

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sunitinib SaneXcel 50 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje sunitiníbium-malát zodpovedajúci 50 mg sunitinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 284,18 mg manitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Sunitinib SaneXcel 50 mg tvrdé kapsuly sú želatínové kapsuly s nepriehľadným oranžovým telom a nepriehľadným oranžovým viečkom, s dĺžkou 21,8 mm a priemerom 7,66 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Gastrointestinálny stromálny nádor (*gastrointestinal stromal tumor, GIST*)

Sunitinib SaneXcel je indikovaný dospelým na liečbu neresekovateľného a/alebo metastatického malígneho gastrointestinálneho stromálneho nádoru (GIST) po zlyhaní liečby imatinibom v dôsledku rezistencie alebo neznášanlivosti.

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

Sunitinib SaneXcel je indikovaný dospelým na liečbu pokročilého/metastatického karcinómu z renálnych buniek (MRCC).

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Sunitinibom SaneXcel má začať lekár so skúsenosťami s podávaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Sunitinibu SaneXcel pri liečbe GIST a MRCC je 50 mg perorálne jedenkrát denne počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasleduje 2-týždňová prestávka v liečbe (režim 4/2), ktorou sa zavíši celý 6-týždňový cyklus.

Odporúčaná dávka Sunitinibu SaneXcel pri liečbe pNET je 37,5 mg perorálne jedenkrát denne bez plánovanej prestávky v liečbe.

Úpravy dávky

Bezpečnosť a znášanlivosť

Pri liečbe 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.

Pri liečbe pNET sa zmeny dávky môžu vykonávať postupne po 12,5 mg v závislosti od individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti. Maximálna dávka podávaná v štúdiu pNET fázy 3 bola 50 mg denne.

Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné prerušenie dávkovania.

Inhibitory/induktory CYP3A4

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu sunitinibu so silnými induktormi CYP3A4, ako je rifampicín (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak to nie je možné, môže byť potrebné pri starostlivom monitorovaní znášanlivosti zvýšiť dávku sunitinibu postupne po 12,5 mg (až na 87,5 mg denne pri liečbe GIST a MRCC alebo 62,5 mg denne pri liečbe pNET).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu sunitinibu so silnými inhibítormi CYP3A4, ako je ketokonazol (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak to nie je možné, môže byť potrebné pri starostlivom monitorovaní znášanlivosti znížiť dávku sunitinibu na minimálnu dennú dávku 37,5 mg pri liečbe GIST a MRCC alebo 25 mg denne pri liečbe pNET.

Má 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 SaneXcel u pacientov mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

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

Staršie osoby

Približne jedna tretina pacientov v klinických štúdiách, ktorá dostávala sunitinib, mala 65 rokov alebo viac. Medzi mladšími a staršími pacientmi sa nepozorovali žiadne signifikantné rozdiely v bezpečnosti ani účinnosti.

Porucha funkcie pečene

Pri podávaní sunitinibu pacientom s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childa-Pugha) sa neodporúča úprava úvodnej dávky. Sunitinib sa neskúmal u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C 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 ochorením obličiek v terminálnom štádiu (*end-stage renal disease*, ESRD) na hemodialýze sa nevyžaduje úprava úvodnej dávky. Následné úpravy dávky sa majú zakladať na individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

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

Ak pacient vynechá dávku, nemá sa mu podať dodatočná dávka. Pacient má užiť zvyčajnú predpísanú dávku 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 vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A4, pretože to môže znížiť koncentrácie sunitinibu v plazme (pozri časti 4.2 a 4.5).

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Pacienti majú byť poučení, že počas liečby sunitinibom sa môže vyskytnúť depigmentácia vlasov alebo kože. Ďalšie možné dermatologické účinky môžu zahŕňať suchosť, zhrubnutie alebo praskanie kože, pľuzgiere alebo vyrážku na dlaniach rúk a chodidlách nôh.

Vyššie uvedené reakcie neboli kumulatívne, zvyčajne boli reverzibilné a vo všeobecnosti neviedli k ukončeniu liečby. Boli hlásené prípady pyoderma gangrenosum, vo všeobecnosti reverzibilné po ukončení 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. Pri prejavoch a príznakoch SJS, TEN a EM (napr. progresívna kožná vyrážka často s pľuzgiermi alebo léziami na slizniciach) sa má liečba sunitinibom prerušiť. Ak sa diagnóza SJS alebo TEN potvrdí, liečba sa už nesmie znovu začať. V niektorých prípadoch podozrenia na EM, pacienti po ústupe reakcie tolerovali opätovné podanie sunitinibu v nižšej dávke; niektorí z týchto pacientov tiež dostávali súbežnú liečbu kortikosteroidmi alebo antihistaminikami (pozri časť 4.8).

Hemorágia a krvácanie z nádoru

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

Rutinné vyšetrenie krvácavých príhod má zahŕňať kompletný krvný obraz a fyzikálne vyšetrenie.

Epistaxa bola najčastejšou hemoragickou nežiaducou reakciou, hlásenou približne u polovice pacientov so solídnymi nádormi, u ktorých sa vyskytli hemoragické príhody. Niektoré z týchto udalostí epistaxy boli závažné, ale veľmi zriedkavo fatálne.

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

Krvácanie z nádoru sa môže vyskytnúť náhle a v prípade nádorov pľúc sa môže prejaviť ako závažná a život ohrozujúca hemoptýza alebo pľúcna hemorágia. Prípady pľúcnej hemorágie, niektoré fatálne, sa pozorovali v klinických skúšaníach a boli hlásené aj u pacientov s MRCC, GIST a karcinómom pľúc liečených sunitinibom po uvedení lieku na trh. Sunitinib SaneXcel nie je schválený na použitie u pacientov s karcinómom pľúc.

Pacientom, ktorí sú súbežne liečení antikoagulantami (napr. warfarínom, acenokumarolom), sa má pravidelne monitorovať kompletný krvný obraz (trombocyty), koagulačné 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, antidiaroidami alebo antacidami.

U pacientov s malignitami v brušnej dutine liečených sunitinibom boli hlásené závažné, niekedy fatálne, 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 vyšetrení na hypertenziu a v prípade potreby liečení. U pacientov so závažnou hypertenziou, ktorá nie je nedostatočne farmakologicky kontrolovaná, sa odporúča dočasné prerušenie liečby. V liečbe je možné pokračovať, hneď ako 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 udalosti neboli kumulatívne, zvyčajne boli reverzibilné a vo všeobecnosti nevedli k ukončeniu liečby. Žiadna z týchto udalostí v štúdiách fázy 3 nebola fatálna, avšak zriedkavé fatálne hematologické príhody, vrátane hemorágie spojenej s trombocytopéniou a neutropenickými infekciami, boli hlásené počas sledovania po uvedení lieku na trh.

Výskyt anémie bol pozorovaný na začiatku ako aj neskôr počas liečby sunitinibom.

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov liečených sunitinibom boli hlásené kardiovaskulárne príhody, vrátane zlyhania srdca, kardiomyopatie, zníženia ejekčnej frakcie ľavej komory pod dolnú hranicu normy, myokarditídy, ischemie myokardu a infarktu myokardu, z ktorých niektoré boli fatálne. Tieto údaje naznačujú, že sunitinib zvyšuje riziko kardiomyopatie. U liečených pacientov neboli zistené žiadne špecifické dodatočné rizikové faktory pre kardiomyopatiu vyvolanú sunitinibom okrem účinku špecifického pre tento liek. Sunitinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikom výskytu týchto udalostí, alebo u pacientov, ktorí majú tieto udalosti v anamnéze (pozri časť 4.8).

Pacienti, u ktorých sa v priebehu 12 mesiacov pred podaním sunitinibu vyskytli srdcové príhody, ako napríklad infarkt myokardu (vrátane ťažkej/nestabilnej *anginy pectoris*), bypass koronárnej/periférnej artérie, symptomatické kongestívne zlyhávanie srdca (*congestive heart failure*, CHF), cievná mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak, alebo pľúcna embólia, boli vylúčení zo všetkých klinických štúdií so sunitinibom. Nie je známe, či pacienti s týmito súbežnými ochoreniami môžu mať vyššie riziko rozvoja dysfunkcie ľavej komory súvisiacej so sunitinibom.

Odporúča sa, aby lekári zvážili toto riziko oproti možným prínosom liečby sunitinibom. U pacientov sa majú počas podávania sunitinibu starostlivo monitorovať klinické prejavy a príznaky CHF, predovšetkým u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a/alebo ochorením koronárnych artérií v anamnéze. Na začiatku liečby a potom v pravidelných intervaloch počas liečby sunitinibom sa má zvážiť vyšetrenie ejekčnej frakcie ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF). U pacientov bez kardiovaskulárných rizikových faktorov sa má zvážiť vyšetrenie ejekčnej frakcie na začiatku liečby.

Ak sú prítomné klinické prejavy CHF, odporúča sa liečbu sunitinibom ukončiť. Pacientom bez klinických prejavov CHF, avšak s ejekčnou frakciou < 50 % a > 20 % pod východiskovou hodnotou, sa má podávanie sunitinibu prerušiť a/alebo znížiť dávka.

Predĺženie QT intervalu

U pacientov užívajúcich sunitinib sa pozorovalo predĺženie QT intervalu a *torsade de pointes*. Predĺženie QT intervalu môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií, vrátane *torsade de*

pointes.

Sunitinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov so známou anamnézou predĺženia QT intervalu, u pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká alebo lieky, ktoré môžu predlžovať QT interval alebo u pacientov s už existujúcim závažným ochorením srdca, bradykardiou alebo s poruchou rovnováhy elektrolytov. Súbežné podávanie sunitinibu so silnými inhibítormi CYP3A4 sa má obmedziť z dôvodu možného zvýšenia koncentrácie sunitinibu v plazme (pozri časti 4.2, 4.5 a 4.8).

