

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sunitinib STADA 12,5 mg tvrdé tobolky

Sunitinib STADA 25 mg tvrdé tobolky

Sunitinib STADA 50 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sunitinib STADA 12,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje sunitinibum 12,5 mg.

Sunitinib STADA 25 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje sunitinibum 25 mg.

Sunitinib STADA 50 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje sunitinibum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Sunitinib STADA 12,5 mg tvrdé tobolky

Želatinové tobolky o rozměrech přibližně 14,2 mm ± 0,5 mm s oranžovým víčkem a tělem, s bílým potiskem „12,5 mg“ na těle a obsahující žluté až oranžové granule.

Sunitinib STADA 25 mg tvrdé tobolky

Želatinové tobolky o rozměrech přibližně 15,9 mm ± 0,5 mm s karamelovým víčkem a oranžovým tělem, s bílým potiskem „25 mg“ na těle a obsahující žluté až oranžové granule.

Sunitinib STADA 50 mg tvrdé tobolky

Želatinové tobolky o rozměrech přibližně 19,3 mm ± 0,5 mm s karamelovým víčkem a tělem, s bílým potiskem „50 mg“ na těle a obsahující žluté až oranžové granule.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

Sunitinib STADA je u dospělých pacientů indikován k léčbě neresekovatelného a/nebo metastazujícího maligního gastrointestinálního stromálního tumoru (gastrointestinal stromal tumor, GIST) po selhání léčby imatinibem v důsledku rezistence nebo intolerance.

Metastazující karcinom ledviny (MRCC)

Sunitinib STADA je u dospělých pacientů indikován k léčbě pokročilého a/nebo metastazujícího renálního karcinomu (metastatic renal cell carcinoma, MRCC).

## Pankreatické neuroendokrinní tumory (pNET)

Sunitinib STADA je u dospělých pacientů indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících dobře diferencovaných pankreatických neuroendokrinních nádorů (pancreatic neuroendocrine tumour, pNET) s progresí onemocnění.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba Sunitinibem STADA má být zahájena lékařem se zkušenostmi s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

#### Dávkování

Doporučená dávka Sunitinibu STADA k léčbě GIST a MRCC je 50 mg jednou denně perorálně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, dále následuje 2týdenní pauza (režim 4/2), která zakončuje celý 6týdenní cyklus.

Doporučená dávka Sunitinibu STADA k léčbě pNET je 37,5 mg jednou denně perorálně bez naplánovaného přerušení užívání.

#### Úprava dávky

##### *Bezpečnost a snášenlivost*

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti se mohou při léčbě GIST a MRCC provádět úpravy dávky v přírůstcích po 12,5 mg. Denní dávka nemá překročit 75 mg ani nemá klesnout pod 25 mg.

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti se mohou při léčbě pNET provádět úpravy dávky v přírůstcích po 12,5 mg. Maximální denní dávka podávaná v klinické studii fáze III zaměřené na pNET byla 50 mg.

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nezbytné přerušení dávkování.

##### *CYP3A4 inhibitory/induktory*

Je třeba se vyhnout současnému podání se silnými CYP3A4 induktory, jako je rifampicin (viz body 4.4 a 4.5). Pokud to není možné, může být nutné při pečlivém sledování tolerance zvyšovat dávku sunitinibu o přírůstky 12,5 mg (až na 87,5 mg na den při léčbě GIST a MRCC nebo 62,5 mg na den při léčbě pNET).

Je třeba se vyhnout současnému podání se silnými CYP3A4 inhibitory, jako je ketokonazol (viz body 4.4 a 4.5). Pokud to není možné, může být nutné při pečlivém sledování tolerance snížit dávku sunitinibu na denní minimum 37,5 mg při léčbě GIST a MRCC nebo na denní minimum 25 mg při léčbě pNET.

Má se zvážit výběr alternativní současné medikace s žádným nebo minimálním potenciálem k indukci nebo inhibici CYP3A4.

#### Zvláštní populace

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost sunitinibu u osob do 18 let nebyla stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

##### *Starší pacienti*

Přibližně jedna třetina pacientů účastnících se klinických studií se sunitinibem byla ve věku 65 let nebo starších. Mezi mladšími a staršími pacienty nebyly pozorovány významné rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti.

##### *Porucha funkce jater*

Úprava počáteční dávky se nedoporučuje, pokud je sunitinib podáván pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (stupeň A a B dle Childa-Pugha). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater stupně C dle Childa-Pugha nebyly studie se sunitinibem prováděny, a proto jeho podání pacientům s těžkou poruchou funkce jater nelze doporučit (viz bod 5.2).

### *Porucha funkce ledvin*

Pokud je sunitinib podáván pacientům s poruchou funkce ledvin (lehkou až těžkou) nebo pacientům na hemodialýze s poruchou ledvin v konečném stadiu (end-stage renal disease, ESRD) není úprava počáteční dávky nutná. Následná úprava dávky se musí zakládat na individuální bezpečnosti a snášenlivosti (viz bod 5.2).

### Způsob podání

Sunitinib STADA se podává perorálně. Může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

Pokud pacient zapomene užít dávku, nemá užít dávku dodatečně. Pacient má užít obvyklou předepsanou dávku následující den.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Současnému podávání se silnými CYP3A4 induktory je třeba se vyhnout, protože to může vést ke snížení koncentrace sunitinibu v plazmě (viz body 4.2 a 4.5).

Současnému podávání se silnými CYP3A4 inhibitory je třeba se vyhnout, protože to může vést ke zvýšení koncentrace sunitinibu v plazmě (viz body 4.2 a 4.5).

### Poruchy kůže a tkáně

Pacienti mají být upozorněni na to, že v průběhu léčby sunitinibem může dojít k depigmentaci kůže nebo vlasů. Další možné dermatologické účinky mohou zahrnovat suchou kůži, ztlustění nebo popraskání kůže, puchýře nebo vyrážku na dlaních a chodidlech.

Výše uvedené reakce nebyly kumulativní, byly typicky reverzibilní a obecně nevedly k přerušení léčby. Byly hlášeny případy pyoderma gangrenosum, obecně reverzibilní po přerušení podávání sunitinibu. Byly hlášeny závažné kožní reakce včetně případů erythema multiforme (EM), případů připomínajících Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), z nichž byly některé fatální. Objeví-li se známky nebo příznaky SJS, TEN nebo EM (např. progresivní kožní vyrážka často doprovázená puchýři nebo slizničními lézemi), má být léčba sunitinibem přerušena. Je-li diagnóza SJS nebo TEN potvrzena, léčba nesmí být znovu zahájena. V některých případech podezření na EM pacienti po vymizení kožních reakcí tolerovali znovuzahájení léčby sunitinibem v nižších dávkách; někteří z těchto pacientů dostávali rovněž souběžnou léčbu kortikoidy nebo antihistaminiky (viz bod 4.8).

### Krvácení a krvácení do tumoru

Případy krvácení, některé s fatálním průběhem, hlášené v klinických studiích sunitinibu a během poregistračního sledování, zahrnovaly gastrointestinální, dýchací a močový trakt a mozkové krvácení (viz bod 4.8).

Obvyklé zhodnocení případů krvácení má zahrnovat úplný krevní obraz a fyzikální vyšetření.

Epistaxe byla nejčastějším nežádoucím případem krvácení, byla hlášena přibližně u poloviny pacientů se solidními tumory, kteří prodělali hemoragickou příhodu. Některé z těchto případů epistaxe byly závažné, ale velmi vzácně fatální.

Byly hlášeny případy krvácení do tumoru, někdy dávané do souvislosti s nekrózou tumoru. Některé z těchto případů krvácení byly fatální.

Krvácení do tumoru se může objevit náhle a v případě plicních tumorů se může projevit jako závažná a život ohrožující hemoptýza nebo plicní krvácení. Případy plicního krvácení, někdy s fatálním průběhem, byly pozorovány v klinických studiích a byly hlášeny i během poregistračního sledování u pacientů léčených sunitinibem v indikaci MRCC, GIST a karcinom plic. Sunitinib není schválen k užití u pacientů s karcinomem plic.

U pacientů užívajících současně antikoagulancia (např. warfarin, acenokumarol) se má pravidelně sledovat celkový krevní obraz (trombocyty), koagulační faktory (PT/INR) a tělesný stav.

#### Gastrointestinální poruchy

Průjem, nauzea/zvracení, bolest břicha, dyspepsie a stomatitida/bolest v ústech byly nejčastěji hlášené gastrointestinální nežádoucí účinky, hlášeny byly rovněž případy esofagitidy (viz bod 4.8).

Podpurná péče při vzniku gastrointestinálních nežádoucích účinků vyžadujících léčbu může zahrnovat podávání přípravků s antiemetickými a antidiarhoickými vlastnostmi nebo antacid.

Závažné, někdy fatální gastrointestinální komplikace, včetně gastrointestinální perforace, byly hlášeny u pacientů s intraabdominálními malignitami, kteří byli léčeni sunitinibem.

#### Hypertenze

V souvislosti s užíváním sunitinibu byla hlášena hypertenze, včetně závažné hypertenze (> 200 mm Hg systolického nebo 110 mm Hg diastolického tlaku). U pacientů má být prováděn screening hypertenze a v případě potřeby léčba hypertenze.

Dočasné přerušování léčby je doporučeno u pacientů se závažnou hypertenzí, která není kontrolována farmakologicky. V léčbě je možné pokračovat, jakmile je hypertenze patřičně zvládnuta (viz bod 4.8).

#### Hematologické poruchy

Pokles celkového počtu neutrofilů a pokles trombocytů byly hlášeny v souvislosti se sunitinibem (viz bod 4.8). Výše uvedené případy nebyly kumulativní, byly typicky reverzibilní a obecně nevedly k přerušování léčby. Žádná z těchto příhod v rámci klinických studií fáze III nebyla fatální, nicméně v rámci peregistračního sledování byly vzácně hlášeny hematologické příhody s fatálním průběhem, ke kterým patřila hemoragie spojená s trombocytopenií a infekce v důsledku neutropenie.

Bylo pozorováno, že anemie se může objevit časně i pozdě během léčby sunitinibem.

U pacientů užívajících sunitinib se má provádět kompletní krevní obraz na začátku každého léčebného cyklu (viz bod 4.8).

#### Srdeční poruchy

Případy kardiiovaskulárních příhod, zahrnující srdeční selhání, kardiomyopatii, snížení ejekční frakce levé komory pod dolní hranici normálních hodnot, myokarditidu, ischemii myokardu a infarkt myokardu, některé s fatálním průběhem, byly hlášeny u pacientů léčených sunitinibem. Tyto údaje naznačují, že sunitinib zvyšuje riziko kardiomyopatie. Pro sunitinibem indukovanou kardiomyopatii nebyly u léčených pacientů zjištěny žádné další specifické rizikové faktory kromě účinku specifického pro léčivo. U pacientů, kteří jsou vystaveni riziku těchto příhod, nebo je mají v anamnéze, používejte sunitinib s opatrností (viz bod 4.8).

Pacienti, kteří během 12 měsíců předtím, než začali užívat sunitinib, prodělali příhody, jako jsou infarkt myokardu (včetně závažné/nestabilní anginy pectoris), bypass koronární nebo periferní arterie, symptomatické městnavé srdeční selhání, cerebrovaskulární příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku nebo plicní embolii, byly ze všech klinických studií se sunitinibem vyřazeni. Není známo, zda u pacientů s těmito doprovodnými stavy je riziko rozvoje dysfunkce levé komory spojené s léčbou zvýšeno.

Lékařům se doporučuje zvážit toto riziko proti očekávanému přínosu léčby. U pacientů mají být pečlivě monitorovány klinické známky a příznaky městnavého srdečního selhání během užívání sunitinibu, zejména u pacientů s kardiálními rizikovými faktory a/nebo s onemocněním koronárních arterií v anamnéze. U pacientů užívajících sunitinib je třeba také zvážit výchozí hodnoty a pravidelné vyhodnocování LVEF. U pacientů bez kardiálních rizikových faktorů je třeba zvážit vyhodnocení výchozích hodnot ejekční frakce.

Při klinicky manifestním městnavém srdečním selhání se doporučuje přerušit léčbu sunitinibem. Podávání sunitinibu má být přerušeno a/nebo jeho dávka snížena u pacientů bez klinicky prokázaného městnavého srdečního selhání, ale s ejekční frakcí < 50 % a > 20 % výchozích hodnot.

### Prodloužení QT intervalu

U pacientů užívajících sunitinib bylo pozorováno prodloužení QT intervalu a torsade de pointes. Prodloužení QT intervalu může vést ke zvýšenému riziku ventrikulární/komorové arytmie včetně torsade de pointes.

