

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sunitinib Glenmark 12,5 mg tvrdé kapsuly
Sunitinib Glenmark 25 mg tvrdé kapsuly
Sunitinib Glenmark 37,5 mg tvrdé kapsuly
Sunitinib Glenmark 50 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sunitinib Glenmark 12,5 mg tvrdé kapsuly
Každá kapsula obsahuje 12,5 mg sunitinibu.

Sunitinib Glenmark 25 mg tvrdé kapsuly
Každá kapsula obsahuje 25 mg sunitinibu.

Sunitinib Glenmark 37,5 mg tvrdé kapsuly
Každá kapsula obsahuje 37,5 mg sunitinibu.

Sunitinib Glenmark 50 mg tvrdé kapsuly
Každá kapsula obsahuje 50 mg sunitinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Sunitinib Glenmark 12,5 mg tvrdé kapsuly
Želatínové kapsuly veľkosti 4 (približná dĺžka 14,3 mm) s oranžovým viečkom a oranžovým telom, s nápisom „12,5 mg“ vytlačeným bielym atramentom na tele kapsuly, obsahujúce žltý až oranžový granulát.

Sunitinib Glenmark 25 mg tvrdé kapsuly
Želatínové kapsuly veľkosti 3 (približná dĺžka 15,9 mm) s karamelovým viečkom a oranžovým telom, s nápisom „25 mg“ vytlačeným bielym atramentom na tele kapsuly, obsahujúce žltý až oranžový granulát.

Sunitinib Glenmark 37,5 mg tvrdé kapsuly
Želatínové kapsuly veľkosti 2 (približná dĺžka 18 mm) so žltým viečkom a žltým telom, s nápisom „37,5 mg“ vytlačeným čiernym atramentom na tele kapsuly, obsahujúce žltý až oranžový granulát.

Sunitinib Glenmark 50 mg tvrdé kapsuly
Želatínové kapsuly veľkosti 1 (približná dĺžka 19,4 mm) s karamelovým viečkom a karamelovým telom, s nápisom „50 mg“ vytlačeným bielym atramentom na tele kapsuly, obsahujúce žltý až oranžový granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Gastronitestinálny stromálny tumor (gastrointestinal stromal tumor, GIST)

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

Pankreatické neuroendokrinné nádory (pancreatic neuroendocrine tumours, pNET)

Sunitinib Glenmark 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 v podávaní protinádorových liekov.

Dávkovanie

Pre GIST a MRCC je odporúčaná dávka Sunitinibu Glenmark 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 je odporúčaná dávka Sunitinibu Glenmark 37,5 mg užívaná perorálne raz denne bez plánovanej prestávky v liečbe.

Úprava dávky

Bezpečnosť a tolerabilita

Pre GIST a MRCC sa zmeny dávky môžu vykonávať postupne po 12,5 mg v závislosti na individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti. Denná dávka nesmie prekročiť 75 mg, ani sa znížiť 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 štúdiu fázy 3 s pNET bola 50 mg denne.

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

Inhibitory CYP3A4/induktory

Má sa vyhnúť spoločnému 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.

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 u pacientov mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

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

Starší ľudia

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

Porucha funkcie pečene

Pri podávaní sunitinibu pacientom s miernou alebo strednou (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 (trieda C klasifikácie podľa Childa-Pugha), a preto sa jeho použitie u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene neodporúča (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

Spôsob podávania

Sunitinib Glenmark 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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu so silnými inhibítormi, 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 môže dôjsť k depigmentácii vlasov alebo kože. Medzi ďalšie možné dermatologické účinky patrí suchosť, zhrubnutie alebo popraskanie kože, pľuzgiere alebo vyrážka na dlaniach a chodidlách nôh.

Vyššie uvedené reakcie neboli kumulatívne, zvyčajne boli reverzibilné a vo všeobecnosti nevedli k prerušeniu liečby. Boli hlásené prípady pyoderma gangrenosum, ktoré sú zvyčajne reverzibilné po prerušení liečby sunitinibom. Boli hlásené závažné kožné reakcie, vrátane prípadov multiformného erytému (EM – erythema multiforme), prípadov podozrenia na Stevens-Johnsonov syndróm (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), z ktorých niektoré boli fatálne. Ak sa vyskytnú prejavy alebo symptómy 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 nesmie byť znovu obnovená. V niektorých prípadoch podozrenia na EM, pacienti tolerovali opätovné

zahájenie liečby sunitinibom v nižšej dávke po odznení reakcie; niektorí z týchto pacientov dostávali aj súbežnú liečbu kortikosteroidmi alebo antihistaminikami (pozri časť 4.8).

Krvácanie a krvácanie do tumoru

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

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

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

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

Krvácanie do tumoru sa môže vyskytnúť 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 štúdiách a boli hlásené 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 antikoagulantami (napr. warfarínom, acenokumarolom) sa má pravidelne kontrolovať krvný obraz (trombocyty), hemokoagulačné faktory (PT/INR) a robiť fyzikálne vyšetrenie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najčastejšie hlásenými gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami boli hnačka, nevoľnosť/vracanie, bolesť brucha, dyspepsia a stomatitída/bolesť v ústach; boli tiež hlásené 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 vnútrobrušnými malignitami, ktorí boli liečení sunitinibom, boli hlásené závažné, niekedy smrteľné gastrointestinálne komplikácie vrátane gastrointestinálnej perforácie.

Hypertenzia

V súvislosti so sunitinibom bola hlásená hypertenzia vrátane závažnej hypertenzie (systolický tlak > 200 mmHg alebo diastolický tlak 110 mmHg). Pacienti majú byť preventívne vyšetrení na hypertenziu a v prípade potreby primerane kontrolovaní.

U pacientov so závažnou hypertenziou, ktorá nie je pod lekárskeho dohľadom, sa odporúča dočasné prerušenie liečby. V liečbe je možné pokračovať, akonáhle je hypertenzia primerane kontrolovaná (pozri časť 4.8).

Hematologické poruchy

V súvislosti so sunitinibom bol hlásený pokles absolútneho počtu neutrofilov a pokles počtu krvných doštičiek (pozri časť 4.8). Vyššie uvedené účinky neboli kumulatívne, boli zvyčajne reverzibilné a spravidla nevedli k prerušeniu liečby. Žiadna z týchto udalostí v štúdiách 3. fázy nebola smrteľná, avšak zriedkavé smrteľné hematologické príhody, vrátane hemorágie spojenej s trombocytopeniou 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 sa má u pacientov liečených sunitinibom vykonať celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov liečených sunitinibom boli hlásené kardiovaskulárne príhody, vrátane srdcového zlyhania, kardiomyopatie, zníženia ejekčnej frakcie ľavej komory pod dolnú hranicu normy, myokarditídy, ischémie myokardu a infarktu myokardu, z ktorých niektoré boli smrteľné. Tieto údaje naznačujú, že sunitinib zvyšuje riziko kardiomyopatie. U liečených pacientov neboli okrem účinku špecifického pre liek identifikované žiadne ďalšie špecifické rizikové faktory pre kardiomyopatiu vyvolanú 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, u ktorých došlo k srdcovým príhodám do 12 mesiacov pred podaním sunitinibu, ako je infarkt myokardu (vrátane ťažkej/nestabilnej angíny pectoris), bypass koronárnej/periférnej artérie, symptomatické kongestívne zlyhávanie srdca (congestive heart failure, CHF), cerebrovaskulárna príhoda alebo tranzitórny ischemický záchvat alebo pľúcna embólia. Nie je známe, či u pacientov s týmito súbežnými stavmi môže byť vyššie riziko vzniku dysfunkcie ľavej komory súvisiacej so sunitinibom.

