

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sunitinib G.L. Pharma 12,5 mg capsule

Sunitinib G.L. Pharma 25 mg capsule

Sunitinib G.L. Pharma 50 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sunitinib G.L. Pharma 12,5 mg capsule

Fiecare capsulă conține sunitinib 12,5 mg.

Sunitinib G.L. Pharma 25 mg capsule

Fiecare capsulă conține sunitinib 25 mg.

Sunitinib G.L. Pharma 50 mg capsule

Fiecare capsulă conține sunitinib 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Sunitinib G.L. Pharma 12,5 mg capsule

Capsule de mărimea 4 (de lungime aproximativă 14,3 mm) cu capac de culoare portocalie și corp de culoare portocalie, imprimate cu cerneală albă cu “12,5 mg” pe corp, conținând granule de culoare galbenă până la portocalie.

Sunitinib G.L. Pharma 25 mg capsule

Capsule de mărimea 3 (de lungime aproximativă 15,9 mm) cu capac de culoare galben-brun (caramel) și corp de culoare portocalie, imprimate cu cerneală albă cu “25 mg” pe corp, conținând granule de culoare galbenă până la portocalie.

Sunitinib G.L. Pharma 50 mg capsule

Capsule de mărimea 1 (de lungime aproximativă 19,4 mm) cu capac de culoare galben-brun (caramel) și corp de culoare galben-brun (caramel), imprimate cu cerneală albă cu “50 mg” pe corp, conținând granule de culoare galbenă până la portocalie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tumoră stromală gastro-intestinală (GIST – gastrointestinal stromal tumour)

Sunitinib G.L. Pharma este indicat în tratamentul tumorii stromale gastro-intestinale maligne nerezecabile și/sau metastatice (GIST) la adulți, după eșecul terapiei cu imatinib din cauza rezistenței sau intoleranței.

#### Carcinomul renal metastatic (MRCC - metastatic renal cell carcinoma)

Sunitinib G.L. Pharma este indicat pentru tratamentul carcinomului renal avansat și/sau metastatic (MRCC) la adulți.

#### Tumori neuroendocrine pancreatice (pNET – pancreatic neuroendocrine tumors)

Sunitinib G.L. Pharma este indicat pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice (pNET) bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu sunitinib trebuie inițiat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

### Doze

În cazul GIST și MRCC, doza recomandată de Sunitinib G.L. Pharma este de 50 mg administrată pe cale orală o dată pe zi, timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni.

În cazul pNET, doza recomandată de Sunitinib G.L. Pharma este de 37,5 mg administrată pe cale orală o dată pe zi, zilnic, fără a fi urmată de o perioadă liberă.

### Ajustarea dozei

#### *Siguranța și tolerabilitatea*

În cazul GIST și MRCC, dozele pot fi modificate gradual cu câte 12,5 mg în funcție de siguranța și toleranța individuală. Doza zilnică nu trebuie să depășească 75 mg și nu trebuie redusă sub 25 mg.

În cazul pNET, dozele pot fi modificate gradual cu câte 12,5 mg în funcție de siguranța și toleranța individuală. Doza maximă administrată în studiul de fază 3 pNET a fost de 50 mg pe zi.

Întreruperea dozelor poate fi necesară în funcție de siguranța și toleranța individuală.

#### *Inhibitorii/Inductorii CYP3A4*

Trebuie evitată administrarea concomitentă de sunitinib și inductoare potente ale CYP3A4, precum rifampicina (vezi pct. 4.4 și 4.5). Dacă nu este posibil, ar putea fi necesară creșterea graduală a dozei de sunitinib cu câte 12,5 mg (până la 87,5 mg zilnic în cazul GIST și MRCC sau până la 62,5 mg zilnic în cazul pNET) cu monitorizarea atentă a toleranței.

Trebuie evitată administrarea concomitentă de sunitinib și inhibitoare potente ale CYP3A4, precum ketoconazolul (vezi pct. 4.4 și 4.5). Dacă nu este posibil, ar putea fi necesară scăderea dozei de sunitinib la minim 37,5 mg zilnic în cazul GIST și MRCC sau 25 mg zilnic în cazul pNET, cu monitorizarea atentă a toleranței.

Trebuie avută în vedere alegerea unui alt medicament administrat concomitent, cu potențial minim sau fără potențial de inducție sau inhibiție a CYP3A4.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea sunitinibului la pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

#### *Vârstnici*

Aproximativ o treime dintre pacienții din studiile clinice care au primit sunitinib au fost în vârstă de 65 de ani sau peste. Nu s-au observat diferențe semnificative între pacienții vârstnici și cei tineri în privința siguranței și a eficacității.

#### *Disfuncția hepatică*

Nu este recomandată ajustarea dozei de inițiere în cazul administrării sunitinib la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară sau moderată (Clasele Child-Pugh A și B). Sunitinib nu a fost studiat la pacienți cu disfuncție hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) și prin urmare nu este recomandată utilizarea sa la pacienți cu disfuncție hepatică severă (vezi pct. 5.2).

#### *Disfuncția renală*

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în cazul administrării de sunitinib la pacienții cu disfuncție renală (ușoară până la severă) sau cu boală renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă. Ajustările ulterioare ale dozelor trebuie realizate pe baza siguranței și tolerabilității individuale (vezi pct. 5.2).

#### Mod de administrare

Sunitinib G.L. Pharma se administrează pe cale orală. Poate fi administrat cu sau fără alimente.

Nu se administrează o doză suplimentară dacă pacientul uită să ia o doză. În ziua următoare, pacientul trebuie să ia doza prescrisă în mod obișnuit.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Administrarea concomitentă a unor inductori potenți ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece poate scădea concentrațiile plasmatice de sunitinib (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Administrarea concomitentă a unor inhibitori potenți ai CYP3A4 trebuie evitată, deoarece poate crește concentrațiile plasmatice de sunitinib (vezi pct. 4.2 și 4.5).

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Pacienții trebuie informați că în cursul tratamentului cu sunitinib este posibilă depigmentarea părului sau a tegumentelor. Alte reacții dermatologice posibile pot include uscăciune, îngroșare sau fisurare a pielii, vezicule sau ocazional, erupții cutanate pe palme și tălpi.

Reacțiile de mai sus nu au fost cumulative, acestea au fost în mod tipic, reversibile și de obicei nu au necesitat întreruperea tratamentului. Au fost raportate cazuri de pyoderma gangrenosum, în general reversibile după întreruperea administrării sunitinibului. S-au raportat reacții cutanate severe, incluzând cazuri de eritem polimorf (EP), cazuri sugestive pentru sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), dintre care unele au fost letale. Dacă sunt prezente semnele sau simptomele de SSJ, NET sau EP (de exemplu: erupție cutanată progresivă, însoțită adesea de vezicule sau leziuni la nivelul mucoaselor), tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt. Dacă diagnosticul de SSJ sau NET se confirmă, tratamentul nu trebuie reînceput. În unele cazuri de eritem polimorf suspectat, pacienții au tolerat reintroducerea tratamentului cu sunitinib, la o doză mai mică, după încetarea reacției; unii dintre acești pacienți au utilizat, de asemenea, tratament concomitent cu corticosteroizi sau antihistaminice (vezi pct. 4.8).

#### Hemoragii și hemoragii tumorale

Evenimentele hemoragice, unele dintre ele letale, raportate în studiile clinice cu sunitinib și în cadrul experienței după punerea pe piață, au inclus hemoragii gastro-intestinale, respiratorii, de tract urinar și cerebrale.

Evaluarea de rutină a evenimentelor hemoragice trebuie să includă hemoleucogramă completă și examenul fizic.

Cea mai frecventă reacție adversă hemoragică a fost epistaxisul, fiind raportată la aproximativ jumătate dintre pacienții cu tumori solide care au prezentat evenimente hemoragice. Unele dintre aceste cazuri de epistaxis au fost severe, dar foarte rar au fost letale.

Au fost raportate hemoragii tumorale, asociate uneori cu necroză tumorală; unele dintre aceste evenimente hemoragice au fost letale.

Hemoragiile tumorale pot debuta brusc, iar în cazul tumorilor pulmonare, se pot prezenta ca hemoptizii severe, care pun viața în pericol sau ca hemoragii pulmonare. Cazuri de hemoragie pulmonară, unele dintre ele letale, au fost observate în cadrul studiilor clinice și au fost raportate în studiile clinice și în cadrul experienței după punerea pe piață la pacienți tratați cu sunitinib pentru MRCC, GIST și neoplasm pulmonar. Sunitinib nu este aprobat pentru utilizarea la pacienții cu cancer pulmonar.

Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu anticoagulante (de exemplu: warfarina, acenocumarol) trebuie evaluați periodic prin hemoleucogramă completă (trombocite), factori ai coagulării (TP/INR) și examen fizic.

#### Tulburări gastro-intestinale

Cele mai frecvente reacții adverse gastro-intestinale raportate au fost diaree, greață/vărsături, dureri abdominale, dispepsie și stomatită/dureri la nivelul cavității bucale; de asemenea, au fost raportate cazuri de esofagită (vezi pct 4.8).

Tratamentul simptomatic al reacțiilor adverse gastro-intestinale care necesită tratament poate include medicamente cu proprietăți antiemetice, antidiareice sau antiacide.

La pacienții cu tumori maligne intraabdominale tratați cu sunitinib au fost raportate complicații gastro-intestinale grave, uneori letale, inclusiv perforație gastro-intestinală.

#### Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a fost raportată în asociere cu administrarea de sunitinib, incluzând hipertensiune arterială severă (sistolice > 200 mmHg sau diastolică > 110 mmHg). Pacienții trebuie evaluați pentru hipertensiune arterială și aceasta va fi controlată adecvat.

Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienții cu hipertensiune arterială severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obține un control adecvat al hipertensiunii (vezi pct. 4.8).

#### Tulburări hematologice

Scăderi absolute ale numărului de neutrofile și scăderi ale numărului de trombocite au fost raportate în asociere cu administrarea de sunitinib (vezi pct. 4.8). Evenimentele de mai sus nu au fost cumulative, acestea au fost, în mod tipic reversibile și de obicei nu au condus la întreruperea tratamentului. Niciunul dintre aceste evenimente din studiile de fază 3 nu a fost letal; cu toate acestea, după punerea pe piață au fost raportate rare evenimente hematologice letale, inclusiv hemoragie asociată cu trombocitopenie și infecții neutropenice.

S-a observat că anemia apare atât timpuriu cât și tardiv în timpul tratamentului cu sunitinib.

La începutul fiecărui ciclu terapeutic trebuie efectuată hemoleucograma completă la pacienții cărora li se administrează tratament cu sunitinib (vezi pct. 4.8).

### Afecțiuni cardiace

Evenimentele cardiovasculare, inclusiv insuficiență cardiacă, cardiomiopatie, scădere a fracției de ejeție a ventriculului stâng sub limita inferioară a valorilor normale, miocardită, ischemie miocardică și infarct miocardic, unele dintre ele letale, au fost raportate la pacienții tratați cu sunitinib. Aceste date sugerează faptul că sunitinibul crește riscul de cardiomiopatie. În afara efectului specific medicamentului, niciun factor specific suplimentar de risc pentru cardiomiopatia indusă de sunitinib nu a fost identificat la pacienții tratați. Utilizarea sunitinibului se va face cu prudență la pacienții cu risc de apariție a acestor evenimente sau care au aceste evenimente în antecedente (vezi pct. 4.8).

Pacienții care au prezentat evenimente cardiace în ultimele 12 luni anterior administrării de sunitinib, precum infarct miocardic (inclusiv angină pectorală severă/instabilă), bypass cu grefă pe artere coronariene/periferice, insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică, accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor sau embolie pulmonară au fost excluși din toate studiile clinice cu sunitinib. Nu se cunoaște dacă pacienții cu aceste afecțiuni concomitente pot prezenta risc crescut de apariție a disfuncției ventriculare stângi legate de sunitinib.

Medicii sunt sfătuiți să pună în balanță acest risc cu beneficiile potențiale ale sunitinib. La administrarea de sunitinib la pacienți trebuie monitorizate atent semnele și simptomele clinice de ICC, în special la pacienții cu factori de risc cardiac și/sau boală arterială coronariană în antecedente. Trebuie avute în vedere evaluări periodice ale FEVS, inclusiv la momentul inițial, la pacienții cărora li se administrează sunitinib. La pacienții fără factori de risc cardiovascular se recomandă o evaluare a fracției de ejeție la momentul inițial.

Se recomandă întreruperea tratamentului cu sunitinib la apariția manifestărilor clinice de ICC. Administrarea de sunitinib trebuie întreruptă și/sau doza redusă la pacienții fără dovezi clinice de ICC dar cu o fracție de ejeție <50% și > 20% sub valoarea de la inițierea tratamentului.