Pacientům s prodloužením QT intervalu v anamnéze, pacientům užívajícím antiarytmika nebo léčivé přípravky, které mohou prodloužit QT interval, nebo pacientům s významnou preexistující srdeční chorobou, bradykardií nebo poruchou iontové rovnováhy má být sunitinib podáván s opatrností.

Současné podávání sunitinibu se silnými CYP3A4 inhibitory je třeba omezit z důvodů možného zvýšení koncentrace sunitinibu v plazmě (viz body 4.2, 4.5 a 4.8).

### Žilní tromboembolické příhody

S léčbou související žilní tromboembolické příhody byly hlášeny u pacientů, kteří užívali sunitinib, včetně hluboké žilní trombózy a plicní embolie (viz bod 4.8). Případy plicní embolie s fatálním průběhem byly pozorovány v rámci poregistračního sledování.

### Arteriální tromboembolické příhody

U pacientů léčených sunitinibem byly hlášeny případy arteriálních tromboembolických příhod (ATE), někdy s fatálním průběhem. K nejčastějším příhodám patřily cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka a cerebrální infarkt. K rizikovým faktorům souvisejícím s ATE se kromě základního maligního onemocnění a věku  $\geq 65$  let řadila hypertenze, diabetes mellitus a předchozí tromboembolická nemoc.

### Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy vaskulárního endoteliální růstového faktoru (VEGF) u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Sunitinib STADA toto riziko pečlivě zvážit.

### Trombotická mikroangiopatie (TMA)

O diagnóze TMA, včetně trombotické trombocytopenické purpury (TTP) a hemolyticko-uremického syndromu (HUS), někdy vedoucí k renálnímu selhání nebo k fatálnímu průběhu, je třeba uvažovat při výskytu hemolytické anemie, trombocytopenie, únavy, nepravidelně se objevujících neurologických příznaků, renálního poškození a horečky. U pacientů, u nichž se rozvine TMA, se má léčba sunitinibem přerušit a je nutná okamžitá léčba. Po přerušení léčby byl pozorován ústup účinků TMA (viz bod 4.8).

### Dysfunkce štítné žlázy

Je doporučeno provést základní laboratorní měření funkce štítné žlázy u všech pacientů. Pacienti s preexistující hypotyreózou nebo hypertyreózou mají být náležitě léčeni ještě před zahájením léčby sunitinibem. Během léčby sunitinibem má být každé 3 měsíce prováděno rutinní monitorování funkce štítné žlázy. Navíc známky a příznaky dysfunkce štítné žlázy mají být pečlivě sledovány během léčby u všech pacientů a u pacientů, u kterých se rozvinuly známky a/nebo příznaky naznačující dysfunkci štítné žlázy má být prováděno laboratorní vyšetření funkce štítné žlázy, jak je klinicky indikováno. Pacienti, u kterých se vyvinula dysfunkce štítné žlázy, mají být náležitě léčeni.

Bylo pozorováno, že hypotyreóza se může objevit časně i pozdě během léčby sunitinibem (viz bod 4.8).

### Pankreatitida

Zvýšení lipázy a amylázy v séru byla pozorována u pacientů s různými solidními nádory, kteří užívali sunitinib. Zvýšení lipázy byla přechodná a obecně nebyla doprovázena známkami a příznaky pankreatitidy u pacientů s různými solidními tumory (viz bod 4.8).

Byly hlášeny závažné případy pankreatitidy, některé s fatálním průběhem. Pokud jsou přítomny příznaky pankreatitidy, pacienti musí užívání sunitinibu přerušit a musí jim být poskytnuta náležitá podpůrná léčba.

### Hepatotoxicita

U pacientů léčených sunitinibem byla pozorována hepatotoxicita. Případy jaterního selhání, někdy s fatálními následky, byly pozorovány u  $< 1\%$  pacientů se solidními tumory léčených sunitinibem. Je nutné sledovat jaterní funkční testy (alaninaminotransferázu [ALT], aspartátaminotransferázu [AST], hladiny bilirubinu) před zahájením

léčby, během každého léčebného cyklu, a pokud je to klinicky indikováno. Pokud jsou přítomny příznaky jaterního selhání, pacienti musí užívání sunitinibu přerušit a musí jim být poskytnuta náležitá podpůrná léčba (viz bod 4.8).

#### Renální funkce

Byly hlášeny případy poruchy renálních funkcí, renálního selhání a/nebo akutního renálního selhání, v některých případech s fatálními následky (viz bod 4.8).

Rizikové faktory spojené s poruchou renálních funkcí/renálního selhání u pacientů užívajících sunitinib zahrnovaly kromě základního onemocnění RCC, vyšší věk, diabetes mellitus, výchozí renální poškození, srdeční selhání, hypertenzi, sepsi, dehydrataci/hypovolemii a rhabdomyolýzu.

Bezpečnost pokračující léčby sunitinibem u pacientů se středně těžkou až těžkou proteinurií nebyla systematicky hodnocena.

Byly hlášeny případy proteinurie a vzácné případy nefrotického syndromu. Před zahájením léčby má být proveden rozbor moči a u pacientů má být sledováno, zda nedochází k rozvoji nebo zhoršení proteinurie. U pacientů s nefrotickým syndromem je nutné podávání sunitinibu přerušit.

#### Píštěl

Pokud se objeví tvorba píštěle, léčba sunitinibem musí být přerušena. O pokračujícím podávání sunitinibu pacientům s píštělí jsou dostupné omezené údaje (viz bod 4.8).

#### Porucha hojení ran

Byly hlášeny případy poruchy hojení ran během léčby sunitinibem.

Žádné formální klinické studie účinku sunitinibu na hojení ran nebyly provedeny. Doporučuje se přechodné přerušení léčby sunitinibem z preventivních důvodů u pacientů podstupujících větší chirurgické zákroky. Klinické zkušenosti ohledně načasování opětovného zahájení léčby po rozsáhlé chirurgické intervenci jsou omezené. Proto rozhodnutí znovu zahájit léčbu sunitinibem následně po rozsáhlé chirurgické intervenci se má zakládat na klinickém zhodnocení rekonvalescence/zotavení z chirurgického zákroku.

#### Osteonekróza čelisti (osteonecrosis of the jaw, ONJ)

U pacientů léčených sunitinibem byly hlášeny případy ONJ. Většina případů byla hlášena u pacientů dostávajících před nebo současně s léčbou intravenózně bisfosfonáty, u kterých je riziko ONJ identifikováno. Je proto třeba velké opatrnosti, pokud jsou sunitinib a intravenózní bisfosfonáty užívány současně nebo následně.

Jako rizikový faktor jsou rovněž identifikovány invazivní dentální procedury. Před zahájením léčby sunitinibem je nutné zvážit stomatologickou kontrolu a příslušné preventivní stomatologické ošetření. U pacientů, kteří užívali nebo užívají intravenózní bisfosfonáty, se doporučuje invazivní dentální procedury vyhnout, pokud je to možné (viz bod 4.8).

#### Hypersenzitivita/angioedém

Pokud se v důsledku hypersenzitivity objeví angioedém, léčba sunitinibem musí být přerušena a musí být poskytnuta standardní lékařská péče (viz bod 4.8).

#### Epileptické záchvaty

V klinických studiích se sunitinibem a během peregistračního sledování byly hlášeny epileptické záchvaty. Pacienti se záchvaty a známky/příznaky konzistentními se syndromem reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (posterior reversible leukoencephalopathy syndrome, RPLS), jako je hypertenze, bolest hlavy, snížená bdělost, změněné mentální funkce a ztráta vidění, včetně kortikální slepoty, musí být léčeni pod lékařským vedením a léčba má zahrnovat i kontrolu hypertenze. Doporučuje se přechodně sunitinib vysadit, po vyřešení může být léčba znovu zahájena podle uvážení ošetřujícího lékaře (viz bod 4.8).

#### Syndrom nádorového rozpadu

Případy syndromu nádorového rozpadu, někdy fatální, u pacientů léčených sunitinibem byly vzácně pozorovány v klinických studiích a byly hlášeny i v peregistračním sledování. Mezi rizikové faktory syndromu nádorového rozpadu patří vysoká zátěž způsobená tumorem, již existující chronická renální insuficience, oligurie, dehydratace,

hypotenze a acidická moč. Pacienti mají být pečlivě sledováni a léčeni podle klinické indikace a má se zvážit profylaktická hydratace.

#### Infekce

Byly hlášeny závažné infekce s nebo bez neutropenie, včetně některých s fatálním průběhem. Byly hlášeny méně časté případy nekrotizující fasciitidy, včetně postižení perinea, někdy fatální (viz bod 4.8).

U pacientů, u nichž se rozvine nekrotizující fasciitida, se musí léčba sunitinibem přerušit a ihned se má zahájit vhodná léčba.

#### Hypoglykemie

Během léčby sunitinibem byl hlášen pokles hladiny glukózy v krvi, v některých případech klinicky symptomatický a vyžadující hospitalizaci z důvodu ztráty vědomí. V případě výskytu symptomatické hypoglykemie má být podávání sunitinibu dočasně přerušeno. Hladinu glukózy v krvi je třeba u pacientů s diabetem pravidelně kontrolovat, aby bylo možno stanovit, zda je dávkování antidiabetika třeba upravit, a minimalizovat tak riziko hypoglykemie (viz bod 4.8).

#### Hyperamonemická encefalopatie

Při podávání sunitinibu byla pozorována hyperamonemická encefalopatie (viz bod 4.8). U pacientů, u nichž se rozvinou neobjasněná letargie nebo změny duševního stavu, je třeba měřit hladinu amoniaku a zahájit vhodnou klinickou léčbu.

#### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

#### Léčivé přípravky, které mohou zvýšit plazmatickou koncentraci sunitinibu

##### *Účinek inhibitorů CYP3A4*

Současné podání jednorázové dávky sunitinibu se silným CYP3A4 inhibitorem ketokonazolem způsobilo u zdravých dobrovolníků zvýšení hodnot maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) a plochy pod křivkou ( $AUC_{0-\infty}$ ) komplexu (sunitinib + primární metabolit) o 49 %, respektive o 51 %.

Současné podávání sunitinibu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, grapefruitová šťáva) může zvýšit koncentraci sunitinibu.

Kombinaci s inhibitory CYP3A4 je proto třeba se vyhnout nebo se má zvážit výběr alternativní současné medikace s žádným nebo minimálním potenciálem k inhibici CYP3A4.

Pokud to není možné, může být nutné na základě pečlivého sledování tolerance snížit dávku Sunitinibu STADA na denní minimum 37,5 mg pro GIST a MRCC nebo denní minimum 25 mg pro pNET (viz bod 4.2).

##### *Účinek inhibitorů proteinu BCRP (breast cancer resistance protein)*

Jsou k dispozici omezené klinické údaje o interakcích mezi sunitinibem a inhibitory BCRP a možnost interakce mezi sunitinibem a jinými inhibitory BCRP nelze vyloučit (viz bod 5.2).

#### Léčivé přípravky, které mohou snížit plazmatickou koncentraci sunitinibu

##### *Účinek induktorů CYP3A4*

Současné podání jednorázové dávky sunitinibu s CYP3A4 induktorem rifampicinem způsobilo u zdravých dobrovolníků snížení hodnot  $C_{max}$  a  $AUC_{0-\infty}$  komplexu (sunitinib + primární metabolit) o 23 %, respektive o 46 %.

Současné podávání sunitinibu se silnými induktory CYP3A4 (např. dexamethason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital nebo rostlinnými přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou / *Hypericum perforatum*)

může snížit koncentraci sunitinibu. Proto je třeba se kombinaci s induktory CYP3A4 vyhnout nebo se má zvážit výběr alternativní současné medikace s žádným nebo minimálním potenciálem k indukci CYP3A4. Pokud to není možné, může být nutné na základě pečlivého sledování tolerance zvýšit dávku Sunitinibu STADA o přírůstky 12,5 mg (až na 87,5 mg na den pro GIST a MRCC nebo na 62,5 mg na den pro pNET) (viz bod 4.2).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Antikoncepce u mužů a u žen

Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, aby se v průběhu léčby sunitinibem vyvarovaly otěhotnění a užívaly proto účinnou antikoncepci.

##### Těhotenství

U těhotných žen nebyly provedeny žádné studie se sunitinibem. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně fetálních malformací (viz bod 5.3). Sunitinib STADA lze v těhotenství nebo u všech žen, které nepoužívají dostatečně účinnou antikoncepci, použít pouze tehdy, když potenciální přínos léčby převáží potenciální riziko pro plod. Pokud pacientka užívá sunitinib v průběhu těhotenství nebo v průběhu léčby otěhotní, musí být upozorněna na potenciální riziko pro plod.