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

V prípade klinických prejavov CHF sa odporúča ukončiť liečbu sunitinibom. 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 bolo pozorované predĺženie QT-intervalu a *torsade de pointes*. Predĺženie QT-intervalu môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií vrátane *torsade de pointes*.

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

Venózne tromboembolické príhody

U pacientov užívajúcich sunitinib boli hlásené venózne tromboembolické príhody súvisiace s liečbou vrátane hlbokaj venóznej trombózy a pľúcnej embólie (pozri časť 4.8). Po uvedení lieku na trh boli pozorované prípady pľúcnej embólie so smrteľnými následkami.

Arteriálne tromboembolické príhody

Prípady arteriálnych tromboembolických príhod (arterial thromboembolic event, ATE), niekedy fatálnych, boli hlásené u pacientov liečených sunitinibom. Medzi najčastejšie príhody patrili cieвна mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak a mozgový infarkt. Medzi rizikové faktory spojené s ATE patrili okrem základného zhubného ochorenia a veku ≥ 65 rokov aj hypertenzia, diabetes mellitus a predchádzajúce tromboembolické ochorenie.

Aneurizmy a disekcie tepien

Použitie inhibítorov dráhy vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (vascular endothelial

growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez nej môže podporovať tvorbu aneuryzmiem a/alebo disekcií tepien. Pred začatím liečby sunitinibom je potrebné toto riziko starostlivo zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Trombotická mikroangiopatia (TMA)

Pri výskyte hemolytickej anémie, trombocytopenie, únavy, nepravidelne sa objavujúcich neurologických prejavov, poruchy funkcie obličiek a horúčky je potrebné brať do úvahy diagnózu TMA, vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP) a hemolyticko-uremického syndrómu (HUS), ktorá niekedy vedie k zlyhaniu obličiek alebo môže mať fatálne následky. U pacientov, u ktorých sa vyvinula TMA, sa má liečba sunitinibom prerušiť a je potrebná okamžitá liečba TMA. Po prerušení liečby bolo pozorované vymiznutie príznakov TMA (pozri časť 4.8).

Dysfunkcia štítnej žľazy

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

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

Pankreatitída

U pacientov s rôznymi solídnymi nádormi, ktorí dostávali sunitinib sa pozorovalo zvýšenie aktivity lipázy a amylázy v sére. Zvýšenie aktivity lipázy u pacientov s rôznymi solídnymi nádormi bolo prechodné a všeobecne nebolo sprevádzané prejavmi alebo príznakmi pankreatitídy (pozri časť 4.8).

Boli hlásené prípady závažných pankreatických príhod, niektoré s fatálnymi následkami. Ak sa vyskytnú príznaky pankreatitídy, liečba sunitinibom sa má ukončiť a pacientom sa má poskytnúť primeraná podporná starostlivosť.

Hepatotoxicita

U pacientov liečených sunitinibom sa pozorovala hepatotoxicita. Prípady zlyhania pečene, niektoré s fatálnymi následkami, sa pozorovali u < 1 % pacientov so solídnym nádorom, ktorí boli liečení sunitinibom. Monitorujte testy pečňových funkcií (alaníntransamináza [ALT], aspartáttransamináza [AST], hladiny bilirubínu) pred začatím liečby, počas každého liečebného cyklu a vždy, keď je to z klinického hľadiska indikované. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky zlyhania pečene, liečba sunitinibom sa má ukončiť a má sa poskytnúť primeraná podporná starostlivosť (pozri časť 4.8).

Funkcia obličiek

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

Medzi rizikové faktory spojené s poruchou funkcie/zlyhaním obličiek u pacientov užívajúcich sunitinib patrili okrem prítomného RCC aj vyšší vek, diabetes mellitus, prítomnosť poruchy funkcie obličiek, zlyhanie srdca, hypertenzia, sepsa, dehydratácia/hypovolémia a rabdomyolýza.

Bezpečnosť pokračovania v liečbe sunitinibom u pacientov so stredne závažnou až závažnou proteinúriou nebola systematicky hodnotená.

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

Fistula

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

Zhoršené hojenie rán

Počas liečby sunitinibom boli hlásené prípady zhoršeného hojenia rán.

Neuskutočnili sa žiadne formálne klinické štúdie zamerané na účinok sunitinibu na hojenie rán. U pacientov podrobujúcich sa veľkým chirurgickým zákrokom sa z preventívnych dôvodov odporúča dočasné prerušenie liečby sunitinibom. K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti týkajúce sa načasovania opätovného začatia liečby po veľkom chirurgickom zákroku. Rozhodnutie pokračovať v liečbe sunitinibom následne po veľkom chirurgickom zákroku má byť založené na klinickom posúdení zotavenia sa po zákroku.

Osteonekróza čeľuste (osteonecrosis of the jaw, ONJ)

U pacientov liečených sunitinibom boli hlásené prípady osteonekrózy čeľuste (ONJ). Väčšina prípadov bola hlásená u pacientov, ktorí boli predtým alebo boli súčasne liečení intravenóznymi bisfosfonátmi, pre ktoré je osteonekróza čeľuste (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 sa má zvážiť vyšetrenie zubov a vhodné preventívne stomatologické ošetrenie. U pacientov, ktorí predtým dostávali alebo dostávajú intravenózne bisfosfonáty, je potrebné vyhnúť sa invazívnym stomatologickým zákrokom, pokiaľ je to možné (pozri časť 4.8).

Hypersenzitivita/angioedém

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

Kŕče

V klinických štúdiách so sunitinibom a počas sledovania po uvedení lieku na trh boli hlásené kŕče. Pacientov s kŕčmi a prejavmi/príznakmi zodpovedajúcimi syndrómu reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), ako je hypertenzia, bolesť hlavy, znížená bdelosť, zmenené mentálne funkcie a strata zraku, vrátane kortikálnej slepoty, treba kontrolovať a liečiť vrátane liečby hypertenzie. Odporúča sa dočasne pozastaviť liečbu sunitinibom; po úprave stavu môže byť liečba obnovená podľa uváženia ošetrujúceho lekára (pozri časť 4.8).

Syndróm nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS)

Prípady TLS, niektoré smrteľné, sa v klinických štúdiách pozorovali zriedka a boli hlásené aj u pacientov liečených sunitinibom v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Medzi rizikové faktory TLS patrí vysoká nádorová záťaž, už existujúca chronická renálna insuficiencia, oligúria, dehydratácia, hypotenzia a kyslý moč. Títo pacienti majú byť prísne monitorovaní a liečení podľa klinickej indikácie a má sa zvážiť profylaktická hydratácia.

Infekcie

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

Liečba sunitinibom sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa vyvinula nekrotizujúca fasciitída, a má sa okamžite zahájiť vhodná liečba.

Hypoglykémia

Počas liečby sunitinibom bol hlásený pokles glukózy v krvi, v niektorých prípadoch klinicky symptomatický a vyžadujúci hospitalizáciu z dôvodu straty vedomia. V prípade symptomatickej hypoglykémie sa má podávanie sunitinibu dočasne prerušiť. Je potrebné pravidelne kontrolovať hladinu glukózy v krvi u pacientov s diabetes mellitus, aby sa posúdilo, či je potrebné upraviť dávkovanie antidiabetika, aby sa minimalizovalo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.8).

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

U zdravých dobrovoľníkov viedlo súbežné podanie jednej dávky sunitinibu so silným inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom k 49 % zvýšeniu maximálnych koncentrácií (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. ritonavir, itraconazol, erytromycín, klaritromycín, grapefruitová šťava) môže zvýšiť koncentrácie sunitinibu.

Je preto potrebné vyhnúť sa kombinácii s inhibítormi CYP3A4, alebo sa má zvážiť výber alternatívneho súbežne podávaného lieku bez alebo s minimálnou schopnosťou inhibovať CYP3A4.