Venózne tromboembolické príhody

U pacientov, ktorí dostávali sunitinib, boli hlásené venózne tromboembolické príhody, ktoré súviseli s liečbou, vrátane hlbokej žilovej trombózy a pľúcnej embólie (pozri časť 4.8). V rámci sledovania po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady pľúcnej embólie s fatálnymi následkami.

Arteriálne tromboembolické príhody

U pacientov liečených sunitinibom boli hlásené arteriálne tromboembolické príhody (*arterial thromboembolic events*, ATE), niekedy fatálne. Najčastejšie príhody zahŕňali cievnú mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak a mozgový infarkt. Rizikové faktory spojené s ATE, okrem základného malígneho ochorenia a veku ≥ 65 rokov, zahŕňali hypertenziu, diabetes mellitus a predchádzajúce tromboembolické ochorenie.

Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred podaním sunitinibu sa toto riziko musí dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Trombotická mikroangiopatia (*thrombotic microangiopathy*, TMA)

Pri výskyte hemolytickej anémie, trombocytopénie, únavy, nepravidelného výskytu neurologických prejavov, poruchy funkcie obličiek a horúčky, je potrebné zvážiť diagnózu TMA, vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP) a hemolyticko-uremického syndrómu (HUS), ktoré v niektorých prípadoch môžu viesť k zlyhaniu obličiek alebo smrti. U pacientov, u ktorých sa objaví TMA, sa má liečba sunitinibom ukončiť a je nevyhnutné okamžite začať liečbu. Po ukončení 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 sa majú liečiť podľa štandardných klinických postupov ešte pred začatím 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 pacientom, u ktorých sa objavia akékoľvek prejavy a/alebo príznaky poukazujúce na dysfunkciu štítnej žľazy, sa má urobiť laboratórne vyšetrenie funkcie štítnej žľazy, ak je klinicky indikované. Pacienti, u ktorých sa vyvinie dysfunkcia štítnej žľazy, majú byť náležite liečení.

Výskyt hypotyreózy sa pozoroval na začiatku liečby sunitinibom, ale aj neskôr počas liečby (pozri časť 4.8).

Pankreatitída

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

Boli hlásené závažné pankreatické príhody, niektoré fatálne. Ak sú prítomné príznaky pankreatitídy, podávanie sunitinibu sa má ukončiť a pacientom sa má poskytnúť vhodná podporná liečba.

Hepatotoxicita

U pacientov liečených sunitinibom bola pozorovaná hepatotoxicita. Prípady zlyhania pečene, niektoré

fatálne, sa pozorovali u < 1 % pacientov so solidnými nádormi, ktorí boli liečení sunitinibom. Pred začatím liečby, počas každého cyklu a keď je to klinicky indikované, monitorujte testy pečenej funkcie (alanínaminotransferázu [ALT], aspartátaminotransferázu [AST], hladiny bilirubínu). Pri prejavoch a príznakoch zlyhávania pečene, sa má liečba sunitinibom ukončiť a má sa poskytnúť vhodná podporná liečba (pozri časť 4.8).

Funkcia obličiek

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

Rizikové faktory spojené s poruchou funkcie/zlyhaním obličiek u pacientov užívajúcich sunitinib zahŕňali, okrem základného ochorenia RCC, 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. Pred začatím liečby sa odporúča vyšetriť moč a pacienti majú byť monitorovaní z dôvodu vzniku alebo zhoršenia proteinúrie. U pacientov s nefrotickým syndrómom podávanie sunitinibu ukončíte.

Fistula

Ak sa vytvorí fistula, 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.

Nevykonalí sa žiadne formálne klinické štúdie o účinku sunitinibu na hojenie rán. U pacientov podstupujúcich veľký chirurgický zákrok sa z preventívnych dôvodov odporúča dočasné prerušenie liečby sunitinibom. Sú iba obmedzené klinické skúsenosti týkajúce sa načasovania opätovného začatia liečby následne po veľkom chirurgickom zákroku. Rozhodnutie pokračovať v liečbe sunitinibom následne po veľkom chirurgickom zákroku má byť preto založené na klinickom posúdení zotavovania sa po zákroku.

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

U pacientov liečených Sunitinibom SaneXcel boli hlásené prípady ONJ. Väčšina prípadov bola hlásená u pacientov, ktorí predtým alebo súčasne dostávali liečbu intravenóznymi bisfosfonátmi, pri ktorých je ONJ identifikovaným rizikom. Pri súbežnom alebo následnom podávaní Sunitinibu SaneXcel s intravenóznymi bisfosfonátmi je preto potrebná opatrnosť.

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

Hypersenzitivita/angioedém

Ak sa v dôsledku hypersenzitivity vyskytne angioedém, liečba sunitinibom sa má prerušiť a má sa poskytnúť štandardná lekárska starostlivosť (pozri časť 4.8).

Záchvaty

V klinických štúdiách so sunitinibom a po uvedení lieku na trh boli hlásené záchvaty. Pacienti so záchvatmi a prejavmi/príznakmi možného syndrómu zadnej reverzibilnej leukoencefalopatie (*posterior reversible leukoencephalopathy syndrome*, RPLS), ako je hypertenzia, bolesť hlavy, zníženie bdelosti, zmenené mentálne funkcie a strata zraku, vrátane kortikálnej slepoty, majú byť liečení pod dohľadom lekára, 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 (*tumour lysis syndrome*, TLS)

Prípady TLS, niektoré fatálne, boli zriedkavo pozorované v klinických skúšaníach a boli hlásené aj u pacientov liečených sunitinibom v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Rizikové faktory pre TLS zahŕňajú veľkú nádorovú záťaž, už existujúcu chronickú renálnu insuficienciu, oligúriu, dehydratáciu, hypotenziu a kyslý moč. Títo pacienti majú byť pozorne monitorovaní a liečení podľa klinickej indikácie a má sa zväžiť profylaktická hydratácia.

Infekcie

Boli hlásené závažné infekcie, s neutropéniou alebo bez nej, vrátane niektorých fatálnych. Boli hlásené menej časté prípady nekrotizujúcej fasciitídy, vrátane perinea, niekedy fatálne (pozri časť 4.8).

U pacientov, u ktorých sa objaví nekrotizujúca fasciitída, sa má liečba sunitinibom ukončiť a okamžite sa má začať s vhodnou liečbou.

Hypoglykémia

Počas liečby sunitinibom boli zaznamenané zníženia 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 má pravidelne kontrolovať hladina 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 sa pozorovala hyperamonemická encefalopatia (pozri časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa objaví nevysvetliteľná letargia alebo zmenený mentálny stav, sa má zmerať hladina amoniaku a začať s vhodnou liečbou.

Pomocné látky

Kapsuly obsahujú manitol, ktorý môže mať mierny laxatívny účinok.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Lieky, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie sunitinibu

Účinok inhibítorov CYP3A4

U zdravých dobrovoľníkov viedlo súbežné podanie jednorazovej dávky sunitinibu so silným inhibítorom CYP3A4, ketokonazolom, 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. ritonavirom, itraconazolom, erytromycínom, klaritromycínom, grapefruitovou šťavou) môže zvýšiť koncentrácie sunitinibu.

Je preto potrebné vyhnúť sa kombináciám s inhibítormi CYP3A4 alebo zväžiť výber alternatívneho súbežne podávaného lieku so žiadnym alebo minimálnym potenciálom inhibovať CYP3A4.

Ak to nie je možné, dávku Sunitinibu SaneXcel môže byť potrebné znížiť na minimálnu dennú dávku 37,5 mg pri liečbe GIST a MRCC alebo na 25 mg denne pri liečbe pNET na základe starostlivého monitorovania znášanlivosti (pozri časť 4.2).

Účinok inhibítorov proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP)

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

Lieky, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie sunitinibu

Účinok induktorov CYP3A4

U zdravých dobrovoľníkov viedlo súbežné podanie jednorazovej dávky sunitinibu so silným induktorom CYP3A4, rifampicínom, 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. Je preto potrebné vyhnúť sa kombináciám s induktormi CYP3A4 alebo zvážiť výber alternatívneho súbežne podávaného lieku so žiadnym alebo minimálnym potenciálom indukovať CYP3A4. Ak to nie je možné, dávku Sunitinibu SaneXcel môže byť potrebné zvýšiť po 12,5 mg prídavkoch (až na 87,5 mg/deň pri liečbe GIST a MRCC alebo na 62,5 mg pri liečbe pNET) na základe starostlivého monitorovania znášanlivosti (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby počas liečby Sunitinibom SaneXcel používali účinnú antikoncepciu a zabránili tak 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 SaneXcel sa nemá používať počas gravidity alebo u žien, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ potenciálny prínos neprevyšuje potenciálne riziko pre plod. Ak sa Sunitinib SaneXcel používa počas gravidity, alebo ak pacientka počas liečby Sunitinibom SaneXcel otehotnie, má byť oboznámená s možným rizikom pre plod.

Dojčenie

Sunitinib a/alebo jeho metabolity sa vylučujú do mlieka samíc potkanov. Nie je známe, či sa sunitinib alebo jeho primárny aktívny metabolit vylučujú do ľudského mlieka. Vzhľadom na to, že sa liečivá obvykle vylučujú do ľudského mlieka a aj kvôli možným závažným nežiaducim reakciám u dojčených detí, ženy počas užívania Sunitinibu SaneXcel nemajú dojčiť.