##### Kojení

Sunitinib a/nebo jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka potkanů. Není známo, zda se sunitinib nebo jeho primární aktivní metabolit vylučují do lidského mateřského mléka. Protože léčivé látky jsou často do mateřského mléka vylučovány a z důvodu potenciálu pro vznik závažných nežádoucích účinků u kojenečků, nemají ženy v průběhu užívání sunitinibu kojit.

##### Fertilita

Z neklinických nálezů vyplývá, že mužská i ženská fertilita může být léčbou sunitinibem postižena (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Sunitinib STADA má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni, že během léčby sunitinibem se u nich mohou vyskytnout závratě.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky souvisejícími se sunitinibem, některé fatální, jsou renální selhání, srdeční selhání, plicní embolie, gastrointestinální perforace a krvácení (např. krvácení do dýchacího traktu, gastrointestinální krvácení, krvácení do tumoru, močového traktu a mozku). K nejčastějším nežádoucím účinkům všech stupňů závažnosti (které prodělali pacienti s RCC, GIST a pNET v registračních studiích) patří snížení chuti k jídlu, dysgeuzie, hypertenze, únava, gastrointestinální poruchy (tj. průjem, nauzea, stomatitida, dyspepsie a zvracení), změna barvy kůže a syndrom palmoplantární erytrodysestezie. Tyto symptomy mohou v průběhu léčby ustoupit. Hypothyreóza se může rozvinout během léčby. Hematologické poruchy (např. neutropenie, trombocytopenie a anemie) jsou mezi nejčastějšími nežádoucími účinky léku.

Jiné fatální účinky, než které jsou uvedeny v bodě 4.4 výše nebo v bodě 4.8 dále a které byly považovány za eventuálně související se sunitinibem, zahrnovaly multisystémové orgánové selhání, diseminovanou intravaskulární koagulopatie, peritoneální krvácení, adrenální insuficienci, pneumotorax, šok a náhlá smrt.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u pacientů s GIST, MRCC a pNET do databáze souhrnných údajů ze studií se 7 115 pacienty, jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů, četnosti a stupně závažnosti (NCI-CTCAE). Nežádoucí účinky identifikované v klinických studiích po uvedení na trh jsou rovněž zahrnuté. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1 – Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo</b>
<b>Infekce a infestace</b>		Virové infekce <sup>a</sup> Respirační infekce <sup>b,*</sup> Absces <sup>c,*</sup> Mykotické infekce <sup>d</sup> Infekce močových cest Kožní infekce <sup>e</sup> Sepse <sup>f,*</sup>	Nekrotizující fasciitida* Bakteriální infekce <sup>g</sup>		
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Neutropenie Trombocytopenie Anemie Leukopenie	Lymfopenie	Pancytopenie	Trombotická mikroangiopatie <sup>h,*</sup>	
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Hypersenzitivita	Angioedém	
<b>Endokrinní poruchy</b>	Hypotyreóza		Hypertyreóza	Tyroiditida	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Snížená chuť k jídlu <sup>i</sup>	Dehydratace Hypoglykemie		Syndrom nádorového rozpadu*	
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Insomnie	Deprese			
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závrať Bolest hlavy Poruchy chuti <sup>j</sup>	Periferní neuropatie Parestézie Hypestezie Hyperstezie	Krvácení do mozku* Cévní mozková příhoda* Tranzitorní ischemická ataka	Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie*	Hyperamoniacká encefalopatie
<b>Poruchy oka</b>		Periorbitální otok Otok očních víček Zvýšené slzení			
<b>Srdeční poruchy</b>		Ischemie myokardu <sup>k,*</sup> Snížení ejekční frakce <sup>l</sup>	Městnavé srdeční selhání Infarkt myokardu <sup>m,*</sup> Srdeční selhání* Kardiomyopatie* Perikardiální efuze Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu	Selhání levé komory* Torsade de pointes	
<b>Cévní poruchy</b>	Hypertenze	Hluboká žilní trombóza	Nádorové krvácení*		Aneurysmata a arteriální

		Návaly horka Zrudnutí			disekce*
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Dyspnoe Epistaxe Kašel	Plicní embolie* Pleurální efuze* Hemoptýza Námahová dušnost Orofaryngeální bolest <sup>n</sup> Nazální kongesce Sucho v nose	Krvácení do plic* Respirační selhání*		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Stomatitida <sup>o</sup> Abdominální bolest <sup>p</sup> Zvracení Průjem Dyspepsie Nauzea Zácpa	Gastroezofageální reflux Dysfagie Krvácení do trávicího traktu* Ezofagitida* Břišní distenze Břišní diskomfort Rektální krvácení Krvácení dásní Vředy v ústech Proktalgie Cheilitida Hemoroidy Glosodynie Bolest úst Sucho v ústech Flatulence Nepříjemný pocit v ústech Říhání	Gastrointestinální perforace <sup>q,*</sup> Pankreatitida Anální píštěl Kolitida <sup>r</sup>		
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Jaterní selhání* Cholecystitida <sup>s</sup> * Abnormální funkce jater	Hepatitida	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Kožní diskolorace <sup>t</sup> Syndrom palmoplantární erytrodysestezie Vyrážka <sup>u</sup> Změny barvy vlasů Suchá kůže	Odlupování kůže Kožní reakce <sup>v</sup> Ekzém Puchýř Erytém Alopecie Akné Pruritus Hyperpigmentace kůže Kožní léze Hyperkeratóza Dermatitida Porucha nehtů <sup>w</sup>		Erythema multiforme* Stevensův-Johnsonův syndrom* Pyoderma gangrenosum Toxická epidermální nekrolýza*	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Bolest v končetinách Artralgie Bolest zad	Muskuloskeletální bolest Svalové spasmy Myalgie Svalová slabost	Osteonekróza čelisti Píštěl*	Rhabdomyolýza* Myopatie	
<b>Poruchy ledvin</b>		Renální selhání*	Krvácení do	Nefrotický	

<b>a močových cest</b>		Akutní renální selhání* Chromaturie Proteinurie	močového traktu	syndrom	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Zánět sliznice Únava <sup>x</sup> Otok <sup>y</sup> Horečka	Bolest na hrudi Bolest Onemocnění podobné chřipce Zimnice	Porucha hojení		
<b>Vyšetření</b>		Pokles tělesné hmotnosti Pokles počtu leukocytů Zvýšení lipázy Pokles počtu trombocytů Pokles hemoglobinu Zvýšená amyláza <sup>z</sup> Zvýšená aspartátaminotran sferáza Zvýšená alaninaminotransf eráza Zvýšený kreatinin v krvi Zvýšený krevní tlak Zvýšená kyselina močová v krvi	Zvýšená kreatinosfokiná za v krvi Zvýšení tyreostimulační ho hormonu (TSH) v krvi		

\* Včetně fatálních příhod

Následující pojmy kombinují:

<sup>a</sup> Nazofaryngitidu a orální herpes

<sup>b</sup> Bronchitidu, infekci dolních cest dýchacích, pneumonii a infekci dýchacích cest

<sup>c</sup> Absces, absces končetiny, anální absces, gingivální absces, jaterní absces, absces pankreatu, perineální absces, perirektální absces, rektální absces, subkutánní absces a zubní absces

<sup>d</sup> Ezofageální kandidózu a orální kandidózu

<sup>e</sup> Celulitidu a kožní infekci

<sup>f</sup> Sepsí a septický šok

<sup>g</sup> Abdominální absces, abdominální sepsi, divertikulitidu a osteomyelitidu

<sup>h</sup> Trombotickou mikroangiopatii, trombotickou trombocytopenickou purpuru, hemolyticko-uremický syndrom

<sup>i</sup> Sníženou chuť k jídlu a anorexii

<sup>j</sup> Dysgeuzii, ageuzii a poruchy chuti

<sup>k</sup> Akutní koronární syndrom, anginu pectoris, nestabilní anginu pectoris, okluzi koronární arterie, ischemii myokardu

<sup>l</sup> Sníženou/abnormální ejekční frakci

<sup>m</sup> Akutní infarkt myokardu, infarkt myokardu, němý infarkt myokardu

<sup>n</sup> Orofaryngeální a faryngolaryngeální bolest

<sup>o</sup> Stomatitidu a aftózní stomatitidu

<sup>p</sup> Bolest břicha, bolest hypogastria a bolest epigastria

<sup>q</sup> Gastrointestinální perforaci a intestinální perforaci

<sup>r</sup> Kolitidu a ischemickou kolitidu

<sup>s</sup> Cholecystitidu a akalkulózní cholecystitidu

<sup>t</sup> Zežloutnutí kůže, změnu barvy kůže a poruchu pigmentace

<sup>u</sup> Psoriatiformní dermatitidu, exfoliativní vyrážku, vyrážku, erytematózní vyrážku, folikulózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku a svědění

- vyrážku
- <sup>v</sup> Kožní reakci a kožní poruchu
- <sup>w</sup> Poruchu nehtů a diskoloraci nehtu
- <sup>x</sup> Únavu a astenii
- <sup>y</sup> Otok obličeje, otok a periferní otok.
- <sup>z</sup> Amylázu a zvýšenou amylázu

### Popis vybraných nežádoucích reakcí

#### *Infekce a infestace*

Byly hlášeny případy závažných infekcí (s neutropenií nebo bez ní) včetně fatálních případů. Byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy, včetně perinea, někdy s fatálním průběhem (viz rovněž bod 4.4).

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

Pokles celkového počtu neutrofilů 3. a 4. stupně závažnosti byl hlášen u 10 %, resp. 1,7 % pacientů v klinické studii III. fáze zaměřené na GIST, u 16 %, resp. 1,6 % pacientů v klinické studii fáze III zaměřené na metastazující renální karcinom (MRCC) a u 13 %, resp. 2,4 % pacientů v klinické studii fáze III u pNET. Pokles počtu trombocytů 3. a 4. stupně závažnosti byl hlášen u 3,7 %, resp. 0,4 % pacientů v klinické studii fáze III zaměřené na GIST, u 8,2 % resp. 1,1 % pacientů v klinické studii fáze III zaměřené na MRCC a u 3,7 %, resp. 1,2 % pacientů v klinické studii fáze III zaměřené na pNET (viz bod 4.4).

V klinické studii fáze III zaměřené na GIST se objevily případy krvácení u 18 % pacientů užívajících sunitinib v porovnání se 17 % pacientů užívajících placebo. U nepředlčených pacientů s MRCC užívajících sunitinib mělo příhodu krvácení 39 % pacientů ve srovnání s 11 % pacientů užívajících interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Případy krvácení 3. nebo vyššího stupně se vyskytly u 17 (4,5 %) pacientů užívajících sunitinib v porovnání s 5 (1,7 %) pacienty užívajícími IFN- $\alpha$ . Z pacientů užívajících sunitinib u MRCC refrakterního na cytokiny se krvácení vyskytlo u 26 %. Případy krvácení, vyjma epistaxe, se vyskytovaly u 21,7 % pacientů užívajících sunitinib v klinické studii fáze III zaměřené na pNET ve srovnání s 9,85 % pacientů užívajících placebo (viz bod 4.4).

V klinických hodnoceních se objevilo krvácení do tumoru přibližně u 2 % pacientů s GIST.

#### *Poruchy imunitního systému*

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně angioedému (viz bod 4.4).

#### *Endokrinní poruchy*

Hypotyreóza byla hlášena jako nežádoucí účinek u 7 pacientů (4 %) užívajících sunitinib během 2 studií s MRCC refrakterním na cytokiny, u 61 pacientů (16 %) užívajících sunitinib a u 3 pacientů (< 1%) užívajících interferon- $\alpha$  ve studii s nepředlčeným MRCC.

Navíc bylo hlášeno zvýšení hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH) u 4 pacientů (2 %) s MRCC refrakterním na cytokiny. Celkově 7 % pacientů s MRCC mělo buď klinické, nebo laboratorní známky vyžadující léčbu hypotyreózy. Získaná hypotyreóza byla pozorována u 6,2 % pacientů s GIST užívajících sunitinib v porovnání s 1 % užívajícím placebo. V klinické studii fáze III zaměřené na pNET byla hlášena hypotyreóza u 6 pacientů (7,2 %) užívajících sunitinib a 1 pacienta (1,2 %) užívajícího placebo.