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

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

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

Lieky, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie sunitinibu

Účinok induktorov CYP3A4

U zdravých dobrovoľníkov viedlo súbežné podanie jednej dávky sunitinibu s 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. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, fenobarbital alebo rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný/*Hypericum perforatum*) môže znížiť koncentrácie sunitinibu. Je preto potrebné vyhnúť sa kombinácii s induktormi CYP3A4 alebo sa má zvážiť výber alternatívneho súbežne podávaného lieku so žiadnou alebo minimálnou schopnosťou indukovať CYP3A4. Ak to nie je možné, dávku lieku Sunitinib Glenmark bude možno potrebné zvýšiť po 12,5 mg prídavkoch (až na 87,5 mg/denne pre GIST a MRCC alebo 62,5 mg/denne pre pNET) na základe starostlivého monitorovania znášanlivosti (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

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

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sunitinib Glenmark 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 spojené so sunitinibom, niektoré fatálne, sú zlyhanie obličiek, zlyhanie srdca, pľúcna embólia, gastrointestinálna perforácia a hemorágie (napr. krvácanie z dýchacej sústavy, gastrointestinálneho traktu, močových ciest, krvácanie do nádoru a do mozgu). Medzi najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa závažnosti (vyskytujúce sa u pacientov v registračných klinických štúdiách s RCC, GIST a pNET) patrila znížená chuť do jedla, poruchy vnímania chuti, hypertenzia, únava, gastrointestinálne poruchy (t.j. hnačka, nevoľnosť, stomatitída, dyspepsia a vracanie), zmena sfarbenia kože a syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie. Tieto príznaky sa môžu pri pokračovaní liečby zmierniť. Počas liečby sa môže vyvinúť hypotyreóza. Hematologické poruchy (napr. neutropénia, trombocytopenia a anémia) patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie na liek.

Medzi smrteľné príhody iné ako tie, ktoré sú uvedené v časti 4.4 vyššie alebo v časti 4.8 nižšie, ktoré sa považovali za pravdepodobne súvisiace so sunitinibom, patrilo multiorgánové zlyhanie, diseminovaná intravaskulárna koagulácia, peritoneálne krvácanie, insuficiencia nadobličiek, pneumotorax, šok a náhla smrť.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách

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 močových ciest Kožné infekcie ^e Sepsa ^{f,*}	Nekrotizujúca fasciitída* Bakteriálne infekcie ^g		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia Trombocytopénia Anémia Leukopénia	Lymfopénia	Pancytopenia	Trombotická mikroangiopatia ^{h,*}	
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita	Angioedém	
Poruchy endokrinného systému	Hypotyreóza		Hypertyreóza	Tyreoiditída	
Poruchy metabolismu a výživy	Znížená chuť do jedla ⁱ	Dehydratácia Hypoglykémia		Syndróm nádorového rozpadu*	
Psychické poruchy	Nespavosť	Depresia			
Poruchy nervového systému	Závraty Bolesť hlavy Poruchy vnímania chuti ^j	Periférna neuropatia Parestézia Hypestézia Hyperestézia	Cerebrálne krvácanie* Cerebrovaskulárne príhody* Tranzitórny ischemický atak	Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie*	
Poruchy oka		Opuch okolo očí Opuch očných viečok Zvýšené slzenie			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Ischémia myokardu* Pokles ejekčnej frakcie ^l	Kongestívne srdcové zlyhávanie Infarkt myokardu ^{m,*} Srdcové zlyhanie* Kardiomyo-	Zlyhanie ľavej srdcovej komory* Torsade de pointes	

			patia* Perikardiálny výpotok Predĺženie QT na elektrokardiograme		
Poruchy ciev	Hypertenzia	Hlboká žilová trombóza Návaly tepla Sčervenanie kože	Krvácanie tumoru*		Aneurizmy a arteriálne disekcie*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe Epistaxa Kašeľ	Plúcna embólia* Pleurálny výpotok* Hemoptýza Ponámahové dyspnoe Orofaryngálna bolesť ⁿ Nazálna kongescia Suchosť nosa	Plúcne 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 gastrointestinálneho traktu ^{q,*} Pankreatitída Fistula v konečníku Kolitída ^r		
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zlyhanie pečene* Cholecystitída ^{s,*} * Porucha funkcie pečene	Hepatitída	
Poruchy	Zmena sfarbenia	Exfoliácia kože		Multiformný	

kože a podkožné ho tkaniva	kože ^t Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie Vyrážka ^u Zmeny sfarbenia vlasov Suchosť kože	Kožná reakcia ^v Ekzém Pľuzgier Erytém Alopécia Akné Pruritus Hyperpigmentácia kože Kožná lézia Hyperkeratóza Dermatitída Poruchy nechto ^w		erytém* Stevensov-Johnsonov syndróm* Pyoderma gangrenosum Toxická epidermálna nekrolýza*	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť v končatinách Artralgia Bolesť chrbta	Muskuloskeletálne bolesti Svalové kŕče Myalgia Svalová slabosť	Osteonekróza čeluste 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 aspartátamino-transferázy Zvýšená hladina alanínamino-transferázy 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 pectoris, nestabilná angína, oklúzia koronárnej artérie, ischémia myokardu
 - l Pokles ejekčnej frakcie/abnormálna ejekčná frakcia
 - m Akútny infarkt myokardu, infarkt myokardu, latentný infarkt myokardu
 - n Orofaryngálna a faryngolaryngálna bolesť
 - o Stomatitída a aftózna stomatitída
 - p Abdominálna bolesť, bolesť v dolnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha
 - q Perforácia gastrointestinálneho traktu a perforácia čreva
 - r Kolitída a ischemická kolitída
 - s Cholecystitída a akalkulózná 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 nej), vrátane prípadov so smrteľnými následkami. Boli hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy vrátane perinea, niekedy smrteľné (pozri tiež časť 4.4).

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Prípady krvácania boli hlásené u 18 % pacientov užívajúcich sunitinib v štúdiu fázy 3 s GIST v porovnaní so 17 % pacientov užívajúcich placebo. Z pacientov užívajúcich sunitinib na doteraz neliečený MRCC, malo 39 % krvácajúcich príhody oproti 11 % pacientov dostávajúcich interferón- α (IFN- α). U sedemástich (4,5 %) pacientov liečených sunitinibom sa vyskytlo krvácanie 3. alebo vyššieho stupňa v porovnaní s 5 (1,7 %) pacientami užívajúcimi IFN- α . Z pacientov, ktorí dostávali sunitinib na MRCC rezistentný na cytokíny, došlo u 26 % ku krvácaniu. Prípady krvácania okrem

epistaxy boli hlásené u 21,7 % pacientov užívajúcich sunitinib v štúdiu fázy 3 s pNET v porovnaní s 9,85 % pacientov, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.4).

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

Poruchy imunitného systému

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

Endokrinné poruchy

Hypotyreóza bola hlásená ako nežiaduca reakcia u 7 pacientov (4 %) užívajúcich sunitinib v 2 štúdiách s MRCC rezistentných na cytokíny; u 61 pacientov (16 %) liečených sunitinibom a 3 pacientov (< 1 %) v skupine IFN- α v štúdiu bez predchádzajúcej liečby MRCC.

