

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sunitinib Teva 12,5 mg gélules
Sunitinib Teva 25 mg gélules
Sunitinib Teva 37,5 mg gélules
Sunitinib Teva 50 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gélules à 12,5 mg

Chaque gélule contient 12,5 mg de sunitinib.

Gélules à 25 mg

Chaque gélule contient 25 mg de sunitinib.

Gélules à 37,5 mg

Chaque gélule contient 37,5 mg de sunitinib.

Gélules à 50 mg

Chaque gélule contient 50 mg de sunitinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Sunitinib Teva 12,5 mg gélules

Gélules en gélatine dure constituée d'une coiffe opaque orange moyen sur laquelle est imprimé « 12.5 » à l'encre noire, et d'un corps opaque orange moyen. Chaque gélule de taille 4 (longueur fermée totale d'environ 14,2 mm) contient une poudre granulée orange.

Sunitinib Teva 25 mg gélules

Gélules en gélatine dure constituée d'une coiffe opaque orange clair sur laquelle est imprimé « 25 » à l'encre noire, et d'un corps opaque orange moyen. Chaque gélule de taille 3 (longueur fermée totale d'environ 15,8 mm) contient une poudre granulée orange.

Sunitinib Teva 37,5 mg gélules

Gélules en gélatine dure constituée d'une coiffe opaque jaune riche sur laquelle est imprimé « 37.5 » à l'encre noire, et d'un corps opaque jaune riche. Chaque gélule de taille 2 (longueur fermée totale d'environ 17,6 mm) contient une poudre granulée orange.

Sunitinib Teva 50 mg gélules

Gélules en gélatine dure constituée d'une coiffe opaque orange clair sur laquelle est imprimé « 50 » à l'encre noire, et d'un corps opaque orange clair. Chaque gélule de taille 2 (longueur fermée totale d'environ 17,6 mm) contient une poudre granulée orange.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)

Sunitinib Teva est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.

Cancer du rein métastatique (MRCC)

Sunitinib Teva est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés/métastatiques (MRCC) chez l'adulte.

Tumeur neuroendocrine du pancréas (pNET)

Sunitinib Teva est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par sunitinib doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de l'administration des agents anticancéreux.

Posologie

Dans les GIST et les MRCC, la dose de Sunitinib Teva recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (Schéma posologique 4/2), correspondant à un cycle complet de 6 semaines.

Dans les pNET, la dose de Sunitinib Teva recommandée est de 37,5 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne, sans fenêtre thérapeutique préétablie.

Ajustements de doses

Tolérance et innocuité

Dans les GIST et les MRCC, des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose journalière ne devra pas excéder 75 mg ni être inférieure à 25 mg.

Dans les pNET, des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose maximale administrée au cours de l'étude de Phase III pNET était de 50 mg par jour.

Des interruptions de doses pourront être envisagées selon la tolérance individuelle au traitement.

Inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de sunitinib et d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine devra être évitée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Si cela n'est pas possible, la dose de sunitinib administrée pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à 87,5 mg par jour pour les GIST et les MRCC ou 62,5 mg par jour pour les pNET) sous étroite surveillance de la tolérance.

L'administration concomitante de sunitinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole devra être évitée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Si cela n'est pas possible, la dose de sunitinib pourra être diminuée jusqu'à une dose minimale de 37,5 mg par jour pour les GIST et les MRCC ou 25 mg par jour pour les pNET, sous étroite surveillance de la tolérance.

Le choix d'un traitement médicamenteux alternatif concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'induction ou l'inhibition du CYP3A4 devra être envisagé.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du sunitinib n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. En revanche, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Personnes âgées

Environ un tiers des patients ayant participé aux études cliniques qui ont reçu le sunitinib étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence significative relative à la tolérance ou à l'efficacité n'a été observée par rapport à des patients plus jeunes.

Altération de la fonction hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale du sunitinib n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Classe A et B de Child-Pugh). Le sunitinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh) et par conséquent son utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne peut pas être recommandée (voir rubrique 5.2).

Altération de la fonction rénale

Aucun ajustement de la dose initiale de sunitinib n'est exigé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (modérée à sévère) ou présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse. De tels ajustements doivent être fonction de la sécurité et de la tolérance individuelle (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Sunitinib Teva est destiné à une administration orale et peut être pris au cours ou en dehors d'un repas.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais il doit prendre la dose habituellement prescrite, le jour suivant.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, car elle peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques du sunitinib (voir rubriques 4.2 et 4.5).

