SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sunitinib Zentiva 50 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 50 mg sunitinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Želatínové kapsuly veľkosti 1 (približná dĺžka 19,4 mm) s karamelovým uzáverom a karamelovým telom, potlačené bielym nápisom „50 mg“ na tele kapsuly, obsahujúce žlté až oranžové granuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Gastrointestinálny stromálny tumor (gastrointestinal stromal tumor, GIST)
Sunitinib Zentiva 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 Zentiva je indikovaný na liečbu pokročilého/metastatického karcinómu z obličkových buniek (MRCC) u dospelých.

Pankreatické neuroendokrinné nádory (pancreatic neuroendocrine tumours, pNET)
Sunitinib Zentiva 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 má začať lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Dávkovanie
Pre GIST a MRCC odporúčaná dávka Sunitinibu Zentiva je 50 mg užívaná perorálne raz denne počas štyroch po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasleduje dvojtýždňová prestávka v liečbe (Schéma 4/2), aby sa zavŕšil kompletný šesťtýždňový cyklus.

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

Úpravy dávky

Bezpečnosť a tolerabilita

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 v 3. fáze štúdie s pNET bola 50 mg denne.

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

Inhibítory CYP3A4/induktory
Má 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.

Má 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.

<u>*Osobitné skupiny pacientov*</u>

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 signifikantné 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 úvodnej dávky. Sunitinib sa neskúmal u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene triedy 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
Ak sa sunitinib podáva pacientom s poruchou funkcie obličiek (miernym až závažným) alebo s terminálnym ochorením obličiek (end stage renal disease, ESRD) na hemodialýze, úprava úvodnej dávky sa nevyžaduje. Úprava dávky pri nasledujúcich podaniach má byť založená na individuálnej bezpečnosti a tolerabilite (pozri časť 5.2).

<u>Spôsob podávania</u>
Sunitinib Zentiva je 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

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

Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu so silným inhibítorom 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 neviedli k prerušeniu liečby. Boli hlásené prípady pyoderma gangrenosum, vo všeobecnosti reverzibilné po prerušení liečby sunitinibom. Boli hlásené závažné kožné reakcie, vrátane multiformného erytému (EM – erythema multiforme), prípady podozrenia na Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (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 podozrivých z EM, pacienti tolerujú opätovné podanie sunitinibu v nižšej dávke po ústupe reakcie; niektorí títo pacienti dostávali 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 dohľadu 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 solídnymi 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 nádorovou nekrózou; 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 smrteľným koncom, sa pozorovali v klinických skúšaniach a boli hlásené aj u pacientov s MRCC, GIST a pľúcnym karcinómom liečených sunitinibom po uvedení lieku na trh. Použitie sunitinibu nie je schválené u pacientov s pľúcnym 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 účinkami 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 medikamentóznu liečbu antiemetikami, antidiaroikami alebo antacidami.

U pacientov s vnútrobrušnými malígnymi nádormi, 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 a nedostatočne medikamentózne kontrolovanou hypertenziou 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 neviedli k prerušeniu liečby. Žiadna z týchto príhod 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 musí pacientom vyšetriť celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

Poruchy srdca
Kardiovaskulárne príhody, vrátane zlyhania srdca, kardiomyopatie, zníženia ejekčnej frakcie ľavej komory pod dolnú hranicu normy, myokarditídy, ischémie myokardu a infarktu myokardu, z ktorých niektoré boli smrteľné, boli hlásené u pacientov liečených sunitinibom. 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 opatrnosťou 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 s prítomnosťou závažnej srdcovej príhody do 12 mesiacov pred podaním sunitinibu, ako je infarkt myokardu (vrátane ťažkej/nestabilnej angíny), koronárny/periférny arteriálny 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 konkomitantnými stavmi môžu mať zvýšené riziko rozvoja dysfunkcie ľavej komory súvisiacej so sunitinibom.

Odporúča sa, aby lekár zvážil toto riziko v porovnaní s možným prínosom liečby sunitinibom.
U pacientov sa majú počas podávania sunitinibu starostlivo monitorovať klinické prejavy a príznaky CHF, zvlášť u pacientov s kardiologickými rizikovými faktormi a/alebo ochoreniami koronárnych artérií v anamnéze. Na začiatku liečby a potom v pravidelných intervaloch počas liečby sunitinibom sa má zvážiť vyšetrenie LVEF. U pacientov bez rizikových kardiálnych faktorov sa má zvážiť vyšetrenie ejekčnej frakcie pred začiatkom liečby.

Ak sú prítomné klinické prejavy kongestívneho zlyhávania srdca, 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 s opatrnosťou používať 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 elektrolytovej rovnováhy. Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4 sa musí obmedziť kvôli možnému zvýšeniu koncentrácie sunitinibu v plazme (pozri časti 4.2, 4.5 a 4.8).

Venózne trombembolické príhody
U pacientov, ktorí dostávali sunitinib, boli hlásené venózne trombembolické príhody, ktoré súviseli s liečbou – vrátane hlbokej žilovej trombózy a pľúcnej embólie (pozri časť 4.8). V rámci dohľadu po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady pľúcnej embólie so smrteľným následkom.

Artériové trombembolické príhody
U pacientov liečených sunitinibom boli hlásené artériové trombembolické príhody (ATP), v niektorých prípadoch smrteľné. Najčastejšie príhody zahŕňali cerebrovaskulárnu príhodu, tranzitórny ischemický atak a mozgový infarkt. Rizikové faktory spojené s ATP, okrem základného malígneho ochorenia a veku ≥ 65 rokov, zahŕňali hypertenziu, diabetes mellitus a predchádzajúce trombembolické 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 napríklad hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Trombotická mikroangiopatia (TMA)
Ak sa vyskytne hemolytická anémia, trombocytopénia, únava, kolísavá neurologická manifestácia, porucha funkcie obličiek a horúčka, je potrebné zobrať do úvahy diagnózu TMA, vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP) a hemolytického uremického syndrómu (HUS), ktoré v niektorých prípadoch môžu viesť ku zlyhaniu obličiek alebo smrteľným následkom. U pacientov, u ktorých sa vyvinula TMA, sa musí liečba sunitinibom prerušiť a je nevyhnutné okamžite začať liečbu TMA. Po prerušení liečby sa pozorovalo vymiznutie príznakov TMA (pozri časť 4.8).

