De modo a eliminar o viés na avaliação do PFS pelo investigador, foi realizada uma revisão central, oculta e independente de exames. Esta revisão apoiou a avaliação do investigador, como mostra a Tabela 4.

**Tabela 4 – Resultados de eficácia do estudo de fase 3 de pNET**

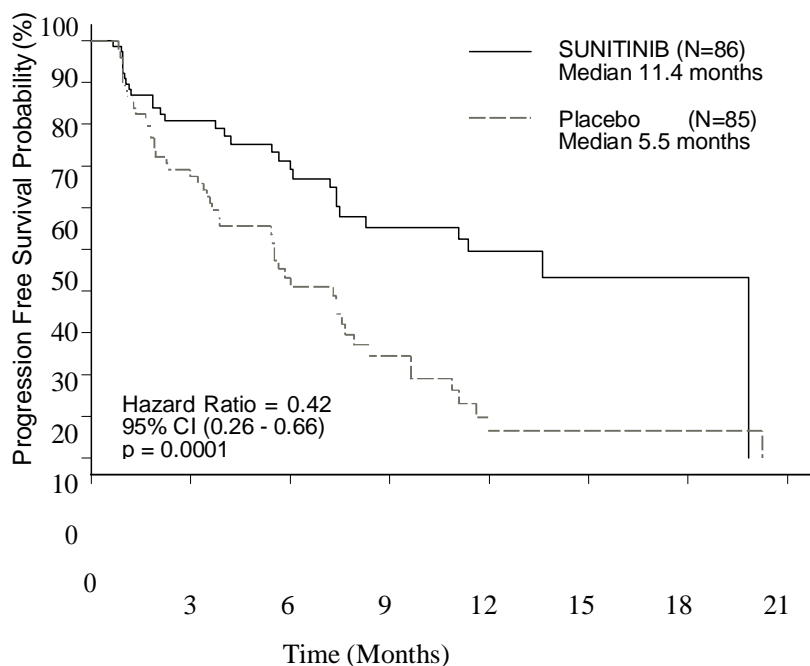
Parâmetro de eficácia	Sunitinib (N = 86)	Placebo (N = 85)	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor de p
Sobrevivência livre de progressão [mediana, meses (IC 95%)] por avaliação do investigador	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
Sobrevivência livre de progressão [mediana, meses (IC 95%)] por avaliação da resposta derivada do tumor com base na aplicação do RECIST para avaliações do tumor pelo investigador	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 <sup>a</sup>
Sobrevivência livre de progressão [mediana, meses (IC 95%)] por revisão central, oculta e independente das avaliações de tumores	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 <sup>a</sup>
Sobrevivência global [seguimento de 5 anos] [mediana, meses (IC 95%)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 <sup>a</sup>
Taxa de resposta objetiva [% , (IC 95%)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

Abreviaturas: IC= intervalo de confiança; N=número de doentes; NA=não aplicável; pNET=tumores neuroendócrinos pancreáticos; RECIST=critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos.

<sup>a</sup> Teste de log-rank bilateral não estratificado

<sup>b</sup> Teste exato de Fisher

**Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier da PFS no estudo de fase 3 de pNET**



Number of subjects at risk

SUNITINIB	86	52	34	20	15	4	2
Placebo	85	42	20	9	2	2	2

APROVADO EM  
14-11-2020  
INFARMED

Eixo x = Tempo (meses); eixo y = Probabilidade de progressão de doença (%); — SUNITINIB (N=86) Mediana 11,4 meses  
----- Placebo (N=85) Mediana 5,5 meses; Hazard Ratio = 0,42; IC 95% (0,26 – 0,66) p = 0,0001 Number of subjects at risk: Número de indivíduos em risco

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; N=número de doentes;  
PFS=sobrevivência livre de progressão; pNET=tumores neuroendócrinos pancreáticos.