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

Funkcia štítnej žľazy bola prospektívne sledovaná v 2 štúdiách u pacientok s karcinómom prsníka; sunitinib nie je schválený na použitie pri karcinóme prsníka. V jednej štúdiu bola hypotyreóza hlásená u 15 (13,6 %) pacientov liečených sunitinibom a u 3 (2,9 %) pacientov liečených štandardnou starostlivosťou. Zvýšenie hladín TSH v krvi bolo hlásené u 1 (0,9 %) pacienta liečeného sunitinibom a nebolo hlásené u žiadneho pacienta so štandardnou liečbou. Hypertyreóza nebola hlásená u žiadnych pacientov liečených sunitinibom a u 1 (1,0 %) pacienta dostávajúceho štandardnú starostlivosť. V druhej štúdiu bola hypotyreóza hlásená u celkom 31 (13 %) pacientov liečených sunitinibom a u 2 (0,8 %) pacientov liečených kapecitabínom. Zvýšenie hladín TSH v krvi bolo hlásené u 12 (5,0 %) pacientov liečených sunitinibom a nebolo hlásené u žiadneho pacienta liečeného kapecitabínom. Hypertyreóza bola hlásená u 4 (1,7 %) pacientov liečených sunitinibom a nebola hlásená u žiadneho pacienta liečeného kapecitabínom. Pokles hladín TSH v krvi bol hlásený 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 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

Vyššia miera výskytu hypoglykemických príhod bola hlásená u pacientov s pNET v porovnaní s pacientami s MRCC a GIST. Napriek tomu sa väčšina týchto nežiaducich udalostí pozorovaných v klinických štúdiách nepovažovala za súvisiace s liečbou v rámci štúdie (pozri časť 4.4).

Poruchy nervového systému

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

V klinických štúdiách bol hlásený pokles ejekčnej frakcie ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF) o ≥ 20 % a pod dolnú hranicu normy hlásený 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. Nezdá sa, že by tieto poklesy LVEF boli progresívne a často sa zlepšovali, ako liečba pokračovala. V štúdiu s predtým neliečeným MRCC malo 27 % pacientov liečených

sunitinibom a 15 % pacientov liečených IFN- α hodnotu LVEF pod dolnou hranicou normy. U dvoch pacientov (< 1 %), ktorí dostávali sunitinib, bolo diagnostikované CHF.

U pacientov s GIST bolo hlásené „srdcové zlyhanie“, „kongestívne srdcové zlyhávanie“ alebo „zlyhanie ľavej komory“ - konkrétne u 1,2 % pacientov liečených sunitinibom a u 1 % pacientov, ktorí užívali placebo. V pivotnej 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 došlo u 0,9 % pacientov k smrteľnému infarktu myokardu súvisiaceho s liečbou a v štúdii fázy 3 u predtým neliečených pacientov s MRCC sa zaznamenali u 0,6 % pacientov v skupine s IFN- α a u 0 % pacientov v skupine so sunitinibom smrteľné srdcové príhody. V štúdii fázy 3 s pNET mal 1 (1 %) pacient, ktorý dostával sunitinib, fatálne srdcové zlyhanie súvisiace s liečbou.

Poruchy ciev

Hypertenzia

V klinických štúdiách bola hypertenzia hlásená ako veľmi častá nežiaduca reakcia. Dávka sunitinibu bola znížená alebo jeho podávanie bolo dočasne pozastavené u približne 2,7 % pacientov, u ktorých sa vyskytla hypertenzia. U žiadneho z týchto pacientov nebola liečba sunitinibom natrvalo ukončená. Závažná hypertenzia (> 200 mmHg systolického alebo 110 mmHg diastolického tlaku krvi) bola hlásená u 4,7 % pacientov s nádormi. Hypertenzia bola hlásená u približne 33,9 % pacientov dostávajúcich sunitinib na doposiaľ neliečené 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 3 % pacientov užívajúcich placebo.

Venózne tromboembolické príhody

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

U siedmich pacientov (3 %) liečených sunitinibom a u žiadneho z pacientov užívajúcich placebo v štúdii fázy 3 s GIST sa vyskytli venózne tromboembolické príhody; u 5 zo 7 išlo o hlbokú venóznou trombózu (deep venous thrombosis, DVT) 3. stupňa a u 2 išlo o 1. alebo 2. stupeň. Štyria z týchto 7 pacientov s GIST prerušili liečbu po prvom spozorovaní DVT.

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

U pacientov s predtým neliečeným MRCC, ktorí dostávali IFN- α , bolo hlásených 6 (2 %) venózných tromboembolických príhod; u 1 pacienta (< 1 %) sa vyskytla DVT 3. stupňa a 5 pacientov (1 %) malo pľúcnu embóliu, všetci 4. stupňa.

V štúdii 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 placebom. Dvaja z týchto pacientov, ktorí dostávali placebo, mali DVT, pričom u 1 pacienta bola 2. stupňa a u 1 bola 3. stupňa.

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

V štúdiách fázy 3 u pacientov, ktorí dostávali sunitinib, sa prípady pľúcnej embólie sa pozorovali u približne 3,1 % pacientov s GIST a približne u 1,2 % pacientov s MRCC. U pacientov s pNET, ktorí

dostávali sunitinib v štúdií fázy 3, nebola hlásená pľúcna embólia. Zriedkavé prípady so smrteľnými následkami boli pozorované po uvedení lieku na trh.

Pacienti, ktorí mali pľúcnu embóliu v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov, boli vylúčení z klinických štúdií so sunitinibom.

U pacientov, ktorí dostávali sunitinib v registračných štúdiách fázy 3, boli pľúcne príhody (t. j. dýchavičnosť, 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 solídnyimi nádormi, vrátane GIST a MRCC, ktorí v klinických štúdiách dostávali sunitinib, mali pľúcne príhody.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Pankreatitída bola pozorovaná menej často (< 1 %) u pacientov užívajúcich sunitinib na GIST alebo MRCC. V štúdií pNET fázy 3 nebola hlásená žiadna pankreatitída súvisiaca s liečbou (pozri časť 4.4).

Fatálne gastrointestinálne krvácanie bolo hlásené u 0,98 % pacientov užívajúcich placebo v štúdií GIST fázy 3.

Poruchy pečene a žlčových ciest

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Boli hlásené prípady pyodermie gangrenosum, ktoré sú zvyčajne reverzibilné po ukončení 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 podľa štandardnej lekárskej praxe (pozri časť 4.4).

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

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

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

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

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

Predĺženie QTc-intervalu sa skúmalo v štúdií s 24 pacientmi vo veku 20 – 87 rokov s pokročilými malignitami. Výsledky tejto štúdie preukázali, že sunitinib mal účinok na QTc-interval (definovaný ako priemerná zmena upravená vzhľadom k placebo o > 10 ms s 90 % horným limitom intervalu spoľahlivosti ([confidence interval, CI] > 15 ms) pri terapeutickej koncentrácii (3. deň) pri použití

korekčnej metódy oproti vstupnej hodnote v rámci dňa a pri koncentrácii väčšej, ako je terapeutická (9. deň) pri použití oboch korekčných metód oproti vstupnej hodnote. Žiadni pacienti nemali QTc-interval > 500 ms. Aj keď bol efekt na QTcF-interval pozorovaný 3. deň 24 hodín po podaní dávky (t.j. pri terapeuticko koncentracii v plazme očakávanej po odporúčanej začiatkovej dávke 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 východiskovej hodnote 9 ms (90 % CI: 15,1 ms). Pri približne dvojnásobných terapeutických koncentráciách bola maximálna zmena QTcF-intervalu oproti východiskovej hodnote 15,4 ms (90 % CI: 22,4 ms). Moxifloxacin (400 mg) použitý ako pozitívna kontrola, vykázal maximálnu priemernú zmenu QTcF-intervalu 5,6 ms oproti východiskovej hodnote. U žiadneho subjektu nebol zaznamenaný účinok na QTc-interval väčší ako 2. stupeň (CTCAE, verzia 3.0) (pozri časť 4.4).