Dysfunkcia štítnej žľazy
U všetkých pacientov sa odporúča vykonať základné laboratórne vyšetrenia funkcie štítnej žľazy. Pacienti s už prítomnou hypotyreózou alebo hypertyreózou majú byť liečení podľa štandardných klinických postupov pred začiatkom liečby sunitinibom. Počas liečby sutinibom 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. Pacientov, u ktorých sa vyvinie dysfunkcia štítnej žľazy, treba liečiť podľa zásad platných v medicínskej praxi.

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 sérovej lipázy a amylázy. Zvýšenie aktivity lipázy u pacientov s rôznymi solídnymi nádormi bolo prechodné a tento nález vo všeobecnosti nesprevádzali prejavy či príznaky pankreatitídy (pozri časť 4.8).

Boli hlásené závažné pankreatické príhody, niektoré so smrteľným koncom. Ak sú prítomné príznaky pankreatitídy, sunitinib sa má pacientom vysadiť a má im byť poskytnutá primeraná podporná starostlivosť.

Hepatotoxicita

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

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

Rizikové faktory spojené s poruchou funkcie/zlyhaním obličiek u pacientov užívajúcich sunitinib zahŕňali okrem prítomného RCC, vyšší vek, diabetes mellitus, prítomnosť poruchy funkcie obličiek, zlyhanie srdca, 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 ukončite 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.

Nevykonali sa žiadne formálne klinické štúdie zamerané na účinok sunitinibu na hojenie rán.
U pacientov podstupujúcich veľký chirurgický zákrok sa z preventívnych dôvodov odporúča dočasné prerušenie liečby sunitinibom. Existujú iba limitované klinické skúsenosti týkajúce sa načasovania opätovného začatia liečby následne 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 predtým alebo súčasne dostávali liečbu intravenóznymi bisfosfonátmi, pre ktoré je ONJ identifikovaným rizikom. Preto je potrebná zvýšená opatrnosť, keď sa sunitinib používa s intravenóznymi bisfosfonátmi buď súbežne alebo následne.

Invazívne stomatologické zákroky sú tiež identifikovaným rizikovým faktorom. Pred liečbou sunitinibom treba zvážiť vyšetrenie zubov a náležité preventívne ošetrenie zubov. 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, má sa liečba sunitinibom prerušiť a poskytnúť štandardná lekárska starostlivosť (pozri časť 4.8).

Kŕče
V klinických štúdiách so sunitinibom a počas dohľadu po uvedení lieku na trh sa hlásili kŕče. Pacientov s kŕčmi a prejavmi/príznakmi, ktoré poukazujú na syndróm posteriórnej reverzibilnej leukoencefalopatie (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), ako je hypertenzia, bolesť hlavy, zníženie bdelosti, 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 ošetrujúceho lekára (pozri časť 4.8).

Syndróm z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome, TLS)
Prípady TLS, niektoré smrteľné, boli zriedkavo pozorované v klinických skúšaniach a boli hlásené aj u pacientov liečených sunitinibom v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Rizikové faktory pre TLS zahŕňajú veľkú nádorovú masu 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 perinea, niektoré smrteľné (pozri časť 4.8).

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

Hypoglykémia
Počas liečby sunitinibom boli zaznamenané poklesy v hladine 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.

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, 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
Spoločné podávanie jednorazovej dávky sunitinibu zdravým dobrovoľníkom so silným inhibítorom CYP3A4, ketokonazolom, viedlo ku 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, itrakonazolom, erytromycínom, klaritromycínom, grapefruitovou šťavou) môže zvýšiť koncentrácie sunitinibu.

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

Ak to nie je možné, dávku Sunitinibu Zentiva 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 rakoviny 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
Spoločné 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 fytofarmakami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný/*Hypericum perforatum*) môže znížiť koncentrácie sunitinibu. Preto sa má kombináciám s CYP3A4 induktormi vyhnúť, prípadne zvážiť výber alternatívneho súčasne podávaného lieku so žiadnou alebo minimálnou schopnosťou indukovať CYP3A4. Ak to nie je možné, dávku Sunitinibu Zentiva bude možno potrebné zvýšiť po 12,5 mg prídavkoch (až na 87,5 mg/deň pre GIST a MRCC alebo 62,5 mg pre 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 používali účinnú antikoncepciu a vyhli sa 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 Zentiva sa má používať počas gravidity alebo u žien, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu iba v prípade, že potenciálny prínos prevyšuje potenciálne riziko pre plod. Ak sa sunitinib používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby sunitinibom, 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 riziku závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí, ženy nesmú dojčiť počas užívania sunitinibu.

Fertilita
Podľa výsledkov predklinických skúmaní môže liečba sunitinibom nepriaznivo vplývať 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, niekedy fatálne, sú renálne zlyhanie, srdcové zlyhanie, 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 (s výskytom u pacientov v registračných klinických skúšaniach s RCC, GIST a pNET) zahŕňali: zníženú chuť do jedla, poruchu 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, trombocytopénia a anémia) patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie.