Os dados de OS não estavam maduros à data de encerramento do estudo [20,6 meses (IC 95%: 20,6; Não determinado (ND)) para o braço com sunitinib comparativamente a ND (IC 95%: 15,5; ND) para o braço com placebo, hazard ratio: 0,409 (IC 95%: 0,187; 0,894), p=0,0204]. Houve 9 mortes no braço com sunitinib e 21 mortes no braço com placebo.

Após progressão da doença, a ocultação era quebrada e aos doentes com placebo foi oferecido acesso a uma extensão separada do estudo de sunitinib, sem ocultação. Como resultado do encerramento prematuro do estudo, aos restantes doentes a ocultação foi quebrada e oferecido acesso a uma extensão do estudo de sunitinib, sem ocultação. Um total de 59 em 85 doentes (69,4%) do braço do placebo, foram transferidos para sunitinib sem ocultação após progressão da doença ou quebra da ocultação no encerramento do estudo. A OS observada após 5 anos de seguimento no estudo de extensão demonstrou um hazard ratio de 0,730 (IC 95%: 0,504; 1,057).

Os resultados do questionário da European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QLQ-C 30) mostraram que a qualidade de vida global relacionada com a saúde e os 5 domínios funcionais (físico, funcional, cognitivo, emocional e social) foram mantidos nos doentes em tratamento com sunitinib quando comparado com placebo, com efeitos adversos sintomáticos limitados.

Foi realizado um estudo de Fase 4, aberto, de braço único, multinacional e multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança de sunitinib em doentes com tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) bem diferenciados, irresssecáveis, avançados/metastáticos e progressivos.

Cento e seis doentes (61 doentes na coorte de tratamento em primeira linha e 45 doentes na coorte de tratamento de última linha) receberam tratamento com sunitinib, por via oral, na dose de 37,5 mg uma vez por dia num esquema de dose diária contínua (CDD).

A PFS mediana avaliada pelo investigador foi de 13,2 meses, quer na população total (IC 95%: 10,9; 16,7) como na coorte de tratamento em primeira linha (IC 95%: 7,4; 16,8).

#### População pediátrica

A experiência relativa à utilização de sunitinib em doentes pediátricos é limitada

(ver secção 4.2).

Foi realizado um estudo de Fase 1 de escalonamento de dose de sunitinib por via oral em 35 doentes dos quais 30 eram doentes pediátricos (com idades compreendidas entre os 3 e os 17 anos) e 5 eram doentes jovens adultos (com idades compreendidas entre os 18 e os 21 anos) com tumores sólidos refratários e cuja maioria foi incluída com um diagnóstico primário de tumor cerebral. Foi observada cardiotoxicidade limitante da dose na primeira parte do estudo que, por sua vez, foi alterada para excluir os doentes com exposição anterior a terapêuticas potencialmente cardiotóxicas (incluindo antraciclinas) ou radiação cardíaca. Na segunda parte do estudo que incluiu doentes que receberam uma terapêutica anticancerígena anterior mas sem os fatores de risco de toxicidade cardíaca, o sunitinib foi geralmente tolerável e clinicamente controlável na dose de 15 mg/m<sup>2</sup> por dia (DMT) no Esquema de tratamento 4/2. Nenhum dos indivíduos obteve uma resposta completa ou parcial. O estado estacionário da doença foi observado em 6 doentes (17%). Um doente com GIST foi incluído no nível da dose de 15 mg/m<sup>2</sup> sem evidência de benefício. De um modo geral, as reações adversas medicamentosas observadas foram semelhantes às observadas em adultos (ver secção 4.8).