### Prelungire a intervalului QT

Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor au fost observate la pacienții expuși la sunitinib. Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut al apariției aritmiilor ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor.

Sunitinib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu antecedente cunoscute de interval QT prelungit, pacienții cărora li se administrează antiaritmice sau medicamente care pot prelungi intervalul QT sau la cei cu boală cardiacă preexistentă relevantă, bradicardie sau dezechilibre electrolitice. Administrarea concomitentă a sunitinib cu inhibitori potenți de CYP3A4 ar trebui limitată datorită posibilității creșterii concentrațiilor plasmatice de sunitinib (vezi pct. 4.2, 4.5 și 4.8).

### Evenimente tromboembolice venoase

Evenimentele tromboembolice venoase legate de tratament au fost raportate la pacienții care au primit sunitinib, inclusiv tromboză venoasă profundă și embolism pulmonar (vezi pct. 4.8). În supravegherea după punerea pe piață au fost raportate cazuri fatale de embolism pulmonar.

### Evenimente tromboembolice arteriale

Au fost raportate cazuri de evenimente tromboembolice arteriale (*ATE - arterial thromboembolic events*), uneori letale, la pacienți tratați cu sunitinib. Cele mai frecvente evenimente au inclus accidente cerebrovasculare, atac ischemic tranzitor și infarct cerebral. Factorii de risc asociați cu ATE, pe lângă boala malignă preexistentă și vârsta  $\geq 65$  ani, au inclus hipertensiune arterială, diabet zaharat și boală tromboembolică anterioară.

### Anevrism și disecție aortică

Au fost raportate cazuri de anevrism și/sau disecție aortică (incluzând cazuri letale). Înainte de inițierea tratamentului cu sunitinib trebuie luat în considerare acest risc la pacienții cu factori predispozanți precum hipertensiune arterială sau anevrism în antecedente.

### Microangiopatie trombotică (MAT)

Diagnosticul de MAT, inclusiv purpură trombotică trombocitopenică (PTT) și sindrom hemolitic uremic (SHU), care uneori au dus la insuficiență renală sau rezultate letale, trebuie evaluat în cazul apariției anemiei hemolitice, trombocitopeniei, fatigabilității, manifestării neurologice fluctuante, insuficienței renale și febrei. Tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă MAT, iar tratamentul prompt este necesar. S-a observat reversibilitatea efectelor MAT după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

#### Disfuncție tiroidiană

Se recomandă în prealabil investigații de laborator ale funcției tiroidiene la toți pacienții. Pacienții cu hipotiroidism sau hipertiroidism preexistent trebuie tratați conform practicii medicale standard înainte de începerea tratamentului cu sunitinib. În timpul tratamentului cu sunitinib se recomandă monitorizarea de rutină a funcției tiroidiene la interval de 3 luni. În plus, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru apariția semnelor și simptomelor de disfuncție tiroidiană în timpul tratamentului, iar pacienții la care apar semne și/sau simptome sugestive de disfuncție tiroidiană trebuie evaluați prin teste de laborator pentru funcția tiroidiană, după cum este indicat clinic. Pacienții la care apare disfuncție tiroidiană trebuie tratați conform practicii medicale standard.

S-a observat că hipotiroidismul apare atât timpuriu cât și tardiv în timpul tratamentului cu sunitinib (vezi pct. 4.8).

#### Pancreatită

Creșteri ale activității plasmatice a lipazei și amilazei s-au observat la pacienții cu diferite tumori solide cărora li s-a administrat sunitinib. Creșterile activității lipazei au fost tranzitorii și, în general, nu au fost însoțite de semne și simptome de pancreatită la pacienții cu diferite tumori solide (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate cazuri de evenimente pancreatice grave, unele cu evoluție letală. Dacă sunt prezente simptome de pancreatită, tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt la acești pacienți și va fi asigurat tratament de susținere corespunzător.

#### Hepatotoxicitate

S-a raportat hepatotoxicitate la pacienții tratați cu sunitinib. Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică, unele cu evoluție letală, la mai puțin de 1% dintre pacienții cu tumori solide tratați cu sunitinib. Se monitorizează testele funcționale hepatice (alanin transaminază [ALT], aspartat transaminază [AST], valorile bilirubinemiei) înaintea inițierii tratamentului, în timpul fiecărui ciclu de tratament și când este indicat clinic. Dacă sunt prezente semne sau simptome de insuficiență hepatică, tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt și trebuie asigurată terapie de susținere corespunzătoare (vezi pct. 4.8).

#### Funcție renală

Au fost raportate cazuri de afectare renală, insuficiență renală și/sau insuficiență renală acută, în unele cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.8).

Factorii de risc asociați cu afectare/insuficiență renală la pacienți tratați cu sunitinib au inclus, pe lângă carcinomul renal existent, vârsta înaintată, diabet zaharat, disfuncție renală preexistentă, insuficiența cardiacă, hipertensiune arterială, sepsis, deshidratare/hipovolemie și rabdomioliză.

Siguranța continuării tratamentului cu sunitinib la pacienții cu proteinurie moderată până la severă nu a fost evaluată sistematic.

Au fost raportate cazuri de proteinurie și cazuri rare de sindrom nefrotic. Se recomandă efectuarea unei analize urinare la inițierea tratamentului, iar pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea apariției sau agravării proteinuriei. Tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt la pacienții cu sindrom nefrotic.

#### Fistule

Dacă apare formarea unei fistule, tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt. Sunt disponibile informații limitate cu privire la continuarea utilizării de sunitinib la pacienții cu fistule (vezi pct. 4.8).

#### Întârziere a vindecării rănilor

Au fost raportate cazuri de întârziere a vindecării rănilor în timpul tratamentului cu sunitinib.

Nu au fost efectuate studii clinice specifice referitoare la efectul sunitinibului asupra vindecării rănilor. Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauție la pacienții care vor fi supuși unor intervenții chirurgicale majore. Experiența clinică este limitată în ceea ce privește momentul potrivit de reluare a terapiei după o intervenție chirurgicală majoră. Prin urmare, decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenție chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operație.

#### Osteonecroză a maxilarului (ONM)

La pacienții tratați cu sunitinib au fost raportate cazuri de ONM. Majoritatea cazurilor au fost raportate la pacienții care fost tratați anterior sau concomitent cu bifosfonați administrați pe cale intravenoasă, pentru care ONM este un risc identificat. În consecință, este necesară o atenție deosebită atunci când sunitinibul și bifosfonații administrați pe cale intravenoasă sunt administrați fie simultan, fie secvențial.

Intervențiile stomatologice invazive sunt un alt factor de risc identificat. Înaintea începerii tratamentului cu sunitinib, trebuie luate în considerare examinarea stomatologică și profilaxia stomatologică adecvată. La pacienții care au fost tratați anterior sau care sunt tratați în prezent cu bifosfonați administrați pe cale intravenoasă, intervențiile stomatologice invazive trebuie evitate, dacă este posibil (vezi pct. 4.8).

#### Hipersensibilitate/angioedem

Dacă apare angioedem determinat de hipersensibilitate, tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt și instituit tratamentul medical standard (vezi pct. 4.8).

#### Convulsii

În studiile clinice cu sunitinib și în supravegherea după punerea pe piață s-au raportat convulsii. Pacienții având convulsii și semne/simptome sugestive pentru sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR), precum hipertensiune arterială, cefalee, scădere a atenției, deteriorare a funcției cognitive și tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală, trebuie menținuți sub tratament medical, inclusiv pentru controlul hipertensiunii. Se recomandă întreruperea temporară a administrării de sunitinib; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcție de decizia medicului curant (vezi pct. 4.8).

#### Sindrom de liză tumorală (SLT)

Cazuri de sindrom de liză tumorală, unele dintre ele letale, au fost observate rar în cadrul studiilor clinice și au fost raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață la pacienții tratați cu sunitinib. Factorii de risc pentru SLT includ încărcare tumorală mare, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și urină acidă. Se recomandă monitorizarea atentă a acestor pacienți și instituirea tratamentului atunci când este indicat din punct de vedere clinic, iar hidratarea profilactică trebuie, de asemenea, luată în considerare.

#### Infecții

Au fost raportate infecții grave, însoțite sau nu de neutropenie, unele dintre ele letale. Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de fasceită necrozantă, inclusiv de perineu, uneori letale (vezi pct. 4.8).

Tratamentul cu sunitinib trebuie întrerupt la pacienții la care apare fasceita necrozantă și trebuie inițiat imediat tratamentul adecvat.

#### Hipoglicemie

În timpul tratamentului cu sunitinib a fost raportată scăderea glicemiei, în anumite cazuri simptomatică clinic și necesitând spitalizare din cauza pierderii conștienței. Tratamentul cu sunitinib

trebuie întrerupt temporar în cazul apariției hipoglicemiei. Valoarea glicemiei la pacienții diabetici trebuie monitorizată în mod regulat, pentru a evalua dacă este necesară ajustarea dozei de medicamente antidiabetice, în scopul reducerii la minim a riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.8).

**Encefalopatie hiperamoniemică**

S-a observat encefalopatie hiperamoniemică la sunitinib (vezi pct. 4.8). La pacienții care dezvoltă letargie inexplicabilă sau modificări ale stării mentale, nivelul de amoniac trebuie măsurat și trebuie inițiat un tratament clinic adecvat.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice de sunitinib

*Efecte ale inhibitorilor CYP3A4*

La voluntarii sănătoși administrarea concomitentă a unei singure doze de sunitinib cu ketoconazol - un inhibitor potent al CYP3A4, a determinat creșteri ale valorilor  $C_{max}$  și respectiv, a  $ASC_{0-\infty}$  ale combinației [sunitinib + metabolit primar] de 49% și, respectiv, 51%.

Administrarea de sunitinib concomitent cu inhibitori potenți ai enzimelor CYP3A4 (de exemplu: ritonavir, itraconazol, eritromicină, claritromicină, suc de grapefruit) poate determina creșterea concentrației de sunitinib.

De aceea trebuie evitată asocierea unor astfel de inhibitori sau se va alege un medicament fără sau cu potențial minim de inhibare a CYP3A4.

Dacă nu este posibil, ar putea fi necesară scăderea dozei de Sunitinib Sandoz la minim 37,5 mg zilnic în cazul GIST și MRCC sau 25 mg zilnic în cazul pNET, cu monitorizarea atentă a toleranței (vezi pct. 4.2).

*Efecte ale inhibitorilor proteinei de rezistență în cancerul de sân (PRCS)*

Sunt disponibile date clinice limitate cu privire la interacțiunea dintre sunitinib și inhibitorii PRCS și nu poate fi exclusă posibilitatea unei interacțiuni între sunitinib și alți inhibitori ai PRCS (vezi pct. 5.2).

Medicamente care pot reduce concentrațiile plasmatice de sunitinib

*Efecte ale inductorilor CYP3A4*

La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă a unei singure doze de sunitinib cu rifampicina - un inductor potent al CYP3A4, a determinat scăderi ale valorilor  $C_{max}$  și respectiv, a  $ASC_{0-8}$  ale combinației [sunitinib + metabolit primar] de 23% și 46%.

Administrarea concomitentă a sunitinib cu inductori potenți ai CYP3A4 (de exemplu: dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital sau preparate din plante *Hypericum perforatum*/sunătoare) poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice de sunitinib. De aceea, trebuie evitată administrarea concomitentă cu astfel de inductori ai CYP3A4 sau se va alege un medicament fără sau cu potențial minim de inducere a CYP3A4. Dacă nu este posibil, ar putea fi necesară creșterea graduală a dozei de Sunitinib G.L. Pharma cu câte 12,5 mg (până la 87,5 mg zilnic în cazul GIST și MRCC sau 62,5 mg zilnic în cazul pNET) cu monitorizarea atentă a toleranței (vezi pct. 4.2).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Contracepția la bărbați și femei

Femeile de vârstă fertilă trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficiente și să evite o sarcină pe parcursul tratamentului cu sunitinib.

#### Sarcina

Nu s-au efectuat studii cu sunitinib la femei gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere inclusiv malformații fetale (vezi pct. 5.3). Sunitinib G.L. Pharma nu trebuie utilizat în sarcină sau la femei care nu folosesc măsuri contraceptive eficiente, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale justifică riscul potențial asupra fătului. Dacă sunitinib este administrat în sarcină sau dacă pacienta devine gravidă în cursul tratamentului cu sunitinib, aceasta trebuie informată asupra riscului potențial asupra fătului.

#### Alăptarea

Sunitinib și/sau metaboliții săi sunt excretați în lapte, la șobolan. Nu se cunoaște dacă sunitinib sau principalul său metabolit activ este excretat în laptele uman. Deoarece substanțele active sunt de obicei excretate în laptele uman și datorită probabilității unor reacții adverse grave la sugarii alăptați, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu sunitinib.

#### Fertilitatea

Din date non-clinice, reiese că este posibil ca fertilitatea masculină și feminină să fie afectată prin tratamentul cu sunitinib (vezi pct. 5.3)

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Sunitinib are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că pot prezenta amețeli în cursul tratamentului cu sunitinib.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai grave asociate tratamentului cu sunitinib, unele letale, sunt insuficiență renală, insuficiență cardiacă, embolie pulmonară, perforație gastro-intestinală și hemoragii (de exemplu: a tractului respirator, gastro-intestinală, hemoragie tumorală, a tractului urinar și hemoragii cerebrale). Cele mai frecvente reacții adverse, indiferent de gradul de severitate (observate la pacienții din studiile registraționale MRCC, GIST și pNET) au inclus scăderea apetitului, tulburări ale gustului, hipertensiune arterială, fatigabilitate, tulburări gastro-intestinale (de exemplu: diaree, greață, stomatită, dispepsie și vărsături), depigmentarea pielii și eritrodizestezie palmo-plantară. Aceste simptome se pot diminua pe parcursul tratamentului. Hipotiroidismul se poate dezvolta pe durata tratamentului. Tulburările hematologice (de exemplu: neutropenie, trombocitopenie și anemie) se numără printre cele mai frecvente reacții adverse la medicament.

Evenimente letale, altele decât cele enumerate la pct. 4.4 mai sus sau la pct. 4.8 mai jos și care au fost considerate ca fiind posibil legate de administrarea sunitinib, au inclus insuficiența multi-sistemică de organ, coagularea intravasculară diseminată, hemoragia peritoneală, insuficiența suprarenaliană, pneumotoraxul, șocul și moartea subită.

#### Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse care s-au raportat la pacienții cu GIST, MRCC și pNET din datele cumulate de la 7115 pacienți sunt enumerate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, organe și sisteme, frecvență și grad de severitate (NCI-CTCAE). De asemenea, sunt incluse reacțiile adverse identificate în studiile clinice după punerea pe piață. În cadrul fiecărui grup de frecvență, efectele adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvența apariției este definită după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

### **Tabelul 1 - Reacții adverse raportate în studiile clinice**

<b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Infecții și infestări</b>		Infecții virale <sup>a</sup> Infecții respiratorii <sup>b,*</sup> Abces <sup>c,*</sup> Infecții fungice <sup>d</sup> Infecții ale tractului urinar Infecții cutanate <sup>e</sup> Sepsis <sup>f,*</sup>	Fasceită necrozantă* Infecții bacteriene <sup>g</sup>		
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Neutropenie Trombocitopenie Anemie Leucopenie	Limfopenie	Pancitopenie	Microangiopati e trombotică <sup>h,*</sup>	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Hipersensibilitate	Angioedem	
<b>Tulburări endocrine</b>	Hipotiroidism		Hipertiroidism	Tiroidită	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Scădere a apetitului <sup>i</sup>	Deshidratare Hipoglicemie		Sindrom de liză tumorală*	
<b>Tulburări psihice</b>	Insomnie	Depresie			
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețeli Cefalee Tulburări ale gustului <sup>j</sup>	Neutropenie periferică Parestezii Hipoestezie Hiperestezie	Hemoragie cerebrală* Accident vascular cerebral* Accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu	Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă*	Encefalopatie hiperamonemică
<b>Tulburări oculare</b>		Edem periorbital Edem palpebral Hipersecreție lacrimală			
<b>Tulburări cardiace</b>		Ischemie miocardică <sup>k,*</sup> Frație de ejeție scăzută <sup>l</sup>	Insuficiență cardiacă congestivă Infarct miocardic <sup>m,*</sup> Insuficiență cardiacă* Cardiomiopatie* Revărsat pericardic Prelungirea intervalului QT pe	Insuficiență ventriculară stângă* Torsada vârfurilor	

			electrocardiogra mă		
<b>Tulburări vasculare</b>	Hipertensiune arterială	Tromboză venoasă profundă Bufeuri Hiperemie facială	Hemoragie tumorală*		Anevrism și disecții aortice*
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Dispnee Epistaxis Tuse	Embolie pulmonară* Revărsat pleural* Hemoptizie Dispnee de efort Durere orofaringiană <sup>n</sup> Congestie nazală Uscăciune a mucoasei nazale	Hemoragie pulmonară* Insuficiență respiratorie*		
<b>Tulburări gastrointestin ale</b>	Stomatită <sup>o</sup> Durere abdominală <sup>p</sup> Vărsături Diaree Dispepsie Greață Constipație	Boală de reflux gastro- esofagian Disfagie Hemoragie gastro- intestinală* Esofagită* Distensie abdominală Disconfort abdominal Hemoragie rectală Sângerări gingivale Ulcerații ale cavității bucale Proctalgii Cheilită Hemoroizi Glosodinie Dureri la nivelul cavității bucale Xerostomie Flatulență Disconfort la nivelul cavității bucale Eructație	Perforație gastro- intestinală <sup>q,*</sup> Pancreatită Fistulă anală Colită <sup>r</sup>		

<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Insuficiență hepatică* Colecistită <sup>s,*</sup> Funcționare anormală a ficatului	Hepatită	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Modificări ale culorii tegumentelor <sup>t</sup> Eritrodizestezie palmo-plantară Erupție cutanată tranzitorie <sup>u</sup> Modificări ale culorii părului Xerodermie	Exfoliere cutanată Reacții cutanate <sup>v</sup> Eczemă Vezicule Eritem Alopecie Acnee Prurit Hiperpigmentare cutanată Leziuni cutanate Hipercheratoză Dermatită Afecțiuni ale unghiilor <sup>w</sup>		Eritem polimorf* Sindrom Stevens-Johnson * Pyoderma gangrenosum Necroliză epidermică toxică*	
<b>Tulburări musculoschel etice și ale țesutului conjunctiv</b>	Dureri la nivelul extremităților/ membrelor Artralgii Dorsalgii	Dureri musculoschel etice Spasme musculare Mialgii Slăbiciune musculară	Osteonecroză a maxilarului Fistule*	Rabdomioliză* Miopatie	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Insuficiență renală* Insuficiență renală acută* Cromaturie Proteinurie	Hemoragie a tractului urinar	Sindrom nefrotic	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Inflamații ale mucoaselor Fatigabilitate <sup>x</sup> Edem <sup>y</sup> Pirexie	Durere toracică Durere Simptome asemănătoare gripei Frisoane	Întârziere a vindecării rănilor		
<b>Investigații diagnostice</b>		Scădere a greutateii Scădere a numărului de celule sanguine albe Creștere a lipazemiei Scădere a numărului de trombocite	Creștere a valorii creatininfosfokinazei sanguine Creștere a valorii hormonului de stimulare tiroidiană sanguină		

		Scădere a hemoglobinei Creștere a amilazemiei <sup>y</sup> Creștere a valorii serice a aspartat-aminotransferazei Creștere a valorii serice a alanin-aminotransferazei Creștere a creatininemiei Creștere a tensiunii arteriale Creștere a valorii acidului uric sanguin			
--	--	--	--	--	--

\*Inclusiv deces

Următorii termeni au fost combinați:

- a Rinofaringită și herpes oral
- b Bronșită, infecții ale tractului respirator inferior, pneumonie și infecții ale tractului respirator
- c Abces, abces al membrelor, abces anal, abces gingival, abces hepatic, abces pancreatic, abces perineal, abces perirectal, abces rectal, abces subcutanat și abces dentar
- d Candidoză esofagiană și candidoză bucală
- e Celulită și infecții tegumentare
- f Sepsis și șoc septic
- g Abces abdominal, sepsis abdominal, diverticulită și osteomielită
- h Microangiopatie trombotică, purpură trombocitopenică trombotică, sindrom hemolitic-uremic
- i Scădere a apetitului și anorexie
- j Disgeuzie, ageuzie și tulburări ale gustului
- k Sindrom coronarian acut, angină pectorală, angină instabilă, ocluzie arterială coronariană, ischemie miocardică
- l Frație de ejecție scăzută/anormală
- m Infarct miocardic acut, infarct miocardic și infarct miocardic silențios
- n Dureri orofaringiene și faringolaringiene
- o Stomatită și stomatită aftoasă
- p Dureri abdominale, dureri în etajul abdominal inferior și dureri în etajul abdominal superior
- q Perforație gastro-intestinală și perforație intestinală
- r Colită și colită ischemică
- s Colecistită și colecistită nelitiazică
- t Colorarea în galben a tegumentelor, modificări ale culorii tegumentelor și tulburări de pigmentare
- u Dermatită psoriaziformă, erupție cutanată tranzitorie exfoliativă, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie foliculară, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie papulară și erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă
- v Reacție cutanată și afecțiuni ale tegumentelor
- w Afecțiuni și modificări ale culorii unghiilor
- x Fatigabilitate și astenie
- y Edem al feței, edem și edem periferic
- z Amilază și amilază crescută

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### *Infecții și infestări*

Au fost raportate cazuri de infecții grave (cu sau fără neutropenie), inclusiv cazuri cu evoluție letală. Au fost raportate cazuri de fascită necrozantă, inclusiv de perineu, unele dintre ele letale (vezi și pct. 4.4).

### *Tulburări hematologice și limfatice*

Scăderi absolute ale numărului de neutrofile cu grade de severitate 3 și 4 s-au raportat la 10% și, respectiv, 1,7% dintre pacienții aflați în studiul pentru indicația de GIST de fază 3, la 16% și, respectiv, la 1,6% dintre pacienții aflați în studiul pentru indicația de MRCC de fază 3, la 13% și, respectiv, la 2,4% dintre pacienții aflați în studiul pentru indicația de pNET de fază 3. Scăderi ale numărului de trombocite cu grad de severitate 3 și 4 s-au raportat la 3,7% și, respectiv, la 0,4% dintre pacienții aflați în studiul pentru indicația de GIST de fază 3, la 8,2% și, respectiv, la 1,1% dintre pacienții aflați în studiul pentru indicația de MRCC de fază 3, la 3,7% și, respectiv, la 1,2% dintre pacienții aflați în studiul pentru indicația de pNET de fază 3 (vezi pct. 4.4).

Evenimentele hemoragice au fost raportate la 18% dintre pacienții cărora li s-a administrat sunitinib în studiul pentru indicația de GIST de fază 3, comparativ cu 17% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. 39% dintre pacienții cu MRCC, netratați anterior, cărora li s-a administrat sunitinib au prezentat evenimente hemoragice, comparativ cu 11% dintre pacienții cărora li s-a administrat interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Șaptesprezece (4,5%) pacienți cărora li s-a administrat sunitinib, față de 5 (1,7%) pacienți cărora li s-a administrat IFN- $\alpha$  au prezentat evenimente hemoragice de gradul 3 sau mai mare. 26% dintre pacienții cărora li s-a administrat sunitinib pentru MRCC refractar la citokine au prezentat hemoragii. Evenimente hemoragice, exceptând epistaxis, au fost raportate la 21,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat sunitinib în studiul pentru indicația de pNET de fază 3, comparativ cu 9,85% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiilor clinice, hemoragiile tumorale au fost raportate la aproximativ 2% dintre pacienții cu GIST.

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, incluzând angioedem (vezi pct. 4.4).

### *Tulburări endocrine*

Hipotiroidismul a fost raportat ca reacție adversă la 7 pacienți (4%) cărora li s-a administrat sunitinib în cele două 2 studii pentru indicația de MRCC la pacienți refractari la tratamentul cu citokine; în studiul pentru indicația de MRCC la pacienți netratați anterior s-a raportat la 61 pacienți (16%) cărora li s-a administrat sunitinib și la trei 3 pacienți (< 1%) din brațul cu IFN- $\alpha$ .

În plus, s-a raportat creșterea hormonului stimulator tiroidian (TSH) la 4 pacienți (2%) cu MRCC refractar la tratamentul cu citokine. În total, 7% din populația cu MRCC a prezentat date de laborator sau clinice de hipotiroidism apărut în cursul tratamentului. Hipotiroidismul dobândit s-a observat la 6,2% dintre pacienții cu GIST tratați cu sunitinib, față de 1% dintre cei cărora li s-a administrat placebo. În cadrul studiului pentru indicația de pNET de fază 3 a fost raportat hipotiroidism la 6 pacienți (7,2%) cărora li s-a administrat sunitinib și la 1 pacient (1,2%) căruia i s-a administrat placebo.

Funcția tiroidiană a fost monitorizată prospectiv, în două 2 studii la pacienți cu neoplasm mamar; Sunitinibul nu este aprobat pentru utilizare în neoplasm mamar. Într-un studiu, hipotiroidismul a fost raportat la 15 (13,6%) pacienți cărora li s-a administrat sunitinib și la 3 (2,9%) pacienți cărora li s-a administrat tratamentul standard. Creșterea TSH sanguin a fost raportată la 1 (0,9%) pacient căruia i s-a administrat sunitinib și la niciun pacient căruia i s-a administrat tratamentul standard.

Hipertiroidismul nu a fost raportat la niciunul dintre pacienții tratați cu sunitinib și a fost raportat la 1 (1,0%) pacient căruia i s-a administrat tratamentul standard. În celălalt studiu, hipotiroidismul a fost raportat la un total de 31 (13%) pacienți tratați cu sunitinib și la 2 (0,8%) pacienți tratați cu capecitabină. Creșterea TSH sanguin a fost raportată la 12 (5,0%) pacienți tratați cu sunitinib și la

niciun pacient tratat cu capecitabină. Hipertiroidismul a fost raportat la 4 (1,7%) pacienți tratați cu sunitinib și la niciun pacient tratat cu capecitabină. Scăderea TSH sanguin a fost raportată la 3 (1,3%) pacienți tratați cu sunitinib și la niciun pacient tratat cu capecitabină. Creșterea T4 a fost raportată la 2 (0,8%) pacienți tratați cu sunitinib și la 1 (0,4%) pacient tratat cu capecitabină. Creșterea T3 a fost raportată la 1 (0,8%) pacient tratat cu sunitinib și la niciun pacient tratat cu capecitabină. Toate evenimentele raportate legate de tiroidă au fost de grad 1-2 (vezi pct. 4.4).

#### *Tulburări metabolice și de nutriție*

O incidență mai mare a hipoglicemiei a fost raportată la pacienții cu pNET, în comparație cu pacienții cu MRCC și GIST. Cu toate acestea, majoritatea acestor reacții adverse observate în studiile clinice nu au fost considerate legate de tratamentul de studiu (vezi pct. 4.4).

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

În studiile clinice cu sunitinib și în supravegherea după punerea pe piață au fost raportate câteva cazuri (<1%), unele letale, de subiecți având crize convulsive și imagini radiologice de SLPR. S-au observat convulsii la pacienții cu sau fără metastaze cerebrale documentate radiologic (vezi pct. 4.4).

#### *Tulburări cardiace*

În cadrul studiilor clinice, scăderi ale fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) de  $\geq 20\%$  și sub limita inferioară a valorilor normale au fost raportate la aproximativ 2% dintre pacienții cu GIST, la 4% dintre pacienții cu MRCC refractar la tratamentul cu citokine, tratați cu sunitinib și la 2% dintre pacienții cu GIST cărora li s-a administrat placebo. Aceste scăderi ale FEVS nu par să fie progressive și, deseori, s-au ameliorat la continuarea tratamentului. În studiul pentru indicația de MRCC la pacienți netratați anterior, 27% dintre pacienții cărora li s-a administrat sunitinib și 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat IFN- $\alpha$  au avut o valoare a FEVS sub limita inferioară a valorilor normale. 2 pacienți (< 1%) cărora li s-a administrat sunitinib au fost diagnosticați cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC).

La pacienții cu GIST, „insuficiența cardiacă”, „insuficiența cardiacă congestivă” sau „insuficiența ventriculară stângă” au fost raportate la 1,2% dintre pacienții tratați cu sunitinib și la 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiul pivot pentru indicația de GIST de fază 3 (N = 312), reacțiile cardiace letale legate de tratament au apărut la 1% dintre pacienți, în fiecare braț al studiului (și anume brațele cu sunitinib și placebo). Într-un studiu de fază 2 la pacienți cu MRCC refractar la citokine, 0,9% dintre pacienți au avut infarct miocardic letal legat de tratament, iar în studiul de fază 3 la pacienți cu MRCC netratați anterior, 0,6% dintre pacienții din brațul cu IFN- $\alpha$  și 0% pacienți din brațul cu sunitinib au avut evenimente cardiace letale. În studiul pentru indicația de pNET de fază 3, 1 (1%) pacient cărora li s-a administrat sunitinib a avut insuficiență cardiacă letală legată de tratament.

#### *Tulburări vasculare*

##### Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a fost o reacție adversă foarte frecvent raportată în studiile clinice. Doza de sunitinib a fost redusă sau administrarea sa a fost suspendată temporar la aproximativ 2,7% dintre pacienții care au avut hipertensiune arterială. La niciunul dintre acești pacienți nu a fost întrerupt permanent tratamentul cu sunitinib. Hipertensiunea arterială severă (TA sistolică >200 mmHg sau TA diastolică >110 mmHg) a fost raportată la 4,7% dintre pacienții cu tumori solide. Hipertensiunea arterială a fost raportată la aproximativ 33,9% dintre pacienții cu MRCC netratați anterior, cărora li s-a administrat sunitinib pentru MRCC, comparativ cu 3,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat IFN- $\alpha$ . Hipertensiunea arterială severă a fost raportată la 12% dintre pacienții netratați anterior și cărora li s-a administrat sunitinib, și la <1% dintre pacienții cărora li s-a administrat IFN- $\alpha$ . Hipertensiunea arterială a fost raportată la 26,5% dintre pacienții tratați cu sunitinib în studiul pentru indicația de pNET de fază 3, comparativ cu 4,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Hipertensiunea arterială severă a fost raportată la 10% dintre pacienții cu pNET tratați cu sunitinib și la 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

##### Evenimente tromboembolice venoase

Evenimentele tromboembolice venoase legate de tratament au fost raportate la aproximativ 1,0% dintre pacienții cu tumori solide cărora li s-a administrat sunitinib în studiile clinice, incluzând pacienții cu GIST și RCC.

În studiul GIST de fază 3, 7 pacienți (3%) cărora li s-a administrat sunitinib și niciunul dintre cei cărora li s-a administrat placebo au avut evenimente tromboembolice venoase. 5 pacienți dintre cei 7 au avut tromboze venoase profunde (TVP) de grad 3, iar 2 au avut TVP de grad 1 sau 2. Ca urmare a primei constatări a TVP, tratamentul a fost întrerupt la 4 dintre cei 7 pacienți cu GIST.

13 pacienți (3%) cărora li s-a administrat sunitinib în studiul pentru indicația de MRCC de fază 3 la pacienți netratați anterior și 4 pacienți (2%) din cele 2 studii pentru indicația de MRCC la pacienți refractari la tratamentul cu citokine au avut evenimente tromboembolice venoase. Nouă dintre acești pacienți au avut embolii pulmonare, 1 a avut embolie pulmonară de grad 2 și 8 de grad 4. Opt din acești pacienți au avut TVP, 1 cu grad 1, 2 cu grad 2, 4 cu grad 3 și 1 dintre aceștia cu grad 4. La un pacient cu embolie pulmonară din studiul pentru indicația de MRCC efectuat la pacienți refractari la tratamentul cu citokine s-a întrerupt tratamentul.

La pacienții cu MRCC netratați anterior și la care s-a administrat IFN- $\alpha$ , au fost raportate 6 (2%) evenimente tromboembolice venoase; 1 pacient (<1%) a avut TVP de grad 3 și 5 pacienți (1%) au avut embolii pulmonare, toate de grad 4.

Evenimente tromboembolice venoase au fost raportate la 1 pacient (1,2%) din grupul de tratament cu sunitinib și la 5 (6,1%) pacienți din grupul cu administrare de placebo în studiul pentru indicația de pNET de fază 3. Doi dintre acești pacienți cărora li s-a administrat placebo au avut TVP, unul cu grad 2 și unul cu grad 3.

În studiile pentru autorizarea pentru indicațiile GIST, MRCC și pNET nu a fost raportat niciun caz cu evoluție letală. Cazurile cu evoluție letală au fost observate în supravegherea după punerea pe piață a medicamentului.

Cazurile de embolie pulmonară au fost observate la aproximativ 3,1% dintre pacienții cu GIST și la aproximativ 1,2% dintre pacienții cu MRCC, cărora li s-a administrat sunitinib în studii de fază 3. Nu a fost raportat niciun caz de embolie pulmonară la pacienți cu pNET cărora li s-a administrat sunitinib în studiul de fază 3. În supravegherea după punerea pe piață au fost raportate cazuri rare cu evoluție letală.

Pacienții care au prezentat embolie pulmonară în ultimele 12 luni au fost excluși din studiile clinice cu sunitinib.

La pacienții cărora li s-a administrat sunitinib în studiile de fază 3 pentru autorizarea de punere pe piață, evenimentele pulmonare (și anume, dispnee, efuziune pleurală, embolie pulmonară sau edem pulmonar) au fost raportate la aproximativ 17,8% dintre pacienții cu GIST, la aproximativ 26,7% dintre pacienții cu MRCC și la 12% dintre pacienții cu pNET.

Aproximativ 22,2% dintre pacienții cu tumori solide, inclusiv GIST și MRCC, cărora li s-a administrat sunitinib în studiile clinice au avut evenimente pulmonare.

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Pancreatita a fost mai puțin frecvent (<1%) observată la pacienții cărora li s-a administrat sunitinib pentru tratamentul GIST sau MRCC. Nu a fost raportată pancreatita legată de tratament în studiul pentru indicația de pNET de fază 3 (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate hemoragii gastrointestinale letale la 0,98% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiul pentru indicația de GIST de fază 3.

#### *Tulburări hepatobiliare*

Au fost raportate cazuri de disfuncție hepatică, care pot include modificări ale valorilor testelor funcționale hepatice, hepatită sau insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Au fost raportate cazuri de pyoderma gangrenosum, în general reversibile după întreruperea sunitinibului (vezi și pct. 4.4).

#### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Au fost raportate cazuri de miopatie și/sau rabdomioliză, unele cu evoluție spre insuficiență renală acută. Pacienții cu semne sau simptome de toxicitate musculară trebuie tratați conform practicii medicale standard (vezi și pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de formare de fistule, asociate uneori cu necroză și regresie tumorală, în unele cazuri cu evoluție letală (vezi și pct. 4.4).

La pacienții tratați cu sunitinib au fost raportate cazuri de osteonecroza de maxilar ONM, majoritatea apărând la pacienți care prezintă factori de risc identificați pentru ONM, în special expunerea la bifosfonați administrați pe cale intravenoasă și/sau antercedente de afecțiuni dentare care au necesitat proceduri stomatologice invazive (vezi și pct. 4.4).

#### *Investigații diagnostice*

Date din studiile non-clinice (*in vitro* și *in vivo*), la doze mai mari decât cele recomandate la om, au indicat că sunitinib are potențialul de a inhiba procesul de repolarizare a potențialului de acțiune cardiac (de exemplu: prelungirea intervalului QT).

Creșteri ale intervalului QTc la peste 500 ms au fost raportate la 0,5% dintre cazuri și modificări față de valorile inițiale mai mari de 60 ms au fost raportate la 1,1% dintre cei 450 de pacienți cu tumori solide; ambii parametri sunt recunoscuți ca modificări potențial semnificative. La concentrații aproximativ de două ori mai mari decât cele terapeutice, a fost demonstrat că sunitinibul prelungeste intervalul QTcF (corecția Fridericia a intervalului QT).

Prelungirea intervalului QTc a fost evaluată într-un studiu cu 24 pacienți cu vârste între 20 - 87 de ani, cu neoplasme în stadii avansate. Rezultatele acestui studiu au demonstrat că sunitinibul a avut un efect asupra intervalului QTc (definit ca medie a modificării, ajustată în funcție de placebo, >10 ms cu o limită superioară a intervalului de încredere (Î) 90% >15 ms) la concentrația terapeutică (ziua 3) utilizând metoda de corecție a valorilor măsurate în timpul unei zile cu valorile inițiale și la o valoare mai mare decât concentrația terapeutică (ziua 9) utilizând ambele metode de corecție cu valorile inițiale. Niciun pacient nu a avut o valoare a intervalului QTc >500 ms. Cu toate că a fost observat un efect asupra intervalului QTcF în ziua 3 la 24 ore după administrare (și anume, la concentrații plasmatiche terapeutice prevăzute după administrarea dozei inițiale recomandate de 50 mg) cu ajutorul metodei de corecție a valorilor măsurate în timpul unei zile cu valorile inițiale, semnificația clinică a acestor date nu este clară.

Utilizând măsurători ECG seriate exhaustive la momente corespunzătoare expunerii terapeutice sau la o expunere mai mare decât cea terapeutică, niciunul dintre pacienții din populațiile măsurabile sau cu intenție de tratament (IT) nu a avut o prelungire a intervalului QTc considerată "severă" (și anume mai mare sau egală cu gradul 3 conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse [CTCAE] versiunea 3.0).