Smrteľné príhody, iné ako 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 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 (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1,000 až <1/100), zriedkavé (≥1/10,000 až <1/1,000), veľmi zriedkavé (<1/10,000), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaniach

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		vírusové infekcie[a] , infekcie dýchacích ciest[b,]*, absces[c,]*, mykotické infekcie[d], infekcia močového ústrojenstva, 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 nádorového rozpadu*	
Psychické poruchy	insomnia	depresia			
Poruchy nervového systému	závrat, bolesť hlavy, poruchy chuti[j]	periférna neuropatia, parestézia, hypestézia, hyperestézia	cerebrálne krvácanie*, cerebrovaskulárne príhody*, tranzitórny ischemický atak	syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie*	hyperamonemická encefalopatia
Poruchy oka		opuch okolo očí, opuch očných viečok,			

		zvýšené slzenie			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		ischémia myokardu[k,]*, pokles ejekčnej frakcie[l]	kongestívne srdcové zlyhávanie, infarkt myokardu[m,]*, srdcové zlyhanie*, kardiomyopatia*, perikardiálny výpotok, predĺženie QT na elektrokardiogra-me	zlyhanie ľavej srdcovej komory*, torsade de pointes	
Poruchy ciev	hypertenzia	hlboká žilová trombóza, návaly tepla, sčervenenie kože	krvácanie nádoru*		aneuryzmy a arteriálne disekcie*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe, epistaxa, kašeľ	pľúcna embólia*, pleurálny výpotok*, hemoptýza, ponámahové dyspnoe, orofaryngeálna bolesť[n,] nazálna kongescia, suchosť nosa	pľúcne krvácanie*, respiračné zlyhanie*		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída[o], bolesť brucha[p], 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 gastrointestinál-neho traktu [q,]*, pankreatitída, fistula v konečníku, kolitída[r]		
Poruchy pečene a žlčových ciest			zlyhanie pečene*, cholecystitída[s,]*, porucha funkcie pečene	hepatitída	
Poruchy kože a podkožného	zmena sfarbenia pokožky[t],	exfoliácia kože, kožná reakcia[v],		multiformný erytém*,	

tkaniva	syndróm palmárnoplantárnej erytrodyzestézie, vyrážka[u], zmeny sfarbenia vlasov, suchá koža	ekzém, pľuzgier, erytém, alopécia akné, pruritus, hyperpigmentácia, kože, kožná lézia, hyperkeratóza, dermatitída, poruchy nechtov[w]		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		
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 tyreostimulačného hormónu 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 ďasien, 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, hemolyticko-uremický syndróm.
[i] Znížená chuť do jedla a anorexia.
[j] Dysgeúzia, ageúzia a poruchy chuti.
[k] Akútny koronárny syndróm, angína pektoris, 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] 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] Psoriasiformná 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 neutropénie), vrátane prípadov so smrteľným koncom. Boli hlásené prípady nekrotizujúcej fascititídy, vrátane perinea, niekedy smrteľné (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 štúdii fázy 3 s GIST, u 16 % a 1,6 % pacientov v štúdii fázy 3 s MRCC a u 13 % a 2,4 % pacientov v štúdii 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 štúdii fázy 3 s GIST, u 8,2 % a 1,1 % pacientov v štúdii fázy 3 s MRCC a u 3,7 % a 1,2 % pacientov v štúdii fázy 3 s pNET (pozri časť 4.4).

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

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

Poruchy imunitného systému
Boli hlásené hypersenzitívne reakcie 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-α v štúdii s predtým neliečeným MRCC.

Okrem toho bolo hlásené zvýšenie hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (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 liečených sunitinibom v porovnaní s 1 % pacientov užívajúcich placebo. V štúdii fázy 3 s pNET sa u 6 pacientov (7,2 %) liečených sunitinibom a u jedného pacienta (1,2 %) užívajúceho placebo hlásila hypotyreóza.

Funkcia štítnej žľazy bola prospektívne monitorovaná v 2 štúdiách u pacientov s karcinómom prsníka; sunitinib nie je schválený na použitie pri karcinóme prsníka. V jednej štúdii 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 žiadneho pacienta liečeného sunitinibom, bola však hlásená u 1 (1,0 %) pacienta so štandardnou liečbou. V druhej štúdii 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 nebula 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 incidencie 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 štúdie (pozri časť 4.4).

Poruchy nervového systému
V klinických štúdiách so sunitinibom a v rámci dohľadu po uvedení lieku na trh bolo u pacientov hlásených niekoľko prípadov (< 1 %), niektoré z nich smrteľné, v ktorých sa udávali 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 skúšaniach boli poklesy ejekčnej frakcie ľavej komory (left ventricular ejection fraction, 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, ktorí užívali placebo. Tieto poklesy LVEF nejavili známky progresie a často sa upravili pri pokračovaní liečby. V štúdii s predtým neliečeným MRCC malo 27 % pacientov liečených sunitinibom a 15 % pacientov liečených INF-α hodnotu LVEF pod dolnou hranicou normy. Dvom pacientom (< 1 %), ktorí dostávali sunitinib, bolo diagnostikované CHF.
U pacientov s GIST boli hlásené: „zlyhávanie srdca“, „kongestívne zlyhávanie srdca“ alebo „zlyhanie ľavej komory“ u 1,2 % pacientov liečených sunitinibom a u 1 % pacientov, ktorí užívali placebo. V pivotnej štúdii 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 štúdii fázy 2 u pacientov s MRCC rezistentným na cytokíny sa u 0,9 % pacientov vyskytol s liečbou súvisiaci smrteľný infarkt myokardu a v štúdii fázy 3 u predtým neliečených pacientov s MRCC sa smrteľné srdcové udalosti vyskytli u 0,6 % pacientov v skupine s IFN-α a u 0 % pacientov v skupine so sunitinibom. V štúdii fázy 3 u pacientov s pNET sa u jedného (1 %) pacienta, ktorý dostával sunitinib, vyskytlo smrteľné 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 s nádormi sa vyskytla závažná hypertenzia (> 200 mmHg 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 IFN-α. Závažná hypertenzia bola hlásená u 12 % predtým neliečených pacientov užívajúcich sunitinib a u < 1 % pacientov liečených IFN-α. Hypertenzia bola hlásená u 26,5 % pacientov užívajúcich sunitinib v štúdii 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 trombembolické príhody
Venózne trombembolické príhody súvisiace s liečbou boli hlásené u približne 1,0 % pacientov s nádormi, ktorí dostávali sunitinib v rámci klinických skúšaní, vrátane GIST a RCC.