Foi realizado um estudo de Fase 2 de desenho aberto em 29 doentes dos quais 27 eram doentes pediátricos (com idades compreendidas entre os 3 e os 16 anos) e 2 eram doentes jovens adultos (com idades compreendidas entre os 18 e os 19 anos) com GAG ou ependimoma. O estudo foi encerrado no momento da análise intercalar planeada devido à falta de controlo da doença. A mediana da PFS foi de 2,3 meses no grupo do GAG e de 2,7 meses no grupo do ependimoma. A mediana da OS global foi de 5,1 meses no grupo do GAG e de 12,3 meses no grupo do ependimoma. Os acontecimentos adversos relacionados com o tratamento mais frequentemente notificados (≥ 10%) em doentes de ambos os grupos combinados foram diminuição da contagem de neutrófilos (6 doentes [20,7%]) e hemorragia intracraniana (3 doentes [10,3%]) (ver secção 4.8).

Evidências de um estudo de Fase 1/2 de sunitinib oral realizado em 6 doentes pediátricos com GIST com idades compreendidas entre os 13 e os 16 anos que receberam sunitinib no Esquema de tratamento 4/2, com doses que variavam entre 15 mg/m<sup>2</sup> por dia e 30 mg/m<sup>2</sup> por dia e de dados publicados disponíveis (20 doentes pediátricos ou jovens adultos com GIST) indicaram que o tratamento com sunitinib resultou em estabilização da doença em 18 dos 26 doentes (69,2%), quer após falência ou intolerância ao imatinib (16 doentes com doença estável de um total de 21) ou de novo/após cirurgia (2 doentes com doença estável de um total de 5). No estudo de Fase 1/2, foi observada doença estável em 3 dos 6 doentes e progressão da doença em 3 dos 6 doentes (1 doente recebeu imatinib neoadjuvante e 1 doente recebeu adjuvante, respetivamente). No mesmo estudo, 4 dos 6 doentes (66,7%) tiveram acontecimentos adversos relacionados com o tratamento de Grau 3-4 (Grau 3: hipofosfatemia, neutropenia e trombocitopenia num doente cada e Grau 4: neutropenia num doente). Além disso, estão descritas em publicações as seguintes reações adversas medicamentosas de Grau 3, sentidas por 5 doentes: fadiga (2), reações adversas medicamentosas gastrointestinais (incluindo diarreia) (2), reações adversas medicamentosas hematológicas (incluindo anemia) (2),

colecistite (1), hipertiroidismo (1) e mucosite (1).

Foi realizada uma análise farmacocinética (FC) e farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD) da população com o objetivo de extrapolar a farmacocinética e os principais objetivos de avaliação da segurança e eficácia de sunitinib em doentes pediátricos com GIST (idade: 6 anos a 17 anos). Esta análise baseou-se nos dados recolhidos de adultos com GIST ou tumores sólidos e de doentes pediátricos com tumores sólidos. Com base nas análises de modelação, a idade inferior e o tamanho corporal inferior não aparentaram afetar negativamente as respostas de segurança e eficácia à exposição plasmática do sunitinib. O risco/benefício do sunitinib não aparentou ser negativamente afetado pela idade ou tamanho corporal inferiores, devendo-se principalmente à sua exposição plasmática.

A EMA dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com medicamento de referência com sunitinib em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento do carcinoma renal ou da pélvis renal (excluindo nefroblastoma, nefroblastomatose, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma renal medular e tumor rabdoide do rim) (ver secção 4.2).

A EMA dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com medicamento de referência com sunitinib em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento dos tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (excluindo neuroblastoma, neuroganglioblastoma e feocromocitoma) (ver secção 4.2).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do sunitinib foi avaliada em 135 voluntários saudáveis e em 266 doentes com tumores sólidos. As farmacocinéticas foram semelhantes em todas as populações com tumores sólidos testadas e em voluntários saudáveis.