Fertilita

Na základe predklinických zistení môže liečba sunitinibom nepriaznivo vplyvať na mužskú a ženskú fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sunitinib SaneXcel 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 fatálne, sú zlyhanie obličiek, zlyhanie srdca, pľúcna embólia, gastrointestinálna perforácia a hemorágie (napr. krvácanie z dýchacích ciest, gastrointestinálneho traktu, krvácanie z nádoru, krvácanie z močových ciest a do mozgu). Najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa závažnosti (s výskytom u pacientov v registračných klinických skúšaní liečby RCC, GIST a pNET) zahŕňali zníženú chuť do jedla, poruchu chuti, hypertenziu, únavu, gastrointestinálne poruchy (napr. hnačku, nevoľnosť, stomatitídu, dyspepsiю a vracanie), zmeny sfarbenia kože a syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie. Tieto príznaky sa môžu pri pokračovaní v liečbe zmierniť. Počas liečby sa môže vyvinúť hypotyreóza. Hematologické poruchy (napr. neutropénia, trombocytopénia a anémia) patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie lieku.

Fatálne udalosti, 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, rozptýlenú 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 7 115 pacientov, sú uvedené nižšie a zoradené podľa tried orgánových systémov, frekvencie a stupňa závažnosti (NCI-CTCAE). Zahnuté sú aj nežiaduce reakcie identifikované v klinických štúdiách po uvedení lieku na trh. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí podľa 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		vírusové infekcie ^a , infekcie dýchacej sústavy ^{b,*} , absces ^{c,*} , plesňové infekcie ^d , infekcie močových ciest, kožné infekcie ^e , sepsa ^{f,*}	nekrotizujúca fasciitída*, bakteriálne infekcie ^g		
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia, trombocytopénia, anémia, leukopénia	lymfopénia	pancytopénia	trombotická mikroangiopatia ^{h,*}	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita	angioedém	
Poruchy endokrinného systému	hypotyreóza		hypertyreóza	tyreoitída	
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla ⁱ	dehydratácia, hypoglykémia		syndróm z rozpadu nádoru*	
Psychiatrické poruchy	insomnia	depresia			
Poruchy nervového systému	závrat, bolesť hlavy, poruchy chuti ^j	periférna neuropatia, parestézia, hypestézia, hyperestézia	krvácanie do mozgu*, cerebrovaskulárna príhoda*, tranzitórny ischemický atak	syndróm zadnej reverzibilnej encefalopatie*	hyperamonemická encefalopatia
Poruchy oka		periorbitálny edém, opuch očných viečok, zvýšené slzenie			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		ischémia myokardu ^{k,*} , znížená ejekčná frakcia ^l	kongestívne zlyhanie srdca, infarkt myokardu ^{m,*} , zlyhanie srdca*, kardiomyopatia*, perikardiálny výpotok, predĺženie QT na elektrokardiograme	zlyhanie ľavej srdcovej komory*, <i>torsade de pointes</i>	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy ciev	hypertenzia	hlboká žilová trombóza, návaly tepla, sčervenanie kože	krvácanie z nádoru*		aneurizmy a arteriálne disekcie*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe, epistaxa, kašeľ	pľúcna embólia*, pleurálny výpotok*, hemoptýza, ponáhľavé dyspnoe, orofaryngeálna bolesť ⁿ , nazálna kongescia, sucho v nose	pľúcna hemorágia*, respiračné zlyhanie*		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída ^o , bolesť brucha ^p , vracanie, hnačka, dyspepsia, nauzea, zápcha	gastroezofágová refluxová 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 ^q *, pankreatitída, análna fistula, kolitída ^r		
Poruchy pečene a žľových ciest			zlyhanie pečene*, cholecystitída ^s *, porucha funkcie pečene	hepatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	zmena sfarbenia kože ^t , syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, vyrážka ^u , zmeny sfarbenia vlasov, suchá koža	exfoliácia kože, kožná reakcia ^v , ekzém, pľuzgier, erytém, alopecia akné, pruritus hyperpigmentácia kože, kožná lézia, hyperkeratóza, dermatitída, poruchy nechťov ^w		multiformný erytém*, Stevensov-Johnsonov syndróm*, pyoderma gangrenosum, toxická epidermálna nekrolýza*	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť v končatinách, artralgia, bolesť chrbta	muskuloskeletálna bolesť, svalové kŕče, myalgia, svalová slabosť	osteonekróza čeľuste, fistula*	rabdomyolýza*, myopatia	
Poruchy obličiek a močových ciest		zlyhanie obličiek*, akútne zlyhanie obličiek*, chromatúria, proteinúria	krvácanie z močových ciest	nefrotický syndróm	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	zápal slizníc, únava ^x , edém ^y , pyrexia	bolesť hrudníka, bolesť, ochorenie podobné chrípke, zimnica	zhoršené hojenie		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		pokles hmotnosti, znížený počet bielych krviniek, zvýšená hladina lipázy, pokles počtu trombocytov, znížená hladina hemoglobínu, zvýšená hladina amylázy^z, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšený tlak krvi, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšená hladina tyreotropného hormónu v krvi		

* Vrátane fatálnych udalostí.

Nasledujúce termíny boli zlúčené:

- a Nazofaryngitída a orálny herpes.
- b Bronchitída, infekcia dolných dýchacích ciest, pneumónia a infekcia dýchacích ciest.
- c Absces, absces končatiny, análny absces, absces ďasien, absces pečene, absces pankreasu, perineálny absces, perirektálny absces, rektálny absces, subkutánný absces a zubný absces.
- d Ezofágová kandidóza a orálna kandidóza.
- 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 a ischemia myokardu.
- l Znížená ejekčná frakcia/abnormálna ejekčná frakcia.
- m Akútny infarkt myokardu, infarkt myokardu a latentný infarkt myokardu.
- n Orofaryngeálna a faryngolaryngeálna bolesť.
- o Stomatitída a aftózna stomatitída.
- p Abdominálna bolesť, bolesť v dolnej časti brucha a bolesť v hornej časti brucha.
- q Perforácia gastrointestinálneho traktu a perforácia čreva.
- r Kolitída a ischemická kolitída.
- s Cholecystitída a akalkulózná cholecystitída.
- t Žlté sfarbenie kože, zmeny sfarbenia kože a porucha pigmentácie.
- u Psoriaticformná 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 nechťov.
- x Únava a asténia.
- y Opuch tváre, edém a periférny edém.
- z Amyláza a zvýšená hladina amylázy.

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 perinea, niekedy fatálne (pozri tiež časť 4.4).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Pokles absolútneho počtu 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. Pokles počtu trombocytov 3. a 4. stupňa závažnosti bol v uvedenom poradí hlásený u 3,7 % a 0,4 % pacientov v štúdiu fázy 3 s GIST, u 8,2 % a 1,1 % pacientov v štúdiu fázy 3 s MRCC a u 3,7 % a 1,2 % pacientov v štúdiu fázy 3 s pNET (pozri časť 4.4).

Krvácavé príhody boli hlásené u 18 % pacientov dostávajúcich sunitinib v štúdiu fázy 3 s GIST v porovnaní so 17 % pacientov dostávajúcich placebo. U pacientov dostávajúcich sunitinib na liečbu predtým neliečeného MRCC, sa krvácavé príhody vyskytli u 39 % v porovnaní s 11 % pacientov dostávajúcich interferón- α (IFN- α). Krvácavé príhody 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytlo u sedemnástich (4,5 %) pacientov dostávajúcich sunitinib v porovnaní s 5 (1,7 %) pacientami dostávajúcimi IFN- α . U pacientov dostávajúcich sunitinib na MRCC rezistentný na cytokíny sa krvácanie objavilo u 26 %. Krvácavé príhody, okrem epistaxy, sa v štúdiu fázy 3 s pNET hlásili u 21,7 % pacientov dostávajúcich sunitinib v porovnaní s 9,85 % pacientov, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.4).

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

Poruchy imunitného systému

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému (pozri časť 4.4).

Endokrinné poruchy

Hypotyreóza sa hlásila ako nežiaduca reakcia v 2 štúdiách s MRCC rezistentným na cytokíny u 7 pacientov (4 %), ktorí dostávali sunitinib; u 61 pacientov (16 %), ktorí dostávali sunitinib a u 3 pacientov (< 1 %) v skupine s IFN- α v štúdiu s predtým neliečeným MRCC.

Okrem toho bolo hlásené zvýšenie 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 sa zaznamenala u 6,2 % pacientov s GIST liečených sunitinibom v porovnaní s 1 % pacientov dostávajúcich placebo. V štúdiu fázy 3 s pNET sa u 6 pacientov (7,2 %) dostávajúcich sunitinib a u jedného pacienta (1,2 %) dostávajúceho placebo hlásila hypotyreóza.

Funkcia štítnej žľazy sa prospektívne monitorovala v 2 štúdiách u pacientov s karcinómom prsníka; sunitinib nie je schválený na použitie pri karcinóme prsníka. V 1 štúdiu sa hypotyreóza hlásila 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 u žiadneho pacienta so štandardnou liečbou. Hypertyreóza sa nehlásila u žiadneho pacienta liečeného sunitinibom, hlásila sa však u 1 (1,0 %) pacienta so štandardnou liečbou. V druhej štúdiu sa hypotyreóza hlásila celkovo u 31 (13 %) pacientov liečených sunitinibom a u 2 (0,8 %) pacientov liečených kapecitabínom. Zvýšenie hladín TSH v krvi sa hlásilo u 12 (5,0 %) pacientov liečených sunitinibom a u žiadneho pacienta liečeného kapecitabínom. Hypertyreóza sa hlásila u 4 (1,7 %) pacientov liečených sunitinibom a u žiadneho pacienta liečeného kapecitabínom. Zníženie hladín TSH v krvi sa hlásilo u 3 (1,3 %) pacientov liečených sunitinibom a u žiadneho pacienta liečeného kapecitabínom. Zvýšenie hladín T4 sa hlásilo u 2 (0,8 %) pacientov liečených sunitinibom a u 1 (0,4 %) pacienta liečeného kapecitabínom. Zvýšenie hladín T3 sa hlásilo u 1 (0,8 %) pacienta liečeného sunitinibom a u žiadneho pacienta liečeného kapecitabínom. Všetky hlásené udalosti súvisiace so štítnou žľazou boli 1. – 2. stupňa (pozri časť 4.4).