Ve 2 studiích byla prospektivně sledována funkce štítné žlázy u pacientů s karcinomem prsu; sunitinib není schválen k léčbě karcinomu prsu. V první studii byla hlášena hypotyreóza u 15 (13,6 %) pacientů léčených sunitinibem a u 3 (2,9 %) pacientů se standardní léčbou. Zvýšený TSH v krvi byl hlášen u 1 (0,9 %) pacienta léčeného sunitinibem a nebyl hlášen u žádného pacienta se standardní léčbou. Hypertyreóza nebyla hlášena u žádného pacienta léčeného sunitinibem a byla hlášena u 1 (1,0 %) pacienta se standardní léčbou. V druhé studii byla hlášena hypotyreóza celkem u 31 (13 %) pacientů léčených sunitinibem a u 2 (0,8 %) pacientů léčených kapecitabinem. Zvýšený TSH v krvi byl hlášen u 12 (5,0 %) pacientů léčených sunitinibem a nebyl hlášen u žádného pacienta léčeného kapecitabinem.

Hypertyreóza byla hlášena u 4 (1,7 %) pacientů léčených sunitinibem a nebyla hlášena u žádného pacienta léčeného kapecitabinem. Snížený TSH v krvi byl hlášen u 3 (1,3 %) pacientů léčených sunitinibem a nebyl hlášen u žádného pacienta léčeného kapecitabinem. Zvýšený T4 byl hlášen u 2 (0,8 %) pacientů léčených sunitinibem a u 1 (0,4 %) pacienta léčeného kapecitabinem. Zvýšený T3 byl hlášen u 1 (0,8 %) pacienta léčeného sunitinibem a nebyl

hlášen u žádného pacienta léčeného kapecitabinem. Všechny hlášené účinky vztahující se k štítné žláze byly stupně 1–2 (viz bod 4.4).

#### *Poruchy metabolismu a výživy*

U pacientů s pNET byl hlášen zvýšený výskyt případů hypoglykemie v porovnání s pacienty s MRCC a GIST. Nicméně většina těchto nežádoucích účinků pozorovaných v klinických studiích nebyla posuzována jako související se studijní léčbou (viz bod 4.4).

#### *Poruchy nervového systému*

V klinických studiích se sunitinibem a během poregistračního sledování bylo hlášeno několik případů (<1 %) pacientů se záchvaty a radiologickým potvrzením reverzibilního syndromu okcipitální leukoencefalopatie (RPLS). Některé případy měly fatální průběh. Záchvaty byly pozorovány u pacientů s radiologicky potvrzenými mozgovými metastázami i bez nich (viz bod 4.4).

#### *Srdeční poruchy*

V klinických hodnoceních byly zaznamenány případy snížení ejekční frakce levé komory (LVEF) o  $\geq$  20 % a pod dolní hranici normálních hodnot přibližně u 2 % pacientů, u kterých byl GIST léčen sunitinibem, u 4 % pacientů s MRCC refrakterním na cytokiny a u 2 % pacientů s GIST užívajících placebo. Tyto poklesy LVEF se ukázaly jako neprogresivní a často se při pokračující léčbě zlepšily. Ve studii nepředléčeného MRCC mělo 27 % pacientů užívajících sunitinib a 15 % pacientů užívajících IFN- $\alpha$  hodnotu LVEF pod dolní hranici normálních hodnot. U dvou pacientů (< 1 %), kteří užívali sunitinib, byla stanovena diagnóza chronického srdečního selhání. „Srdeční selhání“, „městnavé srdeční selhání“ nebo „selhání levé komory“ byly hlášeny u 1,2 % pacientů s GIST léčených sunitinibem a u 1 % pacientů užívajících placebo. V pilotní studii fáze III zaměřené na GIST (n = 312) se objevily s léčbou související fatální srdeční příhody u 1 % pacientů v každém rameni studie (tj. ramena se sunitinibem a s placebem). Ve studii fáze II u MRCC refrakterní na cytokiny se u 0,9 % pacientů vyskytl s léčbou související fatální infarkt myokardu a ve studii fáze III u nepředléčených pacientů s MRCC se vyskytly fatální srdeční příhody u 0,6 % pacientů v rameni s IFN- $\alpha$  a u 0 % pacientů v rameni se sunitinibem. V klinické studii fáze III zaměřené na pNET se u 1 (1 %) pacienta užívajícího sunitinib objevilo s léčbou spojené fatální srdeční selhání.

#### *Cévní poruchy*

##### Hypertenze

Hypertenze byla velmi častým nežádoucím účinkem hlášeným v klinických studiích. Dávkování sunitinibu bylo sníženo nebo jeho podání přechodně přerušeno přibližně u 2,7 % pacientů s hypertenzí. U žádného z pacientů nebyla léčba sunitinibem trvale ukončena. Těžká hypertenze (> 200 mm Hg systolického nebo 110 mm Hg diastolického tlaku) se objevila u 4,7 % pacientů se solidními tumory. U nepředléčených pacientů s MRCC užívajících sunitinib byla hypertenze hlášena přibližně u 33,9 % pacientů ve srovnání s 3,6 % pacientů užívajících interferon- $\alpha$ . U nepředléčených pacientů se těžká hypertenze objevila u 12 % pacientů užívajících sunitinib a u < 1 % pacientů užívajících IFN- $\alpha$ . V klinické studii fáze III zaměřené na pNET byla hypertenze zaznamenána u 26,5 % pacientů užívajících sunitinib ve srovnání se 4,9 % pacientů užívajících placebo. Těžká hypertenze se vyskytovala u 10 % pacientů s pNET užívajících sunitinib a 3 % pacientů s pNET užívajících placebo.

##### Žilní tromboembolické příhody

S léčbou související žilní tromboembolické příhody byly hlášeny u přibližně 1,0 % pacientů se solidními tumory, kteří užívali sunitinib v klinických studiích, včetně GIST a RCC.

Ve studii fáze III zaměřené na GIST prodělalo žilní tromboembolickou příhodu 7 pacientů (3 %) užívajících sunitinib a žádný z pacientů užívajících placebo; hluboké žilní trombózy (deep venous thrombosis, DVT) byly u 5 ze 7 pacientů 3. stupně a u 2 pacientů byly 1. nebo 2. stupně. Čtyři z těchto 7 pacientů s GIST přerušili léčbu po prvním zpozorování DVT.

Žilní tromboembolické příhody byly hlášeny u třinácti pacientů (3 %) užívajících sunitinib ve studii fáze III s nepředléčeným MRCC a u 4 pacientů (2 %) ve 2 studiích s MRCC refrakterní na cytokiny. Devět z těchto pacientů mělo plicní embolii, 1 pacient 2. stupně a 8 pacientů 4. stupně. Osm z těchto pacientů mělo DVT, 1 pacient 1. stupně, 2 pacienti 2. stupně, 4 pacienti 3. stupně a 1 pacient 4. stupně. U jednoho pacienta s plicní embolií ve studii s MRCC refrakterní na cytokiny došlo k přerušení léčby.

U pacientů s nepředlčeným MRCC užívajících IFN- $\alpha$  se objevilo 6 případů (2 %) žilní tromboembolické příhody; 1 pacient (< 1 %) prodělal DVT 3. stupně a 5 pacientů (1 %) mělo plicní embolie, všichni 4. stupně.

Žilní tromboembolické příhody byly hlášeny u 1 pacienta (1,2 %) v rameni se sunitinibem a 5 (6,1 %) pacientů v rameni s placebem v klinické studii fáze III zaměřené na pNET. Dva z těchto pacientů užívajících placebo měli DVT, 1 pacient 2. stupně a 1 pacient 3. stupně.

V registračních studiích GIST, MRCC a pNET nebyly zaznamenány žádné fatální případy. Případy s fatálním průběhem byly pozorovány v rámci peregistračního sledování.

Případy plicní embolie byly pozorovány u přibližně 3,1 % pacientů s GIST a u přibližně 1,2 % pacientů s MRCC, kteří užívali sunitinib ve studiích fáze III. Nebyly hlášeny žádné případy plicní embolie u pacientů s pNET užívajících sunitinib ve studiích fáze III. Vzácné případy s fatálním průběhem byly pozorovány v rámci peregistračního sledování.

Pacienti, u kterých se vyskytla plicní embolie během předcházejících 12 měsíců, byli z klinických studií se sunitinibem vyřazeni.

U pacientů, kteří užívali sunitinib v registračních studiích fáze III, byly respirační příhody (tj. dyspnoe, pleurální efuze, plicní embolie nebo plicní edém) hlášeny přibližně u 17,8 % pacientů s GIST, přibližně u 26,7 % pacientů s MRCC a u 12 % pacientů s pNET.

Přibližně 22,2 % pacientů se solidními tumory, včetně GIST a MRCC, kteří užívali sunitinib v klinických studiích, prodělal plicní příhodou.

#### *Gastrointestinální poruchy*

Pankreatitida byla u pacientů s GIST nebo MRCC užívajících sunitinib pozorována méně často (< 1 %). Nebyl hlášen žádný případ pankreatitidy související s léčbou v klinické studii fáze III zaměřené na pNET (viz bod 4.4).

Fatální gastrointestinální krvácení bylo hlášeno u 0,98 % pacientů užívajících placebo ve studii fáze III zaměřené na GIST.

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

Byla hlášena jaterní dysfunkce, ta může zahrnovat abnormální jaterní funkční testy, hepatitidu nebo jaterní selhání (viz bod 4.4).

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáň*

Byly hlášeny případy pyoderma gangrenosum, zpravidla reverzibilní po vysazení sunitinibu (viz také bod 4.4).

#### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň*

Byly hlášeny případy myopatie a/nebo rhabdomyolýzy, některé s akutním renálním selháním. Pacienti se známkami nebo příznaky svalové toxicity mají být léčeni podle standardů lékařské praxe (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy vzniku píštěle, někdy spojené s nekrózou a regresí tumoru, u některých případů byl hlášen fatální průběh (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti (ONJ) u pacientů léčených sunitinibem, většina z nich se objevila u pacientů, u kterých bylo identifikováno riziko ONJ, zejména expozice intravenózním bisfosfonátům a/nebo dentální choroba vyžadující invazivní dentální zákrok v anamnéze (viz rovněž bod 4.4).

#### *Vyšetření*

Údaje z neklinických (*in vitro* a *in vivo*) studií při dávkách vyšších, než jsou dávky doporučené u člověka, indikovaly, že sunitinib má schopnost potlačovat repolarizační proces srdečního akčního potenciálu (např. prodloužení QT intervalu).

Prodloužení QTc intervalu nad 500 ms bylo hlášeno u 0,5 % a změny od výchozí hodnoty o více než 60 ms byly hlášeny u 1,1 % ze 450 pacientů se solidním tumorem; oba tyto parametry jsou považovány za potenciálně

významné změny. Při přibližně dvojnásobných terapeutických koncentracích se u sunitinibu prokázalo prodloužení QTcF intervalu (Fridericia corrected QT interval).

Prodloužení QTc intervalu bylo zkoumáno ve studii u 24 pacientů ve věku 20–87 let s pokročilými malignitami. Výsledky této studie prokázaly, že sunitinib má vliv na QTc interval (což je definováno jako střední změna adjustovaná na placebo > 10 ms s horní hranicí 90% intervalu spolehlivosti > 15 ms) při terapeutické koncentraci (den 3) za použití vstupní korekční metody v průběhu dne a při vyšší než terapeutické koncentraci (den 9) za použití obou vstupních korekčních metod. U žádného pacienta nebyla hodnota QTc intervalu > 500 ms. Ačkoliv byl účinek na QTcF interval v den 3 pozorován 24 hodin po dávce (tj. při terapeutické plazmatické koncentraci očekávané po doporučené zahajovací dávce 50 mg) za použití vstupní korekční metody v průběhu dne, klinický význam tohoto nálezu není jasný.

Při použití rozsáhlých sériových EKG vyšetření v časech odpovídajících buď terapeutickým, nebo vyšším než terapeutickým expozicím, u žádného z pacientů v hodnotitelné nebo ITT (intent-to-treat) populaci nebylo pozorováno prodloužení QTc intervalu, které by bylo považováno za „závažné“ (tj. rovnající se nebo větší než stupeň 3 podle obecných terminologických kritérií nežádoucích účinků [CTCAE] verze 3.0).

Při terapeutických plazmatických koncentracích byla maximální střední změna QTcF intervalu (Frederica's correction) od výchozí hodnoty 9 ms (90% CI: 15,1 ms). Při přibližně dvojnásobných terapeutických koncentracích byla maximální změna QTcF intervalu od výchozí hodnoty 15,4 ms (90% CI: 22,4 ms). Moxifloxacin (400 mg) použitý jako pozitivní kontrola vykázal maximální střední změnu QTcF intervalu od výchozí hodnoty 5,6 ms. U žádného subjektu nedošlo k prodloužení QTc intervalu většímu než 2. stupně (CTCAE verze 3.0) (viz bod 4.4).