A área sob a curva (AUC) e a  $C_{máx}$  aumentaram proporcionalmente com a dose, no intervalo de dose de 25-100 mg. Com a administração diária reiterada, o sunitinib acumula-se 3 a 4 vezes e o seu principal metabolito ativo acumula-se 7 a 10 vezes. As concentrações de sunitinib e do seu principal metabolito ativo em estado estacionário foram atingidas em 10 a 14 dias. Por volta do Dia 14, as concentrações plasmáticas combinadas de sunitinib e do seu metabolito ativo são de 62,9-101 ng/ml, que correspondem às concentrações alvo que se prevê inibirem, através de dados pré-clínicos, a fosforilação in vitro do recetor e resultarem em estabilização/redução do crescimento tumoral in vivo. O principal metabolito ativo representa 23% a 37% da exposição total. Não foram observadas alterações significativas na farmacocinética do sunitinib ou do principal metabolito ativo após administração diária reiterada ou com repetição dos ciclos nos regimes de dose testados.

### Absorção

Após administração oral, as  $C_{máx}$  de sunitinib são geralmente observadas entre 6 a 12 horas até à concentração máxima ( $T_{máx}$ ), após administração.



Os alimentos não afetam a biodisponibilidade de sunitinib. Distribuição  
Em ensaios in vitro, a ligação de sunitinib e do seu principal metabolito ativo às proteínas plasmáticas humanas foi de, respetivamente, 95% e 90%, aparentemente não dependente da concentração. O volume de distribuição aparente de sunitinib ( $V_d$ ) foi elevado, 2230 l, indicando distribuição tecidual.

#### Interações metabólicas

Os valores  $K_i$  calculados in vitro para todas as isoformas de citocromo P450 (CYP) testadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, e CYP4A9/11) indicaram que é improvável que o sunitinib e o seu metabolito ativo principal induzam o metabolismo, em qualquer extensão clinicamente relevante, de outras substâncias ativas que possam ser metabolizados por estas enzimas.

#### Biotransformação

O sunitinib é metabolizado principalmente pelo CYP3A4, a isoforma do CYP que produz o seu principal metabolito ativo, desetil sunitinib, que por sua vez é ainda metabolizado pela mesma isoenzima.

A coadministração de sunitinib com indutores ou inibidores potentes do CYP3A4 deve ser evitada, pois os níveis plasmáticos do sunitinib podem ser alterados (ver secções 4.4 e 4.5).

#### Eliminação

A principal via de excreção é a fecal (61%) e a via renal é responsável pela eliminação de 16% da dose administrada da substância ativa inalterada e dos seus metabolitos. Os principais compostos identificados no plasma, urina, e fezes foram o sunitinib e o seu principal metabolito, representando 91,5%, 86,4%, e 73,8%, respetivamente, da radioatividade em amostras agregadas. Foram identificados metabolitos secundários na urina e fezes, mas não foram, geralmente, encontrados no plasma. A depuração oral total (CL/F) foi de 34 - 62 l/hora. Após a administração oral em voluntários saudáveis, os tempos de semivida de eliminação do sunitinib e do seu principal metabolito ativo desetil foram aproximadamente 40-60 h e 80-110 h, respetivamente.

#### Coadministração com medicamentos que são inibidores da BCRP

In vitro, o sunitinib é um substrato do transportador de efluxo da BCRP. No estudo A6181038, a coadministração de gefitinib, um inibidor da BCRP, não resultou num efeito clinicamente significativo na  $C_{max}$  e na AUC do sunitinib ou do medicamento total (sunitinib + metabolito) (ver secção 4.5). Este estudo foi um estudo multicêntrico, de desenho aberto de fase 1/2 para avaliação da segurança/tolerabilidade, da dose máxima tolerada e da atividade antitumoral do sunitinib em associação com o gefitinib em doentes com MRCC. A farmacocinética do gefitinib (250 mg diários) e sunitinib (37,5 mg [Coorte 1, n=4] ou 50 mg [Coorte 2, n=7] diários em ciclos de 4 semanas de tratamento seguidos de 2 semanas de repouso) quando coadministrados, foi avaliada como um objetivo secundário do estudo. As alterações dos parâmetros FC do sunitinib não foram clinicamente significativas e não indicaram quaisquer interações medicamentosas.

