

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sunitinib Vipharm 12,5 mg  
Sunitinib Vipharm 25 mg  
Sunitinib Vipharm 50 mg  
tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### 12,5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje sunitiníbiium-malát, zodpovedajúci 12,5 mg sunitinibu.

#### 25 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje sunitiníbiium-malát, zodpovedajúci 25 mg sunitinibu.

#### 50 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje sunitiníbiium-malát, zodpovedajúci 50 mg sunitinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

#### Sunitinib Vipharm 12,5 mg tvrdé kapsuly

Želatinové kapsuly s hnedým viečkom a hnedým telom, veľkosti 4, s nápisom „12,5 mg“ vytlačeným bielym atramentom na viečku kapsuly, obsahujúce žltý až oranžový granulát rôznych tvarov.

#### Sunitinib Vipharm 25 mg tvrdé kapsuly

Želatinové kapsuly so svetlohnedým viečkom a hnedým telom, veľkosti 3, s nápisom „25 mg“ vytlačeným bielym atramentom na viečku kapsuly, obsahujúce žltý až oranžový granulát rôznych tvarov.

#### Sunitinib Vipharm 50 mg tvrdé kapsuly

Želatinové kapsuly so svetlohnedým viečkom a svetlohnedým telom, veľkosti 2, s nápisom „50 mg“ vytlačeným bielym atramentom na viečku kapsuly, obsahujúce žltý až oranžový granulát rôznych tvarov.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Gastronitestinálny stromálny tumor (*gastrointestinal stromal tumor, GIST*)

Sunitinib Vipharm je indikovaný na liečbu neresekovateľného a/alebo metastatického malígneho gastrointestinálneho stromálneho tumoru (GIST) u dospelých po zlyhaní liečby imatinibom v dôsledku rezistencie alebo neznášanlivosti.

##### Metastatický karcinóm z obličkových buniek (*metastatic renal cell carcinoma, MRCC*)

Sunitinib Vipharm je indikovaný na liečbu pokročilého/metastatického karcinómu z obličkových buniek (MRCC) u dospelých.

Pankreatické neuroendokrinné nádory (*pancreatic neuroendocrine tumours, pNET*)

Sunitinib Vipfarm je indikovaný na liečbu neresekovateľných alebo metastatických, dobre diferencovaných pankreatických neuroendokrinných nádorov (pNET) s progresiou ochorenia u dospelých.

#### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu Sunitinibom Vipfarm má začať lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

##### Dávkovanie

Pre GIST a MRCC je odporúčaná dávka Sunitinibu Vipfarm 50 mg, užívaná perorálne raz denne, počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasleduje 2-týždňová prestávka v liečbe (Schéma 4/2), aby sa zavřil kompletný 6-týždňový cyklus.

Pre pNET je odporúčaná dávka Sunitinibu Vipfarm 37,5 mg, užívaná perorálne raz denne, bez plánovanej prestávky v liečbe.

##### Úprava dávky

###### *Bezpečnosť a znášanlivosť*

Pre GIST a MRCC sa zmeny dávky môžu vykonávať postupne po 12,5 mg v závislosti od individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti. Denná dávka nesmie prekročiť 75 mg, ani byť znížená pod 25 mg.

Pre pNET sa zmeny dávky môžu vykonávať postupne po 12,5 mg v závislosti od individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti. Maximálna dávka podávaná vo fáze 3 štúdie s pNET bola 50 mg denne.

Prerušenie dávkovania sa môže vyžadovať v závislosti od individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti.

###### *Inhibitory/induktory CYP3A4*

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu sunitinibu so silnými induktormi CYP3A4, ako je rifampicín (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak to nie je možné, dávku sunitinibu bude možno potrebné zvýšiť po 12,5 mg prídavkoch (až na 87,5 mg denne pre GIST a MRCC alebo 62,5 mg denne pre pNET) na základe starostlivého monitorovania znášanlivosti.

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu sunitinibu so silnými inhibítormi CYP3A4, ako je ketokonazol (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak to nie je možné, dávky sunitinibu bude možno potrebné znížiť na minimálnu dennú dávku 37,5 mg pre GIST a MRCC alebo 25 mg denne pre pNET, na základe starostlivého monitorovania znášanlivosti.

Musí sa zvážiť výber alternatívnych súbežne podávaných liekov so žiadnou alebo minimálnou schopnosťou indukovať alebo inhibovať CYP3A4.

##### Osobitné skupiny pacientov

###### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť sunitinibu u pacientov mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

###### *Starší ľudia*

Približne jedna tretina pacientov v klinických štúdiách, ktorá dostávala sunitinib, mala 65 rokov a viac. Medzi mladšími a staršími pacientmi sa nepozorovali žiadne významné rozdiely, čo sa týka

bezpečnosti alebo účinnosti.

#### *Porucha funkcie pečene*

Pri podávaní sunitinibu pacientom s miernou alebo stredne závažnou (trieda A a B klasifikácie podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene sa neodporúča úprava začiatkovej dávky. Sunitinib sa neskúmal u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C klasifikácie podľa Childa-Pugha), a preto sa jeho použitie u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nemôže odporúčať (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pri podávaní sunitinibu pacientom s poruchou funkcie obličiek (miernou až závažnou) alebo s terminálnym ochorením obličiek (*end stage renal disease*, ESRD) na hemodialýze, sa úprava začiatkovej dávky nevyžaduje. Úprava dávky pri nasledujúcich podaniach má byť založená na individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti (pozri časť 5.2).

#### Spôsob podávania

Sunitinib Vipfarm je určený na perorálne podávanie. Môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak pacient vynechá dávku, nesmie sa mu podať dodatočná dávka. Pacient má užiť zvyčajnú predpísanú dávku na nasledujúci deň.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A4, pretože sa môžu znížiť koncentrácie sunitinibu v plazme (pozri časti 4.2 a 4.5).

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu so silnými inhibítormi CYP3A4, pretože sa môžu zvýšiť koncentrácie sunitinibu v plazme (pozri časti 4.2 a 4.5).

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Pacientov treba upozorniť, že počas liečby sunitinibom sa môže objaviť depigmentácia vlasov alebo kože. Medzi ďalšie dermatologické účinky patrí suchosť, zhrubnutie alebo praskanie kože, pľuzgiere alebo vyrážka na dlaniach rúk a chodidlách nôh.

Vyššie uvedené reakcie neboli kumulatívne, zvyčajne boli reverzibilné a vo všeobecnosti nevedli k prerušeniu liečby. Boli hlásené prípady pyoderma gangrenosum, vo všeobecnosti reverzibilné po prerušení liečby sunitinibom. Boli hlásené závažné kožné reakcie, vrátane multiformného erytému (*erythema multiforme*, EM), prípady podozrenia na Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (*toxic epidermal necrolysis*, TEN), z ktorých niektoré boli fatálne. Ak sú prítomné prejavy alebo príznaky SJS, TEN alebo EM (napr. progresívna kožná vyrážka často s pľuzgiermi alebo léziami slizníc), liečba sunitinibom má byť prerušená. Ak sa potvrdí diagnóza SJS alebo TEN, liečba už nesmie byť znovu obnovená. V niektorých prípadoch podozrenia na EM, pacienti tolerovali opätovné zahájenie liečby sunitinibom v nižšej dávke po ústupe reakcie; niektorí z týchto pacientov dostávali tiež súbežnú liečbu kortikosteroidmi alebo antihistaminikami (pozri časť 4.8).

#### Krvácanie a krvácanie do tumoru

Hemoragické príhody, z ktorých niektoré boli smrteľné, hlásené v klinických štúdiách so sunitinibom a počas sledovania po uvedení lieku na trh, zahŕňali krvácanie z gastrointestinálneho traktu, dýchacej sústavy, močových ciest a krvácanie do mozgu (pozri časť 4.8).

Rutinné vyšetrenie prípadov krvácania má zahŕňať kompletný krvný obraz a fyzikálne vyšetrenie.

Epistaxa bola najčastejšou hemoragickou nežiaducou reakciou, ktorá bola hlásená približne u polovice pacientov so solídnyimi tumormi, u ktorých sa vyskytli hemoragické príhody. Niektoré z týchto udalostí epistaxy boli závažné, ale veľmi zriedkavo smrteľné.

Boli hlásené prípady krvácania do tumoru, niekedy spojené s nekrózou nádoru; niektoré z týchto hemoragických príhod boli smrteľné.

Krvácanie do nádoru sa môže objaviť náhle a v prípade pľúcnych nádorov sa môže prejaviť ako závažná a život ohrozujúca hemoptýza alebo pľúcna hemorágia. Prípady pľúcnej hemorágie, niektoré so smrteľnými následkami, sa pozorovali v klinických skúšaníach a boli hlásené u pacientov s MRCC, GIST a pľúcnyim karcinómom liečených sunitinibom po uvedení lieku na trh. Použitie Sunitinibu Vipfarm nie je schválené u pacientov s pľúcnyim karcinómom.

Pacientom, ktorí sú súbežne liečení antikoagulanciami (napr. warfarínom, acenokumarolom), sa má pravidelne kontrolovať krvný obraz (trombocyty), hemokoagulačné faktory (PT/INR) a robiť fyzikálne vyšetrenie.

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najčastejšie hlásenými gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami boli hnačka, nevoľnosť/vracanie, bolesť brucha, dyspepsia a stomatitída/bolesť v ústach; hlásené boli aj prípady ezofagitídy (pozri časť 4.8).

Podporná starostlivosť pri gastrointestinálnych nežiaducich reakciách vyžadujúcich liečbu môže zahŕňať medikamentóznú liečbu antiemetikami, antidiaroidikami alebo antacidami.

U pacientov s vnútrobrušnými malignitami, ktorí boli liečení sunitinibom, boli hlásené závažné, niekedy smrteľné gastrointestinálne komplikácie vrátane gastrointestinálnej perforácie.

#### Hypertenzia

V súvislosti so sunitinibom bola hlásená hypertenzia, vrátane závažnej hypertenzie (systolický tlak > 200 mmHg alebo diastolický tlak > 110 mmHg). Pacienti majú byť preventívne vyšetrení na hypertenziu a v prípade potreby primerane liečení. Pacientom so závažnou hypertenziou, ktorá nie je pod lekárskyim dohľadom, sa odporúča dočasné prerušenie liečby. V liečbe je možné pokračovať, akonáhle je hypertenzia primerane kontrolovaná (pozri časť 4.8).

#### Hematologické poruchy

V súvislosti so sunitinibom bol hlásený pokles absolútneho počtu neutrofilov a pokles počtu trombocytov (pozri časť 4.8). Vyššie uvedené účinky neboli kumulatívne, zvyčajne boli reverzibilné a vo všeobecnosti nevedli k prerušeniu liečby. Žiadna z týchto udalostí v štúdiách fázy 3 nebola smrteľná, avšak zriedkavé smrteľné hematologické príhody, vrátane hemorágie spojenej s trombocytopéniou a neutropenickými infekciami, boli hlásené počas sledovania po uvedení lieku na trh.

Počas liečby sunitinibom bol pozorovaný včasný, ale aj neskorý výskyt anémie.

Na začiatku každého liečebného cyklu sunitinibom sa má pacientom vyšetriť celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

#### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov liečených sunitinibom boli hlásené kardiovaskulárne príhody, vrátane zlyhávania srdca, kardiomyopatie, zníženia ejekčnej frakcie ľavej komory pod dolnú hranicu normy, myokarditídy, ischémie myokardu a infarktu myokardu, z ktorých niektoré boli smrteľné. Tieto údaje naznačujú, že sunitinib zvyšuje riziko kardiomyopatie. U liečených pacientov neboli okrem účinku špecifického pre liek, identifikované žiadne špecifické dodatočné rizikové faktory pre kardiomyopatiu indukovanú

sunitinibom. Sunitinib používajte s opatnosťou u pacientov, u ktorých sa vyskytuje riziko týchto udalostí alebo ktorí majú tieto udalosti v anamnéze (pozri časť 4.8).

Zo všetkých klinických štúdií so sunitinibom boli vylúčení pacienti, u ktorých došlo k srdcovým príhodám do 12 mesiacov pred podaním sunitinibu, ako je infarkt myokardu (vrátane závažnej/nestabilnej angíny), koronárny/periférny artériový bypass, symptomatické kongestívne zlyhávanie srdca (*congestive heart failure*, CHF), cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak či pľúcna embólia. Nie je známe, či pacienti s týmito súbežnými stavmi môžu mať zvýšené riziko rozvoja dysfunkcie ľavej komory súvisiacej so sunitinibom.

Odporúča sa, aby lekár zvážil toto riziko v porovnaní s potenciálnym prínosom liečby sunitinibom. Počas užívania sunitinibu majú byť pacienti starostlivo monitorovaní kvôli klinickým prejavom a príznakom CHF, najmä pacienti s kardiologickými rizikovými faktormi a/alebo ochoreniami koronárnych artérií v anamnéze. U pacientov užívajúcich sunitinib je potrebné zvážiť aj východiskové a pravidelné vyšetrenia LVEF. U pacientov bez rizikových kardiálnych faktorov sa má zvážiť vyšetrenie ejekčnej frakcie pred začiatkom liečby.

Ak sú prítomné klinické prejavy CHF, odporúča sa liečbu sunitinibom ukončiť. Pacientom bez klinických prejavov CHF, avšak s ejekčnou frakciou < 50 % a > 20 % poklesom oproti východiskovej hodnote, sa musí podávanie sunitinibu prerušiť a/alebo znížiť dávka.