L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, car elle peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques du sunitinib (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Affections de la peau et du tissu

Les patients doivent également être avertis qu'une dépigmentation de la peau ou des cheveux peut survenir pendant le traitement par sunitinib. D'autres effets dermatologiques peuvent se produire, tels qu'une sécheresse, un épaissement ou un craquellement de la peau, l'apparition de vésicules ou, des éruptions sur la paume des mains ou la plante des pieds.

Les réactions rapportées ci-dessus n'étaient pas cumulatives, elles ont généralement été réversibles et en général n'ont pas nécessité l'interruption du traitement. Des cas de *pyoderma gangrenosum*, généralement réversibles après l'interruption du sunitinib, ont été rapportés. Des cas de réactions cutanées sévères ont été signalés, notamment des cas d'érythème polymorphe (EP), des cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et une nécrolyse épidermique toxique (NET), dont certains ont été d'issue fatale. En présence de signes ou de symptômes de SSJ, de NET ou d'EP (p. ex. rash cutané évolutif souvent accompagné d'ampoules ou de lésions des muqueuses), le traitement par sunitinib doit être interrompu. Si le diagnostic de SSJ ou de NET est confirmé, le traitement ne doit pas être réintroduit. Dans certains cas de suspicion d'EP, la réintroduction du sunitinib à dose plus faible après la disparition de la réaction a été bien tolérée ; certains de ces patients ont également reçu un traitement concomitant par corticostéroïdes ou antihistaminiques (voir rubrique 4.8).

Hémorragies et saignements tumoraux

Les événements hémorragiques, dont certains ont été d'issue fatale, rapportés lors des études cliniques sur sunitinib et pendant la surveillance après la commercialisation sont des hémorragies gastro-intestinales, respiratoires, du tractus urinaire et cérébrales (voir rubrique 4.8).

Les évaluations de routine de ces épisodes hémorragiques doivent comprendre une numération formule sanguine et un examen physique.

L'épistaxis a été l'effet indésirable hémorragique le plus fréquemment rapporté, celui-ci étant survenu chez environ la moitié des patients présentant des tumeurs solides et ayant eu des événements hémorragiques. Certains de ces épistaxis ont été sévères, mais très rarement fatals.

Des cas d'hémorragies tumorales, parfois associés à des nécroses tumorales, ont été rapportés ; certains de ces événements hémorragiques ont été fatals.

Des hémorragies tumorales sont susceptibles d'apparaître de façon soudaine et, dans les cas de tumeurs pulmonaires, peuvent se présenter sous forme d'hémoptyxies ou d'hémorragies pulmonaires sévères mettant en jeu le pronostic vital. Des cas d'hémorragie pulmonaire, dont certaines d'issue fatale, ont été observés au cours des essais cliniques et ont été rapportés après la mise sur le marché chez des patients traités par sunitinib pour MRCC, GIST et cancer du poumon. L'utilisation de Sunitinib Teva n'est pas autorisée chez les patients atteints de cancer du poumon.

Les patients recevant un traitement anticoagulant concomitant (par exemple, warfarine ou acénocoumarol) pourront être surveillés de façon périodique en procédant à des numérations des cellules sanguines complètes (plaquettes), des tests de facteurs de coagulation (TP/INR) et des examens physiques.

Affections gastro-intestinales

Diarrhée, nausée/vomissement, douleur abdominale, dyspepsie et stomatite/douleur buccale ont été les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés ; des cas d'œsophagite ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

La prise en charge symptomatique des effets indésirables gastro-intestinaux peut consister en un traitement par des médicaments aux propriétés antiémétiques, antidiarrhéiques ou anti-acides.

Des complications gastro-intestinales graves parfois mortelles, incluant une perforation gastro-intestinale, ont été rapportées chez des patients présentant des tumeurs malignes intra-abdominales et traités avec sunitinib.

Hypertension

De l'hypertension a été signalée en lien avec le sunitinib y compris l'hypertension sévère (> 200 mmHg de systolique ou 110 mmHg de diastolique). L'hypertension doit être dépistée et si nécessaire traitée de façon appropriée. Une interruption temporaire du traitement est recommandée chez les patients atteints d'hypertension sévère non contrôlée médicalement. Le traitement peut être repris dès que l'hypertension est correctement contrôlée (voir rubrique 4.8).

Affections hématologiques

Des diminutions du nombre absolu des neutrophiles et des diminutions du nombre des plaquettes ont été rapportées en lien avec le sunitinib (voir rubrique 4.8). Les événements rapportés ci-dessus n'étaient pas cumulatifs, et en général ont été réversibles et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement. Aucun de ces événements pendant les études de Phases III n'a été d'issue fatale, mais de rares événements hématologiques d'issue fatale, incluant des hémorragies associées à des thrombocytopénies et des infections neutropéniques, ont été rapportés lors de la surveillance après la commercialisation.

Des anémies ont été observées aussi bien précocement que tardivement au cours du traitement avec le sunitinib.

Une numération formule sanguine devra être effectuée au début de chaque cycle de traitement par le sunitinib (voir rubrique 4.8).

Affections cardiaques

Des événements cardiovasculaires, incluant insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à la limite inférieure de la normale, myocardite, ischémie myocardique et infarctus du myocarde, dont certains ont été d'issue fatale, ont été rapportés chez les patients traités par sunitinib. Ces données suggèrent une augmentation du risque de cardiomyopathie avec le sunitinib. A l'exception des effets spécifiques du médicament, aucun facteur de risque spécifique supplémentaire de survenue des cardiomyopathies induites par le sunitinib n'a été identifié chez les patients traités. Utiliser sunitinib avec précaution chez les patients à risque ou ayant des antécédents de ces événements (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant présenté des événements cardiaques dans les 12 mois précédant l'administration de sunitinib, tels qu'infarctus du myocarde (y compris angor sévère ou instable), pontage artériel coronarien ou périphérique par greffe, insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique, accident vasculaire cérébral ou épisode ischémique transitoire, ou embolie pulmonaire, n'ont pas été inclus dans les études cliniques de sunitinib. On ne sait pas si les patients atteints des pathologies concomitantes seraient à plus haut risque de développer une dysfonction ventriculaire gauche liée au sunitinib.

Il est conseillé aux médecins de bien apprécier ce risque par rapport aux bénéfices escomptés du traitement. L'apparition de signes cliniques ou symptômes d'ICC chez les patients devra être soigneusement surveillée au cours du traitement par sunitinib, en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque cardiaques et/ou des antécédents de maladie coronarienne. Des évaluations initiales et périodiques de la FEVG devront être envisagées chez les patients traités par sunitinib. Chez

les patients sans facteurs de risques cardiaques, une évaluation initiale de la fraction d'éjection devra être envisagée.

En cas de manifestations cliniques d'ICC, il est recommandé d'interrompre l'administration de sunitinib. L'administration de sunitinib devra également être interrompue, et/ou les doses réduites, chez les patients sans signe clinique d'ICC mais dont la fraction d'éjection a diminué de plus de 20 % par rapport à la valeur initiale et est inférieure à 50 %.

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été observés chez les patients exposés au sunitinib. L'allongement de l'intervalle QT peut entraîner une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires y compris une torsade de pointes.

Le sunitinib devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant déjà présenté un allongement de l'intervalle QT, ainsi que chez ceux qui prennent des antiarythmiques, ou des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT ou présentant une pathologie cardiaque préexistante, une bradycardie ou des troubles électrolytiques. L'administration concomitante de sunitinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 devra être limitée en raison de la possible augmentation des concentrations plasmatiques de sunitinib (voir rubriques 4.2, 4.5 et 4.8).

Événements thromboemboliques veineux

Des événements thromboemboliques veineux liés au traitement ont été rapportés chez des patients qui ont reçu le sunitinib, y compris des thromboses veineuses profondes et une embolie pulmonaire (voir rubrique 4.8). Des cas d'embolie pulmonaire avec une issue fatale ont été observés lors de la surveillance après la commercialisation.

Événements thromboemboliques artériels

Des cas d'événements thromboemboliques artériels, parfois fatals, ont été rapportés chez des patients traités par le sunitinib. Les événements les plus fréquents comportaient accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires et infarctus cérébraux. Les facteurs de risque associés aux événements thromboemboliques artériels, en plus de la pathologie maligne sous-jacente et de l'âge ≥ 65 ans, étaient l'hypertension artérielle, le diabète de type II et des antécédents de maladies thromboemboliques.

Anévrysmes et dissections artérielles

L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrysmes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration de sunitinib, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que de l'hypertension ou des antécédents d'anévrysme.

Microangiopathie thrombotique (MAT)

Le diagnostic de MAT, y compris le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et de syndrome hémolytique urémique (SHU), pouvant entraîner une insuffisance rénale ou le décès, doit être considéré en cas de survenue d'une anémie hémolytique, d'une thrombocytopénie, d'une fatigue, de manifestations neurologiques fluctuantes, d'une insuffisance rénale et d'une fièvre. Le traitement par sunitinib doit être interrompu chez les patients qui développent une MAT et un traitement doit être aussitôt instauré. Une régression des effets de la MAT a été observée après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Dysfonction thyroïdienne

Une évaluation par tests biologiques de la fonction thyroïdienne préalable au traitement par sunitinib est recommandée chez tous les patients. Les patients atteints d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie

préexistante devront être traités conformément à la pratique médicale standard. Au cours du traitement par sunitinib, une surveillance de routine de la fonction thyroïdienne devra être effectuée tous les 3 mois. De plus, les signes et symptômes de dysfonction thyroïdienne devront être étroitement surveillés chez les patients au cours du traitement et les patients développant des signes et/ou des symptômes évocateurs d'une dysfonction thyroïdienne devront bénéficier de tests biologiques de la fonction thyroïdienne tel que cliniquement indiqué. Les patients développant une dysfonction thyroïdienne devront être traités conformément à la pratique médicale standard.

L'hypothyroïdie a été observée aussi bien en début de traitement que tardivement au cours du traitement par sunitinib (voir rubrique 4.8).

Pancréatite

Des augmentations sériques des lipases et des amylases ont été observées chez des patients présentant diverses formes de tumeurs solides et ayant reçu du sunitinib. Les augmentations sériques des lipases ont été transitoires et généralement non associées à des signes ou symptômes de pancréatite chez des patients présentant diverses formes de tumeurs solides (voir rubrique 4.8).

Des cas graves de pancréatite, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés. En présence de symptômes de pancréatite, le traitement par sunitinib devrait être arrêté et les patients devront bénéficier d'un suivi médical approprié.

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité a été observée chez des patients traités par le sunitinib. Des cas d'insuffisance hépatique, dont certains d'issue fatale, ont été observés chez < 1 % des patients présentant une tumeur solide et traités par le sunitinib. Surveiller les tests de la fonction hépatique (taux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT), de bilirubine) avant l'initiation du traitement, au cours de chaque cycle de traitement, et en cas de symptômes cliniques. En présence de signes ou symptômes d'insuffisance hépatique, le traitement par sunitinib doit être arrêté et un traitement approprié doit être mis en place (voir rubrique 4.8).

Fonction rénale

Des cas d'altération de la fonction rénale, d'insuffisance rénale, et/ou d'insuffisance rénale aiguë, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

En plus du carcinome rénal (RCC) sous-jacent, les facteurs de risque associés à l'altération de la fonction rénale/l'insuffisance rénale chez les patients traités par le sunitinib étaient les suivants : patients plus âgés, diabète de type II, altération de la fonction rénale sous-jacente, insuffisance cardiaque, hypertension, sepsis, déshydratation/hypovolémie et rhabdomyolyse.

La sécurité des patients présentant une protéinurie modérée à sévère, poursuivant le traitement par sunitinib, n'a pas été systématiquement évaluée.

Des cas de protéinuries et de rares cas de syndrome néphrotique ont été rapportés. Il est recommandé de pratiquer une analyse urinaire avant l'initiation du traitement et de surveiller l'apparition ou l'aggravation d'une protéinurie. Le traitement par sunitinib doit être arrêté chez les patients présentant un syndrome néphrotique.

Fistule

Si la formation d'une fistule se produit, le traitement par sunitinib doit être interrompu. Peu d'informations sont disponibles sur la poursuite de l'utilisation de sunitinib chez des patients présentant des fistules (voir rubrique 4.8).

Troubles de la cicatrisation des plaies

Des cas de troubles de la cicatrisation des plaies ont été rapportés au cours du traitement par le sunitinib.

Aucune étude clinique formelle de l'effet du sunitinib sur la cicatrisation des plaies n'a été menée. Par précaution, une interruption temporaire du traitement est recommandée chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure. L'expérience clinique concernant le délai de réintroduction du traitement après une intervention chirurgicale majeure est limitée. Aussi, la décision de reprendre le traitement par sunitinib après une intervention chirurgicale majeure doit se baser sur l'appréciation clinique du rétablissement après la chirurgie.