Dlhodobá bezpečnosť pri MRCC

Dlhodobá bezpečnosť sunitinibu u pacientov s MRCC bola analyzovaná v 9 ukončených klinických štúdiách uskutočňovaných v prvej línii liečby u pacientov refraktérnych na bevacizumab a cytókiný. Analýza zahŕňala 5 739 pacientov, z ktorých sa 807 (14 %) liečilo \geq 2 roky až 6 rokov. U 807 pacientov, ktorí dostávali dlhodobú liečbu sunitinibom, sa väčšina nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (treatment-related adverse events, TRAE) vyskytla spočiatku v prvých 6 mesiacoch až 1 roku a potom bola stabilná 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 dlhodobá liečba sunitinibom bola spojená s novými typmi TRAE.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil sunitinibu bol odvodený zo štúdie fázy 1 so zvyšujúcou sa dávkou, otvorenej štúdie fázy 2, štúdie s jednou skupinou fázy 1 a z publikácií, ktoré sú opísané nižšie.

Štúdia fázy 1 so zvyšujúcou sa dávkou perorálneho sunitinibu sa uskutočnila u 35 pacientov pozostávajúcich z 30 pediatrických pacientov (vo veku 3 až 17 rokov) a 5 mladých dospelých pacientov (vo veku 18 až 21 rokov) s refraktérnymi solídnyimi nádormi, z ktorých väčšina mala primárnu diagnózu nádor na mozgu. Všetci účastníci štúdie zaznamenali nežiaduce reakcie na liek; väčšina z nich bola závažná (stupeň toxicity \geq 3) a zahŕňala srdcovú toxicitu. Najčastejšie nežiaduce reakcie na liek boli gastrointestinálna (GI) toxicita, neutropénia, únava a zvýšenie ALT. Zdá sa, že riziko srdcových nežiaducich reakcií lieku je vyššie u pediatrických pacientov, ktorí boli predtým vystavení ožarovaniu srdca alebo antracyklínu, v porovnaní s pediatrickými pacientmi bez predchádzajúcej expozície. U týchto pediatrických pacientov, ktorí predtým neboli vystavení antracyklínom alebo ožarovaniu srdca, bola určená maximálna tolerovaná dávka (MTD) (pozri časť 5.1).

Otvorená štúdia fázy 2 sa uskutočnila u 29 pacientov pozostávajúcich z 27 pediatrických pacientov (vo veku 3 rokov až 16 rokov) a 2 mladých dospelých pacientov (vo veku 18 rokov až 19 rokov) s rekurentným/progresívnym/refraktérnym gliómom vysokého stupňa (high grade glioma, HGG) alebo ependymómom. V žiadnej skupine sa nevyskytli nežiaduce reakcie 5. stupňa. Najčastejšie (\geq 10 %) nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou boli pokles počtu neutrofilov (6 [20,7 %] pacientov) a intrakraniálne krvácanie (3 [10,3 %] pacientov).

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Počiatočná otvorená štúdia so stúpajúcimi dávkami sunitinibu sa uskutočnila u pacientov s GIST po zlyhaní liečby imatinibom (medián maximálnej dennej dávky 800 mg) z dôvodu rezistencie alebo intolerancie. Deväťdesiatšesť 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“).

V tejto štúdií bol medián TTP 34 týždňov (95 % CI: 22,0; 46,0).

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

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

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

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

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

Cieľový ukazovateľ	Dvojito zaslepená liečba ^a				
	Medián (95 % CI)		Miera rizika		Liečebná skupina s placebom s prestupom na aktívnu liečbu ^b
	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	< 0,001	-

			(0,253; 0,475)		
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 = všetci randomizovaní pacienti (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 centrálneho rádiologického hodnotenia tam, kde to bolo vhodné.
- ^b Výsledky účinnosti pre 99 subjektov, 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 pre ORR sú udávané ako percento pacientov, u ktorých bola potvrdená odpoveď v rámci 95 % CI.
- ^e Medián nebol dosiahnutý, pretože údaje ešte neboli finálne.

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

Doteraz neliečený metastatický karcinóm z obličkových buniek

Uskutočnila sa randomizovaná multicentrická medzinárodná štúdia fázy 3 hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť sunitinibu v porovnaní s IFN- α u pacientov s predtým neliečeným MRCC. Sedemstopäťdesiat pacientov bolo randomizovaných do liečebných ramien 1:1; dostávali liečbu buď sunitinibom v opakovaných 6-týždňových cykloch, pozostávajúcich zo 4 týždňov perorálneho podávania 50 mg denne, po ktorých nasledovali 2 týždne bez liečby (Schéma 4/2), alebo IFN- 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 s podaním v po sebe nenasledujúcich dňoch.

Medián trvania liečby bol 11,1 mesiacov (rozsah: 0,4 – 46,1) pri liečbe sunitinibom a 4,1 mesiaca (rozsah: 0,1 – 45,6) pri liečbe IFN- α . Závažné nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (treatment related serious adverse events, TRSAE) boli hlásené u 23,7 % pacientov užívajúcich sunitinib a u 6,9 % pacientov užívajúcich IFN- α . Avšak miera prerušenia liečby kvôli nežiaducim udalostiam bola 20 % pre sunitinib a 23 % pre IFN- α . K prerušeniu podávania došlo u 202 pacientov (54 %) liečených sunitinibom a 141 pacientov (39 %) liečených IFN- α . K zníženiu dávky došlo u 194 pacientov (52 %) užívajúcich sunitinib a u 98 pacientov (27 %) užívajúcich IFN- α . Pacienti boli liečení až do progresie ochorenia alebo do vyradenia zo štúdie. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo PFS. Plánovaná predbežná analýza ukázala štatisticky významnú výhodu pre sunitinib oproti IFN- α , v tejto štúdii bol medián PFS pre skupinu liečenú sunitinibom 47,3 týždňa v porovnaní s 22,0 týždňami pre skupinu liečenú IFN- α ; HR bola 0,415 (95 % CI: 0,320, 0,539; p -hodnota < 0,001). Medzi ďalšie cieľové ukazovatele patrili ORR, OS a bezpečnosť. Centrálne rádiologické hodnotenie bolo prerušené po splnení primárneho koncového ukazovateľa. V konečnej analýze bola ORR stanovená podľa hodnotenia skúšajúceho 46 % (95 % CI: 41 %, 51 %) pre rameno so sunitinibom a 12,0 % (95 % CI: 9 %, 16 %) pre IFN- α rameno ($p < 0,001$).

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 týždňa pre skupinu s IFN- α (95 % CI: 77,7; 117,0) s pomerom rizika 0,821 (95 % CI: 0,673, 1,001; $p = 0,0510$ podľa nestratifikovaného log-rank testu).

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

Tabuľka 3. Súhrn cieľových ukazovateľov účinnosti (ITT populácia) u predtým neliečeného mRCC

Súhrn výsledkov prežívania bez progresie	Sunitinib (N = 375)	IFN- 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		
Miera rizika (sunitinib oproti IFN- α)	0,5268	
95 % CI pre mieru rizika	(0,4316; 0,6430)	
p-hodnota ^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		
Miera rizika (sunitinib oproti IFN- α)	0,8209	
95 % CI pre mieru rizika	(0,6730; 1,0013)	
p-hodnota ^a	0,0510	

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; IFN- α = interferón-alfa; ITT = všetci randomizovaní pacienti (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 refraktérnych na cytokíny

Štúdia fázy 2 so sunitinibom sa uskutočnila u pacientov, ktorí boli rezistentní na predchádzajúcu cytokínovú liečbu interleukínom 2 alebo IFN- α . Šesťdesiattri pacientov dostávalo úvodnú dávku 50 mg sunitinibu perorálne, jedenkrát denne počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasledovala dvojtýždňová prestávka, aby sa zavrášil kompletný 6-týždňový cyklus (Schéma 4/2). Primárnym cieľovým ukazovateľom v rámci hodnotenia účinnosti bola ORR hodnotená na podklade kritérií pre odpoveď na liečbu u solídnych tumorov (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST).