No entanto, considerando o número relativamente baixo de doentes (isto é, N=7+4) e a variabilidade moderada-grande entre doentes nos parâmetros farmacocinéticos, deverá ter-se cuidado durante a interpretação dos resultados FC da interação medicamentosa deste estudo.

### Populações especiais

#### Compromisso hepático

O sunitinib e o seu principal metabolito são maioritariamente metabolizados pelo fígado. As exposições sistémicas após uma dose única de sunitinib foram similares nos indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado (Classes A e B da classificação Child-Pugh), comparativamente a indivíduos com função hepática normal. O sunitinib não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (classe C da classificação Child-Pugh). Os estudos em doentes oncológicos excluíram os doentes com ALT ou AST >2,5 vezes o limite superior do normal ou >5,0 vezes o limite superior do normal, se devido a metástase hepática.

#### Compromisso renal

Análises populacionais FC indicam que a depuração aparente de sunitinib (CL/F) não foi afetada pela depuração da creatinina (CLcr) dentro da gama de valores avaliada (42-347 ml/min). Após uma dose única de sunitinib, a exposição sistémica em indivíduos com compromisso renal grave (CLcr <30ml/min) comparada com indivíduos com função renal normal (CLcr >80ml/min), era similar. Apesar de o sunitinib e os seus metabolitos primários não serem eliminados através da hemodiálise em doentes com ESRD, a exposição sistémica total foi 47% inferior para o sunitinib e 31% inferior para o seu metabolito primário quando comparada com indivíduos com função renal normal.

#### Peso, capacidade funcional

A análise farmacocinética de dados demográficos indica que não é necessário efetuar ajuste de dose inicial com base no peso ou score ECOG.

#### Género

Os dados disponíveis indicam que as mulheres podem apresentar uma depuração aparente (CL/F) de sunitinib cerca de 30% inferior à dos homens; contudo, esta diferença não requer ajustes da dose inicial.

#### População pediátrica

A experiência relativa à utilização de sunitinib em doentes pediátricos é limitada (ver secção 4.2). As análises farmacocinéticas populacionais de um conjunto de dados agregados de doentes adultos com GIST e tumores sólidos e doentes pediátricos com tumores sólidos foram concluídas. Foram realizadas análises de modelação gradual de covariáveis para avaliar o efeito da idade e tamanho corporal (peso total corporal ou área de superfície corporal), bem como outras covariáveis relativamente a parâmetros farmacocinéticos importantes para sunitinib e respetivo metabolito ativo. Entre as covariáveis testadas relacionadas com a idade e tamanho corporal, a idade foi uma covariável significativa na depuração aparente de sunitinib (quanto menor era a idade do doente pediátrico, menor era a depuração aparente). De modo semelhante, a área de superfície corporal foi uma covariável

significativa na depuração aparente do metabolito ativo (quanto menor era a área de superfície corporal, menor era a depuração aparente).

Além disso, com base numa análise populacional FC integrada de dados agrupados dos 3 estudos pediátricos (2 estudos pediátricos de tumores sólidos e um estudo pediátrico de GIST; idades compreendidas entre os 6 e os 11 anos e entre os 12 e os 17 anos), a área de superfície corporal (ASC) basal era uma covariável significativa na depuração aparente do sunitinib e do seu metabolito ativo.

Com base nesta análise, é de esperar que uma dose de aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup> por dia em doentes pediátricos com valores de ASC entre 1,10 m<sup>2</sup> e 1,87 m<sup>2</sup> proporcione exposições plasmáticas ao sunitinib e ao seu metabolito ativo comparáveis (entre 75% e 125% da AUC) às dos adultos com GIST aos quais foi administrado 50 mg de sunitinib por dia num Esquema 4/2 (AUC de 1233 ng.h/ml).