U 7 pacientov (3 %) užívajúcich sunitinib a u žiadneho pacienta užívajúceho placebo sa v štúdii fázy 3 s GIST vyskytli venózne trombembolické príhody; u 5 zo 7 išlo o hlbokú venóznu 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 13 pacientov (3 %) užívajúcich sunitinib v štúdii fázy 3 na predtým neliečený MRCC a u 4 pacientov (2 %) v 2 štúdiách s MRCC rezistentným na cytokíny boli hlásené venózne trombembolické príhody. U 9 z týchto pacientov sa vyskytla pľúcna embólia; 1 bola 2. stupňa a 8 bolo 4. stupňa. 8 z týchto pacientov malo DVT; jeden 1. stupňa, dvaja 2. stupňa, štyria 3. stupňa a jeden 4. stupňa. U 1 pacienta s pľúcnou embóliou v štúdii s MRCC rezistentným na cytokíny bolo prerušené podávanie lieku.

U pacientov s predtým neliečeným MRCC užívajúcich IFN-α bolo hlásených 6 (2 %) venóznych trombembolických príhod; 1 pacient (< 1 %) mal DVT 3. stupňa a 5 pacientov (1 %) malo pľúcnu embóliu, všetci 4. stupňa.

V štúdii fázy 3 u pacientov s pNET boli venózne trombembolické príhody hlásené u 1 (1,2 %) pacienta v skupine so sunitinibom a u 5 (6,1 %) pacientov v skupine s placebom. U 2 z týchto pacientov užívajúcich placebo išlo o 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 smrteľným koncom. Prípady so smrteľným koncom 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 štúdii fázy 3 u pacientov s pNET, ktorí dostávali sunitinib, nebola hlásená žiadna pľúcna embólia. Zriedkavé prípady so smrteľným koncom sa pozorovali po uvedení lieku na trh.

Pacienti, u ktorých sa vyskytla pľúcna embólia 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 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 skúšaniach dostávali sunitinib, malo pľúcne príhody.

Poruchy gastrointestinálneho traktu
U pacientov liečených sunitinibom pre GIST alebo MRCC sa pankreatitída pozorovala menej často (< 1 %). V štúdii 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 štúdii fázy 3 s GIST.

Poruchy pečene a žlčových ciest
Bola hlásená hepatálna dysfunkcia, ktorá môže zahŕňať odchýlky testov pečeňových 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 časť 4.4).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Boli hlásené prípady myopatie a/alebo rabdomyolýzy, niektoré s akútnym renálnym zlyhaním. 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 so smrteľným koncom (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 bifosfonátom 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 pre ľudí, ukazujú, že sunitinib má potenciál inhibovať repolarizačný proces srdcového akčného potenciálu (napr. predĺženie QT-intervalu).

Predĺženie QTc-intervalu na viac ako 500 ms bolo hlásené u 0,5 % a zmeny o viac ako 60 ms oproti vstupnej hodnote boli hlásené u 1,1 % zo 450 pacientov s nádorom; oba z týchto parametrov sú uznané ako potenciálne signifikantné 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 ukázali, že sunitinib mal vplyv na QTc-interval (definovaný ako priemerná zmena upravená vzhľadom k placebu o > 10 ms s 90 % horným limitom intervalu spoľahlivosti (confidence interval, CI) > 15 ms) pri terapeutickej koncentrácii (3. deň) pri použití korekčnej metódy oproti vstupnej hodnote v rámci dňa a pri koncentrácii väčšej, ako je terapeutická (9. deň) pri použití oboch korekčných metód oproti vstupnej hodnote. Žiaden pacient nemal hodnotu QTc-intervalu > 500 ms. Hoci 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 úvodnej dávky 50 mg) pri použití korekčnej metódy oproti vstupnej 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 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). Moxifloxacín (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).

<u>Dlhodobá bezpečnosť pri MRCC</u>

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, analýza zahŕňala 5 739 pacientov, z ktorých sa 807 (14 %) liečilo ≥ 2 roky až 6 rokov. U tých 807 pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili sunitinibom, sa väčšina nežiaducich reakcií súvisiacich 17 s liečbou (treatment-related adverse events, TRAE) po prvýkrát zaznamenala v rámci 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. 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 – 17 rokov) a 5 mladých dospelých pacientov (vo veku 18 – 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 srdcovú toxicitu. Najbežnejšími 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 identifikovaná maximálne tolerovaná dávka (MTD) (pozri časť 5.1).

Otvorená štúdia fázy 2 sa uskutočnila u 29 pacientov, z ktorých 27 bolo pediatrických pacientov (vo veku 3 – 16 rokov) a 2 boli mladí dospelí pacienti (vo veku 18 – 19 rokov), s rekurentným/progresívnym/refraktérnym gliómom vysokého stupňa (HGG) alebo ependymómom. V žiadnej zo skupín sa nevyskytli nežiaduce reakcie 5. stupňa. Najbežnejšími (≥ 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 – 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 4 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 (SAE) ani nežiaduce reakcie na liek 5. stupňa. V klinickej štúdii aj 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 na predávkovanie Sunitinibom Zentiva 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 doštičkový rastový faktor (PDGFRα a PDGFRβ), receptorov pre rastový faktor VEGF (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 bola skúmaná v liečbe pacientov s GIST, ktorí boli rezistentní na imatinib (t.j. počas alebo po liečbe imatinibom u nich došlo k progresii ochorenia), alebo neznášali imatinib (t.j. počas liečby imatinibom u nich vznikli prejavy závažnej toxicity, ktoré znemožnili pokračovať v liečbe), v liečbe pacientov s MRCC a liečbe pacientov s neresekovateľným 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
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 stúpajúcimi dávkami sunitinibu. 97 pacientov bolo zaradených do štúdie pri rôznom dávkovaní a schémach podávania; 55 pacientov dostávalo 50 mg sunitinibu 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).

U pacientov s GIST, ktorí neznášali imatinib alebo u nich počas alebo po tejto liečbe ochorenie progredovalo (medián maximálnej dennej dávky imatinibu - 800 mg), bola vykonaná randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia 3. fázy so sunitinibom. 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, 105 pacientov placebo). Primárny cieľ v rámci hodnotenia 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 investigátorov 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 investigátorov 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 [miera 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 liečba sunitinibom v otvorenej fáze štúdie.