V tejto 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).

Podporná, otvorená, multicentrická štúdia s jedným liečebným ramenom, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť sunitinibu, sa uskutočnila u pacientov s MRCC, ktorí boli rezistentní na predchádzajúcu liečbu cytokínmi. 106 pacientov dostalo najmenej jednu 50 mg dávku sunitinibu podľa Schémy 4/2.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v tejto štúdii bolo ORR. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali 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 ešte nebol dosiahnutý.

Pankreatické neuroendokrinné nádory

Podporná otvorená multicentrická štúdia fázy 2 hodnotila účinnosť a bezpečnosť monoterapie sunitinibom v dávke 50 mg denne podľa Schémy 4/2 u pacientov s neresekovateľným pNET. V skupine 66 pacientov s nádorom z buniek pankreatických ostrovčiek bola primárnym cieľovým 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 raz denne bez plánovanej prestávky v liečbe (n = 86) alebo placebo (n = 85).

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

Demografické údaje boli porovnateľné medzi skupinami so sunitinibom a placebo. Okrem toho malo 49 % pacientov so sunitinibom nefunkčné nádory oproti 52 % pacientov s placebo a 92 % pacientov v oboch ramenách malo metastázy v pečeni.

V štúdii bolo povolené použitie somatostatínových analógov.

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

Pri PFS hodnotením skúšajúcimi sa pozorovala klinicky významná výhoda sunitinibu oproti placebo. Medián PFS bol 11,4 mesiaca pre skupinu so sunitinibom v porovnaní s 5,5 mesiacmi pre skupinu s placebo [pomer rizika: 0,418 (95 % CI: 0,263; 0,662), p-hodnota = 0,0001]; podobné výsledky sa pozorovali, keď sa na stanovenie progresie ochorenia použili odvodené hodnotenia odpovede nádorov na základe aplikácie RECIST kritérií na hodnotenie nádoru skúšajúcim, ako je uvedené v tabuľke 4. HR v prospech sunitinibu sa pozoroval vo všetkých podskupinách hodnotených vstupných charakteristík pacientov vrátane analýzy podľa počtu predchádzajúcich systémových terapií. Celkovo 29 pacientov v ramene so sunitinibom a 24 pacientov v ramene s placebo nedostalo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu; medzi týmito pacientmi bol pomer rizika pre PFS 0,365 (95 % CI: 0,156; 0,857), p = 0,0156. Podobne medzi 57 pacientmi v ramene so sunitinibom (vrátane 28 pacientov s 1 predchádzajúcou systémovou liečbou a 29 pacientov s 2 alebo viac predchádzajúcimi systémovými terapiami) a 61 pacientov v ramene s placebo (vrátane 25 pacientov s 1 predchádzajúcou systémovou liečbou a 36 pacientov s 2 alebo viac predchádzajúcimi systémovými liečbami) pomer rizík pre PFS bol 0,456 (95 % CI: 0,264; 0,787), p = 0,0036.

Tam, kde progresia bola založená na meraní nádorov udávanom skúšajúcim a kde všetci pacienti cenzurovaní pre iné príčiny ako ukončenie štúdie boli považovaní za PFS príhody, sa vykonala analýza senzitivity PFS. Táto analýza poskytla konzervatívny odhad liečebného účinku sunitinibu a podporila primárnu analýzu tým, že preukázala pomer rizika 0,507 (95 % CI: 0,350; 0,733), p = 0,000193. Pivotná štúdia na pankreatickom NET bola predčasne ukončená na odporúčanie nezávislej

komisie pre monitorovanie liekov a primárny cieľový ukazovateľ bol založený na hodnotení skúšajúcim, pričom obe skutočnosti mohli mať vplyv na odhady liečebného účinku.

S cieľom vylúčiť zaujatosť pri hodnotení PFS na základe vyšetrenia skúšajúcim sa vykonal BICR skenov; toto preskúmanie podporilo hodnotenie skúšajúceho, ako je uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4. - Výsledky účinnosti pNET zo štúdie fázy 3

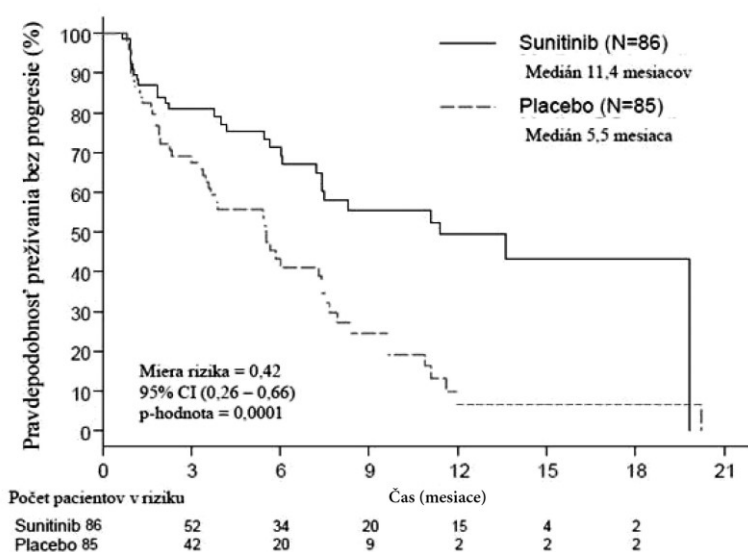
Parametre účinnosti	Sunitinib (N = 86)	Placebo (N = 85)	Miera rizika (95 % CI)	p-hodnota
Prežívanie bez progresie (medián, mesiace (95 % CI) podľa hodnotenia skúšajúcich	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Prežívanie bez progresie [medián, mesiace (95 % CI)] podľa odvođených hodnotení odpovede nádorov založených na aplikácii RECIST kritérií na hodnotenie nádorov skúšajúcimi	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^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 hodnotenie odpovede u solídnych nádorov.

^a 2-stranný nestratifikovaný log-rank test

^b Fisherov exaktný test

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



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

Údaje o OS neboli v čase ukončenia štúdie finálne [20,6 mesiacov (95 % CI 20,6, NR) pre skupinu so sunitinibom v porovnaní s NR (95 % CI 15,5; NR) pre skupinu s placebom, miera rizika: 0,409 (95 % CI: 0,187, 0,894), p-hodnota = 0,0204]. 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 samostatnom pokračovaní štúdie. V dôsledku predčasného ukončenia štúdie bola liečba ostávajúcich pacientov odslepená a bola im ponúknutá nezaslepená liečba sunitinibom v pokračovaní štúdie. Celkom 59 z 85 pacientov (69,4 %) z ramena s placebom prešlo na nezaslepenú liečbu sunitinibom po progresii ochorenia alebo pri odslepení v čase ukončenia štúdie. OS pozorované po 5 rokoch sledovania v rozšírenej štúdií vykazovalo pomer rizika 0,730 (95 % CI 0,504, 1,057).

Výsledky dotazníka kvality života Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C30) ukázali, že celková všeobecná kvalita života súvisiaca so zdravím a 5 funkčných oblastí (fyzická, funkčná, kognitívna, emocionálna a sociálna) boli zachované u pacientov liečených sunitinibom v porovnaní s placebom s obmedzenými nežiaducimi symptomatickými účinkami.