La concentrații plasmatiche terapeutice, modificarea medie maximă a intervalului QTcF (corecția Fridericia) față de valorile inițiale a fost de 9 ms (Î 90%: 15,1 ms). La concentrații de aproximativ două ori mai mari decât cele terapeutice, modificarea maximă a intervalului QTcF față de valorile inițiale a fost de 15,4 ms (Î 90%: 22,4 ms). Moxifloxacină (400 mg) utilizată ca martor pozitiv a demonstrat o modificare medie maximă a intervalului QTcF față de valorile inițiale de 5,6 ms. La niciun subiect nu a apărut un efect asupra intervalului QTc mai mare de gradul 2 (CTCAE versiunea 3.0) (vezi pct. 4.4).

#### Siguranța pe termen lung în MRCC

Siguranța pe termen lung a sunitinibului la pacienții cu MRCC a fost analizată în 9 studii clinice

încheiate, efectuate în condiții de tratament de prima linie la 5739 pacienți refractari la terapia cu bevacizumab și refractari la terapia cu citokine, din care 807 (14%) au fost tratați timp de  $\geq 2$  ani până la 6 ani. În cazul celor 807 pacienți cărora li s-a administrat tratament de lungă durată cu sunitinib, cele mai multe reacții adverse legate de tratament (RALT) au avut loc inițial în primele 6 luni – 1 an și apoi au fost stabile sau au scăzut ca frecvență în timp, cu excepția hipotiroidismului, care a crescut gradual în timp, cu cazuri noi care au apărut de-a lungul perioadei de 6 ani. Tratamentul prelungit cu sunitinib nu a părut a fi asociat cu noi tipuri de RALT.

#### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al sunitinibului a fost extras dintr-un studiu de fază 1, în cadrul căruia s-a evaluat creșterea dozei, un studiu deschis de fază 2, un studiu de fază 1/2 cu un singur braț și din publicații, după cum se descrie mai jos.

Un studiu de fază 1, în cadrul căruia s-a evaluat creșterea dozei de sunitinib administrat pe cale orală, s-a efectuat la 35 pacienți, incluzând 30 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani) și 5 adulți tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 21 ani) cu tumori solide refractare, din care majoritatea avuseseră un diagnostic primar de tumoră cerebrală. Toți participanții la studiu au prezentat reacții adverse la medicament; majoritatea reacțiilor adverse au fost severe (grad de toxicitate  $\geq 3$ ) și au inclus toxicitate cardiacă. Cele mai frecvente reacții adverse la medicament au fost toxicitate gastrointestinală (GI), neutropenie, fatigabilitate și creștere a valorii ALT. Riscul de reacții adverse cardiace la medicament a părut să fie mai mare la pacienții copii și adolescenți cu expunere anterioară la iradiere cardiacă sau antracicline, în comparație cu acei pacienți copii și adolescenți fără expunere anterioară. La acești pacienți copii și adolescenți fără expunere anterioară la antracicline sau iradiere cardiacă a fost identificată doza maximă tolerată (DMT) (vezi pct. 5.1).

Un studiu deschis de fază 2 s-a efectuat la 29 pacienți, incluzând 27 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani) și 2 adulți tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 19 ani) cu gliom recurrent/progresiv/refractor de grad înalt (HGG) sau ependimom. Nu au existat reacții adverse de grad 5 în niciunul dintre grupuri. Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) legate de tratament au fost scăderea numărului de neutrofile (6 [20,7%] pacienți) și hemoragie intracraniană (3 [10,3%] pacienți).

Un studiu de fază 1/2 cu un singur braț s-a efectuat la 6 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 16 ani) cu GIST avansat nerezecabil. Cele mai frecvente reacții adverse la medicament au fost diareea, greața, scăderea numărului de leucocite, neutropenia și cefaleea la 3 (50%) pacienți fiecare, în principal de grad 1 sau 2 ca severitate. Patru din cei 6 pacienți (66,7%) au prezentat reacții adverse legate de tratament de grad 3-4 (hipofosfatemie, neutropenie și trombocitopenie de grad 3 la 1 pacient fiecare și neutropenie de grad 4 la 1 pacient). În acest studiu nu au existat raportări de reacții adverse grave (RAG) sau reacții adverse la medicament de grad 5. Atât în studiul clinic, cât și în publicații, profilul de siguranță a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut la adulți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1, București 011478-RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu Sunitinib G.L. Pharma, iar tratamentul supradozajului trebuie să cuprindă măsurile generale de îngrijire. Dacă există indicație, eliminarea substanței active neabsorbită poate fi realizată prin emeză sau lavaj gastric. Au fost raportate cazuri de

supradozaj; câteva cazuri au fost asociate cu reacții adverse caracteristice profilului de siguranță cunoscut al sunitinibului.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01EX01.

#### Mecanism de acțiune

Sunitinib inhibă mai mulți receptori de tip tirozin kinază (RTK - receptor tyrosine kinases) implicați în creșterea tumorală, neoangiogeneza patologică și progresia metastatică a cancerului. Sunitinib a fost identificat ca fiind un inhibitor al receptorilor pentru factorul de creștere derivat din trombocite (PDGFR $\alpha$  și PDGFR $\beta$ ), al receptorilor pentru factorul de creștere endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 și VEGFR3), al receptorului pentru factorul celulelor stem (KIT), al tirozin kinazei 3 Fms-like (FLT3), al receptorului pentru factorul de stimulare a coloniilor (CSF-1R) și al receptorului pentru factorul neurotrofic derivat din linia celulară glială (RET). În teste celulare și biochimice, metabolitul principal demonstrează o potență similară comparativ cu sunitinib.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea clinică a sunitinib s-au studiat pentru tratamentul pacienților cu GIST cu rezistență la imatinib (și anume aceia care au prezentat progresia bolii în timpul sau după tratamentul cu imatinib) sau cu intoleranță la imatinib (și anume cei care au prezentat toxicitate semnificativă în cursul tratamentului cu imatinib, care a împiedicat continuarea terapiei), în tratamentul pacienților având MRCC și în tratamentul pacienților având tumori pNET nerezecabile.

Eficacitatea sa se bazează pe timpul până la progresia tumorii (TTP) și creșterea supraviețuirii pentru GIST, pe supraviețuire fără progresie a bolii (PFS) și ratele de răspuns obiectiv (ORR) în cazul MRCC la pacienți naivi la tratament și, respectiv, refractar la tratamentul cu citokine și pe PFS în cazul pNET.

#### *Tumorile stromale gastro-intestinale*

S-a realizat un studiu inițial, deschis, de creștere a dozei la pacienții cu GIST după eșecul imatinibului (doza mediană zilnică maximă – 800 mg) datorită rezistenței sau intoleranței. Au fost incluși 97 de pacienți cărora li s-au administrat diferite doze și scheme; 55 de pacienți au fost tratați cu 50 mg conform schemei de tratament recomandate, de 4 săptămâni cu 2 săptămâni libere („schema 4/2”).

În acest studiu, TTP median a fost de 34,0 săptămâni (ÎI 95% = 22,0 – 46,0 săptămâni).

S-a efectuat un studiu de fază 3 randomizat, dublu orb, controlat placebo, cu sunitinib la pacienți cu GIST care au prezentat intoleranță, sau progresia bolii în timpul sau după tratamentul cu imatinib (doza mediană zilnică maximă – 800 mg). În acest studiu, 312 pacienți au fost randomizați (2:1) să li se administreze fie 50 mg sunitinib, fie placebo, oral o dată pe zi conform Schemei 4/2 până la progresia bolii sau retragerea din studiu dintr-un alt motiv (207 pacienți au fost tratați cu sunitinib și la 105 pacienți s-a administrat placebo). Criteriul principal de evaluare a eficacității al studiului a fost TTP, definit ca fiind durata de timp de la randomizare până la prima documentare a progresiei obiective a tumorii. În momentul analizei intermediare predefinite TTP median în cazul administrării de sunitinib a fost de 28,9 săptămâni (ÎI 95% = 21,3 - 34,1), conform evaluării investigatorului și de 27,3 săptămâni (ÎI 95% = 16,0 - 32,1 săptămâni) conform evaluării independente și a fost statistic semnificativ mai lung decât TTP cu placebo de 5,1 săptămâni (ÎI 95% = 4,4 - 10,1 săptămâni) conform investigatorului și de 6,4 săptămâni (ÎI 95% = 4,4 - 10,1 săptămâni) conform evaluării independente. Diferența de supraviețuire globală (SG) a fost statistic în favoarea sunitinib [rata riscului (RR): 0,491, (ÎI 95% = 0,290 - 0,831)]; riscul de deces a fost de două ori mai mare la pacienții din brațul placebo comparativ cu brațul sunitinib.

După analiza intermediară de eficacitate și siguranță, la recomandarea unui Comitet de Monitorizare a Datelor și Siguranței (DSMB) independent, studiul a fost desecretizat și astfel pacienții din brațul placebo au primit tratament în mod deschis cu sunitinib.

Un număr total de 255 de pacienți au fost tratați cu sunitinib în cadrul fazei deschise de tratament a studiului, inclusiv 99 de pacienți cărora li s-a administrat inițial placebo.

Analiza criteriilor finale principale și secundare din faza deschisă a studiului au reconfirmat rezultatele obținute la momentul analizei intermediare, după cum se poate vedea în Tabelul 2:

**Tabelul 2. Rezumatul criteriilor finale de eficacitate în GIST (Populația ITT)**

Criteriu principal final	Tratament dublu-orb <sup>a</sup>				
	Mediană (ÎI 95%)		Rata riscului		Grup pacienți trecuți de la placebo la tratament <sup>b</sup>
	Sunitinib	Placebo	(ÎI 95%)	Valoarea p	
<b>TTP (săptămâni)</b>					
Intermediar	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	<0,001	-
Final	26,6 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,339 (0,244; 0,472)	<0,001	10,4 (4,3; 22,0)
<b>Criteriu secundar</b>					
<b>PFS (săptămâni)<sup>c</sup></b>					
Intermediar	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	<0,001	-
Final	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	<0,001	-
<b>ORR (%)<sup>d</sup></b>					
Intermediar	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Final	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
<b>SG (săptămâni)<sup>e</sup></b>					
Intermediar	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Final	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Abrevieri: ÎI=interval de încredere; ITT=intenția de tratament; NA=nu se aplică; ORR=rata de răspuns obiectiv;

SG=supraviețuirea globală; PFS=supraviețuirea fără progresia bolii; TTP=timpul până la progresia tumorii.

- a Rezultatele tratamentului dublu orb au fost obținute pe o populație ITT și utilizează măsurare radiologică centralizată adecvată.
- b Rezultatele de eficacitate pentru cei 99 de subiecți care au trecut prin tratament încrucișat, de la placebo la sunitinib după divulgarea medicației. Valorile inițiale au fost restabilite la momentul schimbării tratamentului, iar analizele de eficacitate s-au bazat pe evaluările investigatorilor.
- c Valorile PFS intermediare au fost actualizate pe baza recalculării datelor originale.
- d Rezultatele ORR au fost exprimate prin procentul subiecților cu răspuns confirmat cu un ÎI 95%.
- e Mediana nu a fost atinsă datorită faptului că datele obținute nu erau încă mature.

Mediana SG la populația ITT a fost de 72,7 săptămâni și de 64,9 săptămâni (RR: 0,876; ÎI 95%: 0,679; 1,129; p=0,306) în brațul de tratament cu sunitinib, respectiv cu administrare de placebo. În această analiză, brațul cu administrare de placebo a inclus acei pacienți randomizați la administrarea

de placebo, cărora ulterior li s-a administrat tratament cu sunitinib, în cadrul fazei deschise de tratament a studiului.

#### *Carcinomul renal metastatic la pacienți netratați anterior*

S-a efectuat un studiu internațional de fază 3, randomizat, multicentric care a evaluat eficacitatea și siguranța sunitinib comparativ cu IFN- $\alpha$  la pacienți cu RCC metastatic netratați anterior. Au fost randomizați șapte sute cincizeci de pacienți în proporție 1:1 către brațele studiului; au utilizat tratament cu sunitinib în cicluri repetate de 6 săptămâni, constând în administrarea pe cale orală zilnică a dozei de 50 mg timp de 4 săptămâni, urmată de o pauză terapeutică de 2 săptămâni (Schema 4/2) sau au fost tratați cu IFN- $\alpha$ , administrat sub formă de injecție subcutanată cu doza de 3 milioane unități (MU) în prima săptămână, 6 MU în a doua săptămână și 9 MU în a treia săptămână apoi în fiecare săptămână în 3 zile non-consecutive.

Durata medie a tratamentului a fost de 11,1 luni (în intervalul: 0,4 - 46,1) pentru tratamentul cu sunitinib și de 4,1 luni (în intervalul: 0,1 - 45,6) pentru tratamentul cu IFN- $\alpha$ . Au fost raportate evenimente adverse grave asociate tratamentului (EAAT) la 23,7% dintre pacienții tratați cu sunitinib și la 6,9% dintre pacienții tratați cu IFN- $\alpha$ . Totuși, ratele de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse au fost 20 % pentru sunitinib și de 23% pentru IFN- $\alpha$ . Întreruperea administrării dozelor a avut loc la 202 pacienți (54%) tratați cu sunitinib și la 141 pacienți (39%) tratați cu IFN- $\alpha$ . Reducerea dozelor a avut loc la 194 pacienți (52%) tratați cu sunitinib și la 98 pacienți (27%) tratați cu IFN- $\alpha$ . Pacienții au fost tratați până la progresia bolii sau retragerea din studiu. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresie a bolii (PFS-*progression free survival*). În cadrul studiului, o analiză intermediară planificată a evidențiat un avantaj statistic semnificativ pentru sunitinib, în comparație cu IFN- $\alpha$ , PFS mediană pentru grupul tratat cu sunitinib a fost de 47,3 săptămâni, comparativ cu 22,0 săptămâni pentru grupul tratat cu IFN- $\alpha$ ; rata riscului a fost 0,415 (ÎI 95%: 0,320 - 0,539, valoarea  $p < 0,001$ ). Alte criterii finale au fost: rata răspunsului terapeutic obiectiv (ORR, SG și siguranța). Evaluarea radiologică de bază a fost întreruptă după atingerea obiectivului primar. La analiza finală, rata răspunsului terapeutic obiectiv evaluată de către investigatori a fost de 46% (ÎI 95%: 41%; 51%) pentru brațul de tratament cu sunitinib și de 12,0% (ÎI 95%: 9%; 16%) pentru brațul de tratament cu IFN- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ).

Tratamentul cu sunitinib a fost asociat cu o supraviețuire mai lungă în comparație cu IFN- $\alpha$ . Valoarea medie de supraviețuire globală (SG) a fost de 114,6 săptămâni pentru brațul de tratament cu sunitinib (ÎI 95%: 100,1 – 142,9 săptămâni) și de 94,9 săptămâni pentru brațul de tratament cu IFN- $\alpha$  (ÎI 95%: 77,7 – 117,0 săptămâni) cu o rată a riscului de 0,821 (ÎI 95%: 0,673 – 1,001;  $p = 0,0510$  prin test nestratificat log-rank).

Valorile globale ale SG și PFS observate la populația ITT, determinate prin evaluarea radiologică bazală în laborator, sunt enumerate în tabelul 3.

**Tabelul 3 – Rezumatul criteriilor finale de eficacitate pentru pacienți cu MRCC netratați anterior (Populația ITT)**

<b>Rezumatul supraviețuirii fără progresia bolii</b>	<b>Sunitinib (N = 375)</b>	<b>IFN-<math>\alpha</math> (N = 375)</b>
Pacientul nu a prezentat progresie a bolii sau nu a decedat [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Pacientul sub observație a prezentat progresie a bolii sau a decedat [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
<b>PFS (săptămâni)</b>		
<b>Cvartilă (ÎI 95%)</b>		
25%	22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
50%	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
75%	84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
<b>Analiză nestratificată</b>		
Rata riscului (sunitinib față de IFN- $\alpha$ )	0,5268	
ÎI 95% pentru rata riscului	(0,4316; 0,6430)	

Valoarea-p <sup>a</sup>	<0,0001	
<b>Rezumatul supraviețuirii globale</b>		
Nu se cunoaște dacă pacientul a decedat [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Subiectul în observație a decedat [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
SG (săptămâni)		
Cvartilă (Î 95%)		
25%	56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
50%	114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
75%	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Analiză nestratificată		
Rata riscului (sunitinib față de IFN-α)	0,8209	
Î 95% pentru rata riscului	(0,6730; 1,0013)	
Valoarea-p <sup>a</sup>	0,0510	

Abrevieri: Î=interval de încredere; INF-α=interferon-alfa; ITT=intenția de tratament; N=număr de pacienți; NA=nu se aplică, SG=supraviețuirea globală; PFS=supraviețuirea fără progresia bolii. a Dintr-un test log-rank bilateral.

#### *Carcinomul renal metastatic refractar la citokine*

S-a efectuat un studiu de fază 2 cu sunitinib la pacienți refractari la terapia anterioară cu citokine, interleukină 2 sau IFN-α. Șaizeci și trei de pacienți au fost tratați cu o doză inițială de 50 mg de sunitinib administrată pe cale orală, o dată pe zi timp de 4 săptămâni consecutive urmate de o perioadă liberă de 2 săptămâni, un ciclu terapeutic complet de 6 săptămâni (schema 4/2). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost ORR pe baza Criteriilor de evaluare a răspunsului terapeutic pentru tumorile solide (RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

În acest studiu, rata de răspuns obiectiv a fost de 36,5% (Î 95%: 24,7%; 49,6%), iar TTP a fost de 37,7 săptămâni (Î 95%: 24,0; 46,4).

Un studiu multicentric de confirmare, deschis, cu braț unic, de evaluare a eficacității și siguranței sunitinibului a fost efectuat la pacienții cu MRCC refractari la terapia anterioară cu citokine. O sută șase pacienți au fost tratați cu cel puțin o doză de 50 mg sunitinib conform schemei 4/2.

Criteriul principal de evaluare a eficacității al acestui studiu a fost ORR. Criteriile secundare au inclus TTP, durata răspunsului terapeutic (DR) și SG.

În acest studiu, ORR a fost de 35,8% (Î 95%: 26,8%; 47,5%). Nu s-au obținut încă DR median și SG.

#### *Tumori neuroendocrine pancreatice*

Un studiu de susținere de fază 2 deschis multicentric a evaluat eficiența și siguranța monoterapiei cu sunitinib administrat 50 mg zilnic utilizând schema 4/2 la pacienți cu pNET nerezecabile. Într-un grup de 66 de pacienți cu tumori ale celulelor insulare pancreatice, rata de răspuns, ca criteriu principal a fost 17%.

Un studiu pivotal de fază 3, multicentric, internațional, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu sunitinib ca monoterapie, a fost efectuat la pacienții cu pNET nerezecabile.

Pacienții la care s-a solicitat documentarea progresiei bolii, bazată pe criteriile RECIST, din ultimele 12 luni, au fost randomizați (1:1), fie pentru administrarea dozei de sunitinib 37,5 mg o dată pe zi, fără perioadă liberă (n = 86) fie pentru administrarea placebo (n = 85).

Criteriul principal a fost compararea PFS la pacienții care au primit sunitinib versus pacienții care au primit placebo. Alte obiective au inclus SG, ORR, evoluția raportată de pacienți (*Patient-reported Outcomes - PRO*) și siguranța.

Datele demografice au fost comparabile între grupurile cu administrare de sunitinib și placebo. În plus, 49% dintre pacienții care au primit sunitinib au prezentat tumori nefuncționale față de 52% dintre

pacienții care au primit placebo și 92% dintre pacienții din ambele grupuri au prezentat metastaze hepatice.

Utilizarea analogilor de somatostatină a fost permisă în studiu.

Un total de 66% dintre pacienții tratați cu sunitinib au utilizat anterior terapie sistemică, comparativ cu 72% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În plus, 24% dintre pacienții tratați cu sunitinib au utilizat analogi de somatostatină, comparativ cu 22% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

S-a observat un avantaj clinic semnificativ al sunitinibului, față de placebo, din punct de vedere al ratei de supraviețuire fără progresie a bolii (PFS) evaluată de investigator. Valoarea mediană a PFS a fost 11,4 luni pentru grupul de tratament cu sunitinib, comparativ cu 5,5 luni pentru grupul cu administrare de placebo [rata riscului: 0,418 (ÎI 95%: 0,263, 0,662), valoarea  $p = 0,0001$ ]; rezultate similare au fost observate când s-au utilizat pentru determinarea progresiei bolii evaluările răspunsului tumoral, folosind criteriile RECIST, în măsurarea tumorilor de către investigatori, după cum se reiese din Tabelul 4. S-a observat o rată de risc în favoarea sunitinibului în toate subgrupurile care au evaluat caracteristicile de bază, inclusiv o analiză după numărul terapiei sistemice anterioare. Un total de 29 de pacienți din grupul de tratament cu sunitinib și 24 din grupul cu administrare de placebo nu au utilizat anterior tratament sistemic; dintre acești pacienți, rata riscului pentru PFS a fost de 0,365 (ÎI 95%: 0,156, 0,857),  $p = 0,0156$ . Similar, dintre cei 57 pacienți din grupul cu administrare de sunitinib (incluzând 28 cu o terapie sistemică anterioară și 29 cu 2 sau mai multe terapii sistemice anterioare) și 61 pacienți din grupul cu administrare de placebo (incluzând 25 cu o terapie sistemică anterioară și 36 cu 2 sau mai multe terapii sistemice anterioare), rata riscului pentru PFS a fost de 0,456 (ÎI 95%: 0,264, 0,787),  $p = 0,0036$ .

A fost efectuată o analiză de sensibilitate a PFS, în care progresia s-a bazat pe măsurătorile tumorilor raportate de investigator și în care toți subiecții cenzurați pentru alte motive decât terminarea studiului au fost considerați evenimente PFS. Această analiză a oferit o evaluare neexagerată a efectului terapeutic al sunitinibului și a susținut analiza primară, demonstrând o rată a riscului de 0,507 (ÎI 95%: 0,350; 0,733),  $p = 0,000193$ . Studiul pivotal în tumorile neuroendocrine pancreatice s-a oprit prematur la recomandarea unui Comitet de Monitorizare Independent, iar obiectivul primar s-a bazat pe evaluarea investigatorului, ambele putând să fi afectat estimările efectului terapeutic.

Pentru a exclude influențarea evaluării PFS de către investigator, s-a efectuat o verificare centralizată, oarbă și independentă; această verificare a susținut evaluarea investigatorului, după cum reiese din tabelul 4.

**Tabelul 4 - Rezumatul criteriilor finale de eficacitate din studiul pNET fază 3**

Parametrul de eficacitate	Sunitinib (N = 86)	Placebo (N = 85)	Rata riscului (ÎI 95%)	Valoarea p
Supraviețuirea fără progresia bolii [mediană, (ÎI 95%)] prin evaluarea investigatorului	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
Supraviețuirea fără progresia bolii [mediană, (ÎI 95%)] prin evaluarea răspunsului tumoral bazat pe aplicarea RECIST la evaluările tumorale ale investigatorului	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 <sup>a</sup>
Supraviețuirea fără progresia bolii [mediană, (ÎI 95%)] prin evaluarea tumorală oarbă, independentă, centralizată	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 <sup>a</sup>
Supraviețuirea globală [5 ani urmărire] [mediană, luni (ÎI 95%)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 <sup>a</sup>
Rata de răspuns terapeutic obiectiv	9,3	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

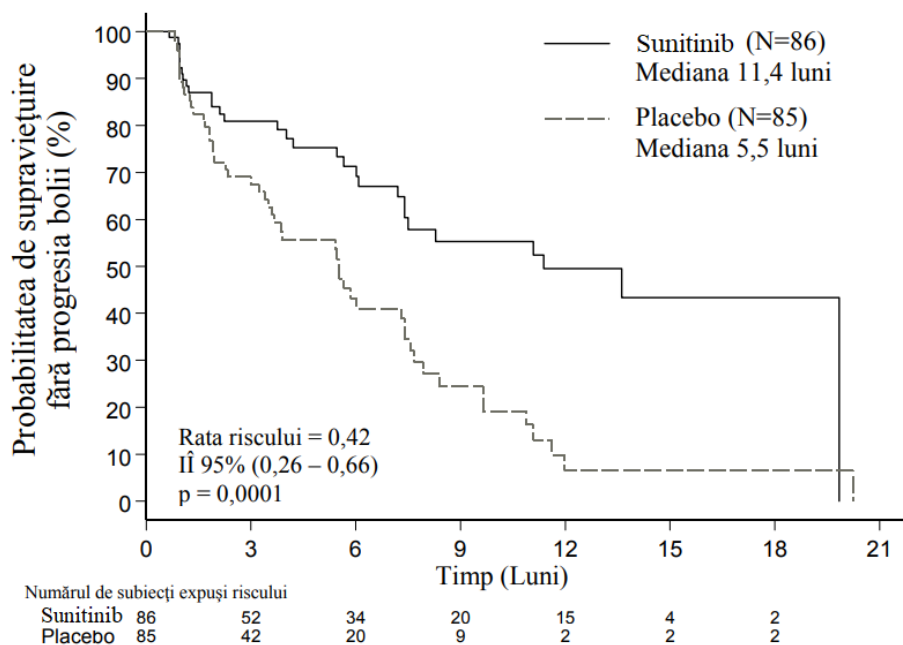
[mediană, (Î 95%)]	(3,2; 15,4)		
--------------------	-------------	--	--

Abrevieri: Î=interval de încredere, N=numărul de pacienți, NA=Nu se aplică; pNET=tumori pancreatice neuroendocrine; RECIST=criteriul de evaluare a răspunsului în tumorile solide.

a test log-rank bilateral nestratificat

b Testul exact Fisher

**Figura 1 – Curba Kaplan-Meier pentru PFS în studiul pNET de fază 3**



Abrevieri: Î=interval de încredere, N=numărul de pacienți, PFS= supraviețuire fără progresie a bolii; pNET=tumori pancreatice neuroendocrine

Datele privind supraviețuirea globală nu erau evaluabile la momentul încheierii studiului [20,6 luni (Î 95% 20,6; NR) pentru grupul de tratament cu sunitinib, comparativ cu NR (Î 95%, 15,5; NR) pentru grupul cu administrare de placebo, rata riscului: 0,409 (Î 95%: 0,187; 0,894, valoare p = 0,0204]. Au fost 9 decese în grupul de tratament sunitinib și 21 decese în grupul cu administrare de placebo.

La progresia bolii, pacienților li s-au dezvăluit datele privind medicația și pacienților cărora li s-a administrat placebo li s-a oferit accesul la o extensie separată a unui studiu deschis cu sunitinib. Din cauza închiderii precoce a studiului, pacienților rămași li s-au dezvăluit datele privind medicația și li s-a oferit acces într-o extensie a studiului deschis cu sunitinib. Un total de 59 din 85 pacienți (69,4%) din grupul cu administrare de placebo au trecut la tratamentul cu sunitinib în regim deschis, în urma progresiei bolii sau la anularea regimului orb la încheierea studiului. Supraviețuirea globală observată după 5 ani de urmărire în cadrul extensiei studiului a demonstrat o rată a riscului de 0,730 (Î 95% 0,504; 1,057).

Rezultatele aferente Chestionarelor “Calitatea vieții” ale Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratatamentul Cancerului (EORTC QLQ-C30) (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - EORTC QLQ-C30) au evidențiat menținerea calității generale globale a vieții legate de sănătate și a celor 5 domenii funcționale (fizic, rol, cognitiv, emoțional și social) la pacienții tratați cu sunitinib, comparativ cu placebo, cu reacții adverse simptomatice limitate.

Un studiu internațional de fază 4, multicentric, cu un singur braț, deschis, pentru evaluarea eficacității și siguranței sunitinibului a fost efectuat la pacienți cu pNET progresive, avansate/ metastatice, bine diferențiate, nerezecabile.

Tratamentul cu sunitinib administrat oral, în doză de 37,5 mg, o dată pe zi, într-o schemă de administrare zilnică continuă (AZC) s-a administrat la 106 pacienți (61 pacienți în grupul fără tratament anterior și 45 pacienți în grupul cu tratament ulterior).

Valoarea mediană a PFS evaluată de investigator a fost de 13,2 luni, atât în populația generală (ÎI 95%: 10,9, 16,7), cât și în grupul la care nu s-a administrat tratament anterior (ÎI 95%: 7,4, 16,8).

### Copii și adolescenți

Experiența privind utilizarea sunitinib la copii și adolescenți este limitată (vezi pct. 4.2.).

Un studiu de fază 1, în cadrul căruia s-a evaluat creșterea dozei de sunitinib administrat pe cale orală, s-a efectuat la 35 pacienți dintre care 30 copii și adolescenți (cu vârsta între 3-17 ani) și 5 adulți tineri (cu vârsta între 18-21 ani) cu tumori solide refractare, din care majoritatea fuseseră înrolați cu un diagnostic primar de tumoră cerebrală. Cardiotoxicitatea care limitează doza a fost observată în prima parte a studiului, care, în consecință, a fost modificat, pentru a exclude pacienții cu expunere anterioară la terapii potențial cardiotoxice (inclusiv antraciclina) sau la iradiere cardiacă. În a doua parte a studiului, care a inclus pacienți cu terapie anterioară antitumorală, dar fără factori de risc pentru toxicitatea cardiacă, sunitinib a fost, în general, tolerabil și controlabil clinic la doza de 15 mg/m<sup>2</sup> și zi, utilizând schema 4/2. Niciunul dintre subiecți nu a obținut răspuns complet sau răspuns parțial. Boala stabilă a fost observată la 6 pacienți (17%). Un pacient cu GIST a fost înrolat pentru a i se administra o doză de 15 mg/m<sup>2</sup>, fără vreo dovadă de beneficiu. Reacțiile adverse observate la medicament au fost, în general, similare cu cele observate la adulți (vezi pct. 4.8).

Un studiu deschis de fază 2 s-a efectuat la 29 pacienți, dintre care 27 copii și adolescenți (cu vârsta între 3-16 ani) și 2 pacienți adulți tineri (cu vârsta între 18-19 ani) cu glicom recurent/progresiv/refractor de grad înalt (HGG) sau ependimom. Studiul a fost închis în momentul analizei intermediare planificate deoarece nu s-a putut efectua controlul bolii. PFS mediană a fost de 2,3 luni în grupul cu glicom recurent/progresiv/refractor de grad înalt și 2,7 luni în grupul cu ependimom. SG totală mediană a fost de 5,1 luni în grupul cu glicom recurent/progresiv/refractor de grad înalt și 12,3 luni în grupul cu ependimom. Cele mai frecvente ( $\geq 10\%$ ) reacții adverse asociate tratamentului în ambele grupuri au fost scăderea numărului de neutrofile (6 pacienți [20,7%]) și hemoragie intracraniană (3 pacienți [10,3%]) (vezi pct. 4.8).

Datele dintr-un studiu de fază 1/2 cu administrare orală de sunitinib s-a efectuat la 6 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 13-16 ani cu GIST, care au primit sunitinib utilizând schema 4/2 la doze zilnice cuprinse între 15 mg/m<sup>2</sup> și 30 mg/m<sup>2</sup>, și datele disponibile publicate (20 copii și adolescenți sau pacienți adulți tineri cu GIST) au indicat că tratamentul cu sunitinib a determinat stabilizarea bolii la 18 din 26 pacienți (69,2%), fie după eșecul sau intoleranța la imatinib (16 din 21 pacienți cu boală stabilă), fie de novo/după intervenția chirurgicală (2 din 5 pacienți cu boală stabilă). Într-un studiu de fază 1/2, stabilitatea bolii și progresia bolii au fost observate la 3 din 6 pacienți în fiecare grup (1 pacient a primit neoadjuvant și respectiv 1 pacient a primit imatinib ca adjuvant). În același studiu, 4 din 6 pacienți (66,7%) au manifestat evenimente adverse de gradul 3-4 asociate tratamentului (hipofosfatemie, neutropenie și trombocitopenie de gradul 3 la 1 pacient pentru fiecare afecțiune și neutropenie de gradul 4 la 1 pacient). În plus, în publicații s-au raportat următoarele reacții adverse de gradul 3 la medicament manifestate de 5 pacienți: fatigabilitate (2), reacții adverse gastro-intestinale (inclusiv diaree) (2), reacții adverse hematologice (inclusiv anemie) (2), colecistită (1), hipertiroidism (1) și mucozită (1).

O analiză populațională de farmacocinetică (FC) și de farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD) s-a efectuat cu scopul de a extrapola FC și obiectivele cheie de siguranță și eficacitate ale sunitinib la pacienții copii și adolescenții cu GIST (grupa de vârstă 6-17 ani). Această analiză s-a bazat pe datele colectate de la adulți cu GIST sau tumori solide și de la pacienții copii și adolescenți cu tumori solide. Pe baza analizelor de modelare, se pare că vârsta mai tânără și dimensiunea corporală mai redusă nu au părut să influențeze în mod negativ răspunsurile de siguranță și eficacitate la expunerea plasmatică la sunitinib. Raportul beneficiu/risc al sunitinib nu a părut a fi influențat în mod negativ de vârsta mai tânără sau de dimensiunea corporală mai redusă și, în principal, a fost determinat de expunerea sa plasmatică.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține sunitinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul carcinomului renal sau al pelvisului renal (exclusiv nefroblastomul, nefroblastomatoza, sarcomul cu celule clare, nefromul mezoblastic, carcinomul medular renal și tumora renală rabdoidă) (vezi pct. 4.2).

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține sunitinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (exclusiv neuroblastomul, neuroanglioblastomul și feocromocitomul) (vezi pct. 4.2).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica sunitinibului a fost evaluată la 135 de voluntari sănătoși și 266 de pacienți cu tumori solide. Farmacocinetica a fost similară pentru toate populațiile cu tumori solide studiate și la voluntarii sănătoși.

Pentru doze cuprinse între 25-100 mg, aria de sub curba concentrației plasmatice (ASC) în funcție de timp și  $C_{max}$  cresc proporțional cu doza. Prin administrare zilnică repetată, sunitinib se acumulează de 3-4 ori, iar principalul său metabolit activ, de 7 – 10 ori. Concentrațiile plasmatice ale sunitinibului și ale principalului său metabolit la starea de echilibru se obțin în 10-14 zile. În ziua 14, concentrațiile plasmatice combinate pentru sunitinib și metabolitul său activ sunt de 62,9 - 101 ng/ml, care corespund concentrațiilor țintă pentru care datele non-clinice demonstrează inhibiție *in vitro* a fosforilării receptorilor, ceea ce duce la staționare tumorală/reducerea creșterii tumorale *in vivo*. Principalul metabolit activ reprezintă 23-37% din totalul expunerii. Nu s-au observat modificări semnificative ale farmacocineticii sunitinib sau a principalului său metabolit activ în cazul administrării zilnice repetate sau după cicluri repetate cu scheme de doze testate.

### Absorbție

După administrarea orală a sunitinibului, concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) sunt de obicei observate la 6 – 12 ore ( $t_{max}$ ) de la administrare.

Alimentele nu au niciun efect asupra biodisponibilității sunitinibului.

### Distribuție

În studii *in vitro*, legarea de proteinele plasmatice a sunitinibului și a principalului său metabolit activ a fost de 95% și respectiv, 90%, aparent indiferent de concentrație. Volumul aparent de distribuție (Vd) al sunitinib a fost mare, 2230 l, ceea ce indică distribuția tisulară.

### Interacțiuni metabolice

Valorile  $K_i$  calculate *in vitro* pentru toate izoformele de citocrom CYP P450 testate (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 și CYP4A9/11) au indicat faptul că este puțin probabil, și fără relevanță clinică, ca sunitinibul și principalul său metabolit activ să inducă metabolizarea altor substanțe active de către aceste enzime.

### Metabolizare

Sunitinib este metabolizat în principal de CYP3A4, izoenzima citocromului P450, cu producerea principalului său metabolit activ, desetil sunitinib, care este ulterior metabolizat de aceeași izoenzimă.

Administrarea concomitentă a sunitinib cu inductori sau inhibitori potenți ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece pot duce la modificări ale concentrațiilor plasmatice de sunitinib (vezi pct. 4.4. și 4.5).

### Eliminare

Se excretă predominant prin materiile fecale (61%), iar substanța activă nemodificată și metaboliții eliminați renal reprezintă 16% din doza administrată. Sunitinib și principalul său metabolit activ au fost principalii compuși identificați în plasmă, urină și materii fecale, reprezentând 91,5%, 86,4% și

respectiv, 73,8% din radioactivitatea probelor adunate. Metaboliții minori s-au identificat în urină și materii fecale și, în general, nu s-au observat în plasmă. Clearance-ul oral total (CL/F) a fost de 34-62 l/h. După administrare orală la voluntari sănătoși, timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare ai sunitinib și ai principalului său metabolit activ desetilat sunt de aproximativ 40-60 ore și, respectiv, 80-110 ore.

#### Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori ai BCRP

*In vitro*, sunitinib este un substrat al transportorului de eflux BCRP. În studiul A6181038 administrarea concomitentă cu gefitinib, un inhibitor al BCRP, nu a determinat un efect relevant din punct de vedere clinic asupra  $C_{max}$  și ASC pentru sunitinib sau medicamentul întreg (sunitinib+metabolit) (vezi pct. 4.5). Acest studiu a fost multicentric, deschis, de fază 1/2 în care a evaluat siguranța/tolerabilitatea, doza maximă tolerată și activitatea antitumorală a sunitinib administrat concomitent cu gefitinib la subiecții cu MRCC. Farmacocinetica în cazul administrării concomitente de gefitinib (250 mg pe zi) și sunitinib (37,5 mg [Cohorta 1, n = 4] sau 50 mg [Cohorta 2, n = 7], zilnic, pe o perioadă de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de pauză de tratament de 2 săptămâni) a fost evaluată ca obiectiv secundar de studiu. Modificările parametrilor FC ai sunitinibului nu au avut semnificație clinică și nu au indicat nicio interacțiune medicamentoasă; cu toate acestea, luând în considerare numărul relativ scăzut de pacienți (adică N = 7+4) și variabilitatea interindividuală moderată-mare în ceea ce privește parametrii farmacocinetici, este necesară prudența atunci când se interpretează rezultatele FC de interacțiune medicamentoasă din acest studiu.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiența hepatică*

Sunitinib și metabolitul principal sunt metabolizați în principal de către ficat. Expunerea sistemică după o singură doză sunitinib a fost similară la subiecții cu deteriorare hepatică ușoară sau moderată (Clasele Child-Pugh A și B) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Sunitinib nu a fost studiat la pacienții cu deteriorare hepatică severă (Clasa Child Pugh C).

Studiile la pacienții cu cancer au exclus pacienții cu ALT sau AST  $>2,5$  x limita superioară a normalului (LSN) sau  $>5,0$  x LSN dacă aceasta era cauzată de metastazele hepatice.

##### *Insuficiența renală*

Analizele farmacocinetice populaționale arată că clearance-ul aparent al sunitinibului (CL/F) nu a fost afectat de clearance-ul creatininei în limitele evaluate (42 – 347 ml/minut). Expunerile sistemice după administrarea unei singure doze de sunitinib au fost similare la pacienții cu insuficiență renală severă (CLcr  $<30$  ml/minut) față de pacienții cu funcție renală normală (CLcr  $>80$  ml/minut). Deși sunitinib și metabolitul său principal nu au fost eliminați prin hemodializă la pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal, expunerile totale sistemice au fost mai mici cu 47% pentru sunitinib și 31% pentru metabolitul său principal, față de pacienții cu funcție renală normală.

##### *Greutate, indici de performanță*

Analizele farmacocinetice populaționale ale datelor demografice arată că nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de greutate sau de scorul ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

##### *Sexul*

Datele disponibile indică faptul că femeile ar avea un clearance aparent al sunitinibului (CL/F) cu 30% mai mic decât bărbații, însă această diferență nu impune ajustări ale dozelor.

##### *Copii și adolescenți*

Experiența privind utilizarea sunitinib la copii și adolescenți este limitată (vezi pct. 4.2.). Au fost finalizate analizele populaționale de FC ale datelor cumulate de la pacienți adulți cu GIST și tumori solide și de la pacienți copii și adolescenți cu tumori solide. Pentru sunitinib și metabolitul său activ au fost efectuate analize de modelare cu covariabile în trepte, pentru a evalua efectul vârstei și al dimensiunii corporale (greutate corporală totală sau suprafața corporală), precum și al altor covariabile asupra unor parametri FC importanți. Printre covariabilele testate legate de vârstă și dimensiunea corporală, vârsta a fost o covariabilă semnificativă pentru clearance-ul aparent al sunitinibului (cu cât

era mai mică vârsta pacientului copil și adolescent, cu atât era mai scăzut clearance-ul aparent). În mod similar, suprafața corporală a fost o covariabilă semnificativă pentru clearance-ul aparent al metabolitului activ (cu cât era mai mică suprafața corporală, cu atât era mai scăzut clearance-ul aparent).

În plus, pe baza unei analize FC populaționale integrate din datele cumulate din studiile cu 3 copii și adolescenți (2 copii și adolescenți cu tumori solide și 1 pacient cu GIST; vârste între 6-12 ani și 12-17 ani) suprafața corporală inițială a reprezentat o covarianță semnificativă a clearance-ului aparent al sunitinibului și al metabolitului său principal.

Pe baza acestei analize, o doză zilnică de aproximativ 20 mg/m<sup>2</sup> la copii și adolescenți cu BSA între 1,10 și 1,87 m<sup>2</sup>, este de așteptat să asigure o expunere plasmatică la sunitinib și la metabolitul său activ (între 75 și 125% din ASC) comparabil cu cele observate la adulți cu GIST cărora li s-a administrat zilnic 50 mg sunitinib cu schema 4/2 (ASC 1233 ng.hr/mL). În studiile la copii și adolescenți, doza inițială de sunitinib a fost de 15 mg/m<sup>2</sup> (pe baza MTD identificată în studiul de fază 1 de creștere a dozei, vezi pct. 5.1), care la pacienții copii și adolescenți cu GIST a crescut la 22,5 mg/m<sup>2</sup> și ulterior la 30 mg/m<sup>2</sup> (fără a se depăși doza totală de 50 mg/zi) în funcție de siguranța/tolerabilitatea individuală a pacientului. În plus, conform publicațiilor din literatură la pacienții copii și adolescenți cu GIST, doza inițială calculată în intervalul 16,6 mg/m<sup>2</sup> și 36 mg/m<sup>2</sup>, a crescut la doze de 40,4 mg/m<sup>2</sup> (fără a se depăși doza totală de 50 mg/zi).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

În studii de toxicitate cu doze repetate la șobolan și maimuță, cu durata de până la 9 luni, principalele efecte asupra organelor țintă s-au identificat la nivelul tractului gastro-intestinal (emeză și diaree la maimuțe), glandei suprarenale (congestie și/sau hemoragie corticală la șobolan și maimuță, cu necroză urmată de fibroză la șobolan), sistemului hemolimfopoietic (hipocelularitate la nivelul măduvei osoase și depleție limfoidă la nivelul timusului, splinei și a ganglionilor limfatici), pancreasului exocrin (degranulare a celulelor acinare cu necroză celulară), glandelor salivare (hipertrofie acinară), articulațiilor (îngroșare a cartilajului de creștere), uterului (atrofie) și ovarelor (reducerea dezvoltării foliculare). Acestea au survenit la niveluri de expunere plasmatică la sunitinib relevante clinic. Efecte adiționale, observate în alte studii, au inclus: prelungirea intervalului QTc, scăderea FEVS și atrofie tubulară testiculară, creștere a celulelor mezangiale la nivel renal, hemoragii la nivelul tractului gastro-intestinal și ale mucoasei bucale, și hipertrofia celulelor pituitare anterioare. Se consideră ca modificările uterine (atrofia endometrială) și cele de la nivelul cartilajului de creștere (îngroșare metafizară sau displazie a cartilajului) sunt legate de acțiunea farmacologică a sunitinibului. Majoritatea acestor observații au fost reversibile după 2-6 săptămâni fără tratament.

#### Genotoxicitate

Potențialul genotoxic al sunitinibului a fost evaluat *in vitro* și *in vivo*. Sunitinibul nu a fost mutagen în testul bacteriilor activate metabolic cu ficat de șobolan. *In vitro*, sunitinibul nu a indus aberații cromozomiale structurale ale limfocitelor periferice umane. *In vitro* s-a observat poliploidie (aberații cromozomiale numerice) în limfocitele periferice umane, atât în prezența cât și în absența activării metabolice. *In vivo* sunitinibul nu a fost clastogenic la nivelul măduvei osoase la șobolan. Potențialul de genotoxicitate a principalului metabolit activ nu a fost evaluat.

#### Carcinogenitate

În cadrul unui studiu de stabilire a dozelor, cu o durată de 1 lună, cu administrare zilnică continuă prin gavaj (doze de 0, 10, 25, 75 sau 200 mg/kg/zi) la șoareci transgenici rasH2, au fost raportate carcinoame și hiperplazia glandelor Brunner duodenale la doza cea mai mare testată (200 mg/kg/zi).

Un studiu de carcinogenitate, cu durată de 6 luni, cu administrare zilnică continuă prin gavaj (doze de 0, 8, 25, 75 [redușă la 50] mg/kg/zi) a fost efectuat la șoareci transgenici rasH2. Au fost raportate carcinoame gastroduodenale, o incidență crescută a hemangiosarcomului de fond și/sau hiperplazia mucoasei gastrice la doze  $\geq 25$  mg/kg și zi, după un tratament cu durată de 1 sau 6 luni ( $\geq 7,3$  ori ASC la pacienții cărora li s-a administrat doza zilnică recomandată [DZR]).

Într-un studiu de carcinogenitate, cu durată de 2 ani la șobolan, administrarea de sunitinib (doze de

0,33, 1 sau 3 mg/kg/zi) în cicluri de 28 de zile, urmate de interval de pauză de 7 zile a determinat creșterea incidenței feocromocitomului și hiperplaziei adrenomedulare la șobolani de sex masculin care au primit doze de 3 mg/kg/zi pe o perioadă >1 an ( $\geq 7,8$  ori ASC la pacienții cărora li s-a administrat DZR). Carcinomul glandelor Brunner duodenale a apărut la doze  $\geq 1$  mg/kg/zi la femele și de 3 mg/kg/zi la masculi și hiperplazia celulelor mucoasei a fost evidentă la nivelul zonei glandulare gastrice la doze de 3 mg/kg/zi la masculi, corespunzătoare la  $\geq 0,9, 7,8$ , respectiv 7,8 ori ASC la pacienții cărora li s-a administrat DZR. Este neclară relevanța la om a rezultatelor de carcinogenitate observate la șoarece (transgenic rasH2) și șobolan după tratament cu sunitinib.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere și a dezvoltării

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu s-au observat efecte asupra fertilității la femele și masculi. Cu toate acestea, în studiile de toxicitate cu doze repetate administrate la șobolan și maimuță, s-au observat efecte asupra fertilității la femele sub forma atreziei foliculare, degenerare a corpului luteal, modificări endometriale uterine și scădere a greutateii uterine și ovariene la nivele de expunere sistemică relevante clinic. La masculii de șobolan efectele observate asupra fertilității au fost sub forma atrofiei tubulare testiculare, reducerii numărului de spermatozoizi din epididim și depleția de coloid la nivelul prostatei și a veziculelor seminale, la niveluri de expunere plasmatică de 25 ori expunerea sistemică la om.

La șobolan, mortalitatea embrio-fetală a fost evidentă printr-o reducere semnificativă a numărului de feți vii, creșterea numărului de resorbții, creșterea pierderilor postimplantare și pierderea tuturor puilor la 8 din 28 de femele gestante, la niveluri de expunere plasmatică de 5,5 ori expunerea sistemică la om. La iepure, reducerile greutateii uterului gravid și a numărului de feți vii s-au datorat creșterii numărului de resorbții, creșterii pierderilor postimplantare și pierderii tuturor puilor la 4 din 6 de femele gestante, la niveluri de expunere plasmatică de 3 ori expunerea sistemică la om. Tratamentul cu sunitinib la șobolan în timpul organogenezei a afectat dezvoltarea la doze  $\geq 5$  mg/kg/zi, prin creșterea incidenței malformațiilor scheletice fetale, caracterizată predominant ca osificare întârziată a vertebrelor toracice/lombare care au apărut la niveluri plasmatice de expunere de 5,5 ori expunerea sistemică la om. La iepure, efectele asupra dezvoltării au constat în creșterea incidenței cheiloschizisului la niveluri plasmatice de expunere aproximativ egale cu cele observate în practica clinică, iar cheiloschizis și palatoschizis au apărut la niveluri plasmatice de expunere de 2,7 ori expunerea sistemică la om.

Sunitinib (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg/zi) a fost evaluat într-un studiu de dezvoltare pre- și postnatal la femele gestante de șobolan. Creșterea în greutate maternală a fost scăzută în timpul perioadei de gestație și alăptare la doze >1 mg/kg/zi și niciun semn de toxicitate asupra funcției de reproducere maternală nu a fost observat la doze de până la 3 mg/kg/zi (expunere estimată > 2,3 ori ASC la pacienții cărora li s-a administrat DZR). A fost observată scăderea greutateii corporale a puilor înainte și după înțărcare la doze de 3 mg/kg/zi. Niciun semn de toxicitate asupra dezvoltării nu a fost observat la doze de 1 mg/kg/zi (expunere aproximativ  $\geq 0,9$  ori ASC la pacienții cărora li s-a administrat DZR).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Conținutul capsulei:*

Celuloză microcristalină (E460)

Manitol (E421)

Croscarmeloză sodică

Povidonă K30 (E1201)

Stearat de magneziu (E470b)

#### Sunitinib G.L. Pharma 12,5 mg capsule

##### *Capsula:*

Oxid roșu de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

*Cerneală albă:*

Shellac

Dioxid de titan (E171)

Propilenglicol (E1520)

Sunitinib G.L. Pharma 25 mg capsule

*Capsula:*

Oxid negru de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

*Cerneală albă:*

Shellac

Dioxid de titan (E171)

Propilenglicol (E1520)

Sunitinib G.L. Pharma 50 mg capsule

*Capsula:*

Oxid negru de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

*Cerneală albă:*

Shellac

Dioxid de titan (E171)

Propilenglicol (E1520)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere din PVC-OPA/Al care conțin 28 și 30 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
A-8502 Lannach  
Austria

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16251/2025/01-02  
16252/2025/01-02  
16253/2025/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Martie 2021  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2025

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2025