#### Predĺženie QT-intervalu

U pacientov vystavených sunitinibu sa pozorovalo predĺženie QT-intervalu a *torsade de pointes*. Predĺženie QT-intervalu môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnej arytmie vrátane *torsade de pointes*.

Sunitinib sa má používať s opatnosťou u pacientov so známou anamnézou predĺženia QT-intervalu, u pacientov užívajúcich antiarytmiká alebo lieky, ktoré môžu predlžovať QT-interval alebo u pacientov s už existujúcim ochorením srdca, bradykardiou alebo s poruchami elektrolytov. Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4 sa má obmedziť kvôli možnému zvýšeniu koncentrácií sunitinibu v plazme (pozri časti 4.2, 4.5 a 4.8).

#### Venózne tromboembolické príhody

U pacientov užívajúcich sunitinib, boli hlásené venózne tromboembolické príhody, ktoré súviseli s liečbou, vrátane hlbokoj žilovej trombózy a pľúcnej embólie (pozri časť 4.8). V rámci sledovania po uvedení lieku na trh boli pozorované prípady pľúcnej embólie so smrteľným následkom.

#### Artériové tromboembolické príhody

U pacientov liečených sunitinibom boli hlásené prípady artériových tromboembolických príhod (*arterial thromboembolic events*, ATE), v niektorých prípadoch smrteľné. Medzi najčastejšie príhody patrili cievna mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak a mozgový infarkt. Rizikové faktory spojené s ATE, okrem základného malígneho ochorenia a veku  $\geq 65$  rokov, zahŕňali hypertenziu, diabetes mellitus a predchádzajúce tromboembolické ochorenie.

#### Aneurizmy a artériové disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez nej, môže podporovať tvorbu aneuriziem a/alebo artériových disekcií. Pred začatím liečby sunitinibom je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneurizma v anamnéze.

#### Trombotická mikroangiopatia (*thrombotic microangiopathy*, TMA)

Ak sa vyskytne hemolytická anémia, trombocytopenia, únava, nepravidelne sa objavujúce neurologické prejavy, porucha funkcie obličiek a horúčka, je potrebné zobrať do úvahy diagnózu TMA, vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) a hemolyticko-uremického syndrómu (*haemolytic uraemic syndrome*, HUS), ktorá v niektorých prípadoch vedie k zlyhaniu obličiek alebo môže mať smrteľné následky. U pacientov, u ktorých sa

vyvinula TMA, sa musí liečba sunitinibom prerušiť a je potrebná okamžitá liečba TMA. Po prerušení liečby sa pozorovalo vymiznutie príznakov TMA (pozri časť 4.8).

#### Dysfunkcia štítnej žľazy

U všetkých pacientov sa odporúča vykonať základné laboratórne vyšetrenie funkcie štítnej žľazy. Pacienti s už prítomnou hypotyreózou alebo hypertyreózou majú byť liečení podľa štandardných klinických postupov pred začiatkom liečby sunitinibom. Počas liečby sunitinibom sa má každé 3 mesiace vykonávať rutinné monitorovanie funkcie štítnej žľazy. Okrem toho sa u pacientov počas liečby sunitinibom majú dôsledne sledovať prejavy a príznaky dysfunkcie štítnej žľazy a u pacientov, u ktorých sa objavia akékoľvek prejavy a/alebo príznaky poukazujúce na dysfunkciu štítnej žľazy, je potrebné vykonať laboratórne vyšetrenie funkcie štítnej žľazy, ak je klinicky indikované. Pacientov, u ktorých sa vyvinie dysfunkcia štítnej žľazy, treba liečiť podľa zásad platných v medicínskej praxi.

Výskyt hypotyreózy bol pozorovaný na začiatku, ako aj neskôr počas liečby sunitinibom (pozri časť 4.8).

#### Pankreatitída

U pacientov s rôznymi solídnymi nádormi, ktorí dostávali sunitinib, sa pozorovalo zvýšenie aktivity sérovej lipázy a amylázy. Zvýšenie aktivity lipázy u pacientov s rôznymi solídnymi nádormi bolo prechodné a vo všeobecnosti ho nesprevádzali prejavy či príznaky pankreatitídy (pozri časť 4.8).

Boli hlásené prípady závažných pankreatických príhod, niektoré so smrteľnými následkami. Ak sú prítomné príznaky pankreatitídy, liečba sunitinibom sa má ukončiť a pacientom sa má im poskytnúť primeraná podporná starostlivosť.

#### Hepatotoxicita

U pacientov liečených sunitinibom bola pozorovaná hepatotoxicita. Prípady zlyhania pečene, niektoré s fatálnymi následkami, sa pozorovali u < 1 % pacientov so solídnymi nádormi, ktorí boli liečení sunitinibom. Pred začatím liečby, počas každého liečebného cyklu a vždy, keď je to z klinického hľadiska indikované, monitorujte testy pečenevých funkcií (alanínaminotransferázu [ALT], aspartátaminotransferázu [AST], hladiny bilirubínu). Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky zlyhávania pečene, liečba sunitinibom sa musí ukončiť a má sa poskytnúť vhodná podporná starostlivosť (pozri časť 4.8).

#### Funkcia obličiek

Boli hlásené prípady poruchy funkcie obličiek, obličkového zlyhania a/alebo akútneho obličkového zlyhania, v niektorých prípadoch so smrteľnými následkami (pozri časť 4.8).

Rizikové faktory spojené s poruchou funkcie/zlyhaním obličiek u pacientov užívajúcich sunitinib zahŕňali okrem prítomného RCC aj vyšší vek, diabetes mellitus, prítomnosť poruchy funkcie obličiek, zlyhávajúce srdce, hypertenziu, sepsu, dehydratáciu/hypovolémiu a rabdomyolýzu.

Bezpečnosť pokračujúcej liečby sunitinibom u pacientov so stredne závažnou až závažnou proteinúriou sa systematicky nehodnotila.

Boli hlásené prípady proteinúrie a zriedkavé prípady nefrotického syndrómu. Odporúča sa vstupné vyšetrenie moču a pacienti majú byť monitorovaní na rozvoj alebo zhoršenie proteinúrie. U pacientov s nefrotickým syndrómom ukončíte podávanie sunitinibu.

#### Fistula

Ak dôjde k vytvoreniu fistuly, liečba sunitinibom sa má prerušiť. O pokračovaní v liečbe sunitinibom u pacientov s fistulou sú dostupné obmedzené informácie (pozri časť 4.8).

#### Zhoršené hojenie rán

Počas liečby sunitinibom boli hlásené prípady zhoršeného hojenia rán.

Neuskutočnili sa žiadne formálne klinické štúdie zamerané na účinok sunitinibu na hojenie rán. U pacientov podrobujúcich sa veľkým chirurgickým zákrokom sa z preventívnych dôvodov odporúča dočasné prerušenie liečby sunitinibom. Existujú iba limitované klinické skúsenosti týkajúce sa načasovania opätovného začatia liečby po veľkom chirurgickom zákroku. Preto rozhodnutie pokračovať v liečbe sunitinibom následne po veľkom chirurgickom zákroku má byť založené na klinickom zhodnotení zotavovania sa po zákroku.

#### Osteonekróza čeľuste (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ)

U pacientov liečených sunitinibom boli hlásené prípady ONJ. Väčšina prípadov bola hlásená u pacientov, ktorí boli predtým alebo súčasne liečení intravenóznymi bisfosfonátmi, pre ktoré je ONJ identifikovaným rizikom. Preto je potrebná zvýšená opatrnosť, keď sa Sunitinib Vipharm používa s intravenóznymi bisfosfonátmi buď súčasne alebo následne.

Invazívne stomatologické zákroky sú tiež identifikovaným rizikovým faktorom. Pred liečbou Sunitinibom Vipharm treba zvážiť vyšetrenie zubov a vhodné preventívne stomatologické ošetrenie. U pacientov, ktorí predtým dostávali alebo dostávajú intravenózne bisfosfonáty, sa treba, ak je to možné, vyhnúť invazívnym stomatologickým zákrokom (pozri časť 4.8).

#### Hypersenzitivita/angioedém

Ak sa v dôsledku hypersenzitivity vyskytne angioedém, je potrebné liečbu sunitinibom prerušiť a poskytnúť štandardnú lekársku starostlivosť (pozri časť 4.8).

#### Záchvaty

V klinických štúdiách so sunitinibom a počas sledovania po uvedení lieku na trh sa hlásili záchvaty. Pacientov so záchvatmi a prejavmi/príznakmi, ktoré poukazujú na syndróm reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS), ako je hypertenzia, bolesť hlavy, znížená bdelosť, zmenené mentálne funkcie a strata zraku, vrátane kortikálnej slepoty, treba kontrolovať a liečiť vrátane liečby hypertenzie. Odporúča sa dočasne prerušiť liečbu sunitinibom; po úprave stavu sa môže liečba obnoviť podľa uváženia ošetrojúceho lekára (pozri časť 4.8).

#### Syndróm z rozpadu nádoru (*tumor lysis syndrome*, TLS)

Prípady TLS, niektoré smrteľné, sa v klinických skúšaní pozorovali zriedkavo a boli hlásené aj u pacientov liečených sunitinibom v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Rizikové faktory pre TLS zahŕňajú vysokú nádorovú záťaž, už existujúcu chronickú renálnu insuficienciu, oligúriu, dehydratáciu, hypotenziu a kyslý moč. Títo pacienti majú byť prísne monitorovaní a liečení podľa klinických indikácií a má sa zvážiť profylaktická hydratácia.

#### Infekcie

Boli hlásené závažné infekcie, s neutropéniou alebo bez nej, vrátane niektorých so smrteľnými následkami. Boli hlásené menej časté prípady nekrotizujúcej fasciitídy vrátane nekrotizujúcej fasciitídy perinea, niektoré smrteľné (pozri časť 4.8).

U pacientov, u ktorých sa rozvinie nekrotizujúca fasciitída, sa má liečba sunitinibom prerušiť a okamžite sa má začať vhodná liečba.

#### Hypoglykémia

Počas liečby sunitinibom boli zaznamenané poklesy hladiny glukózy v krvi, ktoré boli v niektorých prípadoch klinicky symptomatické a vyžiadali si hospitalizáciu z dôvodu straty vedomia. V prípade symptomatickej hypoglykémie sa má podávanie sunitinibu dočasne prerušiť. U pacientov s diabetes mellitus sa majú pravidelne kontrolovať hladiny glukózy v krvi, aby sa posúdilo, či je na minimalizáciu rizika hypoglykémie potrebné upraviť dávkovanie antidiabetického lieku (pozri časť 4.8).

#### Hyperamonemická encefalopatia

Pri sunitinibe bola pozorovaná hyperamonemická encefalopatia (pozri časť 4.8). U pacientov,

u ktorých sa rozvinie nevysvetliteľná letargia alebo zmenený mentálny stav, sa má zmerať hladina amoniaku a má sa začať s príslušnou liečbou.

#### **Sunitinib Vipharm obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na tvrdú kapsulu, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

##### Lieky, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie sunitinibu

###### *Účinok inhibítorov CYP3A4*

Súbežné podávanie jednorazovej dávky sunitinibu zdravým dobrovoľníkom so silným inhibítorom CYP3A4, ketokonazolom, viedlo k 49 % zvýšeniu maximálnej koncentrácie ( $C_{max}$ ) komplexu [sunitinib + primárny metabolit] a k 51 % zvýšeniu plochy pod krivkou ( $AUC_{0-\infty}$ ) tohto komplexu.

Podávanie sunitinibu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ritonavírom, itrakonazolom, erytromycínom, klaritromycínom, grapefruitovou šťavou) môže zvýšiť koncentrácie sunitinibu.

Preto sa má kombináciám s inhibítormi CYP3A4 vyhnúť alebo sa má zvážiť výber alternatívneho súbežne podávaného lieku so žiadnou alebo minimálnou schopnosťou inhibovať CYP3A4.

Ak to nie je možné, dávku Sunitinibu Vipharm bude možno potrebné znížiť na minimálnu dennú dávku 37,5 mg pre GIST a MRCC alebo 25 mg denne pre pNET, na základe starostlivého monitorovania znášanlivosti (pozri časť 4.2).

###### *Účinok inhibítorov proteínu rezistencie na rakovinu prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)*

O interakcii medzi sunitinibom a inhibítormi BCRP je k dispozícii len obmedzené množstvo klinických údajov a nedá sa vylúčiť možnosť interakcie medzi sunitinibom a inými inhibítormi BCRP (pozri časť 5.2).

##### Lieky, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie sunitinibu

###### *Účinok induktorov CYP3A4*

Súbežné podávanie jednorazovej dávky sunitinibu zdravým dobrovoľníkom s induktorom CYP3A4, rifampicínom, viedlo k 23 % zníženiu  $C_{max}$  komplexu [sunitinib + primárny metabolit] a k 46 % zníženiu  $AUC_{0-\infty}$  tohto komplexu.

Podávanie sunitinibu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. dexametazónom, fenytoínom, karbamazepínom, rifampicínom, fenobarbitalom alebo rastlinnými liekmi obsahujúcimi ľubovník bodkovaný/*Hypericum perforatum*) môže znížiť koncentrácie sunitinibu. Preto sa má kombináciám s induktormi CYP3A4 vyhnúť alebo sa má zvážiť výber alternatívneho súbežne podávaného lieku so žiadnou alebo minimálnou schopnosťou indukovať CYP3A4. Ak to nie je možné, dávku Sunitinibu Vipharm bude možno potrebné zvýšiť po 12,5 mg prídavkoch (až na 87,5 mg denne pre GIST a MRCC alebo 62,5 mg denne pre pNET) na základe starostlivého monitorovania znášanlivosti (pozri časť 4.2).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Antikoncepcia u mužov a žien

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby Sunitinibom Vipharm používali účinnú antikoncepciu a vyhli sa otehotneniu.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie o použití sunitinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane malformácií plodu (pozri časť 5.3). Sunitinib Vipharm sa nemá používať počas tehotenstva alebo u žien, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ potenciálny prínos nepreváži potenciálne riziko pre plod. Ak sa Sunitinib Vipharm používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby Sunitinibom Vipharm, pacientka musí byť oboznámená s možným rizikom pre plod.