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

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

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

Pediatrická populácia

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

Štúdia fázy 1 so zvyšujúcou sa dávkou perorálneho sunitinibu sa uskutočnila u 35 pacientov pozostávajúcich z 30 pediatrických pacientov (vo veku 3 až 17 rokov) a 5 mladých dospelých pacientov (vo veku 18 až 21 rokov), s refraktérnymi solídnymi nádormi, pričom väčšina z nich mala pri zaradení do štúdie primárne diagnostikovaný mozgový nádor. Kardiotoxicita obmedzujúca dávku bola pozorovaná v prvej časti štúdie, ktorá bola preto upravená 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 protirakovinovou liečbou, ale bez rizikových faktorov pre srdcovú toxicitu, bol sunitinib všeobecne tolerovateľný a klinicky zvládnuteľný pri dávke 15 mg/m² denne (MTD) podľa Schémy 4/2. Žiadny zo subjektov nedosiahol úplnú alebo čiastočnú odpoveď. Stabilizované ochorenie sa pozorovalo u 6 pacientov (17 %). Jeden pacient s GIST sa zapojil do štúdie s dávkou 15 mg/m², pričom sa nedokázal žiadny prínos terapie. Pozorované nežiaduce reakcie na liek boli celkovo podobné ako u dospelých (pozri časť 4.8).

Otvorená štúdia fázy 2 sa uskutočnila u 29 pacientov pozostávajúcich z 27 pediatrických pacientov (vo veku 3 až 16 rokov) a 2 mladých dospelých pacientov (vo veku 18 rokov až 19 rokov) s HGG alebo ependymómom. Štúdia bola uzavretá v čase plánovanej predbežnej analýzy kvôli nedostatočnej kontrole 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 ($\geq 10\%$) hlásené nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou u pacientov v oboch skupinách dohromady boli znížený počet neutrofilov (6 pacientov [20,7 %]) a intrakraniálne krvácanie (3 pacienti [10,3 %]) (pozri časť 4.8).

Údaje zo štúdie fázy 1/2 s perorálnym sunitinibom uskutočnenej u 6 pediatrických pacientov s GIST vo veku od 13 rokov do 16 rokov, ktorí dostávali sunitinib v schéme 4/2, v dávkach v rozmedzí od 15 mg/m² denne do 30 mg/m² denne, a dostupné publikované údaje (20 pediatrických alebo mladých dospelých pacientov s GIST) naznačili, že liečba sunitinibom viedla k stabilizácii ochorenia u 18 z 26 (69,2 %) pacientov, buď po zlyhaní alebo neznášanlivosti imatinibu (16 pacientov so stabilným ochorením z 21), alebo de novo/po operácii (2 pacienti so stabilným ochorením z 5). V štúdií fázy 1/2 sa stabilné ochorenie a progresia ochorenia pozorovali u 3 zo 6 pacientov (1 pacient dostal imatinib ako neoadjuvantnú liečbu a 1 pacient dostával imatinib ako adjuvantnú liečbu). V tej istej štúdií sa u 4 zo 6 pacientov (66,7 %) vyskytli nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou 3. – 4. stupňa (hypofosfatémia 3. stupňa, neutropénia a trombocytopénia, každá u 1 pacienta a neutropénia 4. stupňa u 1 pacienta). V publikáciách boli navyše uvedené nasledujúce nežiaduce reakcie na liek 3. stupňa, ktoré sa vyskytli u 5 pacientov: únava (2), gastrointestinálne nežiaduce reakcie na liek (vrátane hnačky) (2), hematologické nežiaduce reakcie na liek (vrátane anémie) (2), cholecystitída (1), hypertyreóza (1) a mukozitída (1).

Populačná farmakokinetická (PK) a farmakokinetická/farmakodynamická (PK / PD) analýza bola vykonaná s cieľom extrapolovať PK a kľúčové ukazovatele bezpečnosti a účinnosti sunitinibu u pediatrických pacientov s GIST (vo veku 6 až 17 rokov). Táto analýza bola založená na údajoch zhromaždených od dospelých s GIST alebo solídnymi nádormi a od pediatrických pacientov so solídnymi nádormi. Na základe modelových analýz sa nezdalo, že by mladší vek a menšia veľkosť tela negatívne ovplyvňovali reakcie na plazmatickú expozíciu sunitinibu z hľadiska účinnosti a bezpečnosti. Zdá sa, že prínos/riziko sunitinibu nebol negatívne ovplyvnený mladším vekom alebo menšou veľkosťou tela, a bol ovplyvnený hlavne jeho plazmatickou expozíciou.

EMA udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim sunitinib vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu karcinómu obličiek alebo obličkovej panvičky (s výnimkou nefroblastómu, nefroblastomatózy, sarkómu jasných buniek, 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 nádorov (okrem neuroblastómu, neuroanglioblastómu a feochromocytómu) (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Pri dávkovaní od 25 mg do 100 mg proporcionálne k dávke rastie plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v závislosti od času (AUC) a C_{max}. Pri opakovanom dennom podávaní sa sunitinib akumuluje 3 až 4-násobne a jeho primárny aktívny metabolit sa akumuluje 7 až 10-násobne. Rovnovážne koncentrácie sunitinibu a jeho primárneho aktívneho 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 sú cieľové koncentrácie predpokladané z predklinických údajov, ktoré inhibujú fosforyláciu receptora *in vitro* a vedú k stagnácii/redukcii rastu nádoru *in vivo*. Primárny aktívny metabolit predstavuje 23 % až 37 % celkovej expozície. Pri opakovanom dennom podávaní alebo pri opakovaných liečebných cykloch v testovaných dávkovacích režimoch sa nepozorovali žiadne významné zmeny PK sunitinibu alebo primárneho aktívneho metabolitu.

Absorpcia

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

Jedlo nemá žiadny vplyv na biologickú dostupnosť sunitinibu.

Distribúcia

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

Metabolické interakcie

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

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

Vylučovanie sa deje predovšetkým prostredníctvom stolice (61 %), pričom renálna eliminácia liečiva a jeho metabolitov predstavuje 16 % podanej dávky. Sunitinib a jeho primárny aktívny metabolit boli hlavnými zlúčeninami identifikovanými v plazme, moči a stolici, čo predstavuje 91,5 %, 86,4 % a 73,8 % rádioaktivity v odobraných vzorkách. Menej významné metabolity boli identifikované v moči a stolici, zvyčajne sa však nezistili v plazme. Celkový klírens perorálnej dávky (CL/F) bol 34 - 62 l/h. Po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom boli eliminačné polčasy sunitinibu približne 40 - 60 hodín a jeho primárneho aktívneho deetylmobilitu 80 - 110 hodín.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú inhibítormi BCRP

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Sunitinib a jeho primárny metabolit sa metabolizujú hlavne v pečeni. Systémové expozície po podaní jednej dávky sunitinibu boli podobné u osôb s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie

pečene (trieda A a B klasifikácie podľa Childa-Pugha) v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. Sunitinib sa neskúmal u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C klasifikácie podľa Childa-Pugha).

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

Porucha funkcie obličiek

Populačné PK analýzy naznačili, že zdanlivý klírens sunitinibu (CL/F) nebol ovplyvnený klírensom kreatinínu (CLcr) v hodnotenom rozmedzí (42 – 347 ml/min). Systémové expozície po jednej dávke 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 sunitinib a jeho primárny metabolit neboli eliminované hemodialýzou 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 výkonnosti

Populačné PK analýzy demografických údajov naznačujú, že nie sú potrebné žiadne úpravy úvodnej dávky kvôli hmotnosti alebo skóre výkonnosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Pohlavie

Dostupné údaje naznačujú, že ženy môžu mať asi 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 PK analýzy združeného súboru 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 (celková telesná hmotnosť alebo plocha povrchu tela), ako aj ďalších kovariátov na dôležité PK parametre sunitinibu a jeho aktívneho metabolitu.