Em estudos pediátricos, a dose inicial de sunitinib foi de 15 mg/m<sup>2</sup> (baseada na DMT identificada nos estudo de Fase 1 de escalonamento de dose, ver secção 5.1), a qual nos doentes pediátricos com GIST foi aumentada para 22,5 mg/m<sup>2</sup> e subsequentemente para 30 mg/m<sup>2</sup> (sem exceder a dose total de 50 mg/dia) com base na segurança/tolerabilidade de cada doente. Além disso, de acordo com a literatura publicada sobre doentes pediátricos com GIST, a dose inicial calculada variou entre

16,6 mg/m<sup>2</sup> e 36 mg/m<sup>2</sup>, aumentada para doses máximas de 40,4 mg/m<sup>2</sup> (sem exceder a dose total de 50 mg/dia).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade reiterada realizados em ratos e macacos, com duração até 9 meses, os principais efeitos em órgãos alvo foram identificados no trato gastrointestinal (emese e diarreia nos macacos); glândulas suprarrenais (congestão cortical e/ou hemorragia em ratos e macacos, com necrose seguida de fibrose em ratos); sistema hematopoiético e linfático (hipocelularidade da medula óssea e depleção linfóide do timo, baço e gânglios linfáticos); pâncreas exócrino (desgranulação das células acinares com necrose celular); glândula salivar (hipertrofia acinar); articulações (espessamento da placa de crescimento); útero (atrofia); e ovários (diminuição do desenvolvimento folicular). Todos os achados ocorreram com níveis de exposição plasmática de sunitinib clinicamente relevantes. Foram observados efeitos adicionais noutros estudos, incluindo: prolongamento do intervalo QTc, redução do FEVE, atrofia tubular testicular, aumento das células mesangiais no rim, hemorragia do trato gastrointestinal e da mucosa oral e hipertrofia das células pituitárias anteriores. Pensa-se que as alterações no útero (atrofia do endométrio) e na placa óssea de crescimento (espessamento fisário ou displasia da cartilagem) estejam relacionadas com a ação farmacológica do sunitinib. A maioria destes efeitos foi reversível após 2 a 6 semanas sem tratamento.

#### Genotoxicidade

O potencial genotóxico do sunitinib foi avaliado in vitro e in vivo. O sunitinib não foi mutagénico em bactérias com ativação metabólica efetuada por fígado de rato. O sunitinib não induziu aberrações cromossómicas estruturais in vitro nos

linfócitos do sangue periférico humanos. Foi observada poliploidia in vitro (aberrações cromossômicas numéricas), em linfócitos do sangue periférico humanos, tanto na presença como na ausência de ativação metabólica. O sunitinib não foi clastogênico in vivo na medula óssea de rato. O potencial de genotoxicidade não foi avaliado para o principal metabolito ativo.

#### Carcinogenicidade

Num estudo de determinação de dose, de 1 mês, por sonda esofágica oral, (0, 10, 25, 75 ou 200 mg/Kg/dia), com CDD em ratinhos transgênicos rasH2, observaram-se carcinoma e hiperplasia das glândulas de Brunner do duodeno, na dose testada mais alta (200 mg/Kg/dia).

Foi realizado um estudo de carcinogenicidade, de 6 meses, por sonda esofágica oral (0, 8, 25, 75 [reduzido para 50] mg/Kg/dia) em ratinhos transgênicos rasH2. Foram observados carcinomas gastroduodenais, aumento da incidência de hemangiossarcomas do fundo e/ou hiperplasia da mucosa gástrica em doses  $\geq$  25mg/Kg/dia após 1 ou 6 meses de duração ( $\geq$  7,3 vezes a AUC em doentes a quem foi administrada a dose diária recomendada [DDR]).