### Dojčenie

Sunitinib a/alebo jeho metabolity sa u potkanov vylučujú do materského mlieka. Nie je známe, či sa sunitinib alebo jeho primárny aktívny metabolit vylučujú do materského mlieka u človeka. Vzhľadom na to, že u človeka sa liečivá obvykle vylučujú do materského mlieka, ako aj kvôli potenciálnemu výskytu závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí, ženy nesmú dojčiť počas užívania Sunitinibu Vipharm.

### Fertilita

Podľa výsledkov predklinických skúmaní môže liečba sunitinibom nepriaznivo vplyvať na mužskú a ženskú fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Sunitinib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, že sa u nich počas liečby sunitinibom môžu vyskytnúť závraty.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie spájané so sunitinibom, niektoré smrteľné, sú zlyhanie obličiek, zlyhanie srdca, pľúcna embólia, gastrointestinálna perforácia a hemorágie (napr. krvácanie z dýchacej sústavy, gastrointestinálneho traktu, krvácanie do nádoru, močových ciest a do mozgu). Najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa závažnosti (vyskytujúce sa u pacientov v registračných klinických skúšaníach s RCC, GIST a pNET) zahŕňali: zníženú chuť do jedla, poruchu vnímania chuti, hypertenziu, únavu, gastrointestinálne poruchy (napr. hnačku, nevoľnosť, stomatitídu, dyspepsiu a vracanie), zmeny sfarbenia kože, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie. Tieto príznaky môžu slabnúť pri pokračovaní liečby. Počas liečby sa môže vyvinúť hypotyreóza. Hematologické poruchy (napr. neutropénia, trombocytopenia a anémia) patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie.

Smrteľné príhody, iné ako tie, ktoré sú uvedené v časti 4.4 vyššie alebo v časti 4.8 nižšie, ktoré sa považovali za pravdepodobne súvisiace so sunitinibom, zahŕňali multiorgánové zlyhanie, diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu, peritoneálne krvácanie, insuficienciu nadobličiek, pneumotorax, šok a náhlu smrť.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené u pacientov s GIST, MRCC a pNET v spoločnom súbore údajov o 7 115 pacientoch, sú uvedené nižšie a zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie a stupňa závažnosti (NCI-CTCAE). Uvedené sú aj nežiaduce reakcie identifikované v klinických štúdiách po uvedení lieku na trh. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach**

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<b>Infekcie a nákazy</b>		Vírusové infekcie <sup>a</sup> Infekcie dýchacích ciest <sup>b,*</sup> Absces <sup>c,*</sup> Mykotické infekcie <sup>d</sup> Infekcia močových ciest Kožné infekcie <sup>e</sup> Sepsa <sup>f,*</sup>	Nekrotizujúca fasciitída* Bakteriálne infekcie <sup>g</sup>		
<b>Poruchy krvi a lymfatickeho systému</b>	Neutropénia Trombocytopénia Anémia Leukopénia	Lymfopénia	Pancytopenia	Trombotická mikroangiopatia <sup>h,*</sup>	
<b>Poruchy imunitného systému</b>			Hypersenzitivita	Angioedém	
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	Hypotyreóza		Hypertyreóza	Tyreoiditída	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Znížená chuť do jedla <sup>i</sup>	Dehydratácia Hypoglykémia		Syndróm nádorového rozpadu*	
<b>Psychické poruchy</b>	Nespavosť	Depresia			
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závraty Bolesť hlavy Poruchy vnímania chuti <sup>j</sup>	Periférna neuropatia Parestézia Hypestézia Hyperestézia	Cerebrálne krvácanie* Cerebrovaskulárne príhody* Tranzitórny ischemický atak	Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie*	hyperamonemická encefalopatia
<b>Poruchy oka</b>		Opuch okolo očí Opuch očných viečok Zvýšené slzenie			
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		Ischémia myokardu <sup>k,*</sup> Pokles ejekčnej frakcie <sup>l</sup>	Kongestívne srdcové zlyhávanie Infarkt myokardu <sup>m,*</sup> Srdcové zlyhávanie* Kardiomyopatia* Perikardiálny výpotok	Zlyhávanie ľavej srdcovej komory* <i>Torsade de pointes</i>	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			Predĺženie QT na elektrokardiograme		
<b>Poruchy ciev</b>	Hypertenzia	Hlboká žilová trombóza Návaly tepla Sčervenanie kože	Krvácanie tumoru*		Aneurizmy a artériové disekcie*
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Dyspnoe Epistaxa Kašeľ	Pľúcna embólia* Pleurálny výpotok* Hemoptýza Ponámahové dyspnoe Orofaryngálna bolesť <sup>m</sup> Nazálna kongescia Sucho v nose	Pľúcne krvácanie* Respiračné zlyhanie*		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Stomatitída <sup>o</sup> Bolesť brucha <sup>p</sup> Vracanie Hnačka Dyspepsia Nauzea Zápcha	Gastroezofágová refluxná choroba Dysfágia Gastrointestinálne krvácanie* Ezofagitída* Abdominálna distenzia Abdominálny diskomfort Krvácanie z konečníka Krvácanie z ďasien Ulcerácie v ústach Proktalgia Cheilitída Hemoroidy Glosodýnia Bolesť v ústach Sucho v ústach Flatulencia Diskomfort v ústach Eruktácia	Perforácia gastrointestinálneho traktu <sup>q,*</sup> Pankreatitída Fistula v konečníku Kolitída <sup>r</sup>		
<b>Poruchy pečene</b>			Zlyhanie pečene* Cholecystitída <sup>s,*</sup>	Hepatitída	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<b>a žľočových ciest</b>			Porucha funkcie pečene		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Zmena sfarbenia kože <sup>t</sup> Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie Vyrážka <sup>u</sup> Zmeny sfarbenia vlasov Suchá koža	Exfoliácia kože Kožná reakcia <sup>v</sup> Ekzém Pluzgier Erytém Alopécia Akné Pruritus Hyperpigmentácia kože Kožná lézia Hyperkeratóza Dermatitída Poruchy nechťov <sup>w</sup>		Multiformný erytém* Stevensov-Johnsonov syndróm* Pyoderma gangrenosum Toxická epidermálna nekrolýza*	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Boleť v končatinách Artralgia Boleť chrbta	Muskuloskeletálna boleť Svalové kŕče Myalgia Svalová slabosť	Osteonekróza čeluste Fistula*	Rabdomyolýza* Myopatia	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		Zlyhanie obličiek* Akútne zlyhanie obličiek* Chromatúria Proteinúria	Krvácanie z močových ciest	Nefrotický syndróm	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Zápal slizníc Únava <sup>x</sup> Edém <sup>y</sup> Pyrexia	Boleť hrudníka Boleť Ochorenie podobné chrípke Zimnica	Zhoršené hojenie		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		Pokles hmotnosti Znížený počet bielych krviniek Zvýšená hladina lipázy Pokles počtu trombocytov Znížená hladina hemoglobínu Zvýšená hladina amylázy <sup>z</sup> Zvýšená hladina aspartátamino-transferázy Zvýšená hladina Alanínamino-transferázy	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina tyreostimulačného hormónu v krvi		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>					

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
		Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšený tlak krvi Zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi			

\* Vrátane smrteľných udalostí.

Nasledujúce výrazy boli zlúčené:

- a Zápal nosohltanu a ústny opar.
- b Zápal priedušiek, infekcia dolných dýchacích ciest, zápal pľúc a infekcia dýchacích ciest.
- c Absces, absces končatiny, análny absces, absces d'asienu, absces pečene, absces pankreasu, perineálny absces, perirektálny absces, absces konečníka, podkožný absces a zubný absces.
- d Kvasinková infekcia pažeráka a úst.
- e Celulitída a infekcia kože.
- f Sepsa a septický šok.
- g Brušný absces, brušná sepsa, divertikulitída a osteomyelitída.
- h Trombotická mikroangiopatia, trombotická trombocytopenická purpura a hemolyticko-uremický syndróm.
- i Znížená chuť do jedla a anorexia.
- j Dysgeúzia, ageúzia a poruchy chuti.
- k Akútny koronárny syndróm, angína pectoris, nestabilná angína, oklúzia koronárnej artérie, ischémia myokardu.
- l Pokles ejekčnej frakcie/abnormálna ejekčná frakcia.
- m Akútny infarkt myokardu, infarkt myokardu, latentný infarkt myokardu.
- n Orofaryngálna a faryngolaryngálna bolesť.
- o Stomatitída a aftózna stomatitída.
- p Abdominálna bolesť, bolesť v dolnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha.
- q Perforácia gastrointestinálneho traktu a perforácia čreva.
- r Kolitída a ischemická kolitída.
- s Cholecystitída a akalkulózna cholecystitída.
- t Žlté sfarbenie kože, zmeny sfarbenia kože a porucha pigmentácie.
- u Psoriasisiformná dermatitída, exfoliatívna vyrážka, vyrážka, erytémová vyrážka, folikulárna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulo-papulózna vyrážka, papulózna vyrážka a pruritická vyrážka.
- v Kožná reakcia a porucha kože.
- w Poškodenie a zmena sfarbenia nechtov.
- x Únava a asténia.
- y Opuch tváre, edém a periférny edém.
- z Amyláza a zvýšená amyláza

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Infekcie a nákazy*

Boli hlásené prípady závažných infekcií (s neutropéniou alebo bez nej), vrátane prípadov so smrteľnými následkami. Boli hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy, vrátane nekrotizujúcej fasciitídy perinea, niekedy smrteľné (pozri tiež časť 4.4).

#### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Znížený absolútny počet neutrofilov 3. a 4. stupňa závažnosti bol v uvedenom poradí hlásený: u 10 % a 1,7 % pacientov v štúdiu fázy 3 s GIST, u 16 % a 1,6 % pacientov v štúdiu fázy 3 s MRCC a u 13 % a 2,4 % pacientov v štúdiu fázy 3 s pNET. Znížený počet trombocytov 3. a 4. stupňa závažnosti bol v

uvedenom poradí hlásený: u 3,7 % a 0,4 % pacientov v štúdií fázy 3 s GIST, u 8,2 % a 1,1 % pacientov v štúdií fázy 3 s MRCC a u 3,7 % a 1,2 % pacientov v štúdií fázy 3 s pNET (pozri časť 4.4).

Prípady krvácania boli hlásené u 18 % pacientov užívajúcich sunitinib v štúdií fázy 3 s GIST v porovnaní so 17 % pacientov užívajúcich placebo. Z pacientov užívajúcich sunitinib na predtým neliečený MRCC, sa krvácanie vyskytlo u 39 % v porovnaní s 11 % pacientov užívajúcich interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). U sedemnástich (4,5 %) pacientov liečených sunitinibom sa vyskytlo krvácanie 3. alebo vyššieho stupňa v porovnaní s 5 (1,7 %) pacientami užívajúcimi IFN- $\alpha$ . Z pacientov užívajúcich sunitinib na MRCC rezistentný na cytokíny, sa u 26 % objavilo krvácanie. Prípady krvácania, okrem epistaxy, boli hlásené u 21,7 % pacientov užívajúcich sunitinib v štúdií fázy 3 s pNET v porovnaní s 9,85 % pacientov, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách bolo krvácanie z nádoru hlásené približne u 2 % pacientov s GIST.

#### *Poruchy imunitného systému*

Boli hlásené reakcie z precitlivenosti, vrátane angioedému (pozri časť 4.4).

#### *Endokrinné poruchy*

Hypotyreóza bola hlásená ako nežiaduca reakcia u 7 pacientov (4 %), ktorí dostávali sunitinib v 2 štúdiách s MRCC rezistentným na cytokíny; u 61 pacientov (16 %), ktorí dostávali sunitinib a u 3 pacientov (< 1 %) v skupine s IFN- $\alpha$  v štúdií s predtým neliečeným MRCC.

Okrem toho boli hlásené zvýšené hladiny tyreotropného hormónu (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) u 4 pacientov (2 %) s MRCC rezistentným na cytokíny. Celkovo malo 7 % pacientov z MRCC populácie buď klinické, alebo laboratórne príznaky hypotyreózy, ktoré sa objavili počas liečby. Získaná hypotyreóza bola zaznamenaná u 6,2 % pacientov s GIST užívajúcich sunitinib v porovnaní s 1 % pacientov užívajúcich placebo. V štúdií fázy 3 s pNET bola hypotyreóza hlásená u 6 pacientov (7,2 %) užívajúcich sunitinib a u 1 pacienta (1,2 %) užívajúceho placebo.