Ďalej, na základe integrovanej populačnej PK analýzy zhromaždených údajov z 3 pediatrických štúdií (2 pediatrické štúdie solídnych nádorov a 1 pediatrická štúdia GIST; vek: 6 rokov až 11 rokov a 12 rokov až 17 rokov), bola východisková plocha povrchu tela (body surface area, BSA) významnou premennou zdanlivého klírnsu sunitinibu a jeho aktívneho metabolitu. Na základe tejto analýzy sa predpokladá, že dávka približne 20 mg/m² denne u pediatrických pacientov s hodnotami BSA medzi 1,10 – 1,87 m² zabezpečí porovnateľné plazmatické expozície sunitinibu a jeho aktívnemu metabolitu (medzi 75 a 125 % AUC) ako u dospelých s GIST, ktorým sa podáva sunitinib v dávke 50 mg denne podľa schémy 4/2 (AUC 1233 ng.h/ml). V pediatrických štúdiách bola úvodná dávka sunitinibu 15 mg/m² (na základe maximálne tolerovanej dávky (MTD) identifikovanej v štúdií fázy I so zvyšujúcou sa dávkou, pozri časť 5.1), ktorá sa u pediatrických pacientov s GIST zvyšovala na 22,5 mg/m² a následne na 30 mg/m² (tak, aby nepresiahla celkovú dávku 50 mg/deň) na základe individuálnej bezpečnosti/znášanlivosti pacienta. Okrem toho bola v súlade so zverejnenou literatúrou o pediatrických pacientoch s GIST vypočítaná začiatková dávka v rozsahu od 16,6 mg/m² do 36 mg/m², pričom sa dávky zvýšili až na 40,4 mg/m² (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 nálezy sa vyskytli pri klinicky relevantných expozičných plazmatických hladinách sunitinibu. Medzi ďalšie účinky pozorované v iných štúdiách patrili: predĺženie QTc-intervalu, pokles LVEF a atrofia semenníkových tubulov, zrnčenie mezangiálnych buniek v obličkách, krvácanie do gastrointestinálneho traktu a sliznice ústnej dutiny a hypertrofia buniek prednej hypofýzy. Predpokladá sa, že zmeny v maternici (atrofia endometria) a rastovej platničke kostí (zhrubnutie epifyzárnej chrupavky alebo dysplázia chrupavky) súvisia s farmakologickým účinkom sunitinibu. Väčšina z týchto nálezov bola reverzibilná po 2 až 6 týždňoch bez liečby.

Genotoxicita

Genotoxický potenciál sunitinibu sa hodnotil *in vitro* a *in vivo*. Sunitinib nebol mutagénny pre baktérie pri metabolickej aktivácii v pečeni potkanov. Sunitinib *in vitro* neindukoval štrukturálne chromozómové aberácie v bunkách lymfocytov z periférnej krvi človeka. *In vitro* sa pozorovala u lymfocytov z periférnej krvi človeka polyploidia (numerické chromozómové aberácie), a to za prítomnosti aj bez 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 s perorálnym plnením žalúdka sondou zameranej na zistenie rozsahu dávky s kontinuálnym denným podávaním (v dávkach 0, 10, 25, 75 alebo 200 mg/kg/deň) u rasH2 transgénnych myší sa pri najvyššej testovanej dávke (200 mg/kg/deň) pozoroval karcinóm a hyperplázia Brunnerových žliaz duodéna.

U rasH transgénnych myší bola uskutočnená 6-mesačná štúdia s perorálnym plnením žalúdka sondou zameraná na karcinogenitu 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 sa pozorovali pri dávkach ≥ 25 mg/kg/deň následne po 1 - až 6 mesačnej dobe podávania ($\geq 7,3$ -násobok AUC u pacientov, ktorým sa podávala odporúčaná denná dávka [recommended daily dose, RDD]).

V 2-ročnej štúdií zameranej na karcinogenitu 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 samcov potkanov pri dávke 3 mg/kg/deň po > 1-ročnom podávaní ($\geq 7,8$ -násobok AUC u pacientov liečených odporúčanou dennou dávkou). 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 $\geq 0,9$ -, 7,8- a 7,8-násobok AUC v uvedenom poradí u pacientov, ktorým sa podávala odporúčaná denná dávka. 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 genotoxicita

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa nepozorovalo žiadne ovplyvnenie fertility samcov alebo samíc. Avšak v štúdiách toxicity na potkanoch a opiciach sa pri opakovanom podávaní pri dosiahnutí klinicky významných systémových expozičných hladín pozorovalo ovplyvnenie fertility samíc vo forme folikulárnej atrózie, degenerácie žltých teliesok, zmien na endometriu v maternici a poklese hmotnosti maternice a vaječníkov. Pri plazmatických expozičných hladinách predstavujúcich 25-násobok systémovej expozície u ľudí sa pozorovalo ovplyvnenie fertility potkaních samcov vo forme tubulárnej atrófie 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 rezorpcií, 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 matrice 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 k vývojovým chybám pri dávke ≥ 5 mg/kg/deň 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 rázštepov 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 (v dávkach 0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/deň) bol hodnotený v štúdiu zameranej na pre- a postnatálny vývoj u gravidných potkanov. Počas gestácie a laktácie sa znížili prírastky telesnej hmotnosti matky pri dávke > 1 mg/kg/deň, ale nepozorovala sa žiadna reprodukčná toxicita u matiek až do dávky 3 mg/kg/deň (odhadovaná expozícia $\geq 2,3$ -násobok AUC u pacientov, ktorým sa podávala odporúčaná denná dávka). Pri dávke 3 mg/kg/deň sa u mláďat pozoroval pokles telesnej hmotnosti počas obdobia pred aj po odstavení. Žiadna vývojová toxicita sa nepozorovala pri dávke 1 mg/kg/deň (približná expozícia $\geq 0,9$ -násobok AUC u pacientov, ktorým sa podávala odporúčaná denná dávka).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Celulóza, mikrokryštalická (E 460)

Manitol (E 421)

Kroskarmelóza, sodná soľ

Povidón (E 1201)

Stearát horečnatý (E 470b)

Sunitinib Glenmark 12,5 mg tvrdé kapsuly

Obal kapsuly

Červený oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

Biely potlačový atrament

Šelak

Oxid titaničitý (E 171)

Propylénglykol (E 1520)

Sunitinib Glenmark 25 mg tvrdé kapsuly

Obal kapsuly

Čierny oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Žltý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

Biely potlačový atrament

Šelak

Oxid titaničitý (E 171)

Propylénglykol (E 1520)

Sunitinib Glenmark 37,5 mg tvrdé kapsuly

Obal kapsuly

Žltý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

Čierny potlačový atrament

Šelak

Čierny oxid železitý (E 172)

Propylénglykol (E 1520)

Hydroxid amónny (E 527)

Sunitinib Glenmark 50 mg tvrdé kapsuly

Obal kapsuly

Čierny oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Žltý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

Biely potlačový atrament

Šelak

Oxid titaničitý (E 171)

Propylénglykol (E 1520)

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

Škatuľka s Alu-OPA/Alu/PVC perforovaným blistrom s jednotlivými dávkami obsahujúcim 28 x 1 tvrdú kapsulu alebo 30 x 1 tvrdých kapsúl.

Škatuľka s fľaškou z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom (so skrutkovacím viečkom) obsahujúca 30 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Sunitinib Glenmark 12,5 mg tvrdé kapsuly: 44/0190/21-S

Sunitinib Glenmark 25 mg tvrdé kapsuly: 44/0191/21-S

Sunitinib Glenmark 37,5 mg tvrdé kapsuly: 44/0192/21-S

Sunitinib Glenmark 50 mg tvrdé kapsuly: 44/0193/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. júna 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022