Poruchy metabolizmu a výživy

U pacientov s pNET sa hlásila vyššia miera incidencie hypoglykemických udalostí v porovnaní s pacientami s MRCC a GIST. Väčšina týchto nežiaducich udalostí pozorovaných v klinických štúdiách sa však nepovažuje za súvisiacu so skúšanou liečbou (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 fatálne, u pacientov so záchvatmi a rádiologicky potvrdeným 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 skúšaní boli zníženia ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) o ≥ 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 dostávajúcich placebo. Tieto zníženia LVEF nejaviли známky progresie a často sa pri pokračovaní v liečbe upravili. V štúdií s predtým neliečeným MRCC malo 27 % pacientov liečených sunitinibom a 15 % pacientov liečených IFN- α hodnotu LVEF pod dolnou hranicou normy. Dvomi pacientmi (< 1 %), ktorí dostávali sunitinib, bolo diagnostikované CHF.

U pacientov s GIST sa hlásilo „zlyhanie srdca“, „kongestívne zlyhanie srdca“ alebo „zlyhanie ľavej komory“ u 1,2 % pacientov liečených sunitinibom a u 1 % pacientov dostávajúcich placebo. V pivotnej štúdií fázy 3 s pacientmi s GIST (n = 312) boli fatálne srdcové reakcie súvisiace s liečbou hlásené u 1 % pacientov v každej skupine štúdie (t. j. v skupine so sunitinibom a v skupine s placebo). V štúdií fázy 2 s pacientmi s MRCC rezistentným na cytokíny sa u 0,9 % pacientov vyskytol s liečbou súvisiaci fatálny infarkt myokardu a v štúdií fázy 3 s predtým neliečenými pacientmi s MRCC sa fatálne srdcové udalosti vyskytli u 0,6 % pacientov v skupine s IFN- α a u 0 % pacientov v skupine so sunitinibom. V štúdií fázy 3 s pacientmi s pNET sa u 1 (1 %) pacienta, ktorý dostával sunitinib, vyskytlo fatálne zlyhanie srdca súvisiace s liečbou.

Poruchy ciev

Hypertenzia

V klinických skúšaniach bola hypertenzia veľmi častou nežiaducou reakciou. 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 sa vyskytla závažná hypertenzia (> 200 mmHg systolického alebo 110 mmHg diastolického tlaku krvi). Hypertenzia sa hlásila u približne 33,9 % pacientov dostávajúcich sunitinib na liečbu predtým neliečeného MRCC, v porovnaní s 3,6 % pacientov dostávajúcich IFN- α . Závažná hypertenzia sa hlásila u 12 % predtým neliečených pacientov dostávajúcich sunitinib a u < 1 % pacientov dostávajúcich IFN- α . Hypertenzia sa hlásila u 26,5 % pacientov dostávajúcich sunitinib v štúdií fázy 3 s pNET, v porovnaní so 4,9 % pacientov dostávajúcich placebo. Závažná hypertenzia sa hlásila u 10 % pacientov s pNET dostávajúcich sunitinib a u 3 % pacientov dostávajúcich placebo.

Venózne tromboembolické príhody

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

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

U trinástich pacientov (3 %) dostávajúcich sunitinib v štúdií fázy 3 na liečbu predtým neliečeného MRCC a u 4 pacientov (2 %) v 2 štúdiách s MRCC rezistentným na cytokíny boli hlásené venózne tromboembolické príhody. U deviatich z týchto pacientov sa vyskytla pľúcna embólia; 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 dostávajúcich IFN- α 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. U dvoch z týchto pacientov dostávajúcich placebo mal 1 pacient DVT 2. stupňa a 1 pacient DVT 3. stupňa.

V registračných štúdiách u pacientov s GIST, MRCC a pNET sa nehlásili žiadne fatálne prípady. Prípady so smrteľnými následkami sa pozorovali v rámci sledovania po uvedení lieku na trh.

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

Pacienti s pľúcnou embóliou v predchádzajúcich 12 mesiacoch, boli vylúčení z klinických štúdií 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 u približne 17,8 % pacientov s GIST, u približne 26,7 % pacientov s MRCC a u 12 % pacientov s pNET.

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U pacientov dostávajúcich sunitinib na liečbu GIST alebo MRCC sa pankreatitída pozorovala menej často (< 1 %). V štúdií fázy 3 u pacientov s pNET sa nehlásila žiadna pankreatitída súvisiaca s liečbou (pozri časť 4.4).

Fatálne gastrointestinálne krvácanie sa hlásilo u 0,98 % pacientov, ktorí dostávali placebo v štúdií fázy 3 s GIST.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Bola hlásená hepatálna dysfunkcia, ktorá môže zahŕňať nezvyčajné výsledky testov pečeneových funkcií, hepatitídu alebo zlyhanie pečene (pozri časť 4.4).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Boli hlásené prípady pyoderma gangrenosum, vo všeobecnosti reverzibilné po prerušení liečby sunitinibom (pozri tiež 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 štandardnými lekárskymi postupmi (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady vytvorenia fistuly, niekedy spojené s nekrózou nádoru a regresiou, v niektorých prípadoch fatálne (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených sunitinibom boli hlásené prípady ONJ, z ktorých sa väčšina vyskytla u pacientov, ktorí mali identifikované rizikové faktory pre ONJ, zvlášť expozíciu intravenóznym bisfosfonátom a/alebo stomatologické ochorenie v anamnéze vyžadujúce invazívny stomatologický zákrok (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 u ľudí, naznačujú, že sunitinib má potenciál inhibovať repolarizačný proces srdcového akčného potenciálu (napr. predĺženie QT intervalu).

Predĺženie QTc intervalu na viac ako 500 ms sa hlásilo u 0,5 % a zmeny o viac ako 60 ms oproti vstupnej hodnote sa hlásili u 1,1 % zo 450 pacientov so solidným nádorom; oba tieto parametre sú považované za 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

maliginitami. Výsledky tejto štúdie preukázali, že sunitinib mal vplyv na QTc interval (definovaný ako priemerná zmena po korekcii na placebo o > 10 ms s hornou hranicou 90 % intervalu spoľahlivosti [*confidence interval*, CI] > 15 ms) pri terapeutickej koncentrácii (3. deň) s použitím vstupnej korekčnej metódy počas dňa a pri vyššej koncentrácii, ako je terapeutická (9. deň) s použitím oboch vstupných korekčných metód. Žiaden pacient nemal hodnotu QTc intervalu > 500 ms. Hoci sa vplyv na QTcF interval pozoroval na 3. deň 24 hodín po podaní (t. j. pri terapeutickej plazmatickej koncentrácii očakávanej po podaní odporúčanej úvodnej dávky 50 mg) s použitím vstupnej korekčnej metódy počas 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 populácii alebo v populácii so zámerom liečby (*intent-to-treat*, ITT) nepozoroval výskyt predĺženia QTc intervalu, ktorý by sa považoval za „závažný“ (t. j. rovný alebo vyšší ako 3. stupeň podľa spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce účinky [*common terminology criteria for adverse events*, CTCAE] verzia 3.0).

Pri terapeutických plazmatických koncentráciách bola maximálna priemerná zmena QTcF intervalu (korekcia podľa Fridericia) oproti vstupnej hodnote 9 ms (90 % CI: 15,1 ms). Pri približne dvojnásobných terapeutických koncentráciách bola maximálna zmena QTcF intervalu oproti vstupnej 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 vstupnej hodnote. Ani u jedného účastníka nebol účinok na QTc interval vyšší ako 2. stupeň (CTCAE, verzia 3.0) (pozri časť 4.4).

Dlhodobá bezpečnosť pri MRCC

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

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil sunitinibu bol stanovený na základe štúdie fázy 1 so zvyšujúcou sa dávkou, otvorenej štúdie fázy 2, štúdie fázy 1/2 s jednou liečebnou skupinou a na základe publikácií, ako je uvedené nižšie.

Štúdia fázy 1 so zvyšujúcou sa dávkou perorálne podávaného sunitinibu sa uskutočnila u 35 pacientov, z ktorých bolo 30 pediatrických pacientov (vo veku od 3 do 17 rokov) a 5 mladých dospelých pacientov (vo veku od 18 do 21 rokov) s refraktérnymi solídnymi nádormi, pričom u väčšiny z nich sa primárne diagnostikoval mozgový nádor. U všetkých účastníkov štúdie došlo k nežiaducim reakciám na liek; väčšina z týchto reakcií bola závažná (stupeň toxicity ≥ 3) a zahŕňala aj kardiotoxicitu. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie boli gastrointestinálna (GI) toxicita, neutropénia, únava a zvýšenie ALT. Riziko nežiaducich reakcií na srdce 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 identifikovaná maximálna tolerovaná dávka (*maximum tolerated dose*, MTD) (pozri časť 5.1).

Otvorená štúdia fázy 2 sa uskutočnila u 29 pacientov, z ktorých bolo 27 pediatrických pacientov (vo veku od 3 do 16 rokov) a 2 mladých dospelých pacientov (vo veku od 18 do 19 rokov) s rekurentným/progresívnym/refraktérnym vysokomaligným gliómom (*high grade glioma*, HGG) alebo ependymómom. Ani v jednej skupine sa nevyskytli nežiaduce reakcie 5. stupňa. Najčastejšie (≥ 10 %) nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou boli znížený počet neutrofilov (6 [20,7 %] pacientov) a intrakraniálne krvácanie (3 [10,3 %] pacienti).