Funkcia štítnej žľazy bola prospektívne monitorovaná v 2 štúdiách u pacientok s karcinómom prsníka; sunitinib nie je schválený na použitie pri karcinóme prsníka. V jednej štúdií bola hypotyreóza hlásená u 15 (13,6 %) pacientov liečených sunitinibom a u 3 (2,9 %) pacientov so štandardnou liečbou. Zvýšenie hladín TSH v krvi bolo hlásené u 1 (0,9 %) pacienta liečeného sunitinibom a nebolo hlásené u žiadneho pacienta so štandardnou liečbou. Hypertyreóza nebola hlásená u žiadnych pacientov liečených sunitinibom, bola však hlásená u 1 pacienta (1,0 %) so štandardnou liečbou. V druhej štúdií bola hypotyreóza hlásená celkovo u 31 (13 %) pacientov liečených sunitinibom a u 2 (0,8 %) pacientov liečených kapecitabínom. Zvýšenie hladín TSH v krvi bolo hlásené u 12 (5,0 %) pacientov liečených sunitinibom a nebolo hlásené u žiadneho pacienta liečeného kapecitabínom. Hypertyreóza bola hlásená u 4 (1,7 %) pacientov liečených sunitinibom a nebola hlásená u žiadneho pacienta liečeného kapecitabínom. Zníženie hladín TSH v krvi bolo hlásené u 3 (1,3 %) pacientov liečených sunitinibom a nebolo hlásené u žiadneho pacienta liečeného kapecitabínom. Zvýšenie hladín T4 bolo hlásené u 2 (0,8 %) pacientov liečených sunitinibom a u 1 (0,4 %) pacienta liečeného kapecitabínom. Zvýšenie hladín T3 bolo hlásené u 1 (0,8 %) pacienta liečeného sunitinibom a nebolo hlásené u žiadneho pacienta liečeného kapecitabínom. Všetky hlásené príhody súvisiace so štítnou žľazou boli 1. – 2. stupňa (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy metabolizmu a výživy*

U pacientov s pNET bola hlásená vyššia miera výskytu hypoglykemických udalostí v porovnaní s pacientami s MRCC a GIST. Väčšina týchto nežiaducich udalostí pozorovaných v klinických štúdiách sa však nepovažuje za súvisiacu s liečbou v rámci skúšania (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy nervového systému*

V klinických štúdiách so sunitinibom a v rámci sledovania po uvedení lieku na trh bolo hlásených niekoľko prípadov (< 1 %), niektoré z nich smrteľné, v ktorých sa hlásili u osôb záchvaty a prítomnosť rádiologicky potvrdeného RPLS. Záchvaty sa pozorovali u pacientov s rádiologicky potvrdenými metastázami do mozgu alebo bez nich (pozri časť 4.4).

### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

V klinických štúdiách boli poklesy ejekčnej frakcie ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) o  $\geq 20\%$  a pod dolnú hranicu normy hlásené u približne 2 % pacientov s GIST liečených sunitinibom, u 4 % pacientov s MRCC rezistentným na cytokíny a u 2 % pacientov s GIST, ktorí užívali placebo. Tieto poklesy LVEF nejavili známky progresie a často sa upravili pri pokračovaní liečby. V štúdií s predtým neliečeným MRCC malo 27 % pacientov liečených sunitinibom a 15 % pacientov liečených INF- $\alpha$  hodnotu LVEF pod dolnú hranicu normy. Dvomi pacientom (< 1 %), ktorí dostávali sunitinib, bolo diagnostikované CHF.

U pacientov s GIST boli hlásené „srdcové zlyhanie“, „kongestívne srdcové zlyhávanie“ alebo „zlyhanie ľavej komory“ – konkrétne u 1,2 % pacientov liečených sunitinibom a u 1 % pacientov, ktorí užívali placebo. V pivotnej štúdií fázy 3 u pacientov s GIST (N = 312) boli smrteľné srdcové reakcie súvisiace s liečbou hlásené u 1 % pacientov v každej skupine štúdie (t. j. v skupine so sunitinibom a v skupine s placebom). V štúdií fázy 2 u pacientov s MRCC rezistentným na cytokíny sa u 0,9 % pacientov vyskytol s liečbou súvisiaci smrteľný infarkt myokardu a v štúdií fázy 3 u predtým neliečených pacientov s MRCC sa smrteľné srdcové príhody vyskytli u 0,6 % pacientov v skupine s INF- $\alpha$  a u 0 % pacientov v skupine so sunitinibom. V štúdií fázy 3 u pacientov s pNET sa u 1 (1 %) pacienta, ktorý dostával sunitinib, vyskytlo smrteľné zlyhanie srdca súvisiace s liečbou.

### *Poruchy ciev*

#### Hypertenzia

V klinických skúšaníach bola hypertenzia hlásená ako veľmi častá nežiaduca reakcia. Dávka sunitinibu bola znížená alebo jeho podávanie dočasne prerušené približne u 2,7 % pacientov, u ktorých sa vyskytla hypertenzia. U žiadneho z týchto pacientov nebola liečba sunitinibom natrvalo ukončená. U 4,7 % pacientov so solídnymi nádormi bola hlásená závažná hypertenzia (> 200 mm Hg systolického alebo 110 mmHg diastolického tlaku krvi). Hypertenzia bola hlásená približne u 33,9 % pacientov, ktorí dostávali sunitinib na liečbu predtým neliečeného MRCC, v porovnaní s 3,6 % pacientov liečených INF- $\alpha$ . Závažná hypertenzia bola hlásená u 12 % predtým neliečených pacientov užívajúcich sunitinib a u < 1 % pacientov liečených INF- $\alpha$ . Hypertenzia bola hlásená u 26,5 % pacientov užívajúcich sunitinib v štúdií fázy 3 s pNET, v porovnaní so 4,9 % pacientov užívajúcich placebo. Závažná hypertenzia bola hlásená u 10 % pacientov s pNET užívajúcich sunitinib a u 3 % pacientov užívajúcich placebo.

#### Venózne tromboembolické príhody

Venózne tromboembolické príhody súvisiace s liečbou boli hlásené u približne 1,0 % pacientov so solídnymi nádormi, ktorí dostávali sunitinib v rámci klinických skúšaní, vrátane GIST a RCC.

U siedmich pacientov (3 %) užívajúcich sunitinib a u žiadneho pacienta užívajúceho placebo sa v štúdií fázy 3 s GIST vyskytli venózne tromboembolické príhody; u 5 zo 7 išlo o hlbokú venóznú trombózu (*deep venous thrombosis*, DVT) 3. stupňa a u 2 išlo o 1. alebo 2. stupeň. Štyria z týchto 7 pacientov s GIST ukončili liečbu po prvom spozorovaní DVT.

U trinástich pacientov (3 %) užívajúcich sunitinib v štúdií fázy 3 na predtým neliečený MRCC a u 4 pacientov (2 %) v 2 štúdiách s MRCC rezistentným na cytokíny boli hlásené venózne tromboembolické príhody. Deväť z týchto pacientov malo pľúcnu embóliu; 1 bola 2. stupňa a 8 bolo 4. stupňa. Osem z týchto pacientov malo DVT; jeden 1. stupňa, dvaja 2. stupňa, štyria 3. stupňa a jeden 4. stupňa. U jedného pacienta s pľúcnou embóliou v štúdií s MRCC rezistentným na cytokíny bolo prerušené podávanie lieku.

U pacientov s predtým neliečeným MRCC užívajúcich INF- $\alpha$ , bolo hlásených 6 (2 %) venózných tromboembolických príhod; 1 pacient (< 1 %) mal DVT 3. stupňa a 5 pacientov (1 %) malo pľúcnu embóliu, všetci 4. stupňa.

V štúdií fázy 3 u pacientov s pNET boli venózne tromboembolické príhody hlásené u 1 (1,2 %) pacienta v skupine so sunitinibom a u 5 (6,1 %) pacientov v skupine s placebo. Dvaja z týchto pacientov užívajúcich placebo mali DVT, pričom u 1 pacienta bola 2. stupňa a u 1 bola 3. stupňa.

V registračných štúdiách u pacientov s GIST, MRCC a pNET neboli hlásené žiadne prípady so smrteľnými následkami. Prípady so smrteľnými následkami sa pozorovali po uvedení lieku na trh.

V štúdiách fázy 3 u pacientov, ktorí dostávali sunitinib, sa prípady pľúcnej embólie pozorovali približne u 3,1 % pacientov s GIST a približne u 1,2 % pacientov s MRCC. V štúdií fázy 3 u pacientov s pNET, ktorí dostávali sunitinib, nebola hlásená žiadna pľúcna embólia. Zriedkavé prípady so smrteľnými následkami sa pozorovali po uvedení lieku na trh.

Pacienti, u ktorých sa vyskytla pľúcna embólia v predchádzajúcich 12 mesiacoch, boli vylúčení z klinických skúšaní so sunitinibom.

U pacientov, ktorí dostávali sunitinib v registračných štúdiách fázy 3, boli pľúcne príhody (t.j. dyspnoe, pleurálny výpotok, pľúcna embólia alebo pľúcny edém) hlásené približne u 17,8 % pacientov s GIST, približne u 26,7 % pacientov s MRCC a u 12 % pacientov s pNET.

Približne 22,2 % pacientov so solídnymi nádormi, vrátane GIST a MRCC, ktorí v klinických skúšaníach dostávali sunitinib, malo pľúcne príhody.

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

U pacientov liečených sunitinibom na GIST alebo MRCC, sa pankreatitída pozorovala menej často (< 1 %). V štúdií fázy 3 u pacientov s pNET nebola hlásená žiadna pankreatitída súvisiaca s liečbou (pozri časť 4.4).

Smrteľné gastrointestinálne krvácanie bolo hlásené u 0,98 % pacientov, ktorí dostávali placebo v štúdií fázy 3 s GIST.

#### *Poruchy pečene a žlčových ciest*

Bola hlásená porucha funkcie pečene, ktorá môže zahŕňať odchýlky testov pečeňových funkcií, hepatitídu alebo zlyhanie pečene (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Boli hlásené prípady pyodermie gangrenosum, vo všeobecnosti reverzibilné po prerušení liečby sunitinibom (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

Boli hlásené prípady myopatie a/alebo rabdomyolýzy, niektoré s akútnym zlyhaním obličiek. Pacienti s prejavmi alebo príznakmi svalovej toxicity majú byť liečení podľa štandardnej lekárskej praxe (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady tvorby fistuly, niekedy spojené s nekrózou nádoru a regresiou, v niektorých prípadoch so smrteľnými následkami (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených sunitinibom boli hlásené prípady osteonekrózy čeľuste (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ) z ktorých sa väčšina vyskytla u pacientov, ktorí mali identifikované rizikové faktory pre ONJ, najmä expozíciu intravenóznymi bifosfonátmi a/alebo stomatologické ochorenie v anamnéze vyžadujúce invazívne stomatologické zákroky (pozri tiež časť 4.4).

#### *Laboratórne a funkčné vyšetrenia*

Údaje z predklinických (*in vitro* a *in vivo*) štúdií pri dávkach vyšších, ako je odporúčaná dávka pre ľudí, ukázali, že sunitinib má potenciál inhibovať proces repolarizácie srdcového akčného potenciálu (napr. predĺženie QT-intervalu).

Predĺženie QTc-intervalu na viac ako 500 ms bolo hlásené u 0,5 % a zmeny oproti východiskovej hodnote presahujúce 60 ms boli hlásené u 1,1 % zo 450 pacientov so solídnym nádorom; oba tieto parametre sú uznané ako potenciálne významné zmeny. Pri približne dvojnásobných terapeutických koncentráciách sa ukázalo, že sunitinib predlžuje QTcF-interval (korekcia QT-intervalu podľa Fridericia).

Predĺženie QTc-intervalu sa skúmalo v skúšaní s 24 pacientmi vo veku 20 – 87 rokov s pokročilými malignitami. Výsledky tejto štúdie preukázali, že sunitinib mal vplyv na QTc-interval (definovaný ako priemerná zmena upravená vzhľadom k placebo o > 10 ms s 90 % horným limitom intervalu spoľahlivosti [*confidence interval*, CI]) > 15 ms) pri terapeutickej koncentrácii (3. deň) pri použití korekčnej metódy oproti východiskovej hodnote v rámci dňa a pri koncentrácii väčšej, ako je terapeutická (9. deň) pri použití oboch korekčných metód oproti východiskovej hodnote. Žiadni pacienti nemali QTc-interval > 500 ms. Aj keď sa vplyv na QTcF-interval pozoroval na 3. deň 24 hodín po podaní dávky (t.j. pri terapeutickej koncentrácii v plazme očakávanej po podaní odporúčanej začiatkovej dávky 50 mg) pri použití korekčnej metódy oproti východiskovej hodnote v rámci dňa, klinický význam tohto nálezu nie je jasný.

Pri použití rozsiahlych sériových vyšetrení EKG v časoch korešpondujúcich buď s terapeutickou, alebo vyššou ako terapeutickou expozíciou, sa u žiadneho z pacientov v hodnotiteľnej alebo ITT-populácii nepozoroval výskyt predĺženia QTc-intervalu, ktorý by sa považoval za „závažný“ (t.j. rovný alebo väčší ako 3. stupeň podľa všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce účinky [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE] verzia 3.0).

Pri terapeutických koncentráciách v plazme bola maximálna priemerná zmena QTcF-intervalu (korekcia podľa Fridericia) oproti východiskovej hodnote 9 ms (90 % CI: 15,1 ms). Pri približne dvojnásobných terapeutických koncentráciách bola maximálna zmena QTcF-intervalu oproti východiskovej hodnote 15,4 ms (90 % CI: 22,4 ms). Moxifloxacin (400 mg), ktorý sa používal ako pozitívna kontrola, vykazoval maximálnu priemernú zmenu QTcF-intervalu 5,6 ms oproti východiskovej hodnote. U žiadneho subjektu nebol zaznamenaný účinok na QTc-interval väčší ako 2. stupeň (CTCAE, verzia 3.0) (pozri časť 4.4).

#### Dlhodobá bezpečnosť pri MRCC

Dlhodobá bezpečnosť sunitinibu u pacientov s MRCC bola analyzovaná v 9 ukončených klinických štúdiách, realizovaných v prvej línii liečby u pacientov refraktérnych na bevacizumab a cytokíny u 5 739 pacientov, z ktorých sa 807 (14 %) liečilo  $\geq$  2 roky až 6 rokov. U týchto 807 pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili sunitinibom, sa väčšina nežiaducich reakcií súvisiacich s liečbou (*treatment-related adverse events*, TRAE) po prvýkrát vyskytla v rámci prvých 6 mesiacov až 1 roka a potom boli stabilné alebo sa ich frekvencia časom znižovala, s výnimkou hypotyreózy, ktorej výskyt časom postupne narastal, pričom sa počas 6-ročného obdobia zaznamenávali nové prípady. Neukázalo sa, že by sa predĺžená liečba sunitinibom spájala s novými typmi TRAE.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil sunitinibu bol odvodený zo štúdie fázy 1 so zvyšujúcou sa dávkou, otvorenej štúdie fázy 2, jednoramennej štúdie fázy 1/2, a z publikácií, ako je uvedené nižšie.

Štúdia fázy 1 so zvyšujúcou sa dávkou perorálneho sunitinibu sa uskutočnila u 35 pacientov, pričom 30 z nich bolo pediatrických pacientov (vo veku 3 až 17 rokov) a 5 mladých dospelých pacientov (vo veku 18 až 21 rokov), s refraktérnymi solídnymi nádormi, z ktorých väčšina mala primárnu diagnózu mozgového nádoru. U všetkých účastníkov štúdie došlo k nežiaducim reakciám na liek; väčšina z týchto reakcií bola závažná (stupeň toxicity  $\geq$  3) a zahŕňala aj srdcovú toxicitu. Najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek boli gastrointestinálna (GI) toxicita, neutropénia, únava a zvýšenie ALT. Riziko srdcových nežiaducich reakcií na liek sa ukázalo byť vyššie u tých pediatrických pacientov, ktorí boli predtým vystavení ožarovaniu srdca alebo antracyklínu, v porovnaní s pediatrickými pacientmi bez predchádzajúcej expozície. U týchto pediatrických pacientov, ktorí predtým neboli vystavení antracyklínom alebo ožarovaniu srdca, bola určená maximálna tolerovaná dávka (*maximum tolerated dose*, MTD) (pozri časť 5.1).

Otvorená štúdia fázy 2 sa uskutočnila u 29 pacientov, z ktorých 27 bolo pediatrických pacientov (vo veku 3 až 16 rokov) a 2 boli mladí dospelí pacienti (vo veku 18 až 19 rokov), s rekurentným/progresívnym/refraktérnym gliómom vysokého stupňa (*high grade glioma*, HGG) alebo ependymómom. V žiadnej zo skupín sa nevyskytli nežiaduce reakcie 5. stupňa. Najčastejšími ( $\geq 10\%$ ) nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s liečbou boli pokles počtu neutrofilov (6 [20,7 %] pacientov) a vnútrolebečné krvácanie (3 [10,3 %] pacientov).

Jednoramenná štúdia fázy 1/2 sa uskutočnila u 6 pediatrických pacientov (vo veku 13 až 16 rokov) s pokročilým neresektovateľným GIST. Najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek boli hnačka, nevoľnosť, pokles počtu bielych krviniek, neutropénia a bolesť hlavy, každá u 3 (50 %) pacientov, primárne 1. alebo 2. stupňa závažnosti. U štyroch zo 6 (66,7 %) pacientov sa vyskytli nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou 3. – 4. stupňa (3. stupňa boli hypofosfatémia, neutropénia a trombocytopénia, každá u 1 pacienta, a 4. stupňa bola neutropénia u 1 pacienta). V tejto štúdii neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce udalosti (*serious adverse events*, SAE) ani nežiaduce reakcie na liek 5. stupňa. V klinickej štúdii aj publikáciách bol bezpečnostný profil v súlade so známym bezpečnostným profilom u dospelých.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

### **4.9 Predávkovanie**

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní Sunitinibom Vipfarm a liečba predávkovania má pozostávať zo všeobecných podporných opatrení. V indikovaných prípadoch sa môže odstránenie neabsorbovaného liečiva dosiahnuť vracaním alebo výplachom žalúdka. Boli hlásené prípady predávkovania; niektoré prípady boli spojené s nežiaducimi reakciami v súlade so známym bezpečnostným profilom sunitinibu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy; ATC kód: L01EX01

#### Mechanizmus účinku

Sunitinib inhibuje početné RTK, ktoré sa podieľajú na raste nádoru, neoangiogenéze a metastatickej progresii rakoviny. Sunitinib bol identifikovaný ako inhibítor receptorov rastového faktora odvodeného z krvných doštičiek (PDGFR $\alpha$  a PDGFR $\beta$ ), receptorov pre rastový faktor cievneho endotelu VEGH (VEGFR1, VEGFR2 a VEGFR3), receptoru pre faktor kmeňových buniek (KIT), tyrozínkinázy-3 podobnej Fms (FLT3), receptoru pre faktor stimulujúci kolónie (CSF-1R) a receptoru neurotrofického faktora odvodeného od gliálnej línie buniek (RET). V biochemických a bunkových testoch vykazuje primárny metabolit podobnú účinnosť ako sunitinib.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická bezpečnosť a účinnosť sunitinibu bola skúmaná pri liečbe pacientov s GIST, ktorí boli rezistentní na imatinib (t.j. u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po liečbe imatinibom), alebo netolerovali imatinib (t.j. u ktorých počas liečby imatinibom vznikli prejavy závažnej toxicity, ktoré znemožnili pokračovať v liečbe), pri liečbe pacientov s MRCC a liečbe pacientov s neresektovateľným pNET.

Účinnosť je pri GIST založená na čase do progresie nádoru (*time to tumour progression*, TTP) a zlepšení prežívania, u pacientov s predtým neliečeným MRCC na prežívaní bez progresie (*progression-free survival*, PFS), resp. na miere objektívnej odpovede (*objective response rates*, ORR) pri MRCC rezistentnom na cytokíny a na PFS u pacientov s pNET.

#### Gastrointestinálne stromálne tumory

Počiatočná otvorená štúdia so stúpajúcimi dávkami sa uskutočnila u pacientov s GIST po zlyhaní liečby imatinibom (medián maximálnej dennej dávky 800 mg) v dôsledku rezistencie alebo intolerancie. Deväťdesiatšesť pacientov bolo zaradených do štúdie pri rôznom dávkovaní a schémach podávania; 55 pacientov dostávalo 50 mg v odporúčanej liečebnej schéme 4 týždne liečba / 2 týždne prestávka („Schéma 4/2“).

Medián TTP bol v tejto štúdii 34 týždňov (95 % CI: 22,0; 46,0).

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 so sunitinibom sa uskutočnila u pacientov s GIST, ktorí netolerovali imatinib alebo u nich došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe imatinibom (medián maximálnej dennej dávky 800 mg). V tejto štúdii bolo randomizovaných 312 pacientov (2 : 1) na perorálne podávanie 50 mg sunitinibu alebo placeba raz za deň v schéme 4/2 až do progresie ochorenia alebo do vyradenia zo štúdie kvôli inej príčine (207 pacientov dostávalo sunitinib a 105 dostávalo pacientov placebo). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v tejto štúdii bol TTP definovaný ako čas od randomizácie po prvý objektívny dôkaz progresie nádoru. V čase vopred stanovenej predbežnej analýzy bol medián TTP pri liečbe sunitinibom 28,9 týždňa (95 % CI: 21,3; 34,1) podľa hodnotenia skúšajúcim a 27,3 týždňa (95 % CI: 16,0; 32,1) podľa hodnotenia nezávislej komisie a zároveň bol štatisticky signifikantne dlhší ako TTP pri liečbe placebom 5,1 týždňa (95 % CI: 4,4; 10,1) podľa hodnotenia skúšajúcim a 6,4 týždňa (95 % CI: 4,4; 10,0) podľa hodnotenia nezávislej komisie. Rozdiel v celkovom prežívaní (*overall survival*, OS) vychádzal štatisticky v prospech sunitinibu [pomer rizika [*hazard ratio* (HR): 0,491; (95 % CI: 0,290; 0,831)]; riziko úmrtia bolo v skupine s placebom 2-krát vyššie v porovnaní so skupinou so sunitinibom.

Po predbežnej analýze účinnosti a bezpečnosti na základe odporúčania nezávislej komisie pre monitorovanie údajov a bezpečnosti (*data and safety monitoring board*, DSMB) bola štúdia odslepená a pacientom v skupine s placebom bola ponúknutá otvorená liečba sunitinibom.

V otvorenej liečebnej fáze štúdie dostávalo sunitinib celkovo 255 pacientov, vrátane 99 pacientov, ktorí boli pôvodne liečení placebom.

Analýzy primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov v otvorenej fáze štúdie opakovane potvrdili výsledky získané v čase predbežnej analýzy, ako je uvedené v Tabuľke 2:

**Tabuľka 2 Súhrn cieľových ukazovateľov účinnosti (ITT populácia) pre GIST**

Cieľový ukazovateľ	Dvojito zaslepená liečba <sup>a</sup>				Liečebná skupina s placebom s prestupom na aktívnu liečbu <sup>b</sup>
	Medián (95% CI)		Pomer rizika		
	Sunitinib	Placebo	(95 % CI)	p-hodnota	
<b>Primárny</b>					
TTP (týždne)					
Predbežná analýza	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	< 0,001	-

Finálna analýza	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>Sekundárny</b>					
PFS (týždne) <sup>c</sup>					
Predbežná analýza	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	< 0,001	-
Finálna analýza	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	< 0,001	-
ORR (%) <sup>d</sup>					
Predbežná analýza	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Finálna analýza	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (týždne) <sup>e</sup>					
Predbežná analýza	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Finálna analýza	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; ITT = všetci randomizovaní pacienti (intent-to-treat); NA = neaplikovateľné; ORR = miera objektívnej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie; TTP = čas do progresie nádoru.

- <sup>a</sup> Výsledky dvojito zaslepanej liečby pochádzajú z ITT populácie s použitím centrálného rádiologického hodnotenia tam, kde to bolo vhodné.
- <sup>b</sup> Výsledky účinnosti pre 99 subjektov, ktorým bola zmenená liečba z placebo na sunitinib po odslepení. Východiskové hodnoty boli vymazané v čase zmeny liečby a analýzy účinnosti sú založené na hodnotení skúšajúcich.
- <sup>c</sup> Predbežné hodnoty PFS boli aktualizované na základe prepočítania pôvodných údajov.
- <sup>d</sup> Výsledky pre ORR sú udávané ako percento pacientov, u ktorých bola potvrdená odpoveď v rámci 95 % CI.
- <sup>e</sup> Medián nebol dosiahnutý, pretože údaje ešte neboli finálne.

Medián OS v ITT populácii bol 72,7 týždňa v skupine pacientov liečených sunitinibom a 64,9 týždňa v skupine pacientov na placebe (HR: 0,876; 95 % CI: 0,679; 1,129; p = 0,306). V tejto analýze boli do liečebnej skupiny s placebo zaradení aj pacienti pôvodne randomizovaní na placebo, ktorí následne boli liečení sunitinibom v otvorenej fáze štúdie.

#### *Doteraz neliečený metastatický karcinóm z obličkových buniek*

Uskutočnila sa randomizovaná multicentrová medzinárodná štúdia 3. fázy, hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť sunitinibu v porovnaní s IFN- $\alpha$ , u pacientov s doteraz neliečeným MRCC. Sedemstopäťdesiat pacientov bolo randomizovaných do liečebných ramien 1:1; dostávali liečbu buď sunitinibom v opakovaných 6-týždňových cykloch, pozostávajúcich zo 4 týždňov perorálneho podávania 50 mg denne, po ktorých nasledovali 2 týždne bez liečby (Schéma 4/2), alebo IFN- $\alpha$  podávaným ako subkutánna injekcia s 3 miliónmi jednotiek (*million units*, MU) prvý týždeň, 6 MU druhý týždeň a 9 MU tretí týždeň a potom 3-krát týždenne s podaním v po sebe nenasledujúcich dňoch.

Medián trvania liečby sunitinibom bol 11,1 mesiacov (rozsah: 0,4 – 46,1) a 4,1 mesiacov (rozsah 0,1 – 45,6) pri liečbe IFN- $\alpha$ . S liečbou súvisiace závažné nežiaduce udalosti (*treatment related serious adverse events*, TRSAEs) boli hlásené u 23,7 % pacientov liečených sunitinibom a u 6,9 % pacientov liečených IFN- $\alpha$ . Avšak miera prerušenia z dôvodu nežiaducich udalostí bola 20 % pri sunitinibe a 23 % pri IFN- $\alpha$ . Prerušenie podávania sa vyskytlo u 202 pacientov (54 %) na sunitinibe a u 141 pacientov (39 %) na IFN- $\alpha$ . K zníženiu dávok došlo u 194 pacientov (52 %) na sunitinibe a 98 pacientov (27 %) na IFN- $\alpha$ . Pacienti boli liečení do progresie ochorenia alebo do vyradenia zo štúdie. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo PFS. Plánovaná priebežná analýza ukázala štatisticky významnú výhodu pre sunitinib oproti IFN- $\alpha$ , v tejto štúdii medián PFS pre sunitinibom liečenú skupinu bol 47,3 týždňa, v porovnaní s 22,0 týždňami pre skupinu liečenú IFN- $\alpha$ ; HR bolo 0,415 (95 % CI: 0,320; 0,539; p-hodnota < 0,001). Ostatné cieľové ukazovatele zahŕňali ORR, OS a bezpečnosť. Centrálné rádiologické vyšetrenie bolo pozastavené po dosiahnutí primárneho cieľového ukazovateľa. V čase finálnej analýzy bola ORR stanovená podľa hodnotenia skúšajúceho 46 % (95 % CI: 41%, 51%) pre skupinu so sunitinibom a 12,0 % (95 % CI: 9%, 16%) pre skupinu s IFN- $\alpha$  (p < 0,001).