#### Dlouhodobá bezpečnost u pacientů s MRCC

Dlouhodobá bezpečnost sunitinibu u pacientů s MRCC byla analyzována v 9 ukončených klinických studiích, které byly provedeny v rámci léčby první linie, u bevacizumab refrakterního a na cytokiny refrakterního MRCC. Analýza zahrnovala 5 739 pacientů, z nichž 807 (14 %) se léčilo  $\geq$  2 roky až 6 let. Z těchto 807 pacientů dlouhodobě léčených sunitinibem se většina nežádoucích účinků spojených s léčbou poprvé objevila během 6 měsíců až 1 roku a poté došlo k jejich postupné stabilizaci či snižování jejich frekvence. Výjimkou z tohoto vzorce byla hypotyreóza, jejíž frekvence se postupně zvyšovala, a nové případy se objevovaly během celého 6letého období. Nezdá se, že by prodloužená léčba sunitinibem souvisela s novými typy nežádoucích účinků spojených s léčbou.

#### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil sunitinibu byl vyvozen na základě studie fáze I s eskalací dávky, otevřené studie fáze II, jednoramenné studie fáze I/II a publikací, jak je uvedeno níže.

Byla provedena studie perorálně podávaného sunitinibu fáze I s eskalací dávky u 35 pacientů zahrnujících 30 pediatrických pacientů (věk 3 až 17 let) a 5 mladých dospělých pacientů (věk 18 až 21 let) s refrakterními solidními tumory, kdy většina z nich měla mozkový tumor jako primární diagnózu. U všech účastníků studie se projeví nežádoucí účinky přípravku; ve většině byly tyto účinky závažné (stupeň toxicity  $\geq$  3) a zahrnovaly i srdeční toxicitu. Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku byly gastrointestinální toxicita, neutropenie, únava a zvýšená hodnota ALT. Riziko srdečních nežádoucích účinků přípravku se jevílo vyšší u pediatrických pacientů s předchozí expozicí účinkům srdečního ozařování nebo antracyklinu v porovnání s pediatrickými pacienty, u nichž k předchozí expozici nedošlo. U těchto pediatrických pacientů bez předchozí expozice antracyklinům nebo srdečnímu ozařování byla určena maximální tolerovaná dávka (MTD) (viz bod 5.1).

Byla provedena otevřená studie fáze II u 29 pacientů zahrnujících 27 pediatrických pacientů (věk 3 až 16 let) a 2 mladé dospělé pacienty (věk 18 až 19 let) s rekurentním/progresivním/refrakterním gliomem vysokého stupně malignity nebo ependymomem. U žádné skupiny nebyly pozorovány nežádoucí účinky 5. stupně. Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s léčbou ( $\geq$  10 %) byly pokles počtu neutrofilů (6 pacientů [20,7 %]) a intrakraniální krvácení (3 pacienti [10,3 %]).

Byla provedena jednoramenná studie fáze 1/2 u 6 pediatrických pacientů (věk 13 až 16 let) s pokročilým neresekovatelným GIST. Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku byly průjem, nauzea, pokles počtu leukocytů, neutropenie a bolest hlavy, každý u 3 pacientů (50,0 %), převážně 1. a 2. stupně závažnosti. U čtyř ze 6 pacientů (66,7 %) se objevily nežádoucí účinky spojené s léčbou 3–4. stupně (3. stupeň – hypofosfatemie,

neutropenie a trombocytopenie, každý u 1 pacienta, a 4. stupeň – neutropenie u 1 pacienta). V rámci této studie nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky nebo nežádoucí účinky přípravku 5. stupně. Bezpečnostní profil v rámci klinické studie i publikací odpovídá známému bezpečnostnímu profilu u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Specifické antidotum při předávkování Sunitinibem STADA neexistuje a léčba předávkování má spočívat v obecných podpůrných opatřeních. Eliminace nevstřebané léčivé látky, je-li indikována, lze docílit zvracením nebo výplachem žaludku. Byly hlášeny případy předávkování, některé byly spojeny s nežádoucími účinky odpovídajícími bezpečnostnímu profilu sunitinibu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX01

#### Mechanismus účinku

Sunitinib působí jako inhibitor mnoha RTK (receptor tyrosine kinases), které se podílejí na růstu tumoru, patologické angiogenezi a metastazující progresi karcinomu. Sunitinib byl identifikován jako inhibitor receptorů pro růstový faktor z destiček (PDGFR $\alpha$  a PDGFR $\beta$ ), receptorů pro VEGF (VEGFR1, VEGFR2 a VEGFR3), receptoru faktoru kmenových buněk (KIT), Fms-podobné tyrosinkinázy 3 (Fms-like tyrosine kinase-3, FLT3), receptoru kolonie stimulujícího faktoru (CSF-1R) a receptoru pro neurotrofický faktor odvozený od gliálních buněk (glial cell-line derived neurotrophic factor receptor, RET). Primární metabolit vykazoval v biochemických a buněčných analýzách podobnou účinnost jako sunitinib.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická bezpečnost a účinnost sunitinibu byla zkoumána v léčbě pacientů s maligním gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST), kteří byli rezistentní k imatinibu (tj. byla u nich zaznamenána progresie choroby v průběhu nebo následně po léčbě imatinibem) nebo imatinib netolerovali (tj. byla u nich zaznamenána významná toxicita v průběhu léčby imatinibem, která znemožnila další léčbu), v léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem ledviny (MRCC) a v léčbě pacientů s neresekovatelným pNET.

Účinnost je založena na době do progresie tumoru (time to tumor progression, TTP) a zvýšení přežití u GIST, na přežití bez známek progresie (PFS, progression free survival) a na výskytu objektivní odpovědi (ORR, objective response rates) u nepředléčeného a/nebo na cytokiny refrakterního MRCC a na PFS u pNET.

#### *Gastrointestinální stromální tumory*

Počáteční, otevřená fáze studie se zvyšující se dávkou byla provedena u pacientů s GIST poté, co selhala léčba imatinibem v důsledku resistance nebo intolerance (medián maximální denní dávky 800 mg). Devadesát sedm pacientů bylo zařazeno v různých dávkách a režimech; 55 pacientů dostávalo 50 mg v doporučeném léčebném režimu 4 týdny s léčbou / 2 týdny bez léčby („režim 4/2“).

V této studii byl medián času do progresie (TTP) 34,0 týdnů (95% CI: 22,0, 46,0).

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie sunitinibu fáze III byla provedena u pacientů s GIST, kteří netolerovali imatinib nebo u nich byla zaznamenána progresie choroby v průběhu nebo následně po

léčbě imatinibem (medián maximální denní dávky 800 mg). V této studii bylo randomizováno 312 pacientů (2:1) buď na léčbu 50 mg sunitinibu, nebo placebo perorálně jednou denně v režimu 4/2 až do progresu choroby nebo odstoupení ze studie z jiného důvodu (207 pacientů užívalo sunitinib a 105 pacientů užívalo placebo). Primárním hodnoceným cílovým parametrem této studie byl čas do progresu tumoru (time to tumor progression, TTP) definovaný jako čas od randomizace do první zaznamenané objektivní progresu nádoru. V době předem specifikované průběžné analýzy byl medián TTP u sunitinibu 28,9 týdnů (95% CI: 21,3; 34,1) jako výsledek hodnocení zkoušejícími a 27,3 týdnů (95% CI: 16,0; 32,1) jako výsledek hodnocení nezávislými posuzovateli, což bylo statisticky významně déle než hodnota TTP, která byla zaznamenána při užívání placebo, a to 5,1 týdnů (95% CI: 4,4; 10,1) jako výsledek hodnocení zkoušejícími a 6,4 týdnů (95% CI: 4,4; 10,0) jako výsledek hodnocení nezávislými posuzovateli. Rozdíl v celkovém přežití (OS) byl statisticky příznivější pro pacienty užívající sunitinib [poměr rizika (HR): 0,491; (95% interval spolehlivosti: 0,290; 0,831)], riziko úmrtí bylo ve skupině placebo dvakrát vyšší než ve skupině léčené sunitinibem.

Následně po průběžné analýze účinnosti a bezpečnosti byla studie na doporučení nezávislé komise pro monitorování dat a bezpečnosti (DSMB, Data Safety Monitoring Board) odslepena a pacientům ve skupině s placebem byla následně nabídnuta otevřená léčba sunitinibem.

Sunitinib užívalo celkem 255 pacientů v otevřené fázi léčby, včetně 99 pacientů, kteří původně dostávali placebo.

Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů v otevřené fázi studie opětovně potvrdila výsledky získané v době průběžné analýzy, tak jak ukazuje tabulka 2:

**Tabulka 2. Souhrn cílových parametrů účinnosti (ITT populace) pro GIST**

Cílový parametr	Dvojitě zaslepená léčba <sup>a</sup>		Poměr rizika		Placebová cross-over skupina - léčba <sup>b</sup>
	Medián (95% CI)		(95% CI)	p- hodnota	
<b>Primární</b>					
TTP (týdny)					
Průběžná	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	<0,001	-
Závěrečná	26,6 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,339 (0,244; 0,472)	<0,001	10,4 (4,3; 22,0)
<b>Sekundární</b>					
PFS (týdny) <sup>c</sup>					
Průběžná	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	<0,001	-
Závěrečná	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	<0,001	-
ORR (%) <sup>d</sup>					
Průběžná	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Závěrečná	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (týdny) <sup>e</sup>					
Průběžná	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Závěrečná	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; ITT = intent-to-treat; NA = není k dispozici; ORR = výskyt objektivní odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = doba přežití bez progresu; TTP = doba do progresu tumoru.

<sup>a</sup> Výsledky dvojité zaslepené léčby na ITT populaci (intent-to-treat population, populace léčená dle původního léčebného záměru) s užitím centrálního radiologického vyhodnocení, jak požadováno

<sup>b</sup> Výsledky účinnosti od 99 pacientů, kteří po odslepení přešli z ramene s placebem do ramene se sunitinibem. Vstupní výsledky byly při změně anulovány a analýzy účinnosti byly založené na hodnocení zkoušejícími.

<sup>c</sup> Průběžné číselné hodnoty PFS byly aktualizovány na základě přepočtu původních dat.

<sup>d</sup> Výsledky výskytu objektivní odpovědi (ORR) jsou stanoveny jako procento pacientů, u nichž byla potvrzena odpověď s 95% intervalem spolehlivosti.

<sup>e</sup> Medián nebyl doposud dosažen, protože zatím nebyla získána všechna data.

Medián celkového přežití (OS, overall survival) u ITT populace byl 72,7 týdnů ve skupině léčené sunitinibem a 64,9 týdnů ve skupině s placebem (HR: 0,876; 95% CI: 0,679; 1,129; p=0,306). V rámci této analýzy byli do skupiny s placebem zahrnuti i pacienti randomizovaní původně do této skupiny, kteří následně obdrželi otevřenou léčbu sunitinibem.

#### *Nepředléčený metastazující renální karcinom (MRCC)*

Randomizovaná, multicentrická, mezinárodní studie fáze III, hodnotící účinnost a bezpečnost sunitinibu v porovnání s interferonem- $\alpha$  byla provedena u pacientů s nepředléčeným MRCC. Bylo randomizováno 750 pacientů do léčebných ramen v poměru 1:1; byli léčeni buď sunitinibem v opakovaných 6týdenních cyklech, sestávajících z perorálního podávání 50 mg denně po dobu 4 týdnů, po kterých následuje 2týdenní pauza (režim 4/2) nebo interferon- $\alpha$  podávaný subkutánní injekcí v dávce 3 miliony jednotek (million units, MU) první týden, 6 MU druhý týden a 9 MU třetí týden a dále 3krát týdně v po sobě nenásledujících dnech.