Num estudo de carcinogenicidade, de 2 anos, em ratos (0, 0,33, 1 ou 3 mg/Kg/dia), a administração de sunitinib em ciclos de 28 dias, seguidos de períodos de 7 dias sem tratamento, resultou num aumento da incidência de feocromocitomas e hiperplasia na medula da glândula suprarrenal de ratos machos que receberam 3 mg/Kg/dia após >1 ano de tratamento ( $\geq$ 7,8 vezes a AUC em doentes que recebem a DDR). O carcinoma das glândulas de Brunner ocorreu no duodeno em  $\geq$ 1 mg/Kg/dia em fêmeas e em 3 mg/Kg/dia em machos, e a hiperplasia das células mucosas foi evidente nas glândulas do estômago em 3 mg/Kg/dia em machos, que ocorreu em  $\geq$ 0,9, 7,8, e 7,8 vezes a AUC em doentes que receberam a DDR, respetivamente. A relevância para os humanos dos resultados neoplásicos observados nos estudos de carcinogenicidade, em ratinhos (transgênicos rasH2) e ratos tratados com sunitinib, não é clara.

#### Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Não foram observados efeitos na fertilidade dos ratos machos ou fêmeas em estudos de toxicidade reprodutiva. No entanto, foram observados efeitos na fertilidade feminina em estudos de toxicidade reiterada realizados em ratos e macacos, sob a forma de atresia folicular, degeneração do corpo lúteo, alterações no endométrio uterino, e diminuição do peso do útero e dos ovários, com níveis de exposição sistémica clinicamente relevantes. Foram observados efeitos na fertilidade masculina em ratos, sob a forma de atrofia tubular testicular, redução dos espermatozoides nos epidídimos, e depleção coloide na próstata e vesículas seminais, a níveis plasmáticos de exposição 25 vezes a exposição sistémica em humanos.

A mortalidade embrionária foi evidente em ratos, sob a forma de redução significativa do número de fetos vivos, aumento do número de reabsorções, aumento da perda pós implantação e perda total de ninhadas em 8 de 28 fêmeas grávidas, para níveis de exposição plasmática 5,5 vezes a exposição sistémica em humanos. As reduções do peso do útero de coelhos fêmeas grávidas e no número

de fetos vivos foram devidas ao aumento do número de reabsorções, aumento da perda pós-implantação e perda de ninhadas completas em 4 de 6 fêmeas grávidas, para níveis de exposição plasmática 3 vezes a exposição sistémica em humanos. O tratamento de ratos com doses

$\geq 5$  mg/Kg/dia de sunitinib durante a organogénese resultou em efeitos no desenvolvimento, consistindo no aumento da incidência de malformações do esqueleto dos fetos, predominantemente caracterizadas por ossificação tardia das vértebras torácicas/lombares e ocorreram a níveis de exposição plasmática 5,5 vezes a exposição sistémica em humanos. Os efeitos no desenvolvimento dos coelhos consistiram no aumento da incidência de fenda labial para níveis de exposição plasmática aproximadamente iguais aos observados na clínica e fenda labial e fenda palatina, para níveis de exposição plasmática 2,7 vezes a exposição sistémica em humanos.

O sunitinib (0,3, 1,0, 3,0 mg/Kg/dia) foi avaliado num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos fêmeas grávidas. Os aumentos de peso corporal maternal foram reduzidos durante a gestação e lactação em  $\geq 1$  mg/Kg/dia, mas não se observou toxicidade reprodutiva materna até 3 mg/Kg/dia (exposição estimada  $\geq 2,3$  vezes a AUC em doentes a receber a DDR). Observou-se redução do peso corporal da descendência durante o período pré e pós-desmame, em 3 mg/Kg/dia. Não se observou desenvolvimento de toxicidade em 1 mg/Kg/dia (exposição aproximada  $\geq 0,9$  vezes a AUC em doentes a receber a DDR).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula  
Manitol (E421)  
Croscarmelose sódica  
Povidona (K-25)  
Esterato de magnésio

Invólucro da cápsula  
Gelatina  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Dióxido de titânio (E171)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/ PE/ PVDC/Alumínio em embalagens de 28 e 30 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO