

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sunitinib Sandoz, 12,5 mg, kapsułki, twarde
Sunitinib Sandoz, 25 mg, kapsułki, twarde
Sunitinib Sandoz, 37,5 mg, kapsułki, twarde
Sunitinib Sandoz, 50 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sunitinib Sandoz, 12,5 mg
Każda kapsułka zawiera 12,5 mg sunitynibu (*Sunitinibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera 0,42 mg sodu.

Sunitinib Sandoz, 25 mg
Każda kapsułka zawiera 25 mg sunitynibu (*Sunitinibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera 0,84 mg sodu.

Sunitinib Sandoz, 37,5 mg
Każda kapsułka zawiera 37,5 mg sunitynibu (*Sunitinibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera 1,26 mg sodu.

Sunitinib Sandoz, 50 mg
Każda kapsułka zawiera 50 mg sunitynibu (*Sunitinibum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera 1,68 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Sunitinib Sandoz, 12,5 mg
Kapsułka żelatynowa w rozmiarze 4 z korpusem i wieczkiem w kolorze pomarańczowym, z białym nadrukiem "12.5 mg" na korpuse, zawierająca granulki o barwie od żółtej do pomarańczowej.

Sunitinib Sandoz, 25 mg
Kapsułka żelatynowa w rozmiarze 3 z wieczkiem w kolorze karmelu i pomarańczowym korpusem, z białym nadrukiem "25 mg" na korpuse, zawierająca granulki o barwie od żółtej do pomarańczowej.

Sunitinib Sandoz, 37,5 mg
Kapsułka żelatynowa w rozmiarze 2 z korpusem i wieczkiem w kolorze żółtym, z czarnym nadrukiem "37.5 mg" na korpuse, zawierająca granulki o barwie od żółtej do pomarańczowej.

Sunitinib Sandoz, 50 mg

Kapsułka żelatynowa w rozmiarze 1 z korpusem i wieczkiem w kolorze karmelu, z białym nadrukiem "50 mg" na korpusie, zawierająca granulki o barwie od żółtej do pomarańczowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumour, GIST)

Produkt leczniczy Sunitinib Sandoz jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami po niepowodzeniu leczenia imatinibem ze względu na oporność lub nietolerancję.

Rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. metastatic renal cell carcinoma, MRCC)

Produkt leczniczy Sunitinib Sandoz jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym zaawansowanym i (lub) z przerzutami (MRCC).

Nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine tumours pNET)

Produkt leczniczy Sunitinib Sandoz jest wskazany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie sunitynibem powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu Sunitinib Sandoz w leczeniu GIST i MRCC jest 50 mg przyjmowanych doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po których następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny 6-tygodniowy cykl.

Zalecaną dawką produktu Sunitinib Sandoz w leczeniu pNET jest 37,5 mg przyjmowanych doustnie raz na dobę w sposób ciągły.

Modyfikacje dawki

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancja

Podczas leczenia GIST i MRCC można zmieniać dawkę każdorazowo o 12,5 mg na podstawie oceny bezpieczeństwa i tolerancji u danego pacjenta. Dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg ani mniejsza niż 25 mg.

Podczas leczenia pNET można zmieniać dawkę każdorazowo o 12,5 mg na podstawie oceny bezpieczeństwa i tolerancji u danego pacjenta. Maksymalna dawka podawana w trakcie dotyczącego pNET badania III fazy wynosiła 50 mg na dobę.

Na podstawie indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu leczniczego.

Inhibitory/induktory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania sunitynibu i silnych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeśli nie jest to możliwe, konieczne może być stopniowe zwiększanie dawki sunitynibu o 12,5 mg (maksymalnie do 87,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 62,5 mg w przypadku pNET) z uważnym kontrolowaniem tolerancji.

Należy unikać jednoczesnego stosowania sunitynibu i silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak

ketokonazol (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeśli nie jest to możliwe, konieczne może być zmniejszenie dawki sunitynibu do minimalnej dawki dobowej wynoszącej 37,5 mg w przypadku GIST i MRCC lub 25 mg w przypadku pNET, z uważnym kontrolowaniem tolerancji.

Do leczenia skojarzonego należy rozważyć wybór alternatywnego produktu leczniczego, który w stopniu minimalnym pobudza lub hamuje aktywność CYP3A4 albo nie wykazuje takiego działania.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sunitynibu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można było określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Osoby w podeszłym wieku

Około 1/3 uczestników badań klinicznych otrzymujących sunitynib stanowiły osoby w wieku 65 lat lub starsze. Nie odnotowano znaczących różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności między młodszymi i starszymi pacjentami.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B wg Childa-Pugha) nie zaleca się modyfikacji dawki początkowej sunitynibu. Ze względu na brak badań z zastosowaniem sunitynibu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha), nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Modyfikacja dawki początkowej sunitynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (od lekkich do ciężkich) ani u poddawanych hemodializie pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) nie jest konieczna. Zmiany dalszych dawek należy przeprowadzać na podstawie indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sunitinib Sandoz przeznaczony jest do podawania doustnego. Kapsułki można przyjmować niezależnie od posiłków.

W razie pominięcia dawki pacjent nie powinien otrzymywać dodatkowej dawki. Przepisaną dawkę należy podać w następnym dniu o zwykłej porze.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4, gdyż mogą one zmniejszyć stężenie sunitynibu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4, gdyż mogą one zwiększyć stężenie sunitynibu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pacjentów należy poinformować o możliwości odbarwienia skóry lub włosów podczas leczenia sunitynibem. Inne dermatologiczne działania mogą obejmować: suchość, pogrubienie lub pękanie skóry, powstawanie pęcherzy lub pojawienie się wysypki na dłoniach i podeszwach stóp.

Powyższe reakcje nie sumowały się, były zazwyczaj odwracalne i na ogół nie powodowały przerwania leczenia. Zgłaszano przypadki piodermii zgorzelinowej, ustępującej zazwyczaj po przerwaniu leczenia sunitynibem. Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, w tym przypadki rumienia wielopostaciowego (ang. erythema multiforme, EM), przypadki wskazujące na zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN); niektóre zakończyły się zgonem. Jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy SJS, TEN lub EM (tj. postępująca wysypka skórna często z powstawaniem pęcherzy lub uszkodzeniem błon śluzowych), leczenie sunitynibem należy przerwać. W razie potwierdzenia rozpoznania SJS lub TEN, leczenia sunitynibem nie wolno wznowiać. W niektórych przypadkach podejrzenia EM pacjenci tolerowali ponowne rozpoczęcie leczenia mniejszą dawką sunitynibu po ustąpieniu reakcji skórnej. Niektórzy z tych pacjentów otrzymywali jednocześnie kortykosteroidy lub leki przeciwhistaminowe (patrz punkt 4.8).

Krwotoki i krwawienie z guza

W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem sunitynibu oraz w okresie po jego wprowadzeniu do obrotu odnotowano zdarzenia krwotoczne (niektóre prowadzące do zgonu), które obejmowały krwotoki w obrębie przewodu pokarmowego, układu oddechowego, dróg moczowych i mózgu (patrz punkt 4.8).

Rutynowa ocena zdarzeń krwotocznych powinna obejmować pełną morfologię krwi oraz badanie fizykalne.

Najczęściej występującym krwotocznym działaniem niepożądanym było krwawienie z nosa, które zgłaszano u około połowy pacjentów z guzami litymi, u których wystąpiły powikłania krwotoczne. Niektóre z krwotoków z nosa były ciężkie, ale bardzo rzadko prowadziły do zgonu.

Zgłaszano przypadki krwotoku z guza, czasami związane z martwicą nowotworu; niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Krwotok z guza nowotworowego może wystąpić nagle, a w przypadku guzów płuc mogą mieć postać ciężkiego, zagrażającego życiu krwioplucia lub krwotoku płucnego. Przypadki krwotoku płucnego; niekiedy prowadzące do zgonu, obserwowano w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu sunitynibu do obrotu u pacjentów z MRCC, GIST i rakiem płuc. Sunitynib nie jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z rakiem płuc.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe (np. warfarynę, acenokumarol) można okresowo kontrolować pełną morfologię krwi (z oznaczeniem liczby płytek krwi), czynniki krzepnięcia (czas protrombinowy [PT] i (lub) międzynarodowy wskaźnik znormalizowany [INR]) i poddawać ich badaniu przedmiotowemu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi przewodu pokarmowego były: biegunka, nudności i (lub) wymioty, ból brzucha, niestrawność oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i (lub) ból w jamie ustnej. Zgłaszano również przypadki zapalenia błony śluzowej przełyku (patrz punkt 4.8).

Leczenie wspomagające stosowane w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego może obejmować stosowanie leków przeciwwymiotnych, przeciwbiegunkowych lub zobojętniających kwas solny w żołądku.

U leczonych sunitynibem pacjentów z nowotworami w obrębie jamy brzusznej zgłaszano ciężkie, czasem zakończone zgonem powikłania ze strony przewodu pokarmowego, w tym perforacje.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych sunitynibem zgłaszano występowanie nadciśnienia tętniczego, w tym poważnego nadciśnienia (ciśnienie skurczowe >200 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe 110 mmHg).

Należy badać pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego i odpowiednio ich kontrolować. U pacjentów z poważnym niekontrolowanym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym zaleca się czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego. Leczenie można wznowić po uzyskaniu odpowiedniej kontroli nadciśnienia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia hematologiczne

Leczenie sunitynibem wiązało się ze zmniejszeniem bezwzględnej liczby neutrofilów i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Powyższe zdarzenia nie sumowały się, były zazwyczaj odwracalne i na ogół nie powodowały przerwania leczenia. Żadne z tych zdarzeń w badaniach III fazy nie zakończyło się zgonem pacjenta, ale w okresie po wprowadzeniu sunitynibu do obrotu zgłaszano przypadki rzadkich, śmiertelnych zdarzeń hematologicznych, w tym krwotoki związane z małopłytkowością i zakażenia w przebiegu neutropenii.

Obserwowano przypadki niedokrwistości występującej zarówno na początku, jak i w późnym okresie leczenia sunitynibem.

U pacjentów otrzymujących sunitynib należy zbadać morfologię krwi na początku każdego cyklu leczenia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia serca

U pacjentów leczonych sunitynibem zgłaszano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca, kardiomiopatię, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej dolnej granicy normy, zapalenie mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał mięśnia sercowego. Niektóre przypadki zakończyły się zgonem. Dane te wskazują na zwiększone przez sunitynib ryzyko rozwoju kardiomiopatii. U leczonych pacjentów nie stwierdzono żadnych dodatkowych, szczególnych czynników ryzyka rozwoju kardiomiopatii poza działaniem samego sunitynibu. Sunitynib należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych lub z takimi zdarzeniami w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Ze wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem sunitynibu wykluczono pacjentów, u których w ciągu poprzedzających 12 miesięcy wystąpiły zdarzenia dotyczące serca, takie jak zawał mięśnia sercowego (w tym ciężka i (lub) niestabilna dławica piersiowa), pomostowanie tętnic wieńcowych i (lub) obwodowych, objawowa zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności albo zator tętnicy płucnej. Nie wiadomo czy wymienione stany mogą zwiększać ryzyko związanej z działaniem sunitynibu dysfunkcji lewej komory.

Lekarze powinni rozważyć stosunek tego ryzyka wobec możliwych korzyści ze stosowania sunitynibu. U pacjentów, zwłaszcza z kardiologicznymi czynnikami ryzyka i (lub) chorobą niedokrwinną serca w wywiadzie, należy uważnie kontrolować, czy podczas leczenia sunitynibem nie występują kliniczne przedmiotowe i podmiotowe objawy zastoinowej niewydolności serca. Należy również rozważyć ocenę LVEF na początku leczenia i okresowo w trakcie terapii. U pacjentów bez kardiologicznych czynników ryzyka należy rozważyć wykonanie początkowej oceny frakcji wyrzutowej.

W przypadku wystąpienia objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca zaleca się przerwanie stosowania sunitynibu. U pacjentów bez klinicznych objawów zastoinowej niewydolności serca, ale z frakcją wyrzutową $<50\%$ i $>20\%$ poniżej wartości wyjściowej należy przerwać stosowanie sunitynibu i (lub) zmniejszyć jego dawkę.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów leczonych sunitynibem obserwowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*. Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z wydłużonym odstępem QT w wywiadzie, pacjentów przyjmujących leki przeciwarytmiczne lub leki powodujące wydłużenie odstępu QT, pacjentów z istotnymi chorobami serca, z bradykardią lub zaburzeniami elektrolitowymi. Należy ograniczyć jednoczesne podawanie sunitynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4 ze względu na możliwość

zwiększenia stężenia sunitynibu w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 4.8).

Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów otrzymujących sunitynib zgłaszano związane z leczeniem przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej (patrz punkt 4.8). W okresie po wprowadzeniu sunitynibu do obrotu zgłaszano przypadki zatoru tętnicy płucnej zakończone zgonem.

Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych sunitynibem zgłaszano przypadki tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, czasami zakończonych zgonem. Najczęściej notowano udar, przemijający napad niedokrwienności i zawał mózgu. Oprócz choroby nowotworowej i wieku pacjenta ≥ 65 lat, do czynników ryzyka związanych z tętniczymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi należały: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i wcześniej przebyta choroba zakrzepowo-zatorowa.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania sunitynibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Mikroangiopatia zakrzepowa

Jeśli u pacjenta wystąpi niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, zmęczenie, zmienne objawy neurologiczne, zaburzenia czynności nerek i gorączka, należy rozważyć rozpoznanie mikroangiopatii zakrzepowej, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej i zespołu hemolityczno-mocznicowego, prowadzącymi czasami do niewydolności nerek lub zgonu. U pacjentów, u których rozwinęła się mikroangiopatia zakrzepowa, należy odstawić sunitynib i szybko rozpocząć leczenie. Po przerwaniu stosowania sunitynibu obserwowano ustąpienie objawów mikroangiopatii zakrzepowej (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności tarczycy

U wszystkich pacjentów zaleca się wstępne laboratoryjne badania czynności tarczycy. Pacjenci ze stwierdzoną niedoczynnością lub nadczynnością tarczycy w wywiadzie powinni otrzymywać standardowe leczenie przed rozpoczęciem stosowania sunitynibu. W trakcie leczenia sunitynibem należy regularnie co 3 miesiące kontrolować czynność tarczycy. Należy ponadto kontrolować, czy w trakcie leczenia nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności tarczycy, a w razie ich wystąpienia należy wykonywać laboratoryjne badania czynności tarczycy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Pacjentów, u których wystąpią zaburzenia czynności tarczycy, należy leczyć zgodnie z obowiązującymi standardami.

Obserwowano przypadki niedoczynności tarczycy występującej zarówno na początku, jak i w późnym okresie leczenia sunitynibem (patrz punkt 4.8).

Zapalenie trzustki

U leczonych sunitynibem pacjentów z różnymi guzami litymi obserwowano zwiększenie aktywności lipazy i amylazy w surowicy. Zwiększenie aktywności lipazy było u nich przemijające i na ogół nie stwierdzano przedmiotowych lub podmiotowych objawów zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8).

Zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych dotyczących trzustki, a niektóre z nich zakończyły się zgonem. W razie wystąpienia objawów zapalenia trzustki należy odstawić sunitynib i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych sunitynibem obserwowano przypadki hepatotoksyczności. U $<1\%$ leczonych sunitynibem pacjentów z guzami litymi obserwowano przypadki niewydolności wątroby, niektóre zakończone zgonem. Zaleca się kontrolowanie czynności wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT] i asparaginianowej [AspAT] oraz stężenie bilirubiny) przed rozpoczęciem

leczenia, podczas każdego cyklu leczenia oraz w przypadku wskazań klinicznych. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy niewydolności wątroby, należy odstawić sunitynib i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające (patrz punkt 4.8).

Czynność nerek

Zgłaszano przypadki zaburzenia czynności nerek, niewydolności nerek i (lub) ostrej niewydolności nerek, niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Czynniki ryzyka związane z zaburzeniami czynności nerek i (lub) niewydolnością nerek u pacjentów otrzymujących sunitynib obejmowały poza stwierdzonym rakiem nerkowokomórkowym: podeszły wiek, cukrzycę, istniejące zaburzenia czynności nerek, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, posocznice, odwodnienie i (lub) hipowolemię oraz rabdomiolizę.

Nie oceniano systematycznie bezpieczeństwa stosowania ciągłej terapii sunitynibem u pacjentów z białkomoczem o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Zgłaszano przypadki białkomoczu i rzadkie przypadki zespołu nerczycowego. Zaleca się początkowe badanie moczu i kontrolowanie, czy u pacjentów nie występuje lub nie nasila się białkomocz. U pacjentów z zespołem nerczycowym leczenie sunitynibem należy przerwać.

Przetoka

W razie powstania przetoki leczenie sunitynibem należy przerwać. Liczba danych dotyczących kontynuacji stosowania sunitynibu u pacjentów z przetokami jest ograniczona (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia gojenia się ran

U pacjentów leczonych sunitynibem opisywano przypadki zaburzeń gojenia się ran.

Nie przeprowadzano formalnych badań klinicznych oceniających wpływ sunitynibu na proces gojenia się ran. U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się dla zachowania ostrożności czasowe przerwanie leczenia sunitynibem. Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące czasu, po którym można ponownie rozpocząć stosowanie sunitynibu po dużej interwencji chirurgicznej. Dlatego decyzję o wznowieniu leczenia sunitynibem po dużych interwencjach chirurgicznych należy podejmować biorąc pod uwagę kliniczną ocenę rekonwalescencji po operacji.

Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

U pacjentów leczonych sunitynibem zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ). Większość z nich notowano u pacjentów otrzymujących wcześniej lub jednocześnie dożylnie bisfosfoniany, z których stosowaniem wiąże się ryzyko ONJ. Dlatego należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego lub sekwencyjnego stosowania sunitynibu i dożylnie podawanych bisfosfonianów.

Znanym czynnikiem ryzyka rozwoju ONJ są również inwazyjne zabiegi dentystyczne. Przed rozpoczęciem leczenia sunitynibem należy rozważyć badanie stomatologiczne i wdrożenie odpowiedniego postępowania zapobiegawczego. Jeśli to możliwe, u pacjentów otrzymujących wcześniej lub obecnie dożylnie bisfosfoniany należy unikać inwazyjnych zabiegów dentystycznych (patrz punkt 4.8).

Nadwrażliwość i (lub) obrzęk naczyńioruchowy

Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczyńioruchowy spowodowany nadwrażliwością, podawanie sunitynibu należy przerwać i zastosować standardowe metody opieki medycznej (patrz punkt 4.8).

Napady drgawkowe

W trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu sunitynibu do obrotu zgłaszano przypadki napadów drgawkowych. U pacjentów z napadami drgawkowymi oraz przedmiotowymi i (lub) podmiotowymi objawami wskazującymi na zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), takimi jak nadciśnienie tętnicze, ból głowy, zmniejszona czujność, zaburzenia psychiczne i utrata wzroku (w tym ślepoty korowej), należy kontrolować

występujące zaburzenia i zastosować odpowiednie leczenie, w tym kontrolę nadciśnienia tętniczego. Zaleca się czasowe przerwanie stosowania sunitynibu. Po ustąpieniu objawów lekarz może podjąć decyzję o wznowieniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

W trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu sunitynibu do obrotu rzadko obserwowano przypadki zespołu rozpadu guza; niektóre z zakończone zgonem. Do czynników ryzyka należą: duża wielkość guza, istniejąca wcześniej przewlekła niewydolność nerek, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i kwaśny odczyn moczu. Należy uważnie kontrolować stan tych pacjentów i rozpocząć leczenie w razie wystąpienia wskazań klinicznych. Należy rozważyć profilaktyczne nawodnienie pacjenta.

Zakażenia

Zgłaszano ciężkie zakażenia, z neutropenią lub bez neutropenii, w tym przypadki zakończone zgonem. Niezbyt często notowano przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym krocza, czasami prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8).

Jeśli u pacjenta wystąpi martwicze zapalenie powięzi, należy odstawić sunitynib i niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.

Hipoglikemia

Podczas leczenia sunitynibem zgłaszano zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, w niektórych przypadkach z objawami klinicznymi i wymagające hospitalizacji z powodu utraty przytomności. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy hipoglikemii, należy czasowo wstrzymać podawanie sunitynibu. U pacjentów z cukrzycą należy regularnie kontrolować glikemię, aby ocenić konieczność dostosowania dawki leku przeciwcukrzycowego w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.8).

Encefalopatia hiperamonemiczna

Podczas stosowania sunitynibu obserwowano encefalopatię hiperamonemiczną (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których wystąpi niewyjaśniona ospałość lub zmiany stanu psychicznego, należy oznaczyć stężenie amoniaku i wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie sunitynibu w osoczu

Wpływ inhibitorów CYP3A4

U zdrowych ochotników jednoczesne podanie pojedynczej dawki sunitynibu z ketokonazolem (silny inhibitor CYP3A4) powodowało zwiększenie maksymalnego stężenia (C_{max}) łącznie sunitynibu i jego głównego metabolitu o 49%, a pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu ($AUC_{0-\infty}$) o 51%.

Podawanie sunitynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. rytonawirem, itrakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną, sokiem grejpfrutowym) może spowodować zwiększenie stężenia sunitynibu.

Z tego względu należy unikać stosowania sunitynibu z inhibitorami CYP3A4 lub rozważyć wybór innego stosowanego jednocześnie produktu leczniczego, który nie hamuje aktywności CYP3A4 lub hamuje ją w stopniu minimalnym.

Jeśli nie jest to możliwe, może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Sunitinib Sandoz do

minimalnej dawki dobowej 37,5 mg w przypadku GIST i MRCC lub 25 mg w przypadku pNET, na podstawie dokładnej kontroli tolerancji (patrz punkt 4.2).

Wpływ inhibitorów białka oporności raka piersi (BCRP, ang. breast cancer resistance protein)

Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych klinicznych dotyczących interakcji między sunitynibem a inhibitorami BCRP, nie można wykluczyć możliwości takich interakcji (patrz punkt 5.2).

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszać stężenie sunitynibu w osoczu

Wpływ induktorów CYP3A4

U zdrowych ochotników jednoczesne podanie pojedynczej dawki sunitynibu z ryfampicyną (induktor CYP3A4) powodowało zmniejszenie maksymalnego stężenia (C_{max}) łącznie sunitynibu i jego głównego metabolitu o 23%, a pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu ($AUC_{0-\infty}$) o 46%.

Podawanie sunitynibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. deksametazonem, fenytoiną, karbamazepiną, ryfampicyną, fenobarbitem lub lekami roślinnymi zawierającymi ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) może spowodować zmniejszenie stężenia sunitynibu. Z tego względu należy unikać stosowania sunitynibu z induktorami CYP3A4 lub rozważyć wybór innego stosowanego jednocześnie produktu leczniczego, który nie pobudza aktywności CYP3A4 lub pobudza ją w stopniu minimalnym. Jeśli nie jest to możliwe, może być konieczne zwiększanie dawki produktu Sunitinib Sandoz każdorazowo o 12,5 mg (aż do 87,5 mg w przypadku GIST i MRCC lub 62,5 mg w przypadku pNET, na podstawie dokładnej kontroli tolerancji (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja kobiet i mężczyzn

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji i unikania zajścia w ciążę w trakcie leczenia sunitynibem.

Ciąża

Nie ma badań z zastosowaniem sunitynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym wady rozwojowe płodu (patrz punkt 5.3). Produktu Sunitinib Sandoz nie należy stosować w okresie ciąży ani u kobiet, które nie stosują skutecznej antykoncepcji, chyba że spodziewana korzyść z leczenia uzasadnia możliwe ryzyko dla płodu. Jeśli sunitynib jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy ją poinformować o możliwym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Sunitynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka samicy szczura w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy substancje te przenikają do mleka kobiecego. Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia sunitynibem, gdyż substancje czynne produktów leczniczych przenikają zazwyczaj do mleka kobiecego i istnieje możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią.

Płodność

Badania niekliniczne wskazują na możliwość zmniejszenia przez sunitynib płodności kobiet i mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sunitynib ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zawrotów głowy podczas leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi działaniami niepożądanymi (niektóre zakończone zgonem) związanymi ze stosowaniem sunitynibu są niewydolność nerek, niewydolność serca, zatorowość płucna, perforacja przewodu pokarmowego i krwotoki (np. w obrębie dróg oddechowych, przewodu pokarmowego, guza, dróg moczowych i mózgu). Do najczęstszych działań niepożądanych dowolnego stopnia (odnotowanych w trakcie badań rejestracyjnych u pacjentów z MRCC, GIST i pNET) należały: zmniejszony apetyt, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (tj. biegunka, nudności, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienie skóry i zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej. Objawy te mogą się zmniejszać w trakcie dalszego leczenia. Podczas stosowania sunitynibu może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość).