Liečba sunitinibom bola spojená s dlhším prežívaním v porovnaní s IFN- $\alpha$ . Medián OS bol 114,6 týždňov pre skupinu so sunitinibom (95 % CI: 100,1; 142,9) a 94,9 týždňov pre skupinu s IFN- $\alpha$  (95 % CI: 77,7; 117,0) pri pomere rizika 0,821 (95 % CI: 0,673; 1,001;  $p = 0,0510$  podľa nestratifikovaného log-rank testu).

Celkové PFS a OS pozorované v ITT populácii, tak ako boli stanovené centrálnym rádiologickým laboratórnym hodnotením, sú zhrnuté v Tabuľke 3.

**Tabuľka 3 Súhrn cieľových ukazovateľov účinnosti (ITT populácia) u predtým neliečeného MRCC**

Súhrn výsledkov prežívania bez progresie	Sunitinib (N = 375)	IFN- $\alpha$ (N = 375)
Pacienti, u ktorých ochorenie neprogredovalo, alebo ktorí nezomreli [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Pacienti, u ktorých bola pozorovaná progresia, alebo ktorí zomreli [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (týždne)		
Kvartil (95 % CI)		
25%	22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
50%	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
75%	84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
Nestratifikovaná analýza		
Pomer rizika (sunitinib oproti IFN- $\alpha$ )	0,5268	
95 % CI pre pomer rizika	(0,4316; 0,6430)	
p-hodnota <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Súhrn výsledkov celkového prežívania</b>		
Pacienti, o ktorých nie je známe, že zomreli [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Pacienti, u ktorých bolo zistené úmrtie [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (týždne)		
Kvartil (95 % CI)		
25%	56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
50%	114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
75%	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Nestratifikovaná analýza		
Pomer rizika (sunitinib oproti IFN- $\alpha$ )	0,8209	
95% CI pre pomer rizika	(0,6730; 1,0013)	
p-hodnota <sup>a</sup>	0,0510	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; INF- $\alpha$  = interferón-alfa; ITT = všetci randomizovaní pacienti (*intent-to-treat*); N = počet pacientov; NA = neaplikovateľné; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie.

<sup>a</sup> Podľa dvojstranného log-rank testu.

#### *Metastatický karcinóm z obličkových buniek rezistentných na cytokíny*

Štúdia fázy 2 so sunitinibom sa uskutočnila u pacientov rezistentných na predchádzajúcu cytokínovú liečbu interleukínom-2 alebo IFN- $\alpha$ . Šesťdesiatim trom pacientom sa podávala úvodná dávka sunitinibu 50 mg perorálne, jedenkrát denne počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasledovali 2 týždne bez liečby, aby sa zavřil kompletný 6-týždňový cyklus (Schéma 4/2).

Primárnym cieľovým ukazovateľom v rámci hodnotenia účinnosti bola ORR hodnotená na podklade kritérií pre odpoveď na liečbu u solídnych tumorov (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*).

V tejto štúdií bola miera objektívnej odpovede 36,5 % (95 % CI: 24,7 %, 49,6 %) a medián TTP bol 37,7 týždňa (95 % CI: 24,0; 46,4).

U pacientov s MRCC rezistentných na predchádzajúcu cytokínovú liečbu bola vykonaná podporná, otvorená, multicentrová štúdia s jednou liečebnou skupinou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť sunitinibu. 106 pacientov dostalo najmenej jednu 50 mg dávku sunitinibu podľa Schémy 4/2.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v tejto štúdií bolo ORR. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali TTP, trvanie odpovede (*duration of response, DR*) a OS.

V tejto štúdií bola ORR 35,8 % (95 % CI: 26,8%, 47,5 %). Medián pre DR a OS ešte nebol nedosiahnutý.

#### *Pankreatické neuroendokrinné nádory*

Podporná otvorená, multicentrová štúdia fázy 2 hodnotila účinnosť a bezpečnosť monoterapie sunitinibom v dávke 50 mg denne v Schéme 4/2 u pacientov s neresekovateľným pNET. V skupine 66 pacientov s nádorom z buniek pankreatických ostrovčekov bola primárnym cieľovým ukazovateľom miera odpovede 17 %.

U pacientov s neresekovateľným pNET sa vykonala pivotná multicentrová, medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 s monoterapiou sunitinibom.

Pacienti, u ktorých sa vyžadovalo, aby mali potvrdenú progresiu na základe RECIST kritérií v rámci predchádzajúcich 12 mesiacov, boli randomizovaní (1:1) na liečbu buď sunitinibom v dávke 37,5 mg raz denne bez plánovanej prestávky v liečbe (N = 86) alebo placebom (N = 85).

Primárnym cieľom bolo porovnanie PFS u pacientov užívajúcich sunitinib s pacientmi dostávajúcimi placebo. Medzi ďalšie cieľové ukazovatele patrili OS, ORR, PRO a bezpečnosť.

Demografické údaje boli porovnateľné medzi skupinami so sunitinibom a placebom. Okrem toho malo 49 % pacientov so sunitinibom nefunkčné nádory oproti 52 % pacientov na placebe a 92 % pacientov v oboch skupinách malo metastázy v pečeni.

V štúdií bolo povolené použitie somatostatínových analógov.

Celkovo 66 % pacientov na sunitinibe dostávalo predchádzajúcu systémovú liečbu v porovnaní so 72 % pacientov na placebe. Okrem toho, 24 % pacientov so sunitinibom dostávalo analógy somatostatínu v porovnaní s 22 % pacientov na placebe.

Pri PFS hodnotenom skúšajúcimi sa pozorovala klinicky významná výhoda sunitinibu oproti placebo. Medián PFS bol 11,4 mesiacov pre skupinu so sunitinibom v porovnaní s 5,5 mesiacmi pre skupinu s placebom [pomer rizika: 0,418 (95 % CI: 0,263; 0,662),  $p = 0,0001$ ]; podobné výsledky sa pozorovali, keď sa na stanovenie progresie ochorenia použili odvodené hodnotenie odpovede nádorov založené na aplikácii RECIST kritérií na hodnotenie nádorov skúšajúcimi, ako je uvedené v tabuľke 4. Pomer rizika v prospech sunitinibu sa pozoroval vo všetkých podskupinách hodnotených východiskových charakteristík, vrátane analýzy podľa počtu predchádzajúcich systémových terapií. Celkovo 29 pacientov v skupine so sunitinibom a 24 pacientov v skupine s placebom neužívalo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu; u týchto pacientov bol pomer rizika pre PFS 0,365 (95 % CI: 0,156; 0,857),  $p = 0,0156$ . Podobne u 57 pacientov v skupine so sunitinibom (vrátane 28 pacientov s 1 predchádzajúcou systémovou liečbou a 29 pacientov s 2 alebo viac predchádzajúcimi systémovými liečbami) a u 61 pacientov v skupine s placebom (vrátane 25 pacientov s 1 predchádzajúcou

systemovou liečbou a 36 pacientov s 2 alebo viac predchádzajúcimi systémovými liečbami), bol pomer rizika pre PFS 0,456 (95 % CI: 0,264; 0,787),  $p = 0,0036$ .

Tam, kde progresia bola založená na meraní nádorov udávanom skúšajúcim a kde všetci pacienti, cenzurovaní pre iné príčiny ako ukončenie štúdie, boli považovaní za PFS príhody, sa vykonala analýza senzitivity PFS. Táto analýza poskytla konzervatívny odhad liečebného účinku sunitinibu a podporila primárnu analýzu tým, že demonštrovala pomer rizika 0,507 (95 % CI: 0,350; 0,733),  $p = 0,000193$ . Pivotná štúdia s pankreatickým NET bola predčasne ukončená na odporúčanie nezávislej komisie pre monitorovanie liekov a primárny cieľový ukazovateľ bol založený na hodnotení skúšajúcim, pričom obe skutočnosti mohli ovplyvniť odhad účinku liečby.

S cieľom vylúčiť zaujatosť pri hodnotení PFS založenom na vyšetreniach skúšajúcim sa vykonala BICR skenov; toto preskúmanie podporilo hodnotenie skúšajúceho, ako je uvedené v Tabuľke 4.

**Tabuľka 4 Výsledky účinnosti pNET zo štúdie fázy 3**

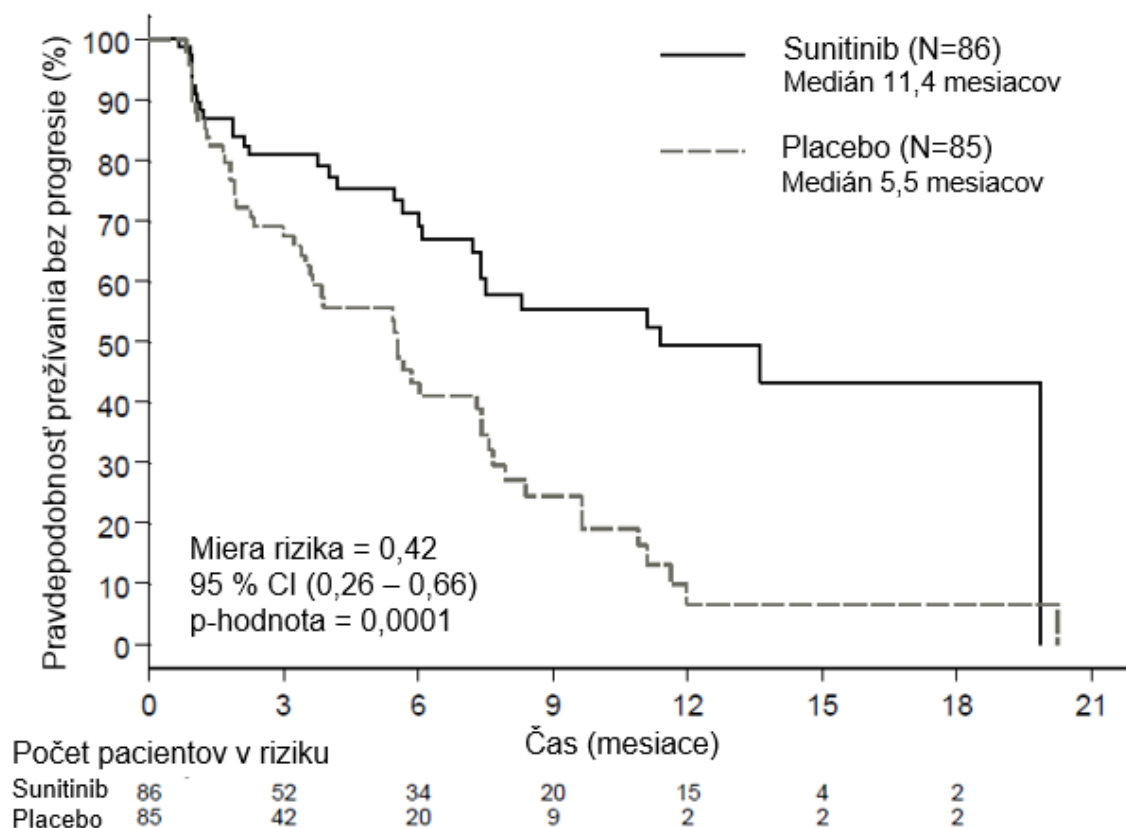
Parametre účinnosti	Sunitinib (N = 86)	Placebo (N = 85)	Pomer rizika (95% CI)	p-hodnota
Prežívanie bez progresie [medián, mesiace (95 % CI)] podľa hodnotenia skúšajúcich	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
Prežívanie bez progresie [medián, mesiace (95 % CI)] podľa odvođených hodnotení odpovede nádorov založených na aplikácii RECIST kritérií na hodnotenie nádorov skúšajúcimi	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 <sup>a</sup>
Prežívanie bez progresie [medián, mesiace (95 % CI)] podľa zaslepeného nezávislého centrálného posúdenia hodnotenia nádorov	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 <sup>a</sup>
Celkové prežívanie [sledovanie počas 5 rokov] [medián, mesiace (95 % CI)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 <sup>a</sup>
Miera objektívnej odpovede [% (95 % CI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

Skratky: CI = interval spoľahlivosti, N = počet pacientov; NA = neaplikovateľné, pNET = pankreatické neuroendokrinné nádory, RECIST = kritériá na hodnotenie odpovede u solídnych nádorov.

<sup>a</sup> 2-stranný nestratifikovaný log-rank test

<sup>b</sup> Fisherov exaktný test

**Obrázok 1 Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdiu fázy 3 s pNET**



Skratky: CI = interval spoľahlivosti; N = počet pacientov; PFS = prežívanie bez progresie; pNET = pankreatické neuroendokrinné nádory.

Údaje o OS neboli v čase ukončenia štúdie finálne [20,6 mesiacov (95% CI: 20,6; NR) pre skupinu so sunitinibom v porovnaní s NR (95% CI: 15,5; NR) pre skupinu s placebom, pomer rizika: 0,409 (95% CI: 0,187; 0,894), p-hodnota = 0,0204]. V skupine so sunitinibom sa vyskytlo 9 úmrtí a v skupine s placebom 21 úmrtí.