Štúdia fázy 1/2 s jednou liečebnou skupinou sa uskutočnila u 6 pediatrických pacientov (vo veku od 13 do 16 rokov) s pokročilým neresekovateľným GIST. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli hnačka, nauzea, znížený počet leukocytov, neutropénia a bolesť hlavy u 3 (50,0 %) pacientov, primárne s 1. alebo 2. stupňom závažnosti. U štyroch zo 6 pacientov (66,7 %) sa v súvislosti s liečbou vyskytli nežiaduce udalosti 3. – 4. stupňa (hypofosfatémia, neutropénia a trombocytopénia 3. stupňa u 1 pacienta a neutropénia 4. stupňa u 1 pacienta). V tejto štúdii neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce udalosti (*serious adverse events*, SAE) alebo nežiaduce reakcie 5. stupňa. V klinickej štúdii, ako aj v publikáciách bol bezpečnostný profil konzistentný 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 a liečba predávkovania má spočívať vo všeobecných podporných opatreniach. 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 metastatickom šírení nádoru. Sunitinib bol identifikovaný ako inhibítor receptorov pre rastový faktor odvodený od krvných doštičiek (PDGFR α a PDGFR β), receptorov pre rastový faktor cievneho endotelu (VEGFR1, VEGFR2 a VEGFR3), receptoru pre faktor kmeňových buniek (KIT), tyrozínkinázy 3 podobnej Fms (FLT3), receptoru pre faktor stimulujúci kolónie (CSF-1R) a receptoru pre neurotrofický faktor odvodený 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 boli skúmané v liečbe pacientov s GIST, ktorí boli rezistentní voči imatinibu (t. j. u ktorých došlo k progresii ochorenia počas alebo po liečbe imatinibom), alebo netolerovali imatinib (t. j. u ktorých sa počas liečby imatinibom zaznamenala závažná toxicita, ktorá znemožnila pokračovať v liečbe), v liečbe pacientov s MRCC a liečbe pacientov s neresekovateľným pNET.

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

Gastrointestinálne stromálne nádory

U pacientov s GIST po zlyhaní liečby imatinibom (medián maximálnej dennej dávky 800 mg) v dôsledku rezistencie alebo intolerancie bola vykonaná počiatočná otvorená štúdia so zvyšovaním dávky sunitinibu. Deväťdesiatšesť pacientov bolo zaradených do štúdie s rôznym dávkovaním a režimom podávania; 55 pacientov dostávalo 50 mg sunitinibu s odporúčaným režimom liečby 4

týždne liečba/2 týždne prestávka („režim 4/2“).

Medián TTP bol v tejto štúdii 34,0 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 alebo po liečbe imatinibom (medián maximálnej dennej dávky imatinibu 800 mg). Do tejto štúdie bolo randomizovaných 312 pacientov (2:1) na perorálne podávanie 50 mg sunitinibu alebo placebo jedenkrát denne s režimom 4/2 až do progresie ochorenia alebo do vyradenia zo štúdie kvôli inej príčine (207 pacientov dostávalo sunitinib, 105 pacientov placebo). V tejto štúdii bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti 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 týždňov (95 % CI: 21,3; 34,1) podľa hodnotenia skúšajúceho a 27,3 týždňov (95 % CI: 16,0; 32,1) podľa hodnotenia nezávislej komisie a zároveň bol štatisticky signifikantne dlhší ako TTP pri placebe: 5,1 týždňa (95 % CI: 4,4; 10,1) podľa hodnotenia skúšajúceho 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 dvakrát vyššie v porovnaní so skupinou so sunitinibom.

Po predbežnej analýze účinnosti a bezpečnosti na základe odporúčania nezávislej komisie na monitorovanie dát a bezpečnosti (*Data and Safety Monitoring Board*, DSMB) bola štúdia odslepená a pacientom v skupine s placebom bola ponúknutá nezaslepená liečba sunitinibom.

V otvorenej fáze štúdie dostávalo sunitinib celkovo 255 pacientov vrátane 99 pacientov, ktorí pôvodne dostávali placebo.

Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov v otvorenej fáze štúdie opakovane potvrdila výsledky získané v čase predbežnej analýzy, ako je uvedené v Tabuľke 2:

Tabuľka 2 Súhrn koncových ukazovateľov účinnosti (ITT populácia) pri GIST

Tabuľka 2 – Súhrn koncových ukazovateľov účinnosti (ITT populácia) pri GIST						
	Dvojito zaslepená liečba ^a					
	Medián (95 % CI)		Pomer rizík		Liečebná skupina s placebom s prestupom na aktívnu liečbu ^b	
Koncový ukazovateľ	Sunitinib	Placebo	(95 % CI)	p-hodnota		
Primárny						
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)	
Sekundárny						
PFS (týždne) ^c						
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 (%) ^d						
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) ^e					
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 = so zámerom liečiť (*intent-to-treat*); NA = neaplikovateľné; ORR = miera objektívnej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie; TTP = čas do progresie nádoru.

^a Výsledky dvojito zaslepenej liečby pochádzajú z ITT populácie s použitím hodnotenia na centrálnom rádiologickom pracovisku tam, kde to bolo vhodné.

^b Výsledky účinnosti u 99 účastníkov, ktorým bola zmenená liečba z placebo na sunitinib po odslepení. Vstupné hodnoty boli vymazané v čase zmeny liečby a analýza účinnosti je založená na hodnotení skúšajúcich.

^c Predbežné hodnoty PFS boli aktualizované na základe prepočítania pôvodných údajov.

^d Výsledky ORR sú udávané ako percento účastníkov, u ktorých bola potvrdená odpoveď s 95 % CI.

^e Medián nebol dosiahnutý, pretože údaje ešte neboli konečné.

Medián OS v ITT populácii bol 72,7 týždňa v skupine so sunitinibom a 64,9 týždňa v skupine s placebom (HR: 0,876; 95 % CI: 0,679; 1,129; p = 0,306). V tejto analýze boli do skupiny s placebom zaradení aj pacienti pôvodne randomizovaní na placebo, ktorí následne dostávali nezaslepenú liečbu sunitinibom.

Doteraz neliečený metastatický karcinóm z renálnych buniek

Randomizovaná multicentrická medzinárodná štúdia fázy 3, hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť sunitinibu v porovnaní s interferónom IFN- α , sa uskutočnila u pacientov s predtým neliečeným MRCC. Sedemstopäťdesiat pacientov bolo randomizovaných do liečebných skupín 1:1; pacienti 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 (režim 4/2), alebo IFN- α podávaným vo forme subkutánnej injekcie s 3 miliónmi jednotiek (*million units*, MU) prvý týždeň, 6 MU druhý týždeň a 9 MU tretí týždeň a potom 3-krát týždenne obdeň.

Medián trvania liečby sunitinibom bol 11,1 mesiacov (rozsah: 0,4 – 46,1) a medián liečby IFN- α bol 4,1 mesiacov (rozsah 0,1 – 45,6). S liečbou súvisiace závažné nežiaduce udalosti (*treatment related serious adverse events*, TRSAE) boli hlásené u 23,7 % pacientov dostávajúcich sunitinib a u 6,9 % pacientov dostávajúcich IFN- α . Miera prerušenia z dôvodu nežiaducich udalostí však bola 20 % pri sunitinibe a 23 % pri IFN- α . Prerušenie podávania sa vyskytlo u 202 pacientov (54 %) v skupine so sunitinibom a u 141 pacientov (39 %) v skupine s IFN- α . Zníženie dávky sa vyskytlo u 194 pacientov (52 %) v skupine so sunitinibom a u 98 pacientov (27 %) v skupine s IFN- α . Pacienti boli liečení do progresie ochorenia alebo do ukončenia účasti v štúdiu. Primárnym koncovým ukazovateľom hodnotenia účinnosti bolo PFS. Plánovaná priebežná analýza ukázala štatisticky významnú prevahu sunitinibu v porovnaní s IFN- α , v tejto štúdiu bol medián PFS v skupine so sunitinibom 47,3 týždňa v porovnaní s 22,0 týždňami v skupine s IFN- α ; HR bol 0,415 (95 % CI = 0,320; 0,539, p-hodnota < 0,001). Ostatné koncové ukazovatele zahŕňali ORR, OS a bezpečnosť. Základné rádiologické hodnotenia boli po dosiahnutí primárneho koncového ukazovateľa ukončené. V čase finálnej analýzy bola ORR stanovená na základe hodnotenia skúšajúcich: 46 % (95 % CI: 41 %, 51 %) v skupine so sunitinibom a 12,0 % (95 % CI: 9 %, 16 %) v skupine s IFN- α (p < 0,001).

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

V tabuľke 3 sú zhrnuté celkové PFS a OS pozorované v ITT populácii, stanovené na základe základného rádiologického laboratórneho hodnotenia.

Tabuľka 3 Súhrn koncových ukazovateľov účinnosti (ITT populácia) pri predtým neliečenom MRCC

Súhrn výsledkov prežívania bez progresie	Sunitinib (N = 375)	IFN- α (N = 375)
Pacienti, u ktorých ochorenie neprogredovalo, alebo ktorí nezomreli [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Pacienti, u ktorých sa pozorovala 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 rizík (sunitinib oproti IFN- α)	0,5268	
95 % CI pre pomer rizík	(0,4316; 0,6430)	
p-hodnota ^a	< 0,0001	
Súhrn výsledkov prežívania bez progresie	Sunitinib (N = 375)	IFN- α (N = 375)
Súhrn výsledkov celkového prežívania		
Pacienti, o ktorých nie je známe, že zomreli [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Pacienti, u ktorých sa zistilo 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 rizík (sunitinib oproti IFN- α)	0,8209	
95 % CI pre pomer rizík	(0,6730; 1,0013)	
p-hodnota ^a	0,0510	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; INF- α = interferón-alfa; ITT = so zámerom liečiť (*intent-to-treat*); n = počet pacientov; NA = neaplikovateľné; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie.