Zakończone zgonem zdarzenia uznane za potencjalnie związane ze stosowaniem sunitynibu (inne niż wymienione w punkcie 4.4 lub niżej w tym punkcie) obejmują niewydolność wielonarządową, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, krwotok z jamy brzusznej, niewydolność nadnerczy, odma opłucnowa, wstrząs i nagły zgon.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Niżej wymieniono działania niepożądane zamieszczone w połączonej bazie danych od 7115 pacjentów z GIST, MRCC i pNET, wyszczególnione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, częstością i nasileniem (NCI-CTCAE). Uwzględniono również działania niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych w okresie po wprowadzeniu sunitynibu do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane przedstawiono, zaczynając od najczęstszych.

Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1000), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane odnotowane w trakcie badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia wirusowe ^a Zakażenie dróg oddechowych ^{b,*} Ropień ^{c,*} Zakażenia grzybicze ^d Zakażenie dróg moczowych Zakażenia skóry ^e Posocznica ^{f,*}	Martwicze zapalenie powięzi* Zakażenia bakteryjne ^g		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Małopłytkowość Niedokrwistość Leukopenia	Limfopenia	Pancytopenia	Mikroangiopatia zakrzepowa ^{h,*}	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy		Nadczynność tarczycy	Zapalenie tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt ⁱ	Odwodnienie Hipoglikemia		Zespół rozpadu guza*	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Depresja			

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku ^j	Neuropatia obwodowa Parestezje Niedoczulica Przeczulica	Krwotok mózgowy* Udar naczyniowy mózgu* Przemijający napad niedokrwienny	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii*	Ecefalopatia hiperamonemiczna
Zaburzenia oka		Obrzęk okołoczołowy Obrzęk powieki Zwiększone łzawienie			
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego ^{k,*} Zmniejszona frakcja wyrzutowa ^l	Zastoinowa niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego ^{m,*} Niewydolność serca* Kardiomiopatia* Wysięk w worku osierdziowym Wydłużenie odstępu QT w EKG	Niewydolność lewokomorowa * Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Zakrzepica żył głębokich Uderzenia gorąca Zaczerwienienie skóry	Krwotok z guza*		Tętniak i rozwarstwienie tętnicy*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Krwawienie z nosa Kaszel	Zator tętnicy płucnej* Wysięk opłucnowy* Krwioplucie Duszność wysiłkowa Ból jamy ustnej i gardła ⁿ Przekrwienie błony śluzowej nosa Suchość w nosie	Krwotok płucny* Niewydolność oddechowa*		

Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ^o Ból w jamie brzusznej ^p Wymioty Biegunka Niestrawność Nudności Zaparcie	Choroba refluksowa przełyku Zaburzenia połykania Krwotok z przewodu pokarmowego* Zapalenie przełyku* Rozdęcie brzucha Odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej Krwotok z odbytnicy Krwawienie dziąseł Owrzodzenie jamy ustnej Ból odbytu Zapalenie kąćików ust Guzki krwawnicze Zespół piekących ust Ból w jamie ustnej Suchość w jamie ustnej Wzdęcia Odczucie dyskomfortu w jamie ustnej Odbijanie się	Perforacja przewodu pokarmowego ^{q,*} Zapalenie trzustki Przetoka okołoodbytnicza Zapalenie jelita grubego ^r		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Niewydolność wątroby* Zapalenie pęcherzyka żółciowego ^{s,*} Nieprawidłowa czynność wątroby	Zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Odbarwienie skóry ^t Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej Wysypka ^u Zmiana barwy włosów Suchość skóry	Złuszczenie skóry Reakcja skórna ^v Wyprysk Powstawanie pęcherzy Rumień Łysienie Trądzik Świąd Nadmierna pigmentacja skóry Uszkodzenie skóry Znaczne pogrubienie warstwy rogowej naskórka Zapalenie skóry Zaburzenia dotyczące paznokci ^w		Rumień wielopostaciowy* Zespół Stevensa-Johnsona* Piodermia zgorzeliowa Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka*	

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kończyn Ból stawów Ból pleców	Ból mięśniowo-szkieletowy Skurcze mięśni Ból mięśni Osłabienie mięśni	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy Przetoka*	Rabdomioliza* Miopatia	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Niewydolność nerek* Ostra niewydolność nerek* Chromaturia Białkomocz	Krwotok w obrębie dróg moczowych	Zespół nerczycowy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błony śluzowej Wyczerpanie ^x Obrzęk ^y Gorączka	Ból w klatce piersiowej Ból Choroba grypopodobna Dreszcze	Zaburzenia gojenia się ran		
Badania diagnostyczne		Zmniejszona masa ciała Zmniejszona liczba krwinek białych Zwiększona aktywność lipazy Zmniejszona liczba płytek krwi Zmniejszone stężenie hemoglobiny Zwiększona aktywność amylazy ^z Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone ciśnienie tętnicze Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	Zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi Zwiększone stężenie TSH we krwi		

* W tym przypadki zgonów

Połączono następujące działania:

- ^a Zapalenie nosa i gardła oraz opryszczka warg
- ^b Zapalenie oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc i zakażenie dróg oddechowych
- ^c Ropień, ropień w obrębie kończyny, ropień odbytu, ropień dziąsła, ropień wątroby, ropień trzustki, ropień w kroczu, ropień okołoodbytniczy, ropień odbytnicy, ropień podskórny i ropień zęba
- ^d Kandydoza przełyku i kandydoza jamy ustnej
- ^e Zapalenie tkanki łącznej i zakażenie skóry
- ^f Posocznica i wstrząs septyczny
- ^g Ropień w obrębie jamy brzusznej, posocznica spowodowana zakażeniem w obrębie jamy

- brzuszej, zapalenie uchyłków, zapalenie kości i szpiku
- ^h Mikroangiopatia zakrzepowa, plamica małopłytkowa zakrzepowa, zespół hemolityczno-mocznicowy
- ⁱ Zmniejszony apetyt i jadłowstręt
- ^j Zaburzenia odczuwania smaku, brak odczuwania smaku
- ^k Ostry zespół wieńcowy, dławica piersiowa, niestabilna dławica piersiowa, niedrożność tętnic wieńcowych, niedokrwienie mięśnia sercowego
- ^l Zmniejszona lub nieprawidłowa frakcja wyrzutowa
- ^m Ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego i niemy zawał mięśnia sercowego
- ⁿ Ból jamy ustnej i gardła oraz ból gardła i krtani
- ^o Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i aftowe zapalenie jamy ustnej
- ^p Ból w jamie brzusznej, ból w podbrzuszu i ból w nadbrzuszu
- ^q Perforacja przewodu pokarmowego i perforacja jelit
- ^r Zapalenie jelita grubego i niedokrwienne zapalenie jelita grubego
- ^s Zapalenie pęcherzyka żółciowego i niekamiczne zapalenie pęcherzyka żółciowego
- ^t Zażółcenie skóry, odbarwienie skóry i zaburzenia pigmentacji skóry
- ^u Łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka złuszcząca, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka mieszków włosowych, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa i wysypka ze świądem
- ^v Reakcje skórne i zaburzenia dotyczące skóry
- ^w Zaburzenia dotyczące paznokci i przebarwienie paznokci
- ^x Zmęczenie i osłabienie
- ^y Obrzęk twarzy, obrzęk i obrzęki obwodowe
- ^z Zwiększona aktywność amylazy

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zgłaszano występowanie ciężkich zakażeń (z neutropenią lub bez neutropenii), w tym przypadki zakończone zgonem. Zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi (czasami śmiertelne), w tym w obrębie krocza (patrz także punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilów stopnia 3. i 4. zgłaszano w badaniach III fazy odpowiednio u 10% i 1,7% pacjentów z GIST, 16% i 1,6% pacjentów z MRCC oraz u 13% i 2,4% pacjentów z pNET. Zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 3. i 4. zgłaszano w badaniach III fazy odpowiednio u 3,7% i 0,4% pacjentów z GIST, 8,2% i 1,1% pacjentów z MRCC oraz u 3,7% i 1,2% pacjentów z pNET (patrz punkt 4.4).

Krwawienie zgłaszano u 18% pacjentów z GIST otrzymujących sunitynib w ramach badania III fazy i u 17% pacjentów otrzymujących placebo. W grupie pacjentów otrzymujących sunitynib zdarzenia związane z krwawieniem odnotowano u 39% nieleczonych wcześniej pacjentów z MRCC i u 11% pacjentów, którym podawano interferon α (IFN- α). Zdarzenia związane z krwawieniem stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 17 (4,5%) pacjentów otrzymujących sunitynib i u 5 (1,7%) pacjentów otrzymujących IFN- α . Krwawienie wystąpiło u 26% pacjentów otrzymujących sunitynib w leczeniu MRCC opornego na leczenie cytokinami. Zdarzenia związane z krwawieniem (z wyłączeniem krwawienia z nosa) zgłaszano u 21,7% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 9,85% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu III fazy dotyczącym pNET (patrz punkt 4.4).

W trakcie badań klinicznych krwawienie z guza zgłaszano u około 2% pacjentów z GIST.

Zaburzenia układu immunologicznego

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia endokrynologiczne

Niedoczynność tarczycy odnotowano u 7 pacjentów (4%) otrzymujących sunitynib w ramach 2 badań dotyczących MRCC opornego na leczenie cytokinami, a także u 61 pacjentów (16%) w grupie

otrzymującej sunitynib i u 3 pacjentów (<1%) otrzymujących IFN- α w ramach badania dotyczącego MRCC z udziałem pacjentów wcześniej nieleczonych.

Ponadto u 4 pacjentów (2%) z MRCC opornym na leczenie cytokinami stwierdzono zwiększenie stężenia tyreotropiny (TSH). Łącznie u 7% pacjentów z MRCC stwierdzono kliniczne lub laboratoryjne zmiany wskazujące na spowodowaną przez leczenie niedoczynność tarczycy. Nabytą niedoczynność tarczycy stwierdzono u 6,2% pacjentów z GIST otrzymujących sunitynib i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu III fazy dotyczącym leczenia pNET niedoczynność tarczycy stwierdzono u 6 pacjentów (7,2%) otrzymujących sunitynib i u 1 pacjenta (1,2%) otrzymującego placebo.

Czynność tarczycy monitorowano w 2 prospektywnych badaniach dotyczących raka piersi (sunitynib nie jest zatwierdzony do stosowania w tym wskazaniu). W pierwszym badaniu niedoczynność tarczycy zgłoszono u 15 (13,6%) pacjentek otrzymujących sunitynib i u 3 (2,9%) pacjentek otrzymujących standardowe leczenie. Zwiększenie stężenia TSH we krwi wystąpiło u 1 (0,9%) pacjentki otrzymującej sunitynib i nie stwierdzono go u żadnej z pacjentek otrzymujących standardowe leczenie. Nadczynność tarczycy nie wystąpiła u żadnej z pacjentek otrzymujących sunitynib, ale wystąpiła u 1 (1,0%) pacjentki otrzymującej standardowe leczenie. W drugim badaniu niedoczynność tarczycy zgłoszono łącznie u 31 (13%) pacjentek otrzymujących sunitynib i u 2 (0,8%) pacjentek otrzymujących kapecytabinę. Zwiększenie stężenia TSH we krwi wystąpiło u 12 (5,0%) pacjentek otrzymujących sunitynib i nie stwierdzono go u żadnej z pacjentek otrzymujących kapecytabinę. Nadczynność tarczycy zgłoszono u 4 (1,7%) pacjentek otrzymujących sunitynib, a nie stwierdzono go u pacjentek otrzymujących kapecytabinę. Zmniejszenie stężenia TSH we krwi wystąpiło u 3 (1,3%) pacjentek otrzymujących sunitynib i nie wystąpiło u żadnej pacjentki otrzymującej kapecytabinę. Zwiększone stężenie T4 we krwi stwierdzono u 2 (0,8%) pacjentek otrzymujących sunitynib i u 1 (0,4%) pacjentki otrzymującej kapecytabinę. Zwiększone stężenie T3 we krwi wystąpiło u 1 (0,8%) pacjentki otrzymującej sunitynib i nie wystąpiło u żadnej z pacjentek otrzymujących kapecytabinę. Wszystkie zgłoszone zdarzenia związane z czynnością tarczycy były 1. lub 2. stopnia ciężkości (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Hipoglikemia występowała częściej u pacjentów z pNET niż u pacjentów z MRCC i GIST. Mimo to większości z tych działań niepożądanych obserwowanych w trakcie badań klinicznych nie przypisywano badanemu leczeniu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Istnieje niewiele (<1%) doniesień (w tym o zgonach) o występowaniu napadów drgawkowych i radiologicznie potwierdzonych przypadkach odwracalnej tylnej leukoencefalopatii w trakcie badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu sunitynibu do obrotu. Napady drgawkowe obserwowano u pacjentów z radiologicznie potwierdzonymi przerzutami do mózgu lub bez takich dowodów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia serca

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) wynoszące $\geq 20\%$ i poniżej dolnej granicy wartości prawidłowych obserwowano w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem sunitynibu u około 2% pacjentów z GIST, 4% pacjentów z MRCC opornym na leczenie cytokinami i 2% pacjentów z GIST przyjmujących placebo. Nie wydaje się, aby odnotowane zmniejszenie nasilało się z czasem, za to często ustępowało w trakcie dalszego leczenia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z MRCC wartość LVEF poniżej dolnej granicy normy stwierdzono u 27% pacjentów leczonych sunitynibem i u 15% pacjentów otrzymujących IFN- α . U 2 pacjentów (<1%) leczonych sunitynibem zdiagnozowano przewlekłą niewydolność serca CHF. U pacjentów z GIST częstość „niewydolności serca”, „zastoinowej niewydolności serca” lub „niewydolności lewokomorowej” wynosiła 1,2% w grupie otrzymującej sunitynib i 1% w grupie otrzymującej placebo.

Zakończone zgonem zdarzenia kardiologiczne wystąpiły w trakcie kluczowego badania III fazy dotyczącego GIST (N=312) u 1% pacjentów z każdej badanej grupy (tzn. otrzymującej sunitynib i otrzymującej placebo). W badaniu II fazy dotyczącym MRCC opornego na leczenie cytokinami

u 0,9% pacjentów wystąpił związany z leczeniem, zakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, a w badaniu III fazy z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z MRCC zdarzenia kardiologiczne prowadzące do zgonu wystąpiły z częstością 0,6% w grupie otrzymującej IFN- α i 0% w grupie leczonej sunitynibem. W badaniu III fazy dotyczącym pNET u 1 pacjenta (1%) otrzymującego sunitynib odnotowano związaną z leczeniem, zakończoną zgonem niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie było bardzo częstym działaniem niepożądanym zgłaszanym w trakcie badań klinicznych. U około 2,7% pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze, zmniejszono dawkę sunitynibu lub czasowo wstrzymano jego podawanie. U żadnego z tych pacjentów nie przerwano definitywnie leczenia sunitynibem. U 4,7% pacjentów z guzami litymi zgłaszano poważne nadciśnienie (ciśnienie skurczowe >200 mmHg lub rozkurczowe $\geq$ 110 mmHg). Wśród nieleczonych wcześniej pacjentów z MRCC nadciśnienie tętnicze notowano u około 33,9% pacjentów otrzymujących sunitynib (poważne nadciśnienie u 12% pacjentów) i u 3,6% pacjentów otrzymujących IFN- α (poważne nadciśnienie u <1% pacjentów). W badaniu III fazy dotyczącym pNET nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 26,5% pacjentów leczonych sunitynibem i u 4,9% pacjentów otrzymujących placebo, a poważne nadciśnienie odpowiednio u 10% i 3% pacjentów.

Incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem sunitynibu incydenty związanej z leczeniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zgłoszono u około 1%, w tym u pacjentów z GIST i RCC.

W badaniu klinicznym III fazy dotyczącym GIST incydenty ŻChZZ wystąpiły u 7 (3%) pacjentów otrzymujących sunitynib i u żadnego pacjenta otrzymującego placebo. W 5 z tych 7 przypadków była to zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT) stopnia 3., a w 2 przypadkach stopnia 1. lub 2. U 4 z 7 pacjentów leczenie przerwano po wystąpieniu pierwszych objawów DVT.

Incydenty ŻChZZ wystąpiły u 13 (3%) nieleczonych wcześniej pacjentów z MRCC uczestniczących w badaniu III fazy z zastosowaniem sunitynibu i u 4 (2%) pacjentów otrzymujących sunitynib w ramach 2 badań dotyczących MRCC opornego na leczenie cytokinami. U 9 z tych pacjentów wystąpiła zatorowość płucna: u 1 pacjenta 2. stopnia, a u 8 pacjentów 4. stopnia. U 8 z tych pacjentów rozpoznano DVT: u 1 pacjenta 1. stopnia, u 2 pacjentów 2. stopnia, u 4 pacjentów 3. stopnia i u 1 pacjenta 4. stopnia. Stosowanie leku przerwano u 1 pacjenta z zatorowością płucną, uczestniczącego w badaniu dotyczącym MRCC opornego na leczenie cytokinami.

Spośród nieleczonych wcześniej pacjentów z MRCC, którym podawano IFN- α , incydenty ŻChZZ wystąpiły u 6 (2%) pacjentów: u 1 z nich (<1%) wystąpiła DVT 3. stopnia, a u 5 (1%) zatorowość płucna 4. stopnia.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłoszono u 1 (1,2%) pacjenta w grupie otrzymującej sunitynib i u 5 (6,1%) pacjentów otrzymujących placebo w ramach badania III fazy dotyczącego pNET. U dwóch pacjentów z grupy placebo wystąpiła DVT: u jednego 2. stopnia, a u drugiego 3. stopnia.

W badaniach rejestracyjnych dotyczących GIST, MRCC i pNET nie zgłoszono żadnego przypadku zgonu. Przypadki zgonów odnotowano w okresie po wprowadzeniu sunitynibu do obrotu.

Przypadki zatorowości płucnej obserwowano u około 3,1% pacjentów z GIST i u około 1,2% pacjentów z MRCC, którzy otrzymywali sunitynib w trakcie badań III fazy. Nie odnotowano żadnego przypadku zatorowości płucnej u pacjentów z pNET otrzymujących sunitynib w trakcie badania III fazy. W okresie po wprowadzeniu sunitynibu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki zakończone zgonem.

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów, u których w poprzednich 12 miesiącach wystąpiła zatorowość płucna.

W grupie otrzymującej sunitynib w trakcie badań rejestracyjnych III fazy zdarzenia dotyczące płuc

(tj. duszność, wysięk opłucnowy, zatorowość płucną lub obrzęk płuc) wystąpiły u około 17,8% pacjentów z GIST, u około 26,7% pacjentów z MRCC i u 12% pacjentów z pNET.

Zdarzenia dotyczące płuc odnotowano u około 22,2% pacjentów z guzami litymi (w tym z GIST i MRCC), którzy otrzymywali sunitynib w trakcie badań klinicznych.

Zaburzenia żołądka i jelit

U leczonych sunitynibem pacjentów z GIST lub MRCC niezbyt często (<1%) obserwowano zapalenie trzustki. W badaniu III fazy dotyczącego pNET nie stwierdzono żadnego przypadku zapalenia trzustki związanego z leczeniem (patrz punkt 4.4).

U 0,98% pacjentów z GIST otrzymujących placebo w ramach badania III fazy wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego zakończone zgonem.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zgłaszano zaburzenia czynności wątroby, m.in. nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zapalenie wątroby oraz niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Zgłaszano przypadki piodermii zgorzelinowej, ustępujące zazwyczaj po odstawieniu sunitynibu (patrz także punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rhabdomyolizy, niektóre z niewydolnością nerek. Pacjenci z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami toksycznego działania na mięśnie powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką medyczną (patrz punkt 4.4).

Odnotowano przypadki powstawania przetoki, niekiedy związane z martwicą i regresją guza, i czasami zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych sunitynibem zgłaszano przypadki martwicy kości żuchwy i (lub) szczęki, a większość z nich dotyczyła pacjentów z rozpoznaniem ryzykiem jej wystąpienia, zwłaszcza otrzymujących dożylnie bisfosfoniany i (lub) z chorobą stomatologiczną wymagającą inwazyjnych zabiegów dentystycznych w wywiadzie (patrz także punkt 4.4).

Badania diagnostyczne

Jak wskazują dane z badań nieklinicznych (*in vitro* i *in vivo*), w których stosowano dawki większe od zalecanych u ludzi, sunitynib może hamować proces repolaryzacji błony komórkowej w sercu (np. wydłużenie odstępu QT).

Spośród 450 pacjentów z guzami litymi wydłużenie odstępu QTc do ponad 500 ms zaobserwowano u 0,5%, a zmiany od wartości początkowej o więcej niż 60 ms u 1,1% osób. W obu przypadkach zmiany te uznano za potencjalnie istotne. Wykazano, że sunitynib w stężeniach w przybliżeniu dwukrotnie większych niż terapeutyczne wydłuża odstęp QTcF (odstęp QT skorygowany wg wzoru Fridericia).

Wydłużenie odstępu QTc oceniano w badaniu z udziałem 24 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi w wieku od 20 do 87 lat. Wyniki tego badania wykazały, że sunitynib wpływa na odstęp QTc (określany jako średnia zmiana skorygowana o placebo >10 ms z górną granicą >15 ms przy 90% przedziale ufności (CI)) przy stężeniu terapeutycznym (3. dzień) z zastosowaniem metody korygowania codziennym stanem początkowym oraz przy stężeniu większym od terapeutycznego (9. dzień) z zastosowaniem obu metod korygowania według stanu początkowego. U żadnego pacjenta wartość QTc nie była >500 ms. Wprawdzie wpływ odstępu QTcF odnotowano w 3. dniu po 24 godzinach po podaniu dawki (tj. przy stężeniu terapeutycznym w osoczu spodziewanym po podaniu zalecanej dawki początkowej 50 mg) z zastosowaniem metody korygowania codziennym stanem początkowym, ale znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

U żadnego z pacjentów kwalifikujących się do oceny lub z populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat, ITT) nie odnotowano wydłużenia odstępu QTc, który byłby uznany za „poważny” (tj. równy lub większy od stopnia 3. wg kryteriów CTCAE [Wspólnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych, ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 3.0]) na podstawie serii kompleksowych badań EKG przeprowadzonych w punktach czasowych odpowiadających stężeniom terapeutycznym lub większych niż terapeutyczne.

Przy stężeniach terapeutycznych w osoczu maksymalna średnia zmiana odstępu QTcF od wartości początkowych wyniosła 9 ms (90% CI: 15,1 ms). Przy stężeniach około dwukrotnie większych niż terapeutyczne maksymalna zmiana odstępu QTcF wobec wartości początkowych wyniosła 15,4 ms (90% CI: 22,4 ms). Po podaniu moksyflokscyny (400 mg), jako kontroli dodatniej, maksymalna średnia zmiana odstępu QTcF od wartości początkowej wyniosła 5,6 ms. U żadnego pacjenta wydłużenie odstępu QTc nie było większe niż 2. stopnia (CTCAE, wersja 3.0), patrz punkt 4.4.

Długookresowe bezpieczeństwo u pacjentów z MRCC

Długookresowe bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z MRCC oceniano w 9 zakończonych badaniach klinicznych z zastosowaniem schematów leczenia pierwszej linii, przy oporności na bewacyzumab i oporności na cytokiny, u 5739 pacjentów, z których 807 (14%) było leczonych przez okres od ≥ 2 lat do 6 lat. U 807 pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu sunitynibem większość związanych z leczeniem działań niepożądanych wystąpiła po raz pierwszy w czasie pierwszych 6 do 12 miesięcy, następnie ich częstość była stała lub zmniejszała się z czasem (wyjątkiem była niedoczynność tarczycy, której częstość stopniowo zwiększała się). Nowe przypadki występowały po 6 latach. Okazało się, że długotrwałe stosowanie sunitynibu nie wiąże się z nowymi rodzajami działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa sunitynibu określono na podstawie badania I fazy z zastosowaniem zwiększanej dawki, otwartego badania II fazy, jednoramiennego badania fazy I/II oraz danych literaturowych.