Po progresii ochorenia boli pacienti odslepení a pacientom, ktorí užívali placebo, bola ponúknutá nezaslepená liečba sunitinibom v samostatnej pokračovacej štúdiu. V dôsledku predčasného ukončenia štúdie bola liečba ostávajúcich pacientov odslepená a bola im ponúknutá nezaslepená liečba sunitinibom v pokračovacej štúdiu. Celkovo 59 z 85 pacientov (69,4 %) zo skupiny s placebom prešlo na nezaslepenú liečbu sunitinibom po progresii ochorenia alebo pri odslepení v čase predčasného ukončenia. OS pozorované po 5 rokoch sledovania v pokračujúcej štúdiu preukázalo pomer rizika 0,730 (95 % CI: 0,504; 1,057).

Výsledky dotazníka kvality života Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C-30) ukázali, že celková všeobecná so zdravím súvisiaca kvalita života a 5 funkčných oblastí (fyzická, funkčná, kognitívna, emočná a sociálna) sa zachovali u pacientov liečených sunitinibom v porovnaní s placebom s obmedzenými nežiaducimi symptomatickými prejavmi.

U pacientov s progredujúcim, pokročilým/metastatickým, dobre diferencovaným, neresekovateľným pNET sa uskutočnila medzinárodná, multicentrová, jednoramenná, otvorená štúdia fázy 4 hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť sunitinibu.

Stošeť pacientov (61 pacientov v skupine bez predchádzajúcej liečby a 45 pacientov v skupine neskoršej línie) dostalo perorálne liečbu sunitinibom v dávke 37,5 mg jedenkrát denne v režime schémy kontinuálneho denného dávkovania (*continuous daily dosing*, CDD).

Medián PFS hodnotený skúšajúcim bol 13,2 mesiaca, a to ako v celkovej populácii (95 % CI: 10,9; 16,7), tak aj v skupine bez predchádzajúcej liečby (95 % CI: 7,4; 16,8).

### Pediatrická populácia

Skúsenosti s používaním sunitinibu u pediatrických pacientov sú obmedzené (pozri časť 4.2).

Štúdia fázy 1 so zvyšujúcou sa dávkou perorálneho sunitinibu sa uskutočnila u 35 pacientov, pozostávajúcich z 30 pediatrických pacientov (vo veku 3 až 17 rokov) a 5 mladých dospelých pacientov (vo veku 18 až 21 rokov), s refraktérnymi solídnymi nádormi, pričom väčšina z nich mala pri zaradení do štúdie primárne diagnostikovaný mozgový nádor. V prvej časti štúdie sa pozorovala dávku obmedzujúca kardiotoxicita, a preto sa štúdia upravila tak, aby sa vylúčili pacienti, ktorí boli v minulosti vystavení potenciálne kardiotoxickým terapiám (vrátane antracyklínov) alebo ožarovaniu srdca. V druhej časti štúdie, do ktorej boli zahrnutí pacienti s predchádzajúcou protinádorovou liečbou, ale bez rizikových faktorov srdcovej toxicity, bol sunitinib vo všeobecnosti tolerovateľný a klinicky zvládnuteľný v dávke 15 mg/m<sup>2</sup> denne (MTD) v Schéme 4/2. U žiadneho zo subjektov sa nedosiahla úplná alebo čiastočná odpoveď. Stabilizované ochorenie sa pozorovalo u 6 pacientov (17 %). Jeden pacient s GIST sa zapojil do štúdie s dávkou 15 mg/m<sup>2</sup>, pričom sa nedokázal žiadny prínos liečby. Celkovo sa pozorovali podobné nežiaduce reakcie na liek ako u dospelých (pozri časť 4.8).

Otvorená štúdia fázy 2 sa uskutočnila s 29 pacientmi, pričom 27 bolo pediatrických pacientov (vo veku 3 až 16 rokov) a 2 boli mladí dospelí pacienti (vo veku 18 až 19 rokov), s HGG alebo ependymómom. Štúdia bola uzatvorená v čase plánovanej predbežnej analýzy kvôli nedostatočnej kontrole ochorenia. Medián PFS bol 2,3 mesiaca v skupine HGG a 2,7 mesiaca v skupine ependymómu. Medián celkového OS bol 5,1 mesiaca v skupine HGG a 12,3 mesiaca v skupine ependymómu. Najčastejšími (≥ 10 %) hlásenými nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s liečbou u pacientov v oboch skupinách dokopy, boli pokles počtu neutrofilov (6 pacientov [20,7 %]) a vnútrolebečné krvácanie (3 pacienti [10,3 %]) (pozri časť 4.8).

Z údajov zo štúdie fázy 1/2 s perorálnym sunitinibom uskutočnenej so 6 pediatrickými pacientmi s GIST vo veku 13 rokov až 16 rokov, ktorí dostávali sunitinib v schéme 4/2, v dávkach medzi 15 mg/m<sup>2</sup> denne a 30 mg/m<sup>2</sup> denne, a z dostupných publikovaných údajov (20 pediatrických pacientov alebo mladých dospelých pacientov s GIST) vyplynulo, že liečba sunitinibom viedla k stabilizácii ochorenia u 18 z 26 (69,2 %) pacientov, buď po zlyhaní imatinibu či jeho neznášanlivosti (16 pacientov so stabilným ochorením z 21), alebo de novo/po operácii (2 pacienti so stabilným ochorením z 5). V štúdiu fázy 1/2 sa stabilné ochorenie a progresia ochorenia pozorovali každé u 3 zo 6 pacientov (1 pacient dostával imatinib ako neoadjuvantnú liečbu a 1 pacient dostával imatinib ako adjuvantnú liečbu). V tej istej štúdiu sa u 4 zo 6 pacientov (66,7 %) vyskytli nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou 3. – 4. stupňa (3. stupňa boli hypofosfatémia, neutropénia a trombocytopénia, každá u 1 pacienta, a 4. stupňa bola neutropénia u 1 pacienta). Okrem toho boli v publikáciách hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie na liek 3. stupňa, ktoré sa vyskytli u 5 pacientov: únava (2), gastrointestinálne nežiaduce reakcie na liek (vrátane hnačky) (2), hematologické nežiaduce reakcie na liek (vrátane anémie) (2), cholecystitída (1), hypertyreóza (1) a mukozitída (1).

Uskutočnila sa populačná farmakokinetická (PK) a farmakokinetická/farmakodynamická (PK/PD) analýza s cieľom extrapolovať PK a kľúčové ukazovatele bezpečnosti a účinnosti sunitinibu u pediatrických pacientov s GIST (vo veku 6 až 17 rokov). Táto analýza bola založená na údajoch získaných od dospelých pacientov s GIST alebo solídnymi nádormi a od pediatrických pacientov so solídnymi nádormi. Na základe modelových analýz sa ukázalo, že nižší vek a menšia veľkosť tela nemajú negatívny vplyv na bezpečnosť a účinnosť vo vzťahu k plazmatickej expozícii sunitinibu. Neukázalo sa, že by bol pomer prínosu a rizika pre sunitinib negatívne ovplyvnený nižším vekom alebo menšou veľkosťou tela, a na tento pomer mala hlavný vplyv jeho plazmatická expozícia.

EMA udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so sunitinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu karcinómu obličiek alebo obličkovej panvičky (s výnimkou nefroblastómu, nefroblastomatózy, jasnobunkového sarkómu, mezoblastického nefrómu, renálneho medulárneho karcinómu a rabdoidného tumoru obličky) (pozri časť 4.2).

EMA udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so sunitinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu gastroenteropankreatických neuroendokrinných tumorov (s výnimkou neuroblastómu, neurogaglioblastómu a feochromocytómu) (pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

PK sunitinibu bola hodnotená u 135 zdravých dobrovoľníkov a 266 pacientov so solídnymi nádormi. PK bola podobná u celej sledovanej populácie so solídnymi nádormi a u zdravých dobrovoľníkov.

Pri dávkovaní od 25 mg do 100 mg, proporcionálne s dávkou rastie plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v závislosti od času (AUC) a  $C_{max}$ . Pri opakovanom dennom podávaní sa sunitinib akumuluje 3- až 4-násobne, jeho primárny metabolit sa akumuluje 7- až 10-násobne. Rovnovážne koncentrácie sunitinibu a jeho primárneho metabolitu sa dosiahnu do 10 až 14 dní. Na 14. deň sú kombinované plazmatické koncentrácie sunitinibu a jeho aktívneho metabolitu 62,9 – 101 ng/ml, čo predstavuje cieľové koncentrácie predpokladané z predklinických údajov na inhibíciu receptorovej fosforylácie *in vitro* a vedú k zastaveniu/redukciu rastu nádorov *in vivo*. Primárny aktívny metabolit tvorí 23 % až 37 % celkovej expozície. Pri opakovanom dennom podávaní alebo opakovaných liečebných cykloch v testovaných dávkových režimoch sa nepozorovali žiadne významné zmeny PK sunitinibu alebo jeho primárneho aktívneho metabolitu.

### Absorpcia

Po perorálnom podaní sunitinibu sa  $C_{max}$  obvykle pozoruje od 6 do 12 hodín po dosiahnutí maximálnej koncentrácie ( $t_{max}$ ) po podaní.

Jedlo nemá vplyv na biologickú dostupnosť sunitinibu.

### Distribúcia

V *in vitro* testoch bola väzba sunitinibu, resp. jeho primárneho aktívneho metabolitu na bielkoviny ľudskej plazmy 95 %, resp. 90 % bez evidentnej závislosti od koncentrácie. Zdanlivý distribučný objem ( $V_d$ ) sunitinibu bol veľký, 2230 l, čo svedčí o distribúcii do tkanív.

### Metabolické interakcie

*In vitro* vypočítané hodnoty  $K_i$  pre všetky cytochrómové testované izoformy P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 a CYP4A9/11) ukazujú, že je nepravdepodobné, aby sunitinib a jeho primárny aktívny metabolit indukovali, v akomkoľvek klinicky významnom rozsahu, metabolizmus iných liečiv, ktoré by mohli byť metabolizované týmito enzýmami.

### Biotransformácia

Sunitinib je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4, izoformy CYP, pričom vzniká jeho primárny aktívny metabolit, desetylsunitinib, ktorý sa takisto ďalej metabolizuje prostredníctvom toho istého izoenzýmu.

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu sunitinibu so silným induktormi alebo inhibítormi CYP3A4, pretože sa môžu meniť plazmatické hladiny sunitinibu (pozri časť 4.4 a 4.5).

### Eliminácia

Vylučovanie sa deje predovšetkým prostredníctvom stolice (61 %), vylučovanie nezmeneného liečiva a jeho metabolitov obličkami dosahuje 16 % podanej dávky. Sunitinib a jeho primárny aktívny metabolit boli hlavnými zlúčeninami identifikovanými v plazme, moči a stolici, čo predstavovalo 91,5

%, 86,4 % a 73,8 % rádioaktivity v odobratých vzorkách, v tomto poradí. Menej významné metabolity boli identifikované v moči a stolici, zvyčajne sa však nezistili v plazme. Celkový klírens perorálnej dávky (CL/F) bol 34 – 62 l/h. Po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkmi boli eliminačné polčasy sunitinibu približne 40 – 60 hodín a jeho primárneho aktívneho desetylmetabolitu približne 80 – 110 hodín.

#### Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú inhibítormi BCRP

*In vitro* je sunitinib substrátom efluxného transportéra BCRP. V štúdií A6181038 súbežné podávanie s gefitinibom, inhibítorm BCRP, nevyústilo do klinicky relevantného účinku na  $C_{max}$  a AUC sunitinibu alebo celkového lieku (sunitinib + metabolit) (pozri časť 4.5). Táto štúdia bola multicentrová, otvorená štúdia fázy 1/2, skúmajúca bezpečnosť/znášanlivosť, maximálnu tolerovanú dávku a protinádorovú aktivitu sunitinibu v kombinácii s gefitinibom u pacientov s MRCC. Ako sekundárny cieľ štúdie sa vyhodnocovala PK gefitinibu (250 mg denne) a sunitinibu (37,5 mg [1. skupina, n = 4] alebo 50 mg [2. skupina, n = 7] podávaného denne počas 4 týždňov, po ktorých nasledovali 2 týždne bez liečby), pri ich súbežnom podávaní. Zmeny v PK parametroch sunitinibu nemali žiadny klinický význam a nepoukazovali na žiadne liekové interakcie; avšak vzhľadom na relatívne nízky počet subjektov (t.j. n = 7 + 4) a strednú až veľkú variabilitu medzi pacientmi v ich farmakokinetických parametroch, sa PK zistenia z tejto štúdie, týkajúce sa interakcie medzi liekmi, musia interpretovať opatrne.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie pečene*

Sunitinib a jeho primárny metabolit sa metabolizujú prevažne v pečeni. Systémové expozície po podaní jednorazovej dávky sunitinibu boli u osôb s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A a B klasifikácie podľa Childa-Pugha) podobné v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Sunitinib sa neskúmal u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C klasifikácie podľa Childa-Pugha).

Zo štúdií u pacientov s nádorovým ochorením boli vylúčení pacienti s hodnotou ALT alebo AST > 2,5 x ULN (*upper limit of normal* = horná hranica normálu) alebo s hodnotou > 5,0 x ULN, ak bolo spôsobené metastázami do pečene.