^a Podľa obojstranného log-rank testu.

Metastatický karcinóm z renálnych buniek rezistentný na cytokíny

U pacientov refraktérnych na predchádzajúcu cytokínovú liečbu interleukínom-2 alebo IFN- α sa uskutočnila štúdia fázy 2 so sunitinibom. Šesťdesiattri pacientov dostalo úvodnú dávku sunitinibu 50 mg perorálne raz denne počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasledovali 2 týždne bez liečby, aby sa završil kompletný 6-týždňový cyklus (režim 4/2). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola ORR hodnotená podľa kritérií vyhodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST).

V tejto štúdii 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 refraktérnym na predchádzajúcu cytokínovú liečbu sa uskutočnila potvrdzujúca, podporná, otvorená, multicentrická štúdia s jednou liečebnou skupinou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť sunitinibu. 106 pacientov dostávalo sunitinib v dávke minimálne 50 mg denne podľa režimu 4/2.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v tejto štúdii bola ORR. Sekundárne koncové ukazovatele boli TTP, trvanie odpovede (*duration of response*, DR) a OS.

V tejto štúdii bola ORR 35,8 % (95 % CI: 26,8 %, 47,5 %). Medián DR a OS sa doteraz nedosiahol.

Pankreatické neuroendokrinné nádory

Podporná otvorená, multicentrická štúdia fázy 2 hodnotila účinnosť a bezpečnosť monoterapie sunitinibom v dávke 50 mg denne v režime 4/2 u pacientov s neresekovateľným pNET. V kohorte 66 pacientov s nádorom z buniek pankreatických ostrovčiek bola primárnym koncovým ukazovateľom miera odpovede 17 %.

U pacientov s neresekovateľným pNET sa uskutočnila pivotná multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 s monoterapiou sunitinibom.

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

Primárnym cieľom bolo porovnanie PFS u pacientov dostávajúcich sunitinib s pacientmi dostávajúcimi placebo. Ostatné koncové ukazovatele zahŕňali OS, ORR, PRO a bezpečnosť.

Demografické charakteristiky skupín so sunitinibom a s placebo boli porovnateľné. Navyše malo 49 % pacientov v skupine so sunitinibom a 52 % pacientov v skupine s placebo nefunkčné nádory a 92 % pacientov v oboch skupinách malo metastázy v pečeni.

Použitie analógov somatostatínu bolo v štúdií povolené.

Celkovo 66 % pacientov v skupine so sunitinibom v porovnaní so 72 % pacientov v skupine s placebo dostávalo predchádzajúcu systémovú liečbu. Okrem toho 24 % pacientov v skupine so sunitinibom v porovnaní s 22 % pacientov v skupine s placebo dostávalo analógy somatostatínu.

Pri PFS hodnotenom skúšajúcimi sa pozorovala klinicky signifikantná prevaha sunitinibu v porovnaní s placebo. Medián PFS bol 11,4 mesiacov v skupine so sunitinibom v porovnaní s 5,5 mesiacov v skupine s placebo [pomer rizík: 0,418 (95 % CI: 0,263; 0,662), p-hodnota = 0,0001]; podobné výsledky sa pozorovali, ak sa na stanovenie progresie ochorenia použilo hodnotenie odpovede na liečbu založené na aplikácii RECIST kritérií na hodnotenie veľkosti nádoru skúšajúcimi, ako je uvedené v tabuľke 4. Pomer rizík v prospech sunitinibu sa pozoroval vo všetkých podskupinách pacientov podľa hodnotených vstupných charakteristík vrátane analýzy počtu predchádzajúcich systémových terapií. Celkovo 29 pacientov v skupine so sunitinibom a 24 pacientov v skupine s placebo neužívalo predtým žiadnu systémovú liečbu; u týchto pacientov bol pomer rizík 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 placebo (vrátane 25 pacientov s 1 predchádzajúcou systémovou liečbou a 36 pacientov s 2 alebo viac predchádzajúcimi systémovými liečbami), bol pomer rizík pre PFS 0,456 (95 % CI: 0,264; 0,787), p = 0,0036.

Tam, kde bola progresia založená na hodnotení veľkosti nádoru skúšajúcim a kde všetci pacienti, cenzurovaní pre iné príčiny ako ukončenie účasti v štúdií, boli považovaní za prípady s PFS, sa vykonala analýza senzitivity PFS. Táto analýza poskytla konzervatívny odhad liečebného účinku sunitinibu a podporila primárnu analýzu tým, že demonštrovala HR 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 (*Drug Monitoring Committee*) a primárny koncový ukazovateľ bol založený na hodnotení skúšajúcich, pričom obe skutočnosti mohli ovplyvniť odhad účinku liečby.

S cieľom vylúčiť skreslenia (bias) v hodnotení PFS založenom na hodnotení skúšajúcich sa skeny vyhodnotili zaslepeným nezávislým centrálnym posúdením (*Blinded Independent Central Review*, BICR); toto hodnotenie potvrdilo hodnotenie skúšajúcich, ako je uvedené v tabuľke 4.

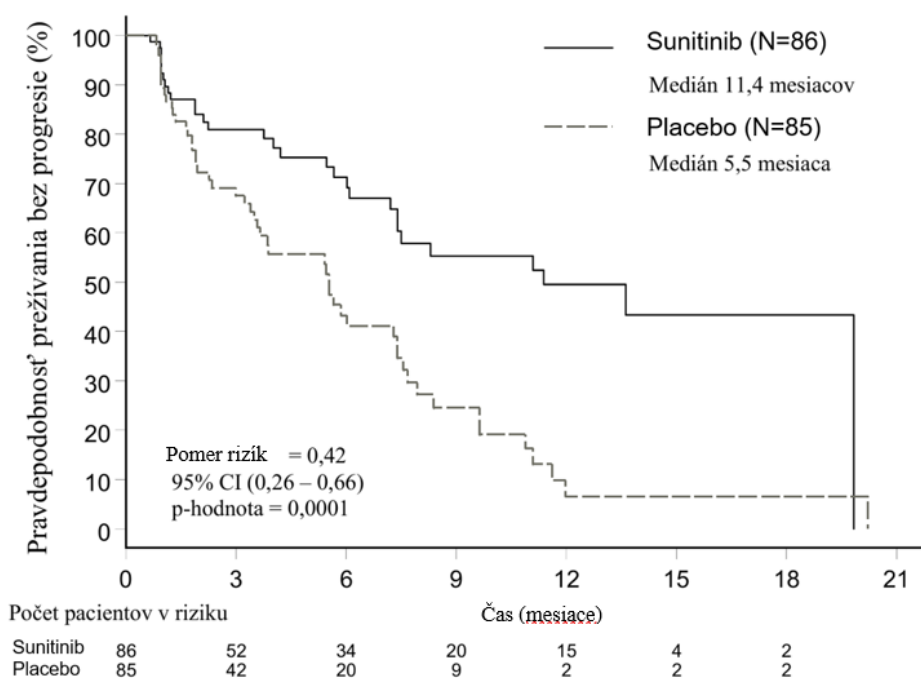
Tabuľka 4 Výsledky účinnosti pri liečbe pNET zo štúdie fázy 3

Parametre účinnosti	Sunitinib (N = 86)	Placebo (N = 85)	Pomer rizík (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 ^a
Prežívanie bez progresie [medián, mesiace (95 % CI)] podľa hodnotenia odpovede nádoru založenom na aplikácii RECIST kritérií na hodnotenie veľkosti nádoru skúšajúcimi	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^a
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 ^a
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 ^a
Miera objektívnej odpovede [% (95 % CI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

Skratky: CI = interval spoľahlivosti, N = počet pacientov; NA = neaplikovateľné, pNET = pankreatické neuroendokrinné nádory; RECIST = kritériá na vyhodnotenie odpovede pri solídnych nádoroch.

^a obojstranný nestratifikovaný log-rank test

^b Fisherov exaktný test

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

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

Údaje o OS neboli v čase ukončenia štúdie konečné [20,6 mesiacov (95 % CI: 20,6; NR) v skupine so sunitinibom v porovnaní s NR (95 % CI: 15,5; NR) v skupine s placebom, pomer rizík: 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 v skupine s placebom bola ponúknutá

nezaslepená liečba sunitinibom v separátnom predĺžení štúdie. V dôsledku predčasného ukončenia štúdie bola liečba zostávajúcich pacientov odslepená a bola im ponúknutá nezaslepená liečba sunitinibom v predĺžení štúdie. Celkovo 59 z 85 pacientov (69,4 %) zo skupiny s placebom prešlo na nezaslepenú liečbu sunitinibom po progresii ochorenia alebo pri odslepení v čase ukončenia štúdie. Údaje OS pozorované po 5 rokoch sledovania v predĺžení štúdie preukázali pomer rizík 0,730 (95 % CI: 0,504; 1,057).

Výsledky dotazníka kvality života od Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30) ukázali, že celková kvalita života súvisiaca so zdravím a 5 funkčných oblastí (fyzická, funkčná, kognitívna, emočná a sociálna) sa zachovali u pacientov liečených sunitinibom v porovnaní s placebom s obmedzeným výskytom nežiaducich účinkov.

Medzinárodná, multicentrická, otvorená štúdia fázy 4 s jednou liečebnou skupinou, hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť sunitinibu, sa uskutočnila u pacientov s progredujúcim, pokročilým/metastatickým, dobre diferencovaným, neresekovateľným pNET.