Przeprowadzono badanie I fazy z zastosowaniem sunitynibu podawanego doustnie w zwiększanej dawce u 35 pacjentów (30 z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 17 lat oraz 5 młodych dorosłych w wieku od 18 do 21 lat) z guzami litymi opornymi na leczenie. U większości pacjentów pierwotnie rozpoznano guza mózgu. U wszystkich uczestników badania wystąpiły działania niepożądane; większość z nich była poważna (stopień toksyczności ≥ 3) i obejmowała kardiotoxyczność. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: toksyczne działanie na przewód pokarmowy, neutropenia, wyczerpanie i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT). Ryzyko kardiologicznych działań niepożądanych okazało się większe u pacjentów pediatrycznych poddawanych wcześniej radioterapii obejmującej serce lub leczonych antracyklinami niż u pacjentów, u których nie stosowano tego typu terapii. U dzieci i młodzieży bez wcześniejszej ekspozycji na antracykliny lub radioterapii obejmującej serce ustalono maksymalną tolerowaną dawkę sunitynibu (MTD), patrz punkt 5.1.

Otwarte badanie II fazy przeprowadzono u 29 pacjentów (27 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 16 lat oraz 2 młodych dorosłych w wieku 18-19 lat) z nawracającym/progresywnym/opornym na leczenie glejakiem niskozróżnicowanym (ang. high grade glioma, HGG) lub wyściółczakiem. W żadnej z grup nie odnotowano działań niepożądanych 5. stopnia. Najczęściej (>10%) występującymi niepożądanymi działaniami związanymi z leczeniem były: zmniejszenie liczby neutrofilów (6 pacjentów, 20,7%) oraz krwotok śródczaszkowy (3 pacjentów, 10,3%).

Jednoramienne badanie I/II fazy przeprowadzono u 6 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 13 do 16 lat) z zaawansowanym nieoperacyjnym GIST. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (głównie stopnia 1. lub 2.) były: biegunka, nudności, zmniejszenie liczby krwinek białych, neutropenia i ból głowy. Każde z nich wystąpiło u 3 (50,0%) pacjentów. U 4 spośród 6 pacjentów (66,7%) działania niepożądane związane z leczeniem były 3. lub 4. stopnia. Działaniami 3. stopnia, z których każde wystąpiło u 1 pacjenta, były hipofosfatemia, neutropenia i małopłytkowość. Również u 1 pacjenta wystąpiła neutropenia 4. stopnia. W badaniu tym nie odnotowano ciężkich działań

niepożądanych ani związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia 5. Zarówno w badaniu klinicznym, jak i w publikacjach profil bezpieczeństwa sunitynibu był zgodny ze znanym już profilem bezpieczeństwa u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak szczególnej odtrutki na przedawkowanie sunitynibu. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Jeśli to wskazane, w celu usunięcia niewchłoniętej substancji można wywołać wymioty lub zastosować płukanie żołądka. Zgłaszano przypadki przedawkowania. Niektóre z nich wiązały się z wystąpieniem działań niepożądanych, zgodnych ze znanym profilem bezpieczeństwa sunitynibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Kod ATC: L01EX01

Mechanizm działania

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (ang. receptor tyrosine kinase, RTK), które uczestniczą we wzroście nowotworu, w procesie neoangiogenezy i w powstawaniu przerzutów raka. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR α i PDGFR β), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyń (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów gładkopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W badaniach biochemicznych i komórkowych wykazano, że siła działania głównego metabolitu sunitynibu i sunitynibu jest podobna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu badano podczas leczenia pacjentów z GIST opornymi na imatynib (tj. pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie leczenia imatynibem lub po nim) lub nietolerujących imatynibu (tj. pacjentów, u których w trakcie leczenia imatynibem wystąpiła znacząca toksyczność uniemożliwiająca dalsze leczenie), leczenia pacjentów z MRCC i leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi pNET.

Skuteczność leczenia określano na podstawie czasu do wystąpienia progresji nowotworu (ang. time to tumour progression, TTP) oraz wydłużenia czasu przeżycia u pacjentów z GIST, na podstawie czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) u nieleczonych wcześniej pacjentów z MRCC i na podstawie wskaźników obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rates, ORR) u pacjentów z MRCC opornym na leczenie cytokinami oraz na podstawie przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z pNET.

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)

Przeprowadzono wstępne otwarte badanie z zastosowaniem zwiększanej dawki u pacjentów z GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem (mediana maksymalnej dawki dobowej 800 mg) ze względu

na oporność lub nietolerancję leczenia. Do badania włączono 97 pacjentów, u których stosowano różne dawki i różne schematy terapii; 55 pacjentów otrzymywało dawkę 50 mg w zalecanym schemacie leczenia: 4 tygodnie przyjmowania leku/2 tygodnie przerwy (schemat 4/2).

W niniejszym badaniu mediana czasu do progresji choroby (TTP) wyniosła 34,0 tygodnie (95% CI: 22,0–46,0).

Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy z podwójnie ślełą próbą z zastosowaniem sunitynibu u pacjentów z GIST, którzy nie tolerowali leczenia imatynibem lub u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia imatynibem (mediana maksymalnej dawki dobowej 800 mg). W badaniu tym 312 pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej doustnie raz na dobę sunitynib w dawce 50 mg (n=207) albo placebo (n=105), według schematu 4/2 aż do wystąpienia progresji choroby lub wycofania z badania z innego powodu. Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności w tym badaniu był TTP definiowany jako czas od randomizacji do pierwszego potwierdzenia obiektywnej progresji guza. W chwili przeprowadzenia zaplanowanej wcześniej okresowej analizy mediana TTP podczas stosowania sunitynibu wynosiła 28,9 tygodnia (95% CI: 21,3; 34,1) w ocenie badacza i 27,3 tygodnia (95% CI: 16,0; 32,1) w ocenie niezależnej komisji weryfikującej i była znacząco statystycznie dłuższa niż TTP w grupie otrzymującej placebo, gdzie wynosiła, odpowiednio 5,1 tygodnia (95% CI: 4,4; 10,1) i 6,4 tygodnia (95% CI: 4,4; 10,0). Różnica przeżywalności całkowitej (ang. overall survival, OS) wskazywała na statystycznie istotną przewagę sunitynibu (współczynnik ryzyka [HR]: 0,491 [95% CI: 0,290; 0,831]); ryzyko zgonu było 2-krotnie większe u pacjentów z grupy placebo niż w grupie otrzymującej sunitynib.

Zgodnie z zaleceniem niezależnej Komisji Monitorującej Badanie (ang. Data and Safety Monitoring Board, DSMB), po przeprowadzeniu okresowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa dane uczestników badania zostały odkodowane, a pacjentom z grupy placebo zaproponowano leczenie sunitynibem w otwartej fazie badania.

W fazie otwartej badania sunitynib stosowano łącznie u 255 pacjentów, w tym 99 pacjentów, którzy otrzymywali początkowo placebo.

Analizy pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w fazie otwartej badania potwierdziły wyniki uzyskane w trakcie analizy okresowej, jak przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Podsumowanie punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia pacjentów z GIST (populacja zgodna z zamiarem leczenia [ang. intent-to-treat, ITT])

	Faza badania z podwójnie ślepą próbą ^a				
	Mediana (95% CI)		Współczynnik ryzyka		Grupa po zmianie leczenia z placebo ^b
Punkt końcowy	Sunitynib	Placebo	(95% CI)	Wartość p	
Pierwszorzędowy					
TTP (tygodnie)					
Analiza okresowa	27,3 (16,0, 32,1)	6,4 (4,4, 10,0)	0,329 (0,233, 0,466)	<0,001	-
Analiza końcowa	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)
Drugorzędowy					
PFS (tygodnie) ^c					
Analiza okresowa	24,1 (11,1, 28,3)	6,0 (4,4, 9,9)	0,333 (0,238, 0,467)	<0,001	-
Analiza końcowa	22,9 (10,9, 28,0)	6,0 (4,4, 9,7)	0,347 (0,253, 0,475)	<0,001	-
ORR (%) ^d					

Analiza okresowa	6,8 (3,7, 11,1)	0 (-)	ND	0,006	-
Analiza końcowa	6,6 (3,8, 10,5)	0 (-)	ND	0,004	10,1 (5,0, 17,8)
OS (tygodnie) ^e					
Analiza okresowa	-	-	0,491 (0,290, 0,831)	0,007	-
Analiza końcowa	72,7 (61,3, 83,0)	64,9 (45,7, 96,0)	0,876 (0,679, 1,129)	0,306	-

Skróty: CI = przedział ufności; ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia; ND = nie dotyczy; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS = czas przeżycia całkowitego; PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; TTP = czas do pierwszego potwierdzenia obiektywnej progresji guza

^a Wyniki z okresu badania z podwójnie ślepą próbą dotyczą populacji ITT i wykorzystują wyniki centralnej oceny radiologicznej.

^b Wyniki dotyczące skuteczności dotyczą 99 pacjentów, którzy po odślepieniu badania zamienili placebo na leczenie sunitynibem. W chwili zmiany wymazano początkowe wyniki i nową analizę skuteczności oparto na ocenie badaczy.

^c Wartości PFS z analizy okresowej uaktualniono po ponownym przeliczeniu oryginalnych danych.

^d Wartości ORR przedstawiono jako odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie przy przedziale ufności 95%.

^e Mediany nie ustalono, gdyż dane nie były jeszcze w pełni gotowe.

Mediana OS w populacji ITT wyniosła 72,7 tygodnia u pacjentów otrzymujących sunitynib i 64,9 tygodnia u pacjentów otrzymujących placebo (HR: 0,876; 95% CI: 0,679; 1,129, $p = 0,306$). W tej analizie do grupy placebo należeli ci pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo, którzy następnie otrzymywali sunitynib w ramach otwartej fazy badania.

Nieleczony wcześniej rak nerkowokomórkowy z przerzutami

Przeprowadzono randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu w porównaniu z IFN- α u nieleczonych wcześniej pacjentów z MRCC. 750 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do dwóch grup terapeutycznych, którym podawano sunitynib w cyklach 6-tygodniowych (przez 4 tygodnie codziennie doustnie 50 mg, następnie 2 tygodnie przerwy [schemat 4/2]) albo IFN- α (we wstrzyknięciu podskórnym 3 miliony jednostek (MU) w pierwszym tygodniu, 6 MU w drugim tygodniu i 9 MU w trzecim tygodniu, a następnie w każdym tygodniu przez 3 nienastępujące po sobie dni.

Mediana czasu leczenia sunitynibem wynosiła 11,1 miesiąca (zakres: 0,4-46,1), a leczenia IFN- α wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: 0,1-45,6). Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related serious adverse events, TRSAE) wystąpiły u 23,7% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 6,9% pacjentów otrzymujących IFN- α . Jednak odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych, wyniósł 20% w przypadku sunitynibu i 23% w przypadku IFN- α . Przerwy w leczeniu odnotowano u 202 pacjentów (54%) przyjmujących sunitynib i u 141 pacjentów (39%) przyjmujących IFN- α .

Dawkę zmniejszono u 194 pacjentów (52%) otrzymujących sunitynib i u 98 pacjentów (27%) otrzymujących IFN- α . Pacjenci byli leczeni aż do progresji choroby lub wycofania z badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS. Wyniki planowanej analizy okresowej wykazały w tym badaniu istotną statystycznie przewagę sunitynibu nad IFN- α , a mediana PFS w grupie leczonej sunitynibem wyniosła 47,3 tygodnia w porównaniu z 22,0 tygodniami w grupie leczonej IFN- α ; wartość HR wyniosła 0,415 (95% CI: 0,320; 0,539, $p < 0,001$). Inne punkty końcowe obejmowały ORR, OS i bezpieczeństwo. Po osiągnięciu pierwszorzędnego punktu końcowego przerwano podstawową ocenę radiologiczną. W końcowej analizie ORR w ocenie badaczy wyniósł 46% (95% CI: 41%; 51%) w grupie sunitynibu i 12,0% (95% CI: 9%; 16%) w grupie IFN- α ($p < 0,001$).

Leczenie sunitynibem wiązało się z dłuższym przeżyciem całkowitym w porównaniu z leczeniem IFN- α . Mediana OS w grupie sunitynibu wynosiła 114,6 tygodnia (95% CI: 100,1; 142,9), a w grupie IFN- α wynosiła 94,9 tygodnia (95% CI: 77,7; 117,0). Wartość HR wynosiła 0,821 (95% CI: 0,673; 1,001; $p=0,0510$, według niestratyfikowanego testu logarytmicznego rang).