##### *Porucha funkcie obličiek*

Populačné PK analýzy ukázali, že zdanlivý klírens (CL/F) sunitinibu nebol ovplyvnený klírensom kreatinínu (CL<sub>Cr</sub>) v rámci meraného rozmedzia (42 – 347 ml/min). Systémové expozície po podaní jednorazovej dávky sunitinibu boli podobné u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (CL<sub>Cr</sub> > 80 ml/min). Aj keď sunitinib a jeho primárny metabolit neboli eliminované hemodialýzou u pacientov s ESRD, celkové systémové expozície boli nižšie o 47 % pre sunitinib a o 31 % pre jeho primárny metabolit v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

##### *Hmotnosť, skóre výkonnosti*

Populačné PK analýzy demografických údajov naznačujú, že nie sú potrebné úpravy začiatkovej dávky vzhľadom na hmotnosť alebo skóre výkonnosti ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

##### *Pohlavie*

Dostupné údaje ukazujú, že ženy môžu mať asi o 30 % nižší zdanlivý klírens (CL/F) sunitinibu ako muži: tento rozdiel však nevyžaduje úpravu začiatkovej dávky.

##### *Pediatrická populácia*

Skúsenosti s používaním sunitinibu u pediatrických pacientov sú obmedzené (pozri časť 4.2). Realizovali sa populačné PK analýzy združeného súboru údajov od dospelých pacientov s GIST a solídnyimi nádormi a pediatrických pacientov so solídnyimi nádormi. Uskutočnili sa postupné modelové analýzy kovariátov na vyhodnotenie vplyvu veku a veľkosti tela (celkovej telesnej hmotnosti alebo plochy povrchu tela), ako aj ďalších kovariátov na dôležité PK parametre pre

sunitinib a jeho aktívny metabolit. Pokiaľ ide o testované spoločné premenné súvisiace s vekom a veľkosťou tela, bol vek významnou spoločnou premennou pre zdanlivý klírens sunitinibu (čím nižší vek pediatrického pacienta, tým nižší zdanlivý klírens). Podobne významnou spoločnou premennou zdanlivého klírnsu aktívneho metabolitu bola plocha povrchu tela (čím menšia plocha povrchu tela, tým nižší zdanlivý klírens).

Ďalej, na základe integrovanej populačnej PK analýzy zhromaždených údajov z 3 pediatrických štúdií (2 pediatrické štúdie solidného nádoru a 1 pediatrická štúdia GIST; vek: 6 rokov až 11 rokov a 12 rokov až 17 rokov), bola východisková hodnota plochy povrchu tela (*body surface area*, BSA) významnou spoločnou premennou zdanlivého klírnsu sunitinibu a jeho aktívneho metabolitu. Na základe tejto analýzy sa predpokladá, že dávka približne 20 mg/m<sup>2</sup> denne u pediatrických pacientov, s hodnotami BSA medzi 1,10 a 1,87 m<sup>2</sup>, zabezpečí porovnateľné plazmatické expozície sunitinibu a jeho aktívneho metabolitu (medzi 75 až 125 % AUC) ako u dospelých s GIST, ktorým sa podáva sunitinib v dávke 50 mg denne podľa schémy 4/2 (AUC 1 233 ng.h/ml). V pediatrických štúdiách bola začiatková dávka sunitinibu 15 mg/m<sup>2</sup> (na základe MTD identifikovanej v štúdiu fázy 1 so zvyšujúcou sa dávkou, pozri časť 5.1), ktorá sa u pediatrických pacientov s GIST zvyšovala na 22,5 mg/m<sup>2</sup> a následne na 30 mg/m<sup>2</sup> (tak, aby nepresiahla celkovú dávku 50 mg/deň) na základe individuálnej bezpečnosti/znášanlivosti pacienta. Okrem toho bola v súlade so zverejnenou literatúrou o pediatrických pacientoch s GIST vypočítaná začiatková dávka v rozsahu od 16,6 mg/m<sup>2</sup> až 36 mg/m<sup>2</sup>, pričom sa dávky zvýšili až na 40,4 mg/m<sup>2</sup> (nepresahujúc celkovú dávku 50 mg/deň).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity na potkanoch a opiciach, boli pri opakovanom podávaní v trvaní do 9 mesiacov, primárne účinky na cieľové orgány zistené v tráviacom trakte (vracanie a hnačka u opíc); v nadobličkách (kortikálna kongescia a/alebo hemorágia u potkanov a opíc, s nekrózou a následnou fibrózou u potkanov); v hemolymfopoetickom systéme (hypocelularita kostnej drene a lymfoidná deplécia týmu, sleziny a lymfatických uzlín); v exokrinnej časti pankreasu (degranulácia acinárnych buniek s nekrózou jednotlivých buniek); v slinných žľazách (acinárna hypertrofia); v kostných spojeniach (zhrubnutie rastových platničiek); v maternici (atrofia); a vo vaječníkoch (spomalený vývoj folikulov). Všetky tieto nálezy sa vyskytli pri klinicky relevantných expozičných plazmatických hladinách sunitinibu. Medzi ďalšie účinky pozorované v iných štúdiách patrili: predĺženie QTc-intervalu, pokles LVEF a atrofiu semenníkových tubulov, zrnčenie mezangiálnych buniek v obličkách, krvácanie do gastrointestinálneho traktu a sliznice ústnej dutiny a hypertrofia buniek prednej hypofýzy. Predpokladá sa, že zmeny na maternici (atrofia endometria) a rastovej platničke kostí (zhrubnutie epifyzárnej chrupavky alebo dysplázia chrupavky) súvisia s farmakologickým účinkom sunitinibu. Väčšina týchto prejavov bola reverzibilná po 2 až 6 týždňoch bez liečby.

#### Genotoxicita

Genotoxický potenciál sunitinibu bol hodnotený *in vitro* a *in vivo*. Sunitinib nebol mutagénny pre baktérie pri metabolickej aktivácii v pečeni potkanov. Sunitinib *in vitro* neindukoval štrukturálne chromozómové aberácie v bunkách lymfocytov z periférnej krvi človeka. *In vitro* sa pozorovala u lymfocytov z periférnej krvi človeka polyploidia (numerické chromozómové aberácie) a to za prítomnosti aj neprítomnosti metabolickej aktivácie. U potkanov nebol sunitinib *in vivo* klastogénny v kostnej dreni. Hlavný aktívny metabolit sa nehodnotil z hľadiska genotoxického potenciálu.

#### Karcinogenita

V 1-mesačnej štúdiu s perorálnym plnením žalúdka sondou zameranej na zistenie rozsahu dávky s kontinuálnym denným podávaním (0, 10, 25, 75 alebo 200 mg/kg/deň) u rasH2 transgénnych myší, sa pri najvyššej testovanej dávke (200 mg/kg/deň) pozoroval karcinóm a hyperplázia Brunnerových žliaz duodéna.

U rasH2 transgénnych myší bola uskutočnená 6-mesačná štúdia s perorálnym plnením žalúdka sondou zameraná na karcinogenitu s denným podávaním (0, 8, 25, 75 [znížená na 50] mg/kg/deň). Gastroduodenálne karcinómy, zvýšený výskyt sprievodných hemangiosarkómov a/alebo hyperplázia sliznice žalúdka sa pozorovali pri dávkach  $\geq$  25 mg/kg/deň následne po 1- až 6-mesačnej dobe

podávania ( $\geq 7,3$ -násobok AUC u pacientov, ktorým sa podávala odporúčaná denná dávka [*recommended daily dose*, RDD]).

V 2-ročnej štúdií zameranej na karcinogenicitu u potkanov (0; 0,33; 1 alebo 3 mg/kg/deň) malo podávanie sunitinibu počas 28-dňového cyklu s následnou 7-dňovou prestávkou v liečbe za následok zvýšenie incidencie feochromocytómu a hyperpláziu drene nadobličky samcov potkanov pri dávke 3 mg/kg/deň po > 1-ročnom podávaní ( $\geq 7,8$ -násobok AUC u pacientov, ktorým sa podávala RDD). Nádor Brunnerových žliaz duodéna sa objavil u samíc pri dávke  $\geq 1$  mg/kg/deň a u samcov pri dávke 3 mg/kg/deň a hyperplázia buniek sliznice v žľazovom tkanive žalúdka bola evidentná u samcov pri dávke 3 mg/kg/deň, čo predstavuje  $\geq 0,9$ -, 7,8- a 7,8-násobok AUC v uvedenom poradí u pacientov, ktorým sa podávala RDD. Význam malígnych nálezov pozorovaných u (rasH2 transgénnych) myši a potkanov v rámci štúdií karcinogenicity počas liečby sunitinibom pre človeka nie je známy.

#### Reprodukčná a vývojová toxicita

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa nepozorovalo žiadne ovplyvnenie fertility samcov alebo samíc. Avšak v štúdiách toxicity na potkanoch a opiciach sa pri opakovanom podávaní, pri dosiahnutí klinicky významných systémových expozičných hladín, pozorovalo ovplyvnenie fertility samíc vo forme folikulárnej atrózie, degenerácie žltých teliesok, zmien na endometriu v maternici a poklese hmotnosti maternice a vaječníkov. Pri plazmatických expozičných hladinách predstavujúcich 25-násobok systémovej expozície u ľudí sa pozorovalo ovplyvnenie fertility potkaních samcov vo forme tubulárnej atrofie v semenníkoch, zníženia počtu spermatozoí v nadsemenníkoch a koloidnej deplécie v prostate a semenných včkoch.

U potkanov bola zjavná embryonálno-fetálna mortalita vo forme signifikantného poklesu počtu živých plodov, zvýšeného počtu resorpcií, zvýšenia postimplantačných strát a celkovej straty vrhu u 8 z 28 gravidných samíc pri plazmatických expozičných hladinách predstavujúcich 5,5-násobok systémovej expozície u ľudí. U králikov došlo pri plazmatických expozičných hladinách predstavujúcich 3-násobok systémovej expozície u ľudí k poklesu hmotnosti gravidnej maternice a počtu živých plodov v dôsledku zvýšeného počtu resorpcií, zvýšených postimplantačných strát, ako aj celkovej straty vrhu u 4 zo 6 gravidných samíc. Liečba sunitinibom počas organogenézy viedla u potkanov pri dávke  $\geq 5$  mg/kg/deň k vývojovým chybám pozostávajúcim zo zvýšenej incidencie malformácií kostry plodu, charakterizovaných predovšetkým ako spomalená osifikácia hrudných/bedrových stavcov, ktoré sa vyskytli pri plazmatických expozičných hladinách predstavujúcich 5,5-násobok systémovej expozície u ľudí. U králikov predstavovali vývojové chyby častejší výskyt rázštepú pery pri plazmatických expozičných hladinách približne rovnakých ako hladiny pozorované v klinickej praxi; a rázštep pery a podnebia sa vyskytol častejšie pri plazmatických expozičných hladinách predstavujúcich 2,7-násobok systémovej expozície u ľudí.

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/deň) bol hodnotený v štúdií zameranej na pre- a postnatálny vývin u gravidných potkanov. Počas gestácie a laktácie sa znížili prírastky telesnej hmotnosti matky pri dávke  $\geq 1$  mg/kg/deň, ale nepozorovala sa žiadna reprodukčná toxicita až do 3 mg/kg/deň (odhadovaná expozícia  $\geq 2,3$ -násobok AUC u pacientov, ktorým sa podávala RDD). Pri dávke 3 mg/kg/deň sa u mláďat pozoroval pokles telesnej hmotnosti počas obdobia pred aj po odstavení. Žiadna vývojová toxicita sa nepozorovala pri dávke 1 mg/kg/deň (približná expozícia  $\geq 0,9$ -násobok AUC u pacientov, ktorým sa podávala RDD).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### 12,5 mg tvrdé kapsuly

*Obsah kapsuly*

mannitol (E421)

sodná soľ kroskarmelózy

povidón (K-25)

stearát horečnatý

*Obal kapsuly*

želatína

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

čierny oxid železitý (E172)

*Potlačový atrament*

šlak

propylénglykol

hydroxid sodný

povidón

oxid titaničitý (E171)

25 mg tvrdé kapsuly

*Obsah kapsuly*

mannitol (E421)

sodná soľ kroskarmelózy

povidón (K-25)

stearát horečnatý

*Obal kapsuly*

želatína

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

čierny oxid železitý (E172)

*Potlačový atrament*

šlak

propylénglykol

hydroxid sodný

povidón

oxid titaničitý (E171)

50 mg tvrdé kapsuly

*Obsah kapsuly*

mannitol (E421)

sodná soľ kroskarmelózy

povidón (K-25)

stearát horečnatý

*Obal kapsuly*

želatína

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

čierny oxid železitý (E172)

*Potlačový atrament*

šlak

propylénglykol

hydroxid sodný

povidón

oxid titaničitý (E171)

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Papierová škatuľka s bielou nepriehľadnou HDPE fľašou, s bielym polyetylénovým okrúhlym plastovým detským bezpečnostným uzáverom s vysokou hustotou (HDPE), s vložkou na indukčné tesnenie, obsahujúca 30 tvrdých kapsúl.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

VIPHARM S.A.  
ul. A i F Radziwiłłów 9  
05-850 Ożarów Mazowiecki  
Poľsko  
tel: +48 22 679-51-35  
fax: +48 22 678-92-87  
e-mail: [vipharm@vipharm.com.pl](mailto:vipharm@vipharm.com.pl)

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Sunitinib Vipfarm 12,5 mg tvrdé kapsuly:	44/0294/22-S
Sunitinib Vipfarm 25 mg tvrdé kapsuly:	44/0295/22-S
Sunitinib Vipfarm 50 mg tvrdé kapsuly:	44/0296/22-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. decembra 2022

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026