Stošeť pacientov (kohorta 61 pacientov bez predchádzajúcej liečby a kohorta 45 pacientov s neskoršou líniou liečby) dostalo liečbu perorálne podávaným sunitinibom v dávke 37,5 mg jedenkrát denne v režime kontinuálneho denného dávkovania (*continuous daily dosing*, CDD).

Medián PFS hodnotený skúšajúcim bol 13,2 mesiacov v celkovej populácii (95 % CI: 10,9; 16,7) aj v kohorte 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 dávkou perorálne podávaného sunitinibu sa uskutočnila u 35 pacientov, z ktorých 30 bolo pediatrických pacientov (vo veku od 3 do 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 nádor mozgu. V prvej časti štúdie sa pozorovala dávka obmedzujúca kardiotoxicita, a preto sa štúdia zmenila 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 kardiotoxicity, bol sunitinib vo všeobecnosti tolerovateľný a klinicky zvládnuiteľný v dávke 15 mg/m² denne (maximálna tolerovaná dávka) v režime 4/2. U žiadneho z účastníkov sa nedosiahla kompletná odpoveď ani čiastočná odpoveď. Stabilné ochorenie sa pozorovalo u 6 pacientov (17 %). Jeden pacient s GIST bol zaradený do štúdie s dávkou 15 mg/m², 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 u 29 pacientov, z ktorých bolo 27 pediatrických pacientov (vo veku od 3 do 16 rokov) a 2 mladí dospelí pacienti (vo veku od 18 do 19 rokov) s HGG alebo ependymómom. Štúdia bola uzavretá v čase plánovanej priebežnej analýzy z dôvodu nedostatočnej kontroly ochorenia. Medián PFS bol 2,3 mesiaca v skupine s HGG a 2,7 mesiaca v skupine s ependymómom. Medián celkového OS bol 5,1 mesiaca v skupine s HGG a 12,3 mesiaca v skupine s ependymómom. Najčastejšie (≥ 10 %) hlásené nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou u pacientov v oboch skupinách boli znížený počet neutrofilov (6 pacientov [20,7 %]) a intrakraniálne krvácanie (3 pacienti [10,3 %]) (pozri časť 4.8).

Výsledky zo štúdie fázy 1/2 s perorálne podávaným sunitinibom, ktorá sa uskutočnila u 6 pediatrických pacientov s GIST vo veku 13 až 16 rokov, ktorí užívali sunitinib podľa režimu 4/2, v dávkach v rozsahu 15 mg/m² až 30 mg/m² denne a dostupné publikované údaje (20 pediatrických alebo mladých dospelých pacientov s GIST) naznačovali, že liečba sunitinibom viedla k stabilizácii ochorenia u 18 z 26 (69,2 %) pacientov, či už po zlyhaní liečby imatinibom alebo jeho intolerancii (16 pacientov z 21 so stabilným ochorením) alebo de novo/po chirurgickom zákroku (2 pacienti z 5 so stabilným ochorením). V štúdiu fázy 1/2 bolo pozorované stabilné ochorenie a progresia ochorenia u 3

zo 6 pacientov (1 pacient dostával neoadjuvantnú liečbu imatinibom a 1 pacient dostával adjuvantnú liečbu imatinibom). V tej istej štúdií sa u 4 zo 6 pacientov (66,7 %) vyskytli v súvislosti s liečbou nežiaduce udalosti stupňa 3 – 4 (hypofosfatémia, neutropénia a trombocytopénia stupňa 3 u 1 pacienta a neutropénia stupňa 4 u 1 pacienta). Okrem toho boli v publikáciách u 5 pacientov hlásené nasledovné nežiaduce reakcie na liek stupňa 3: únava (2), gastrointestinálne nežiaduce reakcie na liek (vrátane hnačky) (2), hematologické nežiaduce reakcie na liek (vrátane anémie) (2), cholecystitída (1), hypertyreoidizmus (1) a mukozitída (1).

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

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so sunitinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu karcinómu z renálnych buniek alebo karcinómu obličkovej panvičky (okrem nefroblastómu, nefroblastomatózy, jasnobunkového sarkómu, mezoblastického nefrómu, medulárneho karcinómu obličky a rabdoidného nádoru obličky) (pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so sunitinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu gastroenteropankreatických neuroendokrinných nádorov (okrem neuroblastómu, neuroganglioblastómu a feochromocytómu) (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) sunitinibu sa hodnotila u 135 zdravých dobrovoľníkov a 266 pacientov so solídnyimi nádormi. FK bola podobná v celej sledovanej populácii so solídnyimi nádormi ako aj u zdravých dobrovoľníkov.

Pri rozpätí dávok od 25 mg do 100 mg proporcionálne s dávkou rastie plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase (*area under the curve*, AUC) a C_{max} . Pri opakovanom dennom podávaní sa sunitinib kumuluje 3- až 4-násobne a jeho primárny metabolit sa kumuluje 7- až 10-násobne. Koncentrácie sunitinibu v rovnovážnom stave 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*, ktorá vedie *in vivo* k zastaveniu/redukcií rastu nádorov. Primárny aktívny metabolit tvorí 23 % až 37 % celkovej expozície. Pri opakovanom dennom podávaní alebo opakovaných liečebných cykloch v testovaných dávkových režimoch sa nepozorovali žiadne signifikantné zmeny FK sunitinibu alebo jeho primárneho aktívneho metabolitu.

Absorpcia

Po perorálnom podaní sunitinibu sa C_{max} obvykle pozoruje po 6 – 12 hodinách do dosiahnutia maximálnej koncentrácie (t_{max}) po podaní.

Jedlo nemá žiadny vplyv na biologickú dostupnosť sunitinibu.

Distribúcia

V testoch *in vitro* sa sunitinib a jeho primárny aktívny metabolit viazali na bielkoviny ľudskej plazmy v 95 % a v 90 %, v uvedenom poradí, bez evidentnej závislosti od koncentrácie. Zdanlivý distribučný objem sunitinibu (V_d) bol veľký, 2 230 l, čo svedčí o distribúcii do tkanív.

Metabolické interakcie

In vitro vypočítané hodnoty K_i pre všetky testované izoformy cytochrómu P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 a CYP4A9/11) preukázali, že sunitinib ani jeho primárny aktívny metabolit pravdepodobne neindukujú, v akomkoľvek klinicky významnom rozsahu, metabolizmus iných liečiv, ktoré by mohli byť metabolizované týmito enzýmami.

Biotransformácia

Sunitinib je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4, izoformou CYP, ktorá vytvára jeho primárny aktívny metabolit, desetylsunitinib, ktorý sa ďalej metabolizuje tým istým izoenzýmom.

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

Eliminácia

Vylučovanie prebieha primárne stolicou (61 %), vylučovanie nezmeneného liečiva a jeho metabolitov obličkami predstavuje 16 % podanej dávky. Sunitinib a jeho primárny aktívny metabolit boli hlavnými zlúčeninami, ktoré boli identifikované v plazme, moči a stolici, čo predstavovalo 91,5 %, 86,4 %, resp. 73,8 % rádioaktivity v odobratých vzorkách, v uvedenom poradí. Menej významné metabolity boli identifikované v moči a stolici, ale spravidla sa nezistili v plazme. Celkový perorálny klírens (CL/F) bol 34 – 62 l/h. Po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom boli polčasy eliminácie sunitinibu a jeho primárneho aktívneho desetylmetabolitu približne 40 – 60 hodín a 80 – 110 hodín, v uvedenom poradí.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú inhibítormi BCRP

In vitro je sunitinib substrátom efluxného transportéra BCRP. V štúdií A6181038 súbežné podávanie s gefitinibom, inhibítorom BCRP, nevedlo ku klinicky relevantnému účinku na C_{max} a AUC sunitinibu alebo celkového lieku (sunitinib + metabolit) (pozri časť 4.5). Táto štúdia bola multicentrická, 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 FK gefitinibu (250 mg denne) a sunitinibu (37,5 mg [1. kohorta, n = 4] alebo 50 mg [2. kohorta, n = 7] denne s režimom 4 týždne s liečbou, po ktorej nasledovali 2 týždne bez liečby), keď sa podávali súbežne. Zmeny vo FK parametroch sunitinibu nemali žiadny klinický význam a nepoukazovali na žiadne liekové interakcie; avšak vzhľadom na relatívne nízky počet pacientov (tzn. N = 7 + 4) a strednú až veľkú variabilitu medzi pacientmi v ich farmakokinetických parametroch, sa však FK zistenia z tejto štúdie, týkajúce sa liekových interakcií, majú interpretovať s opatrnosťou.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

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

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

Porucha funkcie obličiek

Populačné FK analýzy ukázali, že zdanlivý klírens (CL/F) sunitinibu nebol ovplyvnený klírensom kreatinínu (CL_{cr}) v rámci meraného rozmedzia (42 – 347 ml/min). Systémové expozície po jednorazovej dávke sunitinibu boli podobné u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu CL_{cr} < 30 ml/min) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (CL_{cr} > 80 ml/min). Aj keď sa sunitinib a jeho primárny metabolit neeliminovali prostredníctvom

hemodialýzy u pacientov s ESRD, celkové systémové expozície boli v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek nižšie o 47 % pri sunitinibe a o 31 % pri jeho primárnom metabolite.