Ogólne wartości PFS i OS obserwowane w populacji ITT, według oceny dokonanej centralnej pracowni radiologicznej, podano w tabeli 3.

Tabela 3. Podsumowanie punktów końcowych dotyczących skuteczności u nieleczonych wcześniej nieleczonych pacjentów z MRCC (populacja ITT)

Podsumowanie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby	Sunitynib (N = 375)	IFN- α (N = 375)
Pacjenci, u których nie wystąpiła progresja choroby ani zgon [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby lub zgon [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (tygodnie)		
Kwartył (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)
Analiza bez stratyfikacji		
Współczynnik ryzyka (sunitynib <i>versus</i> IFN- α)	0,5268	
95% CI dla współczynnika ryzyka	(0,4316, 0,6430)	
Wartość p ^a	<0,0001	
Podsumowanie danych dotyczących przeżycia całkowitego		
Brak informacji o zgonie pacjenta [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Pacjenci, u których wystąpił zgon [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (tygodnie)		
Kwartył (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%	ND	ND
Analiza bez stratyfikacji		
Współczynnik ryzyka (sunitynib <i>versus</i> IFN- α)	0,8209	
95% CI dla współczynnika ryzyka	(0,6730, 1,0013)	
Wartość p ^a	0,0510	

Skróty: CI = przedział ufności; INF- α = interferon alfa; ITT = populacja ITT; N = liczba pacjentów; ND = nie dotyczy; OS = czas przeżycia całkowitego; PFS = czas przeżycia bez progresji choroby.

^a Dla dwustronnego testu log-rank

Rak nerkowokomórkowy z przerzutami oporny na leczenie cytokinami

Przeprowadzono badanie II fazy z zastosowaniem sunitynibu u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie cytokinami (interleukiną-2 lub IFN- α) było nieskuteczne. U 63 pacjentów stosowano sunitynib w początkowej dawce doustnej 50 mg, podawanej raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po których następowała 2-tygodniowa przerwa, co tworzyło pełny cykl 6 tygodni (schemat 4/2). Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR ustalany na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi u pacjentów z guzami litymi (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST).

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w tym badaniu wynosił 36,5% (95% CI: 24,7%, 49,6%), a mediana TTP wynosiła 37,7 tygodnia (95% CI: 24,0, 46,4).

Przeprowadzono potwierdzające, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z MRCC, u których wcześniejsze

leczenie cytokinami było nieskuteczne. 106 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę 50 mg sunitynibu według schematu 4/2.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności tego badania był ORR. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały TTP, czas utrzymywania się odpowiedzi (DR) i OS.

W tym badaniu wskaźnik ORR wynosił 35,8% (95% CI: 26,8%, 47,5%). Mediany DR i OS nie zostały jeszcze osiągnięte.

Nowotwory neuroendokrynnie trzustki

W dodatkowym wieloośrodkowym, otwartym badaniu II fazy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii sunitynibem w dawce dobowej 50 mg podawanej w schemacie 4/2 u pacjentów z nieoperacyjnymi pNET. W kohorcie 66 pacjentów z wyspiakiem trzustki, odsetek odpowiedzi na leczenie (pierwszorzędowny punkt końcowy badania) wyniósł 17%.

U pacjentów z nieoperacyjnymi pNET przeprowadzono główne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem sunitynibu w monoterapii.

Pacjentów, którzy spełnili warunek włączenia do badania (udokumentowana progresja choroby w poprzednich 12 miesiącach) przydzielono losowo (1:1) do grupy otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg raz na dobę w schemacie ciągłym (N=86) lub do grupy placebo (N=85).

Głównym celem badania było porównanie PFS u pacjentów otrzymujących sunitynib i u pacjentów otrzymujących placebo. Inne punkty końcowe obejmowały OS, ORR, PRO oraz bezpieczeństwo stosowania.

Parametry demograficzne obu grup były porównywalne. Ponadto u 49% pacjentów otrzymujących sunitynib i u 52% pacjentów otrzymujących placebo występowały nowotwory nieczynne hormonalnie, a u 92% pacjentów z obu grup obecne były przerzuty do wątroby.

W badaniu dozwolone było stosowanie analogów somatostatyny.

Upředniemu leczeniu układowemu poddawanych było łącznie 66% pacjentów otrzymujących sunitynib i 72% pacjentów otrzymujących placebo. Ponadto 24% pacjentów otrzymujących sunitynib i 22% pacjentów z grupy placebo otrzymywało w przeszłości analogi somatostatyny.

W porównaniu z placebo odnotowano klinicznie istotne wydłużenie ocenianego przez badacza PFS po zastosowaniu sunitynibu. Mediana PFS wyniosła 11,4 miesiąca w grupie otrzymującej sunitynib w porównaniu z 5,5 miesiąca w grupie placebo (HR: 0,418 [95% CI: 0,263, 0,662], $p=0,0001$). Podobne wyniki uzyskano, gdy do oceny progresji choroby stosowano pochodne oceny odpowiedzi na leczenie oparte na zastosowaniu kryteriów RECIST w pomiarach wielkości nowotworów wykonywanych przez badaczy, co ilustruje tabela 4. We wszystkich podgrupach wyróżnionych na podstawie początkowej charakterystyki, w tym analizy liczby rzutów upředniego leczenia układowego, stwierdzono HR na korzyść sunitynibu. łącznie 29 pacjentów w grupie sunitynibu i 24 w grupie placebo nie otrzymywało wcześniej żadnego leczenia układowego; wśród tych pacjentów wartość HR dla PFS wyniosła 0,365 (95% CI: 0,156, 0,857), $p=0,0156$. Podobnie, wśród 57 pacjentów z grupy sunitynibu (w tym 28 pacjentów z jednym rzutem leczenia układowego w przeszłości i 29 z co najmniej dwoma rzutami leczenia układowego w przeszłości) i wśród 61 pacjentów z grupy placebo (w tym 25 pacjentów z jednym rzutem leczenia układowego w przeszłości i 36 z co najmniej dwoma rzutami leczenia układowego w przeszłości) HR dla PFS wyniósł 0,456 (95% CI: 0,264, 0,787), $p=0,0036$.

Przeprowadzono analizę wrażliwości PFS w przypadkach, gdy progresję choroby stwierdzano na podstawie zgłaszanych przez badacza wyników pomiaru wielkości nowotworu, i w których dane wszystkich pacjentów ucinane z powodów innych niż przerwanie udziału w badaniu były traktowane jako zdarzenia PFS. Analiza pozwoliła na konserwatywne oszacowanie działania leczniczego sunitynibu i dodatkowo wzmocniła analizę pierwotną, wykazując HR wynoszący 0,507 (95% CI:

0,350, 0,733), $p=0,000193$. Główne badanie dotyczące pNET przedwcześnie przerwano na zalecenie niezależnej komisji ds. monitorowania leków, a ocenę głównego punktu końcowego oparto na ocenie badaczy. Oba czynniki mogły wpłynąć na ocenę działania leczniczego.

W celu wykluczenia błędu systematycznego w dokonywanej przez badaczy ocenie PFS, przeprowadzono ocenę BICR wyników badań obrazowych, która potwierdziła oceny przeprowadzone przez badaczy, co ilustruje tabela 4.

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia pNET w badaniu III fazy

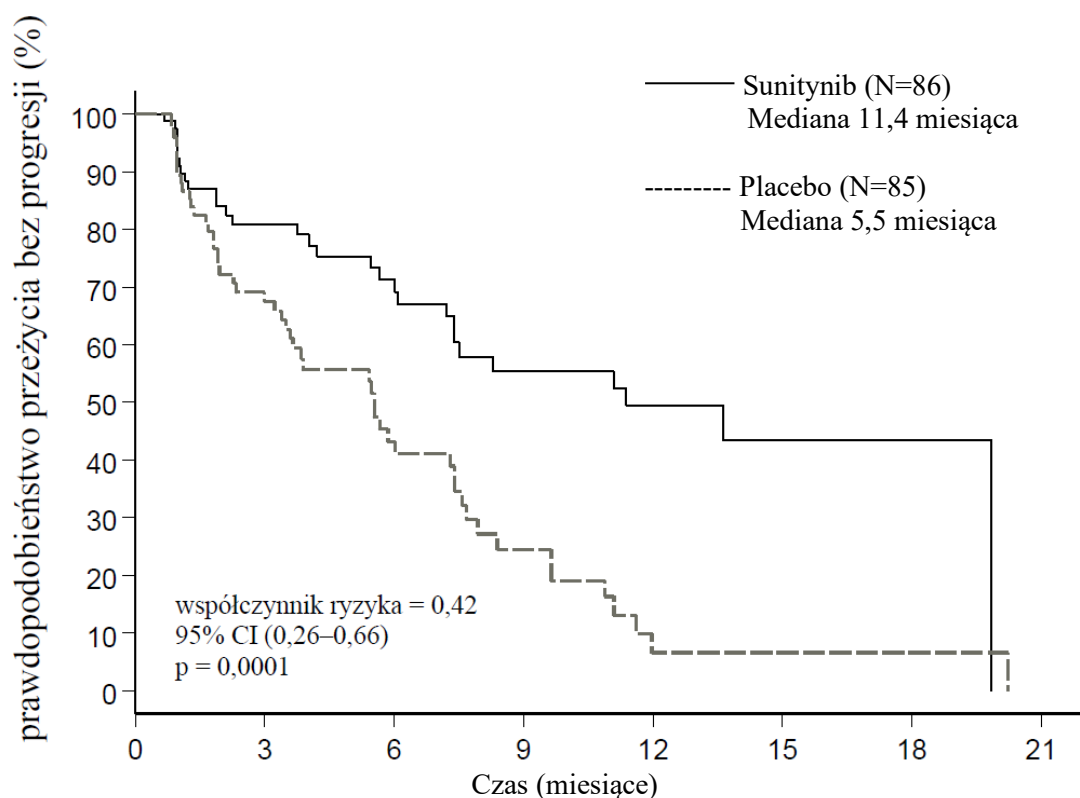
Wskaźnik skuteczności	Sunitynib (N = 86)	Placebo (N = 85)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji choroby [mediana, miesiące (95% CI)] w ocenie badacza	11,4 (7,4, 19,8)	5,5 (3,6, 7,4)	0,418 (0,263, 0,662)	0,0001 ^a
Przeżycie wolne od progresji choroby [mediana, miesiące (95% CI)] na podstawie pochodnej oceny odpowiedzi na leczenie opartej na kryteriach RECIST w pomiarach wielkości nowotworów wykonanych przez badaczy	12,6 (7,4, 16,9)	5,4 (3,5, 6,0)	0,401 (0,252, 0,640)	0,000066 ^a
Przeżycie wolne od progresji choroby [mediana, miesiące (95% CI)] na podstawie zaślepionej, niezależnej, centralnej oceny nowotworu	12,6 (11,1, 20,6)	5,8 (3,8, 7,2)	0,315 (0,181, 0,546)	0,000015 ^a
Przeżycie całkowite [5 lat obserwacji] [mediana, miesiące (95% CI)]	38,6 (25,6, 56,4)	29,1 (16,4, 36,8)	0,730 (0,504, 1,057)	0,0940 ^a
Odsetek obiektywnych odpowiedzi [% (95% CI)]	9,3 (3,2, 15,4)	0	ND	0,0066 ^b

Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; ND = nie dotyczy; pNET = nowotwory neuroendokrynne trzustki; RECIST = kryteria oceny odpowiedzi u pacjentów z guzami litymi

^a Dwustronny test log-rank bez stratyfikacji

^b Dokładny test Fishera

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu III fazy dotyczącym pNET



Liczba pacjentów zagrożonych							
Sunitynib	86	52	34	20	15	4	2
Placebo	85	42	20	9	2	2	2

Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; pNET = nowotwory neuroendokrynne trzustki

Dane dotyczące OS nie były wystarczająco dojrzałe w momencie zamknięcia badania (20,6 miesiąca [95% CI: 20,6, NR {nie osiągnięto wartości}] w grupie sunitynibu w porównaniu z NR [95% CI: 15,5, NR] w grupie placebo, HR: 0,409 [95% CI: 0,187, 0,894], wartość p=0,0204). Odnotowano 9 zgonów w grupie sunitynibu i 21 w grupie placebo.