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

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

Tabuľka 2. Súhrn cieľov účinnosti (ITT populácia) pre GIST

	Dvojito zaslepená liečba[a]				
	Medián (95% CI)		**HR**		**Liečebná skupina s placebom s prestupom na aktívnu liečbu[b]**
Cieľ	**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; HR = miera rizika; ITT = 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 merania centrálneho rádiológa tam, kde to bolo vhodné.

[b] Výsledky účinnosti pre 99 subjektov, ktorým bola zmenená liečba z placeba na sunitinib po odslepení. Vstupné hodnoty boli vymazané v čase zmeny liečby a analýza účinnosti je založená na hodnotení investigátorov.

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

[d] Výsledky pre ORR sú udávané ako percento pacientov, u ktorých bola potvrdená odpoveď v rámci 95 % CI.

[e] Medián nebol dosiahnutý, pretože údaje ešte neboli zrelé.

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 liečebného ramena s placebom zaradení aj pacienti pôvodne randomizovaní na placebo, ktorí následne boli liečení sunitinibom v otvorenej fáze štúdie.

Doteraz neliečený metastatický karcinóm z obličkových buniek
Randomizovaná multicentrická medzinárodná štúdia 3. fázy hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť sunitinibu v porovnaní s interferónom IFN-α bola vykonaná u pacientov s doteraz neliečeným karcinómom z obličkových buniek MRCC. 750 pacientov bolo randomizovaných do liečebných ramien 1:1; pacienti boli liečení 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-α podávaným ako subkutánna injekcia s 3 miliónmi jednotiek (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 4,1 mesiacov (rozsah 0,1 – 45,6) pri liečbe IFN-α. 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-α. Avšak miera prerušenia z dôvodu nežiaducich udalostí bola 20 % pri sunitinibe a 23 % pri IFN-α. Prerušenie podávania sa vyskytlo u 202 pacientov (54 %) na sunitinibe a 141 pacientov (39 %) na IFN-α. Redukcia dávky sa vyskytla u 194 pacientov (52 %) na sunitinibe a 98 pacientov (27 %) na IFN-α. Pacienti boli liečení do progresie ochorenia alebo do odstúpenia zo štúdie. Primárnym cieľom hodnotenia účinnosti bolo PFS. Plánovaná priebežná analýza ukázala štatisticky signifikantnú výhodu pre sunitinib oproti IFN-α, v tejto štúdii medián PFS pre sunitinibom liečenú skupinu bol 47,3 týždňa v porovnaní s 22,0 týždňami pre skupinu liečenú IFN-α; HR bolo 0,415 (95 % CI = 0,320, 0,539, p-hodnota < 0,001). Ostatné ciele zahŕňali ORR, OS a bezpečnosť. Centrálne rádiologické vyšetrenia boli pozastavené po dosiahnutí primárneho cieľa. V čase finálnej analýzy bola ORR stanovená na podklade vyšetrení investigátormi 46 % (95 % CI: 41%, 51%) pre skupinu so sunitinibom a 12,0 % (95 % CI: 9 %, 16 %) pre skupinu s IFN-α (p< 0,001).

Liečba sunitinibom bola spojená s dlhším prežívaním v porovnaní s IFN-α. Medián OS bol 114,6 týždňa pre skupinu so sunitinibom (95 % CI: 100,1, 142,9) a 94,9 týždňov pre skupinu s IFN-α (95 % CI: 77,7, 117,0) pri HR 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 vyšetrením v centrálnom rádiologickom laboratóriu, sú zhrnuté v Tabuľke 3:

Tabuľka 3. Súhrn cieľov účinnosti (ITT populácia) u predtým neliečeného 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 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		
HR (sunitinib oproti IFN-α)	0,5268	
95% CI pre HR	(0,4316, 0,6430)	
hodnota p[a]	<0,0001	
Súhrn výsledkov celkového prežívania		
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		
HR (sunitinib versus IFN-α)	0,8209	
95% CI pre HR	(0,6730, 1,0013)	
hodnota p[a]	0,0510	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; HR = miera rizika; INF-α = interferón-alfa; ITT = intent-to-treat; n = počet pacientov; NA = neaplikovateľné; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie.

[a] Podľa dvojstranného log-rank testu

Metastatický karcinóm z obličkových buniek rezistentný na cytokíny
U pacientov refraktérnych na predchádzajúcu cytokínovú liečbu interleukínom 2 alebo IFN-α bola vykonaná klinická štúdia 2. fázy so sunitinibom. 63 pacientom sa podávala úvodná dávka sunitinibu 50 mg perorálne raz denne počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasledovali 2 týždne bez liečby, aby sa zavŕšil kompletný 6-týždňový cyklus (Schéma 4/2). Primárnym cieľom 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 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 refraktérnych na predchádzajúcu cytokínovú liečbu bola vykonaná podporná, otvorená, multicentrická štúdia s jednou liečebnou skupinou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť sunitinibu. Sunitinib sa podával 106 pacientom v dávke minimálne 50 mg denne podľa Schémy 4/2.

Primárnym cieľom v rámci hodnotenia účinnosti bola v tejto štúdii ORR. Sekundárne ciele boli TTP, trvanie odpovede (duration of response, DR) a OS.

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

Pankreatické neuroendokrinné nádory
Podporná otvorená, multicentrická štúdia 2. fázy hodnotila účinnosť a bezpečnosť monoterapie sunitinibom v dávke 50 mg denne v Schéme 4/2 u pacientov s neresekovateľným pNET. V kohorte 66 pacientov s nádorom z buniek pankreatických ostrovčekov bola primárnym cieľom miera odpovede 17 %.

U pacientov s neresekovateľným pNET sa vykonala pivotná multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia 3. fázy 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 raz denne bez plánovanej prestávky v liečbe (N = 86) alebo placebom (N = 85).

Primárnym cieľom bolo porovnanie PFS u pacientov užívajúcich sunitinib a u pacientov užívajúcich placebo. Ostatné ciele zahŕňali OS, ORR, PRO a bezpečnosť.