Telesná hmotnosť, výkonnostný stav

Populačné FK analýzy hodnotiace demografické údaje ukazujú, že nie sú potrebné úpravy úvodnej dávky podľa telesnej hmotnosti alebo výkonnostného stavu podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Pohlavie

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

Pediatrická populácia

Skúsenosti s používaním sunitinibu u pediatrických pacientov sú obmedzené (pozri časť 4.2). Realizovali sa populačné FK analýzy databázy združených údajov od dospelých pacientov s GIST a solídnymi nádormi a pediatrických pacientov so solídnymi nádormi. Uskutočnili sa postupné modelačné analýzy kovariátov na vyhodnotenie vplyvu veku a veľkosti tela (celkovej telesnej hmotnosti alebo plochy povrchu tela), ako aj iných kovariátov na dôležité FK parametre pre sunitinib a jeho aktívny metabolit. Pokiaľ ide o testované kovariáty súvisiace s vekom a veľkosťou tela, bol vek významným kovariátom pre zdanlivý klírens sunitinibu (čím nižší vek pediatrického pacienta, tým nižší zdanlivý klírens). Podobne bol významným kovariátom pre zdanlivý klírens aktívneho metabolitu aj plocha povrchu tela (čím menšia plocha povrchu tela, tým nižší zdanlivý klírens).

Okrem toho, na základe integrovaných populačných FK analýz zozbieraných údajov z 3 pediatrických štúdií (2 pediatrické štúdie so solídnym nádorom a 1 pediatrická štúdia s GIST; vek: 6 rokov až 11 rokov a 12 rokov až 17 rokov) bola východisková hodnota plochy povrchu tela (*body surface area*, BSA) významným kovariátom pre zdanlivý klírens sunitinibu a jeho aktívneho metabolitu. Na základe tejto analýzy sa očakáva, že pri dávke približne 20 mg/m² denne u pediatrických pacientov s hodnotami BSA medzi 1,10 a 1,87 m², budú plazmatické expozície sunitinibu a jeho aktívnemu metabolitu porovnateľné (medzi 75 a 125 % AUC) s tými u dospelých s GIST, ktorí užívajú sunitinib 50 mg denne podľa režimu 4/2 (AUC 1 233 ng.h/ml). V pediatrických štúdiách bola úvodná dávka sunitinibu 15 mg/m² (na základe maximálnej tolerovanej dávky identifikovanej v štúdiu fázy 1 so zvyšujúcou sa dávkou sunitinibu, pozri časť 5.1), ktorá sa u pediatrických pacientov s GIST zvýšila na 22,5 mg/m² a následne na 30 mg/m² (nepresiahla celkovú dávku 50 mg/deň) v závislosti od individuálnej bezpečnosti/znášanlivosti pacientom. Okrem toho sa podľa publikovanej literatúry u pediatrických pacientov s GIST vypočítaná úvodná dávka pohybovala v rozsahu 16,6 mg/m² až 36 mg/m², zvýšená na dávku 40,4 mg/m² (nepresiahla celkovú dávku 50 mg/deň).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch a opiciach v trvaní do 9 mesiacov boli primárne zistenými cieľovými orgánmi pôsobenia gastrointestinálny trakt (vracanie a hnačka u opíc); nadobličky (kortikálna kongescia a/alebo hemorágia u potkanov a opíc, s nekrózou a následnou fibrózou u potkanov); hemolymfopoetický systém (hypocelularita kostnej drene a lymfoidná deplécia týmusu, sleziny a lymfatických uzlín); exokrinná časť pankreasu (degranulácia acinárnych buniek s nekrózou jednotlivých buniek); slinné žľazy (hypertrofia acinárnych buniek); kosti/kĺby (zhrubnutie rastových platničiek); maternica (atrofia) a vaječníky (spomalený vývoj folikulov). Všetky tieto nálezy sa vyskytli pri klinicky relevantných plazmatických expozíciách sunitinibu. Ďalšie účinky pozorované v iných štúdiách zahŕňali: predĺženie QTc intervalu, zníženie LVEF a atrofiu semenníkových tubulov, zvýšenie počtu mezangiálnych buniek v obličke, krvácanie v gastrointestinálnom trakte a sliznici úst a hypertrofiu buniek adenohypofýzy. Predpokladá sa, že zmeny na maternici (atrofia endometria) a rastovej platničke kostí (zahusenie epifyzárnej chrupavky alebo dysplázia chrupavky) súvisia s farmakologickým účinkom sunitinibu. Väčšina týchto nálezov bola reverzibilná po 2 až 6 týždňoch bez liečby.

Genotoxická

Genotoxický potenciál sunitinibu bol hodnotený *in vitro* a *in vivo*. Sunitinib nebol mutagénny pre

baktérie pri metabolickej aktivácii v pečeni potkanov. *In vitro* nevyvolal sunitinib štrukturálne chromozómové aberácie v ľudských lymfocytoch z periférnej krvi. *In vitro* sa v ľudských lymfocytoch z periférnej krvi pozorovala polyploidia (numerické chromozómové aberácie) v 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 štúdií na stanovenie rozmedzia perorálnej dávky (v dávkach 0, 10, 25, 75 alebo 200 mg/kg/deň) použitím žalúdočnej sondy s kontinuálnym denným podávaním 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 karcinogenity s použitím žalúdočnej sondy s denným podávaním (v dávkach 0, 8, 25, 75 [znížená na 50] mg/kg/deň). Gastroduodenálne karcinómy, zvýšený výskyt sprievodných hemangiosarkómov a/alebo hyperplázia sliznice žalúdka boli pozorované pri dávkach ≥ 25 mg/kg/deň 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 karcinogenitu u potkanov (v dávkach 0; 0,33; 1 alebo 3 mg/kg/deň) malo podávanie sunitinibu počas 28-dňových cyklov s následnou 7-dňovou prestávkou v liečbe za následok zvýšenie incidencie feochromocytómu a hyperplázie drene nadobličky samcov potkanov dostávajúcich 3 mg/kg/deň počas > 1 roku ($\geq 7,8$ -násobok AUC u pacientov s RDD). Karcinóm Brunnerových žliaz duodéna sa vyskytol u samíc pri dávke ≥ 1 mg/kg/deň a u samcov pri dávke 3 mg/kg/deň a hyperplázia buniek sliznice žalúdka bola evidentná u samcov pri dávke 3 mg/kg/deň, čo znamená, že sa vyskytla pri $\geq 0,9$ -; 7,8- a 7,8-násobku AUC u pacientov s RDD, v uvedenom poradí. Význam malígnych nálezov pozorovaných u (rasH2 transgénnych) myší a potkanov v rámci štúdií karcinogenity počas liečby sunitinibom pre ľudí nie je známy.

Reprodukčná a vývojová genotoxicita

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa nepozorovalo žiadne ovplyvnenie fertility samcov alebo samíc. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch a opiciach sa však pri klinicky relevantných systémových expozíciách pozorovali účinky na fertilitu samíc v podobe folikulárnej atrózie, degenerácie žltých teliesok, zmien na endometriu v maternici a zníženia hmotnosti maternice a vaječníkov. Pri plazmatických expozíciách predstavujúcich 25-násobok systémovej expozície u ľudí sa pozoroval účinok na fertilitu potkaních samcov v podobe tubulárnej atrofie v semenníkoch, zníženia počtu spermii v nadsemenníkoch a koloidnej deplécie v prostate a semenných vačkoch.

Embryonálno-fetálna mortalita u potkanov sa prejavovala signifikantným znížením počtu živých plodov, zvýšeným počtom resorpcií, zvýšenou postimplantačnou stratou a celkovou stratou vrhu u 8 z 28 breživých samíc pri plazmatických expozíciách predstavujúcich 5,5-násobok systémovej expozície u ľudí. U králikov došlo, pri plazmatických expozíciách predstavujúcich 3-násobok systémovej expozície u ľudí, k zníženiu hmotnosti maternice u breživých samíc a počtu živých plodov z dôvodu zvýšeného počtu resorpcií, zvýšenia postimplantačných strát, ako aj celkovej straty vrhu u 4 zo 6 breživých samíc. Liečba sunitinibom pri dávke ≥ 5 mg/kg/deň počas organogenézy viedla u potkanov k ovplyvneniu vývoja v podobe zvýšenej incidencie malformácií kostry plodu, charakterizovaných predovšetkým ako oneskorená osifikácia hrudných/bedrových stavcov a vyskytli sa pri plazmatických expozíciách predstavujúcich 5,5-násobok systémovej expozície u ľudí. U králikov sa ovplyvnenie vývoja prejavilo v podobe zvýšenej incidencie rázštepov pery pri plazmatických expozíciách približne rovnakých ako v klinickej praxi, a rázštep pery a podnebia sa vyskytol častejšie pri plazmatických expozíciách predstavujúcich 2,7-násobok systémovej expozície u ľudí.

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/deň) sa hodnotil v štúdií pre- a postnatálneho vývoja u breživých potkanov. Pri dávke ≥ 1 mg/kg/deň sa počas gestácie a laktácie znížili prírastky telesnej hmotnosti samíc, ale pri dávke až do 3 mg/kg/deň sa nepozorovala žiadna reprodukčná toxicita (odhadovaná expozícia $\geq 2,3$ -násobok AUC u pacientov s RDD). Pri dávke 3 mg/kg/deň sa u mláďat pozorovalo zníženie telesnej hmotnosti počas obdobia pred aj po odstavení. Pri dávke 1 mg/kg/deň sa

nepozorovala žiadna vývojová toxicita (približná expozícia $\geq 0,9$ -násobok AUC u pacientov s RDD).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

manitol (E 421)

kroscarmelóza, sodná soľ

povidón (K-25)

stearát horečnatý

Telo kapsuly

želatína

žltý oxid železitý (E 172)

červený oxid železitý (E 172)

oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenia po 30 kapsúl v blistroch z PVC/PE/PVDC/Al fólie.

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 REGISTRÁCI

J.J. Bishop Health a.s.

Rybná 682/14, Staré Město

110 00 Praha 1

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0146/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026