Po stwierdzeniu progresji choroby dane pacjentów odkodowano i tym, którzy otrzymywali placebo zaproponowano leczenie sunitynibem w ramach odrębnego, otwartego badania będącego przedłużeniem poprzedniego badania. W wyniku przedwczesnego przerwania badania dane pozostałych pacjentów odkodowano i zaproponowano im leczenie sunitynibem w ramach odrębnego, otwartego badania będącego przedłużeniem poprzedniego badania. Łącznie 59 z 85 pacjentów (69,4%) z grupy placebo przeszło do otwartego badania sunitynibu po wystąpieniu progresji choroby lub odkodowaniu podczas zamknięcia badania. OS obserwowane po 5 latach w przedłużonym badaniu wykazało HR wynoszący 0,730 (95% CI: 0,504, 1,057).

Ocena za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) wykazała, że w porównaniu z grupą placebo, u pacjentów leczonych sunitynibem utrzymana była ogólna globalna jakość życia związana ze stanem zdrowia oraz 5 domen funkcjonowania (fizyczna, ról społecznych, poznawcza, emocjonalna i społeczna), przy ograniczonych, objawowych działaniach niepożądanych.

Przeprowadzono międzynarodowe, wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie IV fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z postępującą, zaawansowaną/przerzutową, wysoko zróżnicowaną i nieoperacyjną postacią pNET.

U 106 pacjentów (61 pacjentów w kohorcie wcześniej nieleczonej i 45 pacjentów w kohorcie otrzymującej sunitynib jako leczenie kolejnego rzutu) zastosowano sunitynib w doustnej dawce 37,5 mg podawanej raz na dobę w sposób ciągły.

Mediana PFS oceniana przez badacza wynosiła 13,2 miesiąca zarówno w populacji ogólnej (95% CI: 10,9; 16,7) jak i w kohorcie wcześniej nieleczonej (95% CI: 7,4; 16,8).

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania sunitynibu u dzieci i młodzieży jest ograniczone (patrz punkt 4.2).

Przeprowadzono badanie I fazy z zastosowaniem sunitynibu w zwiększającej się dawce doustnej u 35 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat) i u 5 młodych dorosłych (w wieku od 18 do 21 lat) z guzami litymi opornymi na leczenie. U większości pacjentów włączonych do badania pierwotnym rozpoznaniem był guz mózgu. W pierwszej części badania zaobserwowano kardi toksyczność ograniczającą wielkość dawki, co spowodowało zmianę schematu badania polegającą na wykluczeniu pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na terapię potencjalnie kardi toksyczne (w tym leczenie antracyklinami) lub radioterapię obejmującą serce. W drugiej części badania, w którym uwzględniono pacjentów wcześniej poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu, jednakże bez czynników ryzyka wystąpienia kardi toksyczności, sunitynib był ogólnie tolerowany przez pacjentów i możliwy do kontrolowania klinicznie w dawce 15 mg/m² pc. na dobę (MTD) według schematu 4/2. U żadnego z pacjentów nie osiągnięto całkowitej ani częściowej odpowiedzi. Stabilizację choroby zaobserwowano u 6 pacjentów (17%). U jednego pacjenta z GIST otrzymującego dawkę 15 mg/m² pc. nie odnotowano korzyści z leczenia. Zaobserwowane działania niepożądane były na ogół podobne do występujących u dorosłych (patrz punkt 4.8).

Przeprowadzono otwarte badanie II fazy u 29 pacjentów (27 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 16 lat i 2 młodych dorosłych w wieku 18 do 19 lat) z HGG lub wyściółczakiem. Badanie zakończono w momencie planowanej analizy okresowej ze względu na brak kontroli choroby. Mediana PFS u pacjentów z HGG wyniosła 2,3 miesiąca, a u pacjentów z wyściółczakiem 2,7 miesiąca. Mediana OS u pacjentów z HGG wyniosła 5,1 miesiąca, a u pacjentów z wyściółczakiem 12,3 miesiąca. Najczęściej ($\geq 10\%$) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem u pacjentów obu grup łącznie były: zmniejszenie liczby neutrofilów (6 pacjentów, 20,7%) oraz krwotok śródczaszkowy (3 pacjentów, 10,3%), patrz punkt 4.8.

Dane z badania I/II fazy, w którym sunitynib w dawkach od 15 do 30 mg/m² pc. na dobę podawano doustnie w schemacie 4/2 sześciu pacjentom z grupy dzieci i młodzieży z GIST w wieku od 13 do 16 lat, oraz dostępne opublikowane dane (od 20 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży lub młodych dorosłych z GIST) wykazały, że leczenie sunitynibem spowodowało stabilizację choroby u 18 spośród 26 (69,2%) pacjentów, u których wcześniejsze leczenie imatynibem było nieskuteczne lub nietolerowane (16 pacjentów z chorobą stabilną z 21) albo pacjentów *de novo* lub po zabiegu operacyjnym (2 pacjentów z chorobą stabilną z 5). W badaniu II/II fazy obserwowano zarówno stabilizację choroby (u 3 z 6 pacjentów), jak i progresję choroby (u 3 z 6 pacjentów). Jeden pacjent otrzymał imatynib w leczeniu neoadiuwantowym i jeden w leczeniu adiuwantowym. W tym samym badaniu u 4 z 6 pacjentów (66,7%) wystąpiły związane z leczeniem działania niepożądane 3. lub 4. stopnia (hipofosfatemia, neutropenia i małopłytkowość 3. stopnia [każde z nich u 1 pacjenta] i neutropenia 4. stopnia u 1 pacjenta). Ponadto w publikacjach opisano następujące działania niepożądane leku 3. stopnia, które wystąpiły u 5 pacjentów: wyczerpanie (2), zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka (2), zaburzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość (2), zapalenie pęcherzyka żółciowego (1), nadczynność tarczycy (1) i zapalenie błony śluzowej (1).

Przeprowadzono analizę farmakokinetyczną populacji (PK) oraz analizę farmakokinetyczno-farmakodynamiczną (PK/PD) w celu ekstrapolacji danych PK i głównych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sunitynibu u dzieci i młodzieży z GIST (w wieku od 6 do 17 lat). W analizie zastosowano dane od dorosłych pacjentów z GIST lub guzami litymi oraz od dzieci i młodzieży z guzami litymi. Na podstawie analiz modelowania nie wydaje się,

aby młody wiek pacjentów i drobniejsza budowa ciała wpływały niekorzystnie na skuteczność i bezpieczeństwo po ekspozycji na sunitynib ani na stosunek korzyści z leczenia sunitynibem do ryzyka. Na stosunek korzyści do ryzyka wpływa głównie ekspozycja na lek w osoczu.

EMA uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego sunitynib we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerkowokomórkowego lub raka miedniczki nerkowej (z wyłączeniem nerczaka płodowego, nefroblastomatozy, mięsaka jasnokomórkowego, nerczaka mezoblastycznego, raka rdzeniastego nerki i nowotworu rabdoidalnego nerki) (patrz punkt 4.2).

EMA uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego sunitynib we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych żołądka, jelit i trzustki (z wyłączeniem nerwiaka płodowego, neuroanglioblastoma i guza chromochłonnego nadnerczy) (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne sunitynibu oceniano u 135 zdrowych ochotników i 266 pacjentów z guzami litymi. Farmakokinetyka we wszystkich badanych grupach pacjentów z guzami litymi i u zdrowych ochotników była podobna.

Wartości AUC (pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu) i C_{max} zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 25 do 100 mg. W przypadku powtarzanego podawania w ciągu doby następuje 3-4-krotna kumulacja sunitynibu i 7-10-krotna kumulacja jego głównego czynnego metabolitu. Stężenie sunitynibu i jego głównego czynnego metabolitu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu od 10 do 14 dni. Do 14. dnia łączne stężenie sunitynibu i jego głównego czynnego metabolitu w osoczu wynosi 62,9-101 ng/ml. Są to docelowe stężenia, przy których (na podstawie danych z badań nieklinicznych) przewiduje się hamowanie fosforylacji receptorów *in vitro* i które prowadzą do zatrzymania i (lub) zmniejszenia wzrostu guzów *in vivo*. Główny czynny metabolit odpowiada za 23-37% całkowitej ekspozycji na lek. Nie stwierdzono znaczących zmian farmakokinetyki sunitynibu ani jego głównego czynnego metabolitu w przypadku kilkakrotnego podawania sunitynibu w ciągu doby lub podawania gp w ramach powtarzanych cykli badanych schematów dawkowania.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym sunitynib osiąga zazwyczaj maksymalne stężenie (C_{max}) po upływie 6 do 12 godzin (t_{max}).

Pokarm nie wpływa na biodostępność sunitynibu.

Dystrybucja

W badaniach *in vitro* stopień wiązania sunitynibu i jego głównego czynnego metabolitu z białkami osocza wynosił u ludzi odpowiednio 95% i 90%, niezależnie od stężenia. Pozorna objętość dystrybucji (V_d) dla sunitynibu była znaczna (2230 l), co wskazuje na rozmieszczenie sunitynibu do tkanek.

Interakcje metaboliczne

Obliczone w warunkach *in vitro* wartości K_i dla wszystkich badanych izoenzymów cytochromu P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 i CYP4A9/11) nie wskazują, aby sunitynib i jego główny czynny metabolit pobudzały w jakimkolwiek istotnym klinicznie stopniu metabolizm substancji czynnych metabolizowanych przez te enzymy.

Metabolizm

Sunitynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4, izoenzym uczestniczący w wytwarzaniu głównego czynnego metabolitu dezetylosunitynibu, który podlega dalszemu metabolizmowi przy udziale tego samego izoenzymu.

Należy unikać jednoczesnego podawania sunitynibu i silnych induktorów lub inhibitorów CYP3A4 ze

względem na możliwość zmiany stężenia sunitynibu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Wydalenie

Wydalenie następuje głównie z kałem (61%), a wydalenie nerkowe niezmienionej substancji czynnej i metabolitów stanowi 16% podanej dawki. Sunitynib i jego główny czynny metabolit były głównymi substancjami wykrywanymi w osoczu, moczu i kale, i odpowiadały odpowiednio za 91,5%, 86,4% oraz 73,8% radioaktywności w zebranych próbkach. W moczu i w kale zidentyfikowano mniej istotne metabolity, ale na ogół nie były one wykrywane w osoczu. Całkowity klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił 34-62 l/h. Po podaniu doustnym okres półtrwania sunitynibu w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników odpowiednio około 40-60 godzin, a jego głównego czynnego metabolitu dietylowego 80-110 godzin.

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami BCRP

W warunkach *in vitro* sunitynib jest substratem BCRP (białka oporności raka piersi), transportera czynnie usuwającego lek z komórki. W badaniu A6181038 jednoczesne podawanie z gefitynibem, inhibitorem BCRP, nie wpływało znacząco klinicznie na wartości C_{max} i AUC sunitynibu ani łącznie sunitynibu i jego metabolitu (patrz punkt 4.5). A6181038 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem I/II fazy, w którym u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) oceniano bezpieczeństwo i tolerancję, maksymalną tolerowaną dawkę oraz aktywność przeciwnowotworową sunitynibu w skojarzeniu z gefitynibem. Jako drugorzędowy punkt końcowy badania oceniano farmakokinetykę podawanych jednocześnie gefitynibu (w dawce 250 mg/dobę) i sunitynibu (w dawce 37,5 mg/dobę [kohorta 1, n=4 lub 50 mg [kohorta 2, n=7], w schemacie 4 tygodnie leczenia, następnie 2 tygodnie przerwy). Zmiany parametrów farmakokinetycznych sunitynibu nie miały znaczenia klinicznego i nie wskazywały na jakiegokolwiek interakcje z lekami, ale ze względu na stosunkowo małą liczebność badanych (tzn. N=7+4) i umiarkowaną do dużej zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych, należy zachować ostrożność podczas interpretacji wyników tego badania odnoszących się do farmakokinetycznych interakcji lekowych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Sunitynib i jego główny metabolit są metabolizowane przede wszystkim przez wątrobę. Ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu pojedynczej dawki sunitynibu jest podobna u osób z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B w skali Childa-Pugha). Nie badano działania sunitynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha).

Z badań u pacjentów z nowotworami wykluczono pacjentów, u których aktywność AlAT lub AspAT wynosi $>2,5 \times$ GGN (górną granicę normy) lub $>5,0 \times$ GGN, jeśli przyczyną były przerzuty do wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że klirens kreatyniny (Cl_{kr}) w ocenianym zakresie (42-347 ml/min) nie wpływa na pozorny klirens sunitynibu (CL/F). Ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu pojedynczej dawki sunitynibu była podobna u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (Cl_{kr} <30 ml/min) i u osób z prawidłową czynnością nerek (Cl_{kr} >80 ml/min). U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek sunitynib i jego główny metabolit nie były usuwane metodą hemodializy, ale całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa na sunitynib i jego główny metabolit była u nich mniejsza odpowiednio o 47% i 31% w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek.