Demografické charakteristiky skupín liečených sunitinibom a placebom boli porovnateľné. Navyše malo 49 % pacientov liečených sunitinibom a 52 % pacientov na placebe nefunkčné nádory a 92 % pacientov v oboch ramenách malo metastázy v pečeni.

Použitie somatostatínových analógov bolo v štúdii povolené.

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

Pri PFS hodnotenom investigátormi sa pozorovala klinicky signifikantná výhoda sunitinibu oproti placebu. Medián PFS bol 11,4 mesiacov pre skupinu so sunitinibom v porovnaní s 5,5 mesiacmi pre skupinu s placebom [HR: 0,418 (95 % CI: 0,263 – 0,662), p = 0,0001]; podobné výsledky sa pozorovali, ak sa na stanovenie progresie ochorenia použili odvodené vyšetrenia odpovede nádorov založené na aplikácii RECIST kritérií na merania nádorov investigátormi, ako je uvedené v Tabuľke 4. HR v prospech sunitinibu sa pozorovalo vo všetkých podskupinách pacientov odvodených od hodnotených vstupných charakteristík vrátane analýzy podľa počtu predchádzajúcich systémových terapií. Celkovo 29 pacientov v ramene so sunitinibom a 24 pacientov v ramene s placebom neužívalo

predtým žiadnu systémovú terapiu; u týchto pacientov bolo HR 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 terapiou a 29 pacientov s 2 a viac predchádzajúcimi systémovými terapiami) a u 61 pacientov v skupine s placebom (vrátane 25 pacientov s 1 predchádzajúcou systémovou terapiou a 36 pacientov s 2 a viac predchádzajúcimi systémovými terapiami), bolo HR pre PFS 0,456 (95 % CI: 0,264 – 0,787), p = 0,0036.

Tam, kde progresia bola založená na meraní nádorov udávanom investigátormi 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 efektu 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 nezávislého Výboru pre monitorovanie liekov (Drug Monitoring Committee) a primárny cieľ sa založil na hodnotení investigátorov, pričom obe skutočnosti mohli ovplyvniť odhad efektu liečby.

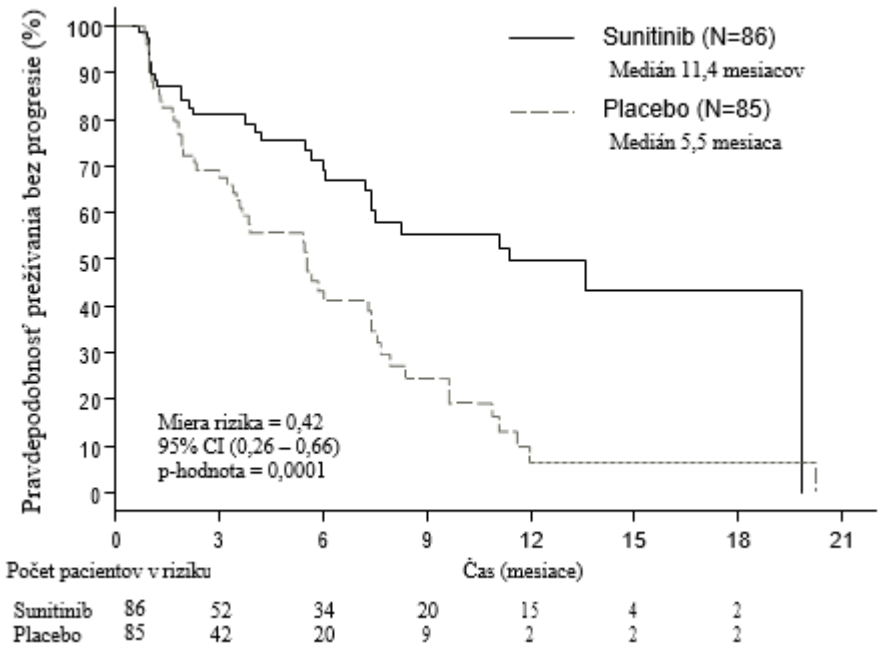
S cieľom vylúčiť skreslenia (bias) v hodnotení PFS založenom na vyšetreniach investigátorov sa vykonalo BICR skenov; toto hodnotenie potvrdilo hodnotenie investigátorov, ako je uvedené v Tabuľke 4.

Tabuľka 4. Výsledky účinnosti pNET zo štúdie 3. fázy

Parametre účinnosti	**Sunitinib (N = 86)**	**Placebo (N = 85)**	**HR (95% CI)**	**Hodnota p**
Prežívanie bez progresie [medián, mesiace (95 % CI)] podľa hodnotenia investigátorov	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 odvodených vyšetrení odpovede nádorov založených na aplikácii RECIST kritérií na merania nádorov investigátormi	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 centrálneho prehodnotenia vyšetrení 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; HR = miera rizika; N = počet pacientov; NA = neaplikovateľné; pNET = pankreatické neuroendokrinné nádory; RECIST = kritériá na hodnotenie odpovede u solídnych nádorov.
[a] 2-stranný nestratifikovaný log-rank test
[b] Fisherov exaktný test

Obr. 1 Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdii 3. fázy s pNET



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

Údaje o OS neboli zrelé v čase ukončenia štúdie [20,6 mesiacov (95% Cl: 20,6; NR) pre skupinu so sunitinibom v porovnaní s NR (95% Cl: 15,5; NR) pre skupinu s placebom, HR: 0,409 (95% Cl: 0,187; 0,894), p = 0,204]. V ramene so sunitinibom sa vyskytlo 9 úmrtí a v ramene s placebom 21 úmrtí.