Medián délky trvání léčby byl 11,1 měsíců (rozmezí: 0,4 – 46,1) u léčby sunitinibem a 4,1 měsíců (rozmezí: 0,1 – 45,6) u léčby interferonem- $\alpha$ . Závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou byly hlášeny u 23,7 % pacientů, kteří dostávali sunitinib, a u 6,9 % pacientů, kteří dostávali interferon- $\alpha$ . Z důvodu nežádoucích účinků byla léčba ukončena ve 20 % u sunitinibu a 23 % u interferonu- $\alpha$ . K přerušení léčby došlo u 202 pacientů (54 %) užívajících sunitinib a u 141 pacientů (39 %) užívajících interferon- $\alpha$ . Ke snížení dávky došlo u 194 pacientů (52 %) užívajících sunitinib a u 98 pacientů (27 %) užívajících interferon- $\alpha$ . Pacienti byli léčeni až do progresu onemocnění nebo vyřazení ze studie. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo PFS. Plánovaná průběžná analýza ukázala statisticky signifikantní převahu sunitinibu oproti interferonu- $\alpha$ , v této studii byl medián PFS pro skupinu léčenou sunitinibem 47,3 týdnů v porovnání s 22,0 týdnů pro skupinu léčenou interferonem- $\alpha$ ; HR byl 0,415 (95% interval spolehlivosti: 0,320; 0,539; p-hodnota < 0,001). Ostatní cílové parametry zahrnovaly ORR, celkové přežití (OS, overall survival) a bezpečnost. Základní radiologické hodnocení bylo ukončeno po dosažení primárního cílového parametru. V závěrečné analýze byl výskyt objektivní odpovědi na léčbu jako výsledek hodnocení zkoušejícími v rameni se sunitinibem 46 % (95% CI: 41 %; 51 %) a v rameni s interferonem- $\alpha$  12,0 % (95% CI: 9 %; 16 %), (p<0,001).

Léčba sunitinibem byla spojena s delším přežitím v porovnání s interferonem- $\alpha$ . Medián celkového přežití (OS) byl 114,6 týdnů v rameni se sunitinibem (95% CI: 100,1; 142,9) a 94,9 týdnů v rameni s interferonem- $\alpha$  (95% CI: 77,7; 117,0) s HR 0,821 (95% CI: 0,673; 1,001; p=0,0510 podle nestratifikovaného log-rank testu).

Celková doba přežití bez progresu (overall PFS) a celkové přežití (OS), pozorované u ITT populace, která byla vyšetřena základním radiologickým laboratorním hodnocením, jsou shrnuty v tabulce 3.

**Tabulka 3. Souhrn cílových parametrů účinnosti (ITT populace) pro nepředléčený mRCC**

<b>Souhrn doby přežití bez progresu (PFS)</b>	<b>Sunitinib (n = 375)</b>	<b>IFN-<math>\alpha</math> (n = 375)</b>
Subjekt hodnocení, u kterého nenastala progresse nebo nezemřel [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Subjekt hodnocení, u kterého byla pozorována progresse nebo zemřel [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
<b>Přežití bez progresu (PFS, týdny)</b>		
<b>Kvartil (95% CI)</b>		
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		

Poměr rizika (sunitinib versus IFN- $\alpha$ )	0,5268	
95% CI pro poměr rizika	(0,4316; 0,6430)	
p-hodnota <sup>a</sup>	<0,0001	
<b>Souhrn celkového přežití (OS)</b>		
U subjektu hodnocení není známo, zda zemřel [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Sledovaný subjekt hodnocení zemřel [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
Celkové přežití (OS týdny)		
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		
Poměr rizika (sunitinib versus IFN- $\alpha$ )	0,8209	
95% CI pro poměr rizika	(0,6730; 1,0013)	
p-hodnota <sup>a</sup>	0,0510	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; INF- $\alpha$  = interferon alfa; ITT = intent-to-treat; n = počet pacientů; NA = není k dispozici; OS = celkové přežití; PFS = doba přežití bez progresse.

<sup>a</sup> z dvoustranného log-rank testu

#### *Na cytokiny refrakterní metastazující karcinom ledviny*

Studie fáze II se sunitinibem byla provedena u pacientů, kteří byli refrakterní k předchozí cytokinové léčbě interleukinem-2 nebo interferonem- $\alpha$ . Šedesát tři pacientů užívalo zahajovací dávku 50 mg sunitinibu perorálně jednou denně po dobu 4 po sobě jdoucích týdnů, následovaných 2 týdny bez léčby tak, aby byl zachován úplný 6týdenní cyklus (režim 4/2). Primárním cílovým parametrem účinnosti byl výskyt objektivní odpovědi (objective response rates, ORR) vycházející z kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (response evaluation criteria in solid tumor, RECIST).

V této studii byl výskyt objektivní odpovědi 36,5% (95% interval spolehlivosti: 24,7; 49,6) a medián TTP 37,7 týdnů (95% interval spolehlivosti: 24,0; 46,4).

Potvrzující, otevřená, jednoramenná, multicentrická studie hodnotící účinnost a bezpečnost sunitinibu byla provedena u pacientů s MRCC, kteří byli refrakterní k předchozí cytokinové terapii. Sto šest pacientů užívalo minimálně jednu 50mg dávku sunitinibu v režimu 4/2.

Primárním cílovým parametrem účinnosti této studie byl výskyt objektivní odpovědi (ORR). Sekundární cílové parametry zahrnovaly TTP, trvání odpovědi (duration of response, DR) a celkové přežití (overall survival, OS).

V této studii byl výskyt objektivní odpovědi 35,8 % (95% CI: 26,8; 47,5). Medián DR a OS nebyl zatím dosažen.

#### *Pankreatické neuroendokrinní tumory*

Podpůrné otevřené multicentrické klinické hodnocení fáze 2 hodnotilo účinnost a bezpečnost podávání sunitinibu 50 mg denně v monoterapii podle plánu 4/2 u pacientů s neresekovatelným pNET. U kohorty 66 pacientů, kteří měli tumor z ostrůvkových buněk pankreatu, byla odpověď na léčbu 17% (primární cílový parametr).

Pivovní multicentrické, mezinárodní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení fáze 3 podání sunitinibu v monoterapii bylo provedeno u pacientů s neresekovatelným pNET.

Pacienti museli mít zdokumentovanou progresi onemocnění podle RECIST kritérií během předcházejících 12 měsíců. Pacienti byli dále randomizováni (1:1) a užívali buď sunitinib v dávce 37,5mg jednou denně bez plánované přestávky v terapii (n = 86), nebo placebo (n = 85).

Primárním cílem bylo porovnat délku přežití bez progresse onemocnění u pacientů, kteří užívali sunitinib, oproti pacientům, kteří užívali placebo. Dalším cílovým parametrem bylo porovnat celkové přežití, výskyt objektivní odpovědi na léčbu, výsledky hlášené pacientem a bezpečnost.

Demografické údaje mezi skupinou užívající sunitinib a skupinou užívající placebo byly srovnatelné. Navíc 49 % pacientů, kteří užívali sunitinib, mělo endokrinně nefunkční tumor, oproti 52 % pacientů, kteří užívali placebo. Celkem 92 % pacientů z obou skupin mělo jaterní metastázy.

Použití analog somatostatinu bylo v tomto klinickém hodnocení povoleno.

Celkově 66 % pacientů, kteří užívali sunitinib, podstoupilo dříve systémovou léčbu, ve srovnání se 72 % pacientů, kteří užívali placebo. Navíc 24 % pacientů, kteří užívali sunitinib, podstoupilo léčbu analogy somatostatinu ve srovnání s 22 % pacientů, kteří užívali placebo.

Bylo pozorováno klinicky signifikantní zlepšení PFS dle hodnocení zkoušejících při užívání sunitinibu ve srovnání s placebem. Medián PFS byl 11,4 měsíců ve skupině, která užívala sunitinib, ve srovnání s 5,5 měsíci ve skupině, která užívala placebo [poměr rizika: 0,418 (95% CI: 0,263; 0,662) p=0,0001]; podobné výsledky progresse onemocnění byly pozorovány, když hodnocení léčebné odpovědi bylo založeno na aplikaci RECIST kritérií na hodnocení velikosti tumoru zkoušejícími – viz tabulka 4. Poměr rizika (HR) favorizující použití sunitinibu byl pozorován u všech podskupin podle hodnocených základních charakteristik včetně počtu předchozích systémových terapií. Celkově 29 pacientů v rameni sunitinib a 24 v rameni s placebem nepodstoupilo dříve žádnou systémovou léčbu; mezi těmito pacienty byl HR pro PFS 0,365 (95% CI: 0,156; 0,857), p=0,0156. Podobně u 57 pacientů v rameni se sunitinibem (včetně 28 pacientů s jednou předcházející systémovou léčbou a 29 pacientů se dvěma nebo více předchozími systémovými léčbami) a 61 pacientů v rameni s placebem (včetně 25 pacientů s jednou předcházející systémovou léčbou a 36 pacientů se dvěma nebo více předchozími systémovými léčbami), byl HR pro PFS 0,456 (95% CI: 0,264; 0,787), p=0,0036.

Analýza senzitivity pro PFS byla vedena tam, kde byla progresse založena na hodnocení velikosti nádoru zkoušejícími a kde všechny subjekty cenzorované z jiných důvodů než ukončení studie byly léčeny jako případy s PFS. Tato analýza poskytla konzervativní odhad/hodnocení léčebného účinku sunitinibu a podpořila primární analýzu, demonstrující poměr rizika HR 0,507 (95% CI: 0,350; 0,733), p=0,000193. Pivovní studie u pankreatických NET byla ukončena předčasně na doporučení nezávislé komise pro sledování léčiv a primární cílový parametr byl založen na hodnocení zkoušejících, obojí mohlo ovlivnit odhadovaný léčebný efekt.

V zájmu vyřazení bias v hodnocení PFS zkoušejícími byla provedena BICR CT scanů, která podpořila hodnocení zkoušejících, jak ukazuje tabulka 4.

**Tabulka 4. Účinnost u pNET - výsledky studie fáze 3**

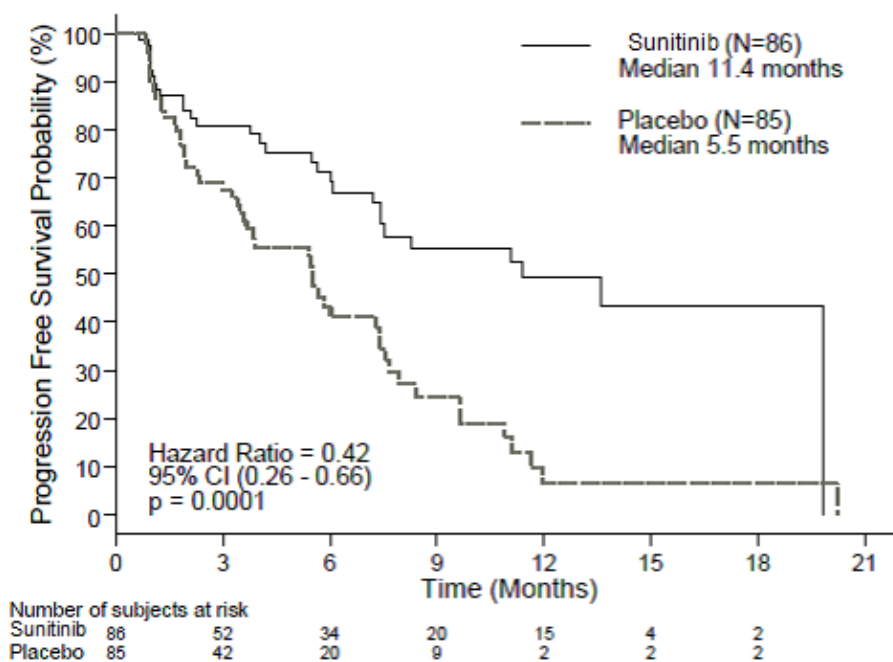
Parametr účinnosti	Sunitinib (n = 86)	Placebo (n = 85)	Poměr rizika (95% CI)	p-hodnota
Přežití bez progresse podle hodnocení zkoušejících [medián, měsíce (95% CI)]	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
Přežití bez progresse [medián, měsíce (95% CI)] podle hodnocení odpovědi tumoru založeném na aplikaci RECIST kritérií na hodnocení tumoru zkoušejícím	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 <sup>a</sup>
Přežití bez progresse [medián, měsíce (95% CI)] podle zaslepené nezávislé centrální revize hodnocení tumoru	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 <sup>a</sup>
Celkové přežití [5leté sledování] [medián, měsíce (95% CI)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 <sup>a</sup>
Výskyt objektivní odpovědi [% , (95% CI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

Zkratky: CI=interval spolehlivosti, n=počet pacientů, NA=není k dispozici, pNET=pankreatické neuroendokrinní tumory, RECIST=kritéria pro vyhodnocení odpovědi u solidních tumorů.

<sup>a</sup> dvoustranný nestratifikovaný log-rank test

<sup>b</sup> Fisher's Exact test

Obrázek 1. PFS analýza ve studii fáze 3 u pNET - Kaplan-Meierův graf



osa x = Čas (měsíce); osa y = Pravděpodobnost přežití bez známek progresu (%);

— sunitinib (n=86), Medián 11,4 měsíců

----- Placebo (n=85) Medián 5,5 měsíců;

Poměr rizika = 0,42 95% CI (0,26 – 0,66) p = 0,0001

Počet subjektů s rizikem

Zkratky: CI = interval spolehlivosti, N = počet pacientů, PFS = doba přežití bez progresu, pNET = pankreatické neuroendokrinní tumory.

Data pro celkové přežití v době ukončení studie [20,6 měsíců (95% interval spolehlivosti: 20,6; medián nedosažen) pro rameno se sunitinibem oproti NR (nedosaženo) v ramenu s placebem (95% interval spolehlivosti: 15,5; medián nedosažen) HR: 0,409 (95% interval spolehlivosti: 0,187; 0,894), p=0,0204] nebyla konečná. V rameni sunitinibu bylo hlášeno 9 úmrtí, v rameni placeba 21 úmrtí.

Při progresi onemocnění byli pacienti odslepeni a pacientům ve skupině s placebem byla nabídnuta léčba sunitinibem v rozšířené otevřené studii. V důsledku předčasného ukončení studie byla všem zbývajícím pacientům nabídnuta léčba sunitinibem v této rozšířené otevřené studii. Celkově 59 z 85 pacientů (69,4 %) z ramene s placebem přešlo do otevřené studie se sunitinibem, která byla určena pro pacienty po progresi onemocnění nebo pro pacienty, kteří po odslepení na konci studie byli v rameni s placebem. Data celkového přežití pozorovaná po 5letém sledování v této rozšířené otevřené studii ukázala HR 0,730 (95% interval spolehlivosti: 0,504; 1,057).

Výsledky z dotazníku European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) ukázaly, že celková se zdravím související kvalita života a 5 oblastí činností (fyzická, funkční, kognitivní, emocionální a společenská) byly u pacientů léčených sunitinibem zachována ve srovnání s placebem s limitovaným výskytem nežádoucích účinků.

U pacientů s progredujícím, pokročilým/metastazujícím, dobře diferencovaným, neresekovatelným pNET byla provedena mezinárodní multicentrická jednoramenná otevřená studie fáze IV ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti sunitinibu.

Sto šest pacientů (kohorta 61 nepředlčených pacientů a kohorta 45 pacientů léčených v pozdějších liniích) podstoupilo léčbu perorálně podávaným sunitinibem v dávce 37,5 mg jednou denně dle režimu kontinuálního denního dávkování.

Medián PFS dle hodnocení zkoušejícího byl 13,2 měsíce a to jak v celkové populaci (95% CI: 10,9; 16,7), tak v nepředlčené kohortě (95% CI: 7,4; 16,8).

#### Pediatrická populace

Zkušenosti s používáním sunitinibu u pediatrických pacientů jsou omezené (viz bod 4.2).

Byla provedena studie perorálně podávaného sunitinibu I. fáze s eskalací dávky u 35 pacientů zahrnujících 30 pediatrických pacientů (věk 3 až 17 let) a 5 mladých dospělých pacientů (věk: 18 až 21 let) s refrakterními solidními tumory, kdy většina z nich měla při zařazení mozkový tumor jako primární diagnózu. V první části studie byla pozorována dávka limitující kardiotoxicita, a proto byla studie pozmeněna, aby vyloučila pacienty s předchozí expozicí potenciálně kardiotoxickým terapiím (včetně antracyklinů) nebo ozařování srdce. V druhé části studie zahrnující pacienty s předchozí protinádorovou léčbou, ale bez rizikových faktorů pro srdeční toxicitu, byl sunitinib všeobecně dobře snášen a klinicky zvladatelný při dávce 15 mg/m<sup>2</sup> denně (MTD) v režimu 4/2. Žádný ze subjektů hodnocení nedosáhl úplné odpovědi nebo částečné odpovědi. Stabilní onemocnění bylo pozorováno u 6 pacientů (17 %). Jeden pacient s GIST byl zařazen s úrovní dávky 15 mg/m<sup>2</sup>, aniž by se prokázal jakýkoliv přínos. Pozorované nežádoucí účinky léku byly celkově podobné účinkům pozorovaným u dospělých (viz bod 4.8).

Byla provedena otevřená studie fáze II u 29 pacientů zahrnujících 27 pediatrických pacientů (věk 3 až 16 let) a 2 mladé dospělé pacienty (věk 18 až 19 let) s HGG nebo ependymomem. V době plánované průběžné analýzy byla studie ukončena z důvodu nedostatečné kontroly onemocnění. Medián PFS byl ve skupině s HGG 2,3 měsíce a ve skupině s ependymomem 2,7 měsíce. Medián OS byl ve skupině s HGG 5,1 měsíce a ve skupině s ependymomem 12,3 měsíce. Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky spojenými s léčbou ( $\geq 10\%$ ) byly v obou skupinách společně pokles počtu neutrofilů (6 pacientů [20,7 %]) a intrakraniální krvácení (3 pacienti [10,3 %]) (viz bod 4.8).

Výsledky studie fáze 1/2 s perorálně podávaným sunitinibem u 6 pediatrických pacientů s GIST ve věku 13 až 16 let, kterým byl podáván sunitinib v režimu 4/2 v dávkách mezi 15 mg/m<sup>2</sup> denně a 30 mg/m<sup>2</sup> denně, a dostupná publikovaná data (20 pediatrických nebo mladých dospělých pacientů s GIST) prokázaly, že léčba sunitinibem vedla ke stabilizaci onemocnění u 18 z 26 pacientů (69,2 %) po selhání léčby imatinibem nebo s intolerancí imatinibu (16 z 21 pacientů se stabilním onemocněním) nebo *de novo* / po operaci (2 z 5 pacientů se stabilním onemocněním). V rámci této studie fáze 1/2 bylo u 3 ze 6 pacientů pozorováno stabilní onemocnění a progresse onemocnění (1 pacient dostával neoadjuvantní a 1 pacient dostával adjuvantní imatinib). V rámci stejné studie byly u 4 ze 6 pacientů (66,7 %) pozorovány nežádoucí účinky spojené s léčbou 3–4. stupně (3. stupeň – hypofosfatemie, neutropenie a trombocytopenie, každý u 1 pacienta a 4. stupeň – neutropenie u 1 pacienta). V publikacích jsou navíc u 5 pacientů uváděny tyto nežádoucí účinky přípravku 3. stupně: únava (2), gastrointestinální nežádoucí účinky přípravku (včetně průjmu) (2), hematologické nežádoucí účinky přípravku (včetně anémie) (2), cholecystitida (1), hypertyreóza (1) a mukozitida (1).

Populační farmakokinetická analýza a farmakokinetická/farmakodynamická analýza byla provedena v daném rozsahu s cílem extrapolovat PK a klíčové cílové parametry bezpečnosti a účinnosti sunitinibu u pediatrických pacientů s GIST (věk: 6 až 17 let). Tato analýza byla založena na údajích shromážděných od dospělých s GIST nebo solidními tumory a od pediatrických pacientů se solidními tumory. Na základě modelačních analýz se neprokázalo, že mladší věk a menší velikost těla negativně ovlivňují odpověď na expozici sunitinibu v plazmě z hlediska bezpečnosti a účinnosti. Neukázalo se, že poměr přínosů a rizika sunitinibu je negativně ovlivněn mladším věkem nebo menší velikostí těla, ale je hlavně určován expozicí léku v plazmě.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím sunitinib u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu karcinomu ledviny nebo ledvinné pánvičky (s výjimkou nefroblastomu, nefroblastomatózy, sarkomu z jasných buněk, mezoblastického nádoru ledvin, renálního medulárního karcinomu a rhabdomyosarkomu ledviny), (viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím sunitinib u všech skupin pediatrické populace pro léčbu

gastroenteropankreatických neuroendokrinních tumorů (s výjimkou neuroblastomu, neuroanglioblastomu a feochromocytomu), (viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika sunitinibu byla hodnocena u 135 zdravých dobrovolníků a u 266 pacientů se solidními tumory. Farmakokinetické parametry byly během testování podobné jak u zdravých dobrovolníků, tak u populace pacientů se všemi solidními tumory.

V dávkovacím rozmezí 25 až 100 mg rostly proporcionálně s dávkou jak plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase (AUC), tak maximální koncentrace  $C_{max}$ . Při opakovaném denním podávání se sunitinib akumuluje 3- až 4krát a jeho primární aktivní metabolit 7- až 10krát. Koncentrace sunitinibu v rovnovážném stavu a koncentrace jeho primárního aktivního metabolitu jsou dosaženy v průběhu 10-14 dní. Čtrnáctý den je kombinovaná plazmatická koncentrace sunitinibu a jeho aktivního metabolitu 62,9–101 ng/ml, což je cílová koncentrace predikovaná z preklinických dat, která inhibuje fosforylační receptor *in vitro* a následně působí zastavení růstu nádoru či jeho redukci *in vivo*. Primární aktivní metabolit se podílí z 23 % až 37 % na celkové expozici. Během testování režimů opakovaných denních podávání či opakovaných dávkovacích cyklů nebyly pozorovány žádné signifikantní změny ve farmakokinetice sunitinibu či jeho primárního aktivního metabolitu.

### Absorpce

Po perorálním podání sunitinibu jsou hodnoty  $C_{max}$  pozorovány obecně v době 6–12 hodin do dosažení času maximální koncentrace ( $t_{max}$ ) po podání.

Jídlo nemá žádný vliv na biologickou dostupnost sunitinibu.

### Distribuce

Během studií *in vitro* byla vazba sunitinibu a jeho primárního aktivního metabolitu na lidské plazmatické proteiny 95%, resp. 90% bez zjevné závislosti na koncentraci. Zdánlivý distribuční objem sunitinibu ( $V_d$ ) byl velký – 2 230 l, což ukazuje na distribuci do tkání.

### Metabolické interakce

*In vitro* počítané hodnoty  $K_i$  pro všechny zkoušené isoformy cytochromu P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 a CYP4A9/11) prokázaly, že sunitinib a jeho primární aktivní metabolit pravděpodobně neindukují klinicky významnou měrou metabolismus jiných aktivních látek, které mohou být metabolizovány těmito enzymy.

### Biotransformace

Sunitinib je primárně metabolizován izoformou CYP, CYP3A4, který vytváří jeho primární aktivní metabolit desethylsunitinib, který je dále metabolizován stejným izoenzymem.

Současnému podání sunitinibu se silnými CYP3A4 induktory či inhibitory se má vyhnout, neboť plazmatické hladiny sunitinibu mohou být alterovány (viz body 4.4 a 4.5).

### Eliminace

Exkrece je primárně stolicí (61 %) s renální eliminací nezměněné aktivní látky a metabolitů představující 16 % podané dávky. Sunitinib a jeho primární aktivní metabolit byly hlavními složkami identifikovanými v plasmě, moči a ve stolici a představovaly 91,5 %, 86,4 % a 73,8 % radioaktivity v odebraných vzorcích, v uvedeném pořadí. Nevýznamné metabolity byly identifikovány v moči a stolici, ale obecně nebyly nalezeny v plasmě. Celková perorální clearance (CL/F) byla 34-62 l/hod. Po perorálním podání zdravým dobrovolníkům byl eliminační poločas sunitinibu přibližně 40–60 hodin a jeho primárního aktivního desethylmetabolitu přibližně 80–110 hodin.

### Současné podávání s léčivými přípravky, jež jsou inhibitory BCRP

Sunitinib je v podmínkách *in vitro* substrátem efluxního transportéru BCRP. Ve studii A6181038 současné podávání s gefitinibem, inhibitorem BCRP, nemělo klinicky významný účinek na  $C_{max}$ , ani AUC sunitinibu, ani celkového léčiva (sunitinib + metabolit) (viz bod 4.5). V této multicentrické otevřené studii fáze 1/2 byla zkoumána bezpečnost/snášenlivost, maximální tolerovaná dávka a protinádorová aktivita sunitinibu v kombinaci s gefitinibem u subjektů s MRCC. Farmakokinetika gefitinibu (250 mg denně) a sunitinibu (37,5 mg [kohorta 1, n = 4] nebo 50

mg [kohorta 2, n = 7] denně v režimu 4 týdny s léčbou/2 týdny bez léčby) při současném podávání byla hodnocena jako sekundární cíl studie. Změny ve farmakokinetických parametrech sunitinibu neměly žádný klinický význam a nenaznačovaly žádné lékové interakce; avšak vzhledem k relativně nízkému počtu subjektů (n = 7 + 4) a středně velké variabilitě mezi pacienty ve farmakokinetických parametrech je třeba při interpretacích farmakokinetických lékových interakcí zjištěných v této studii postupovat obezřetně.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce jater*

Sunitinib a jeho primární metabolit jsou metabolizovány převážně v játrech. Systémové expozice jednorázové dávky sunitinibu byly u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (stupeň A a B dle Childa-Pugha) v porovnání s pacienty s normální funkcí jater podobné. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater stupně C dle Childa-Pugha nebyly studie se sunitinibem prováděny.