Masa ciała, sprawność fizyczna

Analizy farmakokinetyki populacyjnej w odniesieniu do danych demograficznych wskazuje, że modyfikacja dawki początkowej nie jest konieczna ze względu na masę ciała lub sprawność fizyczną ocenianą za pomocą kwestionariusza Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Płeć

Dostępne dane wskazują, że pozorny klirens (CL/F) sunitynibu u kobiet może być mniejszy o około

30% niż u mężczyzn, ale różnica ta nie wymaga modyfikacji dawki początkowej.

Dzieci i młodzież

Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania sunitynibu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2). Ukończono analizy farmakokinetyki populacyjnej zbiorczych danych uzyskanych od dorosłych pacjentów z GIST i guzami litymi oraz od dzieci i młodzieży z guzami litymi. Do oceny wpływu wieku i rozmiaru ciała (całkowita masa ciała lub powierzchnia ciała), a także innych zmiennych kowariancji na istotne parametry farmakokinetyczne sunitynibu i jego czynnego metabolitu przeprowadzono analizy krokowego modelowania zmiennych kowariancji. Spośród badanych zmiennych związanych z wiekiem i rozmiarem ciała, wiek znacząco wpływał na pozorny klirens sunitynibu (im młodszy wiek pacjenta pediatrycznego, tym mniejszy pozorny klirens). Podobnie, powierzchnia ciała znacząco wpływała na pozorny klirens czynnego metabolitu (im mniejsza powierzchnia ciała, tym mniejszy pozorny klirens).

Ponadto, na podstawie zintegrowanej populacyjnej analizy farmakokinetycznej zbiorczych danych z 3 badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 11 lat i od 12 do 17 lat (2 badania u pacjentów z guzami litymi i 1 badanie u pacjentów z GIST), wyjściowa wartość BSA (powierzchnia ciała, ang. body surface area) stanowiła istotną współzmienną wpływającą na pozorny klirens sunitynibu i jego czynnego metabolitu. Na podstawie wyników tej analizy oczekuje się, że dobową dawkę sunitynibu około 20 mg/m² pc. u dzieci i młodzieży z BSA od 1,10 do 1,87 m² zapewni ekspozycję w osoczu na sunitynib i jego czynny metabolit porównywalną z ekspozycją u dorosłych pacjentów z GIST otrzymujących sunitynib w dawce 50 mg na dobę według schematu 4/2 (AUC 1233 ng·h/ml). W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży dawka początkowa sunitynibu wynosiła 15 mg/m² pc. (na podstawie MTD ustalonej w badaniu I fazy ze zwiększaniem dawki, patrz punkt 5.1), którą u dzieci i młodzieży z GIST zwiększono do 22 mg/m² pc., a następnie do 30 mg/m² pc. (bez przekroczenia całkowitej dawki dobowej 50 mg), biorąc pod uwagę indywidualne bezpieczeństwo i (lub) tolerancję pacjenta. Zgodnie z danymi literaturowymi u dzieci i młodzieży z GIST obliczona dawka początkowa wynosiła od 16,6 mg/m² pc. do 36 mg/m² pc. i była zwiększana do 40,4 mg/m² pc. (bez przekroczenia całkowitej dawki dobowej 50 mg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwających do 9 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp stwierdzono, że głównymi narządami docelowymi dla sunitynibu są: przewód pokarmowy (wymioty i biegunka u małp), nadnercza (przekrwienie kory i (lub) krwotoki u szczurów i małp, z martwicą, a następnie włóknieniem u szczurów), układ limfatyczny i krwiotwórczy (zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego oraz zanik tkanki limfoidalnej grasicy, śledziony i węzłów chłonnych), zewnątrzwydzielnicza część trzustki (degranulacja komórek pęcherzykowych z martwicą pojedynczych komórek), ślinianki (rozrost gronek), stawy (zgrubienie płytki wzrostu), macica (zanik) i jajniki (zmniejszony rozwój pęcherzyków). Wszystkie działania wystąpiły przy istotnym klinicznie stężeniu sunitynibu w osoczu. Dodatkowe działania, które obserwowano w innych badaniach, obejmowały: wydłużenie odstępu QTc, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF), zanik kanalików jąder, zwiększenie liczby komórek mezangium w nerkach, krwotok w obrębie przewodu pokarmowego i błony śluzowej jamy ustnej oraz rozrost komórek płata przedniego przysadki. Uważa się, że zmiany w obrębie macicy (zanik endometrium) i płytki wzrostowej kości (zgrubienie nasad kostnych lub dysplazja chrząstki) wiążą się z farmakologicznym działaniem sunitynibu. Większość z tych zmian ustępowała bez leczenia po upływie od 2 do 6 tygodni.

Genotoksyczność

Potencjalne działanie genotoksyczne sunitynibu oceniano w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Sunitynib nie wykazywał właściwości mutagennych w badaniach na bakteriach z zastosowaniem aktywacji metabolicznej przez komórki wątroby szczura. Sunitynib nie indukował *in vitro* strukturalnych aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach krwi obwodowej. Obserwowano poliploidię (liczbowe aberracje chromosomalne) w ludzkich limfocytach krwi obwodowej *in vitro*, zarówno w przypadku zastosowania aktywacji metabolicznej, jak i bez niej. W warunkach *in vivo* sunitynib nie wykazywał działania klastogennego w szpiku kostnym szczura. Nie oceniano potencjalnej genotoksyczności głównego czynnego metabolitu sunitynibu.

Działanie rakotwórcze

Trwające 1 miesiąc badanie określające zakres dawek (0, 10, 25, 75 lub 200 mg/kg mc. na dobę) podawanych doustnie przez zgłębnik w sposób ciągły myszom transgenicznym rasH2 wykazało, że rak i rozrost gruczołów Brunnera w dwunastnicy występowały po podaniu największej badanej dawki (200 mg/kg mc. na dobę).

Na myszach transgenicznym rasH2 przeprowadzono też 6-miesięczne badanie rakotwórczości, w którym zwierzęta codziennie otrzymywały doustnie przez zgłębnik dawki 0, 8, 25, 75 [zmniejszone do 50] mg/kg mc. na dobę. Po 1 miesiącu lub 6 miesiącach stosowania dawek ≥ 25 mg/kg mc. na dobę leczenia (ekspozycja $\geq 7,3$ -krotnie większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową) obserwowano przypadki raka żołądka i dwunastnicy oraz zwiększoną częstość złośliwego śródbłoniaka krwionośnego w tle i (lub) hiperplazji błony śluzowej żołądka.

W trwającym 2 lata badaniu rakotwórczości u szczurów z zastosowaniem sunitynibu w dawkach dobowych wynoszących 0, 0,33, 1 lub 3 mg/kg mc., podawanego w 28-dniowych cyklach, po których następowała 7-dniowa przerwa, zwiększenie częstości guzów chromochłonnych i rozrostu rdzenia nadnerczy obserwowano u samców szczura po podaniu 3 mg/kg mc./dobę przez >1 rok (ekspozycja $\geq 7,8$ -krotnie większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową). Rak gruczołów Brunnera w dwunastnicy wystąpił u samiec szczura po podaniu dawki ≥ 1 mg/kg mc. na dobę, u samców po podaniu dawki 3 mg/kg mc./dobę, a rozrost komórek błony śluzowej był widoczny w gruczołach żołądkowych samców szczura po zastosowaniu dawki 3 mg/kg mc./dobę, co stanowiło odpowiednio $\geq 0,9$ -, 7,8- i 7,8-krotnie większą ekspozycję niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową. Nie ustalono znaczenia dla ludzi zmian nowotworowych obserwowanych u myszy (transgenicznym rasH2) i szczurów w badaniach działania rakotwórczego sunitynibu.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję nie stwierdzono wpływu sunitynibu na płodność samców lub samic szczura. Jednak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przy klinicznie istotnej ekspozycji układowej obserwowano u szczurów i małą wpływ na płodność samic w postaci atrezji pęcherzyków, zwyrodnienia ciała żółtego, zmian błony śluzowej macicy oraz zmniejszenia masy macicy i jajników. U szczurów wpływ sunitynibu na płodność samców (w postaci zaniku kanalików jąder, zmniejszenia liczby plemników w najądrzach i zmniejszenia ilości koloidu w obrębie gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych) obserwowano przy ekspozycji na sunitynib w osoczu 25-krotnie większej niż ekspozycja ogólnoustrojowa u ludzi.

U 8 z 28 ciężarnych samic szczura obserwowano śmiertelność zarodków i płodów (w postaci istotnego zmniejszenia liczby żywych płodów, zwiększonej liczby resorpcji, zwiększonej liczby utrat ciąży po zagnieżdżeniu zarodka oraz całkowitej utraty miotów) przy ekspozycji na sunitynib w osoczu 5,5-krotnie większej od ekspozycji ogólnoustrojowej u ludzi. U królików zmniejszenie masy macicy u ciężarnych samic oraz liczby żywych płodów była związana ze zwiększeniem liczby resorpcji, zwiększeniem liczby utrat ciąży po zagnieżdżeniu zarodka i całkowitą utratą miotów u 4 z 6 ciężarnych samic przy ekspozycji na sunitynib w osoczu 3 razy większej niż ekspozycja ogólnoustrojowa u ludzi. Sunitynib podawany szczurom w okresie organogenezy w dawce ≥ 5 mg/kg mc. na dobę powodował zmiany rozwojowe (w postaci zwiększonej częstości wad rozwojowych szkieletu płodu, charakteryzujących się głównie opóźnieniem kostnienia kręgów piersiowych i (lub) lędźwiowych) występujące przy stężeniach sunitynibu w osoczu 5,5-krotnie większych niż ekspozycja ogólnoustrojowa u ludzi. U królików wpływ sunitynibu na rozwój polegał na zwiększeniu częstości rozszczepu wargi (przy stężeniach w osoczu w przybliżeniu odpowiadających ekspozycji w warunkach klinicznych u ludzi) oraz rozszczepu wargi i rozszczepu podniebienia (przy stężeniach sunitynibu w osoczu 2,7-krotnie większych niż ekspozycja ogólnoustrojowa u ludzi).

U ciężarnych samic szczura oceniano wpływ sunitynibu w dawkach dobowych 0,3, 1,0 lub 3,0 mg/kg mc. na rozwój przed- i pourodzeniowy. Przyrost masy ciała matek otrzymujących dawki dobowe >1 mg/kg mc. był zmniejszony w okresie ciąży i laktacji, ale nie obserwowano toksycznego wpływu na rozród do dawki 3 mg/kg mc. na dobę (szacowana ekspozycja $\geq 2,3$ -krotnie większa niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową). Po zastosowaniu dawki 3 mg/kg mc. na dobę

obserwowano zmniejszenie masy ciała potomstwa w okresie przed i po odstawieniu od piersi. Dawka 1 mg/kg mc. na dobę (zapewniającą przybliżoną ekspozycję $\geq 0,9$ -krotnie większą niż AUC u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dobową) nie miała toksycznego wpływu na rozród.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K30
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

Sunitinib Sandoz, 12,5 mg
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz do nadruku biały
Szelak
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glikol propylenowy

Sunitinib Sandoz, 25 mg
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz do nadruku biały
Szelak
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glikol propylenowy

Sunitinib Sandoz, 37,5 mg
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz do nadruku czarny
Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek

Sunitinib Sandoz, 50 mg
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz do nadruku biały
Szelak
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC zawierające 28, 30, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100, 110, 120 kapsułek twardych, w tekturowym pudełku.

Perforowane jednodawkowe blistry z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC zawierające 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 84 x 1 kapsułek twardych, w tekturowym pudełku.

Butelki z HDPE z polipropylenowym (PP) zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci zawierające 30 kapsułek twardych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sunitinib Sandoz, 12,5 mg	Pozwolenie nr 25340
Sunitinib Sandoz, 25 mg	Pozwolenie nr 25341
Sunitinib Sandoz, 37,5 mg	Pozwolenie nr 25342
Sunitinib Sandoz, 50 mg	Pozwolenie nr 25343

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.05.2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

25.05.2024 r.