Po progresii ochorenia boli pacienti odslepení a pacientom, ktorí užívali placebo, bola ponúknutá nezaslepená liečba sunitinibom v samostatnej pokračovacej štúdii. V dôsledku predčasného ukončenia štúdie bola liečba ostávajúcich pacientov odslepená a bola im ponúknutá nezaslepená liečba sunitinibom v pokračovacej štúdii. Celkovo 59 z 85 pacientov (69,4%) z ramena 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 štúdii preukázalo HR 0,730 (95% Cl: 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-C-30) ukázali, že celková všeobecná so zdravím súvisiaca kvalita života a 5 funkčných domén (fyzická, funkčná, kognitívna, emočná a sociálna) sa zachovali u pacientov liečených sunitinibom v porovnaní s placebom s obmedzenými nežiaducimi symptomatickými prejavmi.

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

106 pacientov (61 pacientov v kohorte bez predchádzajúcej liečby a 45 pacientov v kohorte neskoršej línie) dostalo perorálne liečbu sunitinibom s dávkou 37,5 mg jedenkrát denne v režime kontinuálneho denného dávkovania (CDD – continuous daily dosing).

Medián PFS hodnotený skúšajúcim lekárom bol 13,2 mesiaca 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 I so zvyšujúcou sa dávkou perorálneho sunitinibu sa uskutočnila u 35 pacientov, pričom 30 bolo pediatrických pacientov (vo veku 3 – 17 rokov) a 5 mladých dospelých pacientov (vo veku 18 – 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 zmenila tak, aby sa vylúčili pacienti, ktorí boli predtým 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 manažovateľný v dávke 15 mg/m^2 denne (maximálna tolerovaná dávka, MTD) v Schéme 4/2. U žiadneho zo subjektov sa nedosiahla kompletná odpoveď alebo čiastočná odpoveď. Stabilizované ochorenie sa pozorovalo u 6 pacientov (17 %). Jeden pacient s GIST sa zapojil do štúdie na dávkovej úrovni 15 mg/m^2, pričom sa nedokázal žiadny prínos terapie. Celkovo sa pozorovali podobné nežiaduce reakcie na liek ako u dospelých (pozri časť 4.8).

Otvorená štúdia fázy 2 sa uskutočnila u 29 pacientov, pričom 27 bolo pediatrických pacientov (vo veku 3 – 16 rokov) a 2 boli mladí dospelí pacienti (vo veku 18 – 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. Najbežnejšími (≥ 10 %) hlásenými nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s liečbou u pacientov v oboch skupinách dohromady 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 u 6 pediatrických pacientov s GIST vo veku 13 rokov – 16 rokov, ktorí dostávali sunitinib v schéme 4/2 v dávkach medzi 15 mg/m^2 denne a 30 mg/m^2 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 štúdii 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 tejto štúdii 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 u 5 pacientov: únava (2), gastrointestinálne nežiaduce reakcie na liek (vrátane hnačky) (2), hematologické nežiaduce reakcie na liek (vrátane anémie) (2), cholecystitída (1), hypertyroidizmus (1) a mukozitída (1).

Uskutočnila sa populačná farmakokinetická (PK) a farmakokineticko-farmakodynamická (PK/PD) analýza za účelom 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 a menšou veľkosťou tela, a na tento pomer mala hlavný vplyv jeho plazmatická expozícia.

EMA udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim sunitinib vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu karcinómu z obličkových buniek alebo karcinómu obličkovej panvičky (okrem 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 s referenčným liekom obsahujúcim sunitinib vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu gastroenteropankreatických neuroendokrinných tumorov (okrem neuroblastómu, neuroganglioblastómu a feochromocytómu) (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (Pharmacokinetics, 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 – 100 mg proporcionálne s dávkou rastie plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC = area under curve) a C_{max}. Pri opakovanom podávaní denne sa sunitinib kumuluje 3- až 4-násobne, jeho primárny metabolit sa kumuluje 7- až 10-násobne. Ustálené 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 predstavujú cieľové koncentrácie predpokladané z predklinických údajov na inhibíciu receptorovej fosforylácie *in vitro*, ktorá vedie *in vivo* k zastaveniu/redukcii rastu nádorov. Primárny aktívny metabolit tvorí 23 % až 37 % celkovej expozície. Pri opakovanom podávaní denne alebo opakovaných liečebných cykloch v testovaných dávkových režimoch sa nepozorovali žiadne signifikantné zmeny PK sunitinibu alebo jeho primárneho aktívneho metabolitu.

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

Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť sunitinibu.

Distribúcia
V *in vitro* testoch sa sunitinib, resp. jeho primárny aktívny metabolit viazal na bielkoviny ľudskej plazmy v 95 %, resp. 90 % bez evidentnej závislosti od koncentrácie. Zdanlivý distribučný objem sunitinibu (Vd) bol veľký, 2230 l, čo svedčí o distribúcii do tkanív.

Metabolické interakcie
In vitro kalkulované hodnoty Ki 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, deetylsunitinib, ktorý sa takisto ďalej metabolizuje prostredníctvom toho istého izoenzýmu.

Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu sunitinibu so silným induktormi CYP3A4 alebo inhibítormi, lebo môžu byť zmenené 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, ktoré boli identifikované v plazme, moči a stolici, čo predstavovalo 91,5 %, 86,4 %, resp. 73,8 % rádioaktivity v odobraných vzorkách. Menej významné metabolity boli identifikované v moči a stolici, ale spravidla sa nezistili v plazme. Celkový klírens perorálnej dávky (CL/F) bol 34 – 62 l/h. Po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom boli eliminačné polčasy sunitinibu a jeho primárneho aktívneho deetylmetabolitu približne 40 – 60 hodín resp. 80 – 110 hodín.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú inhibítormi BCRP
In vitro je sunitinib substrátom pre efluxný transportér BCRP. V štúdii A6181038 súbežné podávanie s gefitinibom, inhibítorom BCRP, nevyústilo do klinicky relevantného 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/tolerovateľnosť, 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. 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 v PK parametroch sunitinibu nemali žiadny klinický význam a nepoukazovali na žiadne interakcie medzi liekmi, avšak vzhľadom na relatívne nízky počet pacientov (tzn. 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 jednorazovej dávke sunitinibu boli u jedincov s miernou alebo stredne závažnou (trieda A a B klasifikácie podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene podobné v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. Sunitinib sa neskúmal u jedincov so závažnou (trieda C klasifikácie podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene.