Ze studií u pacientů s karcinomem byli vyloučeni pacienti s ALT nebo AST > 2,5 x ULN (horní hranice normálních hodnot), nebo > 5,0 x ULN v rámci jaterních metastáz.

#### *Porucha funkce ledvin*

Populační farmakokinetická analýza prokázala, že clearance sunitinibu (CL/F) nebyla ovlivněna clearancí kreatininu (CL<sub>Cr</sub>) v hodnoceném rozmezí (42–347 ml/min). Systémové expozice po jednotlivé dávce sunitinibu byly u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (CL<sub>Cr</sub> > 80 ml/min) podobné. Ačkoliv sunitinib a jeho primární metabolit nebyly u subjektů v terminálním stadiu funkce ledvin hemodialýzou eliminovány, celkové systémové expozice byly ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin nižší o 47 % u sunitinibu a o 31 % u jeho primárního metabolitu.

#### *Tělesná hmotnost, stav výkonnosti*

Populační farmakokinetické analýzy na základě demografických dat ukazují, že není nutná úprava počáteční dávky dle tělesné hmotnosti či stavu výkonnosti dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

#### *Pohlaví*

Dostupná data ukazují, že ženy mohou mít asi o 30 % nižší clearance sunitinibu (CL/F) než muži; tento rozdíl však nutně nevyžaduje úpravy počátečních dávek.

#### *Pediatriká populace*

Zkušenosti s použitím sunitinibu u pediatrických pacientů jsou omezené (viz bod 4.2). Byly dokončeny populační farmakokinetické analýzy databáze souhrnných údajů od dospělých pacientů s GIST a solidními tumory a pediatrických pacientů se solidními tumory. Byly provedeny postupné modelační analýzy kovariát s cílem vyhodnotit vliv věku a velikosti těla (celková tělesná hmotnost nebo celková plocha povrchu těla) a rovněž dalších kovariát na důležité PK parametry sunitinibu a jeho aktivního metabolitu. Kromě testovaných kovariát týkajících se věku a velikosti těla byl významnou kovariátou pro clearance sunitinibu věk (čím mladší věk pediatrického pacienta, tím nižší clearance). Podobně byla významnou kovariátou pro clearance aktivního metabolitu i plocha tělesného povrchu (čím menší plocha povrchu těla, tím nižší clearance).

Na základě integrované populační farmakokinetické analýzy dat shromážděných ze 3 pediatrických studií (2 studií zabývajících se solidními nádory u pediatrických pacientů a 1 studie zabývajících se pediatrickými pacienty s GIST; věk: 6 až 11 let a 12 až 17 let) byla navíc významnou kovariátou pro clearance sunitinibu a jeho aktivního metabolitu i výchozí plocha tělesného povrchu (BSA). Na základě této analýzy se předpokládá, že dávka přibližně 20 mg/m<sup>2</sup> denně u pediatrických pacientů s BSA v rozmezí 1,10 až 1,87 m<sup>2</sup> poskytne srovnatelné plazmatické expozice sunitinibu a jeho aktivního metabolitu (75 až 125 % AUC) jako dávka 50 mg sunitinibu denně v režimu 4/2 u dospělých s GIST (AUC 1 233 ng.h/ml). U studií zabývajících se pediatrickými pacienty byla počáteční dávka sunitinibu 15 mg/m<sup>2</sup> (na základě maximální tolerované dávky identifikované ve studii I. fáze s eskalací dávky, viz bod 5.1), přičemž u pediatrických pacientů s GIST byla zvýšena na 22,5 mg/m<sup>2</sup> a následně na 30 mg/m<sup>2</sup> (nepřesáhla celkovou dávku 50 mg/den) v závislosti na bezpečnosti/toleranci pacienta. U pediatrických pacientů s GIST byla také podle publikované literatury vypočtená počáteční dávka 16,6 mg/m<sup>2</sup> až 36 mg/m<sup>2</sup> zvýšena až na 40,4 mg/m<sup>2</sup> (nepřesáhla celkovou dávku 50 mg/den).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve studiích toxicity s opakovanou dávkou prováděných u potkanů a opic trvajících až 9 měsíců byly primárně zjištěnými cílovými orgány nežádoucího působení gastrointestinální trakt (zvracení a průjem u opic); nadledviny (kortikální kongesce a/nebo krvácení u potkanů a opic, s nekrózou následovanou fibrózou u potkanů); hemolymfopoetický systém (hypocelularita kostní dřevě a lymfoidní deplece thymu, sleziny a lymfatických uzlin); exokrinní pankreas (degranulace acinárních buněk s ojedinělou nekrózou buněk); slinné žlázy (acinární hypertrofie); kosti/klouby (ztluštění epifyzárních štěrbin); děloha (atrofie) a ovaria (snížený folikulární vývoj). Všechny nálezy se vyskytly po klinicky významné plazmatické expozici sunitinibu. Navíc účinky pozorované v jiných studiích zahrnovaly prodloužení QTc intervalu, snížení LVEF a testikulární tubulární atrofii, nárůst mezangiálních buněk v ledvinách, krvácení v gastrointestinálním traktu a ústní sliznici, hypertrofii buněk adenohypofýzy. Změny na děloze (atrofie endometria) a na epifyzárních štěrbinách (ztluštění metafýzy nebo dysplazie chrupavky) jsou považovány za související s farmakologickým účinkem sunitinibu. Většina těchto nálezů byla reverzibilní po 2 až 6 týdnech bez léčby.

### Genotoxicita

Genotoxický potenciál sunitinibu byl hodnocen *in vitro* a *in vivo*. Při použití metabolické aktivace jater potkanů nebyl sunitinib mutagenní u bakterií. Sunitinib nevyvolal *in vitro* strukturální chromozomální aberace v lidských lymfocytech z periferní krve. Polyploidie (numerické chromozomální aberace) byla pozorována *in vitro* v lidských lymfocytech z periferní krve jak za přítomnosti, tak při absenci metabolické aktivace. Sunitinib nebyl klastogenní pro kostní dřevě potkanů *in vivo*. Účinek hlavního aktivního metabolitu na genetickou toxicitu nebyl hodnocen.

### Kancerogenita

V jednoměsíční studii pro stanovení rozmezí perorální dávky (0, 10, 25, 75, nebo 200 mg/kg/den) za použití žaludeční sondy při kontinuálním denním podávání u rasH2 transgenních myši byly při nejvyšších testovaných dávkách (200 mg/kg/den) pozorovány karcinom a hyperplazie Brunnerových žláz duodena.

Byla provedena 6měsíční studie kancerogenity za použití žaludeční sondy s kontinuálním denním podáváním (0, 8, 25, 75 [sníženo na 50] mg/kg/den) u rasH2 transgenních myši. Byly pozorovány gastroduodenální karcinomy, zvýšený výskyt hemangiosarkomů, a/nebo hyperplazie sliznice žaludku při dávkách  $\geq 25$  mg/kg/den podávaných po dobu 1 nebo 6 měsíců ( $\geq 7,3$  x AUC pacientů s doporučenou denní dávkou - RDD).

Ve 2leté studii kancerogenity na potkanech (0; 0,33; 1 nebo 3 mg/kg/den) vedlo podání sunitinibu v 28denních cyklech následované 7denní pauzou bez dávky ke zvýšení výskytu feochromocytomů a hyperplazie dřevě nadledvin u samců potkanů dostávajících 3 mg/kg/den po dobu > 1 roku ( $\geq 7,8$  krát AUC pacientů s doporučenou denní dávkou). Karcinom Brunnerových žláz duodena se objevil při dávce  $\geq 1$  mg/kg/den u samic a při dávce 3 mg/kg/den u samců a hyperplazie sliznice žaludku byla patrná při dávce 3 mg/kg/den u samců, respektive se objevila při  $\geq 0,9$ ; 7,8 a 7,8 násobku AUC pacientů s doporučenou denní dávkou v uvedeném pořadí. Význam neoplastických zjištění pozorovaných u rasH2 transgenních myši a ve studiích kancerogenity u potkanů při léčbě sunitinibem je u člověka nejasný.

### Reprodukční a vývojová toxicita

Ve studiích reprodukční toxicity nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky na fertilitu samců nebo samic. Nicméně ve studiích toxicity s opakovanými dávkami prováděnými na potkanech a opicích byly pozorovány při klinicky významné systémové expozici účinky na fertilitu samic v podobě atrezie folikulů, degenerace žlutého tělíska, změn endometria v děloze a snížené hmotnosti dělohy a ovarií. Byl pozorován účinek na fertilitu samců potkanů v podobě tubulární atrofie ve varlatech, redukce spermií v nadvarlatech a koloidní deplece v prostatě a semenných váčcích při plazmatické expozici odpovídající 25násobku systémové expozice u člověka.

Embryofetální mortalita u potkanů se projevovала signifikantním snížením počtu živých plodů, zvýšeným počtem resorpcí, zvýšenou postimplantační ztrátou a celkovou ztrátou vrhu u 8 z 28 březích samic při plazmatické expozici odpovídající 5,5násobku systémové expozice u člověka. U králíků se jednalo o snížení hmotnosti gravidní dělohy a snížení počtu živých plodů způsobené zvýšeným počtem resorpcí, zvýšenou postimplantační ztrátou a celkovou ztrátou vrhu u 4 ze 6 březích samic při plazmatických expozicích odpovídajících 3násobku systémové expozice u člověka. Léčba potkanů sunitinibem během organogeneze vedla k ovlivnění vývoje při  $\geq 5$  mg/kg/den, což se projevilo zvýšeným výskytem kosterních malformací plodu, převážně charakterizovaných jako opožděná osifikace hrudních/lumbálních obratlů; tyto účinky se vyskytly při plazmatické expozici odpovídající 5,5násobku systémové expozice u člověka. U králíků se ovlivnění vývoje projevilo zvýšenou incidencí rozštěpu rtu při plazmatické

expozici přibližně srovnatelné s klinickou a rozštěpu rtu a rozštěpu patra při plazmatické expozici odpovídající 2,7násobku systémové expozice u člověka.

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/den) byl hodnocen ve studii pre- a postnatálního rozvoje u březích samic potkanů. Při dávce > 1 mg/kg/den došlo ke snížení tělesné hmotnosti samic během gestace a laktace, nicméně až do dávky 3 mg/kg/den (očekávaná expozice > 2,3 x AUC pacientů s doporučenou denní dávkou) nebyla pozorována žádná mateřská reprodukční toxicita. Snížené tělesné hmotnosti u potomků byly pozorovány během období před a po odstavení při dávce 3 mg/kg/den. Žádný rozvoj toxicity nebyl pozorován při dávce 1 mg/kg/den (přibližná expozice  $\geq 0,9$  x AUC pacientů s doporučenou denní dávkou).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### *Obsah tobolky*

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Mannitol (E 421)

Sodná sůl kroskarmelosy

Povidon (E 1201)

Magnesium-stearát (E 470b)

#### Sunitinib STADA 12,5 mg tvrdé tobolky

##### *Tělo a víčko tobolky*

Červený oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

##### *Bílý inkoust*

Šelak

Oxid titaničitý (E 171)

Propylenglykol (E 1520)

#### Sunitinib STADA 25 mg tvrdé tobolky

##### *Tělo a víčko tobolky*

Černý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

##### *Bílý inkoust*

Šelak

Oxid titaničitý (E 171)

Propylenglykol (E 1520)

#### Sunitinib STADA 50 mg tvrdé tobolky

##### *Tělo a víčko tobolky*

Černý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

##### *Bílý inkoust*

Šelak  
Oxid titaničitý (E 171)  
Propylenglykol (E 1520)

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

4 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

*[Blistry]*

Al-OPA/Al/PVC blistry

Velikosti balení: 28, 30 tvrdých tobolek

Al-OPA/Al/PVC perforované jednodávkové blistry

Velikosti balení: 28×1, 30×1 tvrdá tobolka

*[Lahvičky]*

Lahvičky z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem.

Velikost balení: 30 tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Německo

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Sunitinib STADA 12,5 mg tvrdé tobolky: 44/296/18-C

Sunitinib STADA 25 mg tvrdé tobolky: 44/297/18-C

Sunitinib STADA 50 mg tvrdé tobolky : 44/298/18-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 5. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 9. 2023

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 7. 2024