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

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

Hmotnosť, skóre
Populačné PK analýzy hodnotiace demografické údaje svedčia, že nie sú potrebné úpravy dávky vzhľadom na hmotnosť alebo skóre 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 dávky.

Pediatrická populácia
Skúsenosti s používaním sunitinibu u pediatrických pacientov sú obmedzené (pozri časť 4.2). Realizovali sa populačné PK analýzy spojených dátových súborov od dospelých pacientov s GIST a solídnymi nádormi a pediatrických pacientov so solídnymi nádormi. Uskutočnili sa postupné kovariančné modelové analýzy na vyhodnotenie účinku veku a veľkosti tela (telesnej hmotnosti alebo plochy povrchu tela), ako aj iných spoločných premenných na dôležité PK parametre pre sunitinib a jeho aktívny metabolit.
Pokiaľ ide o testované spoločné premenné súvisiace s vekom a veľkosťou tela bol vek signifikantnou spoločnou premennou pre zdanlivý klírens sunitinibu (čím nižší vek pediatrického pacienta, tým nižší zdanlivý klírens). Podobne signifikantnou spoločnou premennou zdanlivého klírensu aktívneho metabolitu bola plocha povrchu tela (čím menšia povrchová plocha tela, tým nižší zdanlivý klírens).

Ďalej, na základe integrovanej populačnej PK analýzy združených údajov z 3 pediatrických štúdií (2 pediatrické štúdie so solídnym nádorom a 1 pediatrická štúdia s GIST; vek: 6 rokov – 11 rokov a 12 rokov – 17 rokov) bola významnou spoločnou premennou zdanlivého klírensu sunitinibu a jeho

aktívneho metabolitu východisková hodnota plochy povrchu tela (body surface area, BSA). Na základe tejto analýzy sa predpokladá, že dávka približne 20 mg/m^2 denne s hodnotami BSA: 1,10 – 1,87 m^2) u pediatrických pacientov poskytne plazmatické expozície sunitinibu a jeho aktívneho metabolitu porovnateľné (75 až 125 % AUC) s tými, ktoré sa vyskytujú u dospelých s GIST, ktorým sa podáva sunitinib 50 mg denne v schéme 4/2 (AUC 1 233 ng.hod./ml). V pediatrických štúdiách bola začiatočná dávka sunitinibu 15 mg/m^2 (na základe maximálne tolerovanej dávky (MTD) identifikovanej v štúdii fázy I so zvyšujúcou sa dávkou, pozri časť 5.1), ktorá sa u pediatrických pacientov s GIST zvyšovala na 22,5 mg/m^2 a následne na 30 mg/m^2 (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 začiatočná dávka v rozsahu od 16,6 mg/m^2 až 36 m/m^2, pričom sa dávky zvýšili až na 40,4 mg/m^2 (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. Ďalšie účinky pozorované v iných štúdiách zahŕňali: predĺženie QTc intervalu, pokles LVEF a atrofiu semenníkových tubulov, zmnoženie mezangia v obličke, hemorágie v tráviacom trakte a na sliznici úst a hypertrofiu buniek prednej hypofýzy. Predpokladá sa, že zmeny na maternici (atrofia endometria) a rastovej platničke kostí (zahustenie 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. *In vitro* nevyvolal sunitinib štrukturálne chromozómové aberácie v lymfocytoch z periférnej krvi človeka. *In vitro* sa pozorovala na lymfocytoch z periférnej krvi človeka 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.

Karcinogenicita
V 1-mesačnej štúdii zameranej na zistenie rozsahu dávky s CDD (v dávkach 0, 10, 25, 75 alebo 200 mg/kg/deň) žalúdočnou sondou pri kontinuálnom dennom podávaní u rasH2 transgénnych myší sa pri najvyššejtestovanej dávke (200 mg/kg/deň) pozoroval karcinóm a hyperplázia Brunnerovych žliaz duodena.

U rasH2 transgénnych myší bola uskutočnená 6-mesačná štúdia zameraná na karcinogenicitu 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 následne po 1- až 6-mesačnej dobe podávania (≥ 7,3-násobok AUC u pacientov, ktorým sa podávala odporúčaná denná dávka [recommended daily dose(RDD)]).

V 2-ročnej štúdii zameranej na karcinogenicitu u potkanov (v dávkach 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 potkanov mužského pohlavia pri dávke 3 mg/kg/deň po > 1-ročnom podávaní (≥ 7,8-násobok AUC u pacientov liečených RDD). Nádor Brunnerových žliaz duodéna sa objavil u samíc pri dávke ≥ 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 ≥ 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) myší 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 atrézie, 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 vačkoch.

U potkanov bola zjavná embryonálno-fetálna mortalita vo forme signifikantného poklesu 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 ≥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 rázštepu 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 štúdii zameranej na pre- a postnatálny vývin u gravidných potkanov. Počas gestácie a laktácie sa znížili prírastky telesnej hmotnosti matky pri dávke ≥ 1 mg/kg/deň, ale nepozorovala sa žiadna toxicita na reprodukciu u samíc až do 3 mg/kg/deň (odhadovaná expozícia ≥ 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 ≥ 0,9-násobok AUC u pacientov, ktorým sa podávala odporúčaná denná dávka).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly
Celulóza, mikrokryštalická (E460)
Manitol (E421)
Kroskarmelóza, sodná soľ
Povidón K30 (E1201)
Stearát horečnatý (E470b)

Obal kapsuly
Čierny oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)
Želatína

Potlačový atrament, biely
Šelak
Oxid titaničitý (E171)
Propylénglykol (E1520)

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 Aluminium-OPA/Alu/PVC blistrami obsahujúcimi 28 tvrdých kapsúl.
Papierová škatuľka s Aluminium-OPA/Alu/PVC perforovanými jednodávkovými blistrami 28 x 1 a 30 x 1 tvrdá kapsula.
Papierová škatuľka s fľaškou z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom (skrutkovacím uzáverom) obsahujúca 30 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praha 10
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0281/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. decembra 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. apríla 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2026