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités par sunitinib. La majorité de ces cas a été rapportée chez des patients ayant reçu antérieurement ou de façon concomitante un traitement par des bisphosphonates par voie intraveineuse, pour lesquels l'ostéonécrose de la mâchoire est un risque identifié. La prudence est donc de rigueur chez les patients traités par sunitinib en cas d'administration antérieure ou concomitante de bisphosphonates par voie intraveineuse.

Les interventions dentaires invasives sont également un facteur de risque identifié. Avant d'instaurer un traitement par sunitinib, un examen dentaire et des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés. Les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible chez les patients qui ont reçu précédemment ou qui reçoivent des bisphosphonates par voie intraveineuse (voir rubrique 4.8).

Hypersensibilité/angio-œdème

Si un angio-œdème dû à de l'hypersensibilité se produit, le traitement par sunitinib doit être interrompu et le traitement médical standard doit être appliqué (voir rubrique 4.8).

Crises convulsives

Dans les études cliniques et suite à la surveillance après la commercialisation du sunitinib, des crises convulsives ont été rapportées. Les patients atteints de crises convulsives et présentant des signes/symptômes suggérant un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR), tels qu'hypertension, céphalées, baisse de vigilance ou des facultés mentales, perte de la vision, et notamment cécité corticale, devront être surveillés et traités pour leur hypertension. Il est recommandé d'interrompre temporairement la prise de sunitinib ; après normalisation de l'état du patient, le traitement pourra être repris selon l'avis du médecin (voir rubrique 4.8).

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Des cas de SLT, certains fatals, ont été rarement observés au cours des essais cliniques et suite à la surveillance après la commercialisation chez les patients traités par sunitinib. Les facteurs de risque de SLT incluent : un volume tumoral élevé, une insuffisance rénale chronique préexistante, une oligurie, une déshydratation, une hypotension et des urines acides. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et être traités tel que cliniquement indiqué, et une hydratation en prophylaxie doit être envisagée.

Infections

Des infections sévères, avec ou sans neutropénie, dont certaines d'issue fatale, ont été rapportées. Des cas peu fréquents de fasciite nécrosante, y compris du périnée, parfois d'issue fatale, ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Le traitement par sunitinib doit être interrompu chez les patients qui présentent une fasciite nécrosante et un traitement approprié doit être instauré immédiatement.

Hypoglycémie

Des diminutions de la glycémie, dans certains cas accompagnées de symptômes cliniques et nécessitant une hospitalisation en raison d'une perte de connaissance, ont été rapportées au cours du traitement par sunitinib. En cas d'hypoglycémie symptomatique, le traitement par sunitinib doit être interrompu temporairement. La glycémie des patients diabétiques doit être régulièrement surveillée afin de déterminer si un ajustement de la posologie du traitement antidiabétique est nécessaire pour limiter le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.8).

Encéphalopathie hyperammonémique

Une encéphalopathie hyperammonémique a été observée avec sunitinib (voir rubrique 4.8). Le taux d'ammoniaque doit être mesuré et une prise en charge clinique appropriée doit être mise en place chez les patients présentant une léthargie inexplicée ou des changements dans leur état mental.

Excipients

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Médicaments pouvant **augmenter** les concentrations plasmatiques de sunitinib

Effet des inhibiteurs du CYP3A4

Chez les volontaires sains, l'administration concomitante d'une dose unique de sunitinib et d'un puissant inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole, a provoqué une élévation de la valeur de la concentration maximale (C_{max}) et de la valeur de l'aire sous la courbe ($ASC_{0-\infty}$) de la combinaison [sunitinib + métabolite principal] de 49 % et 51 % respectivement.

L'administration concomitante de sunitinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que le ritonavir, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le jus de pamplemousse) peut augmenter les concentrations de sunitinib.

L'association de sunitinib avec des inhibiteurs du CYP3A4 devra donc être évitée, ou l'utilisation d'un autre traitement pris de façon concomitante et présentant un potentiel inhibiteur du CYP3A4 minimal ou nul devra être envisagée.

Si cela n'est pas possible, la dose de sunitinib pourra être réduite jusqu'à une dose minimale journalière de 37,5 mg pour les GIST et MRCC ou de 25 mg pour les pNET, sous surveillance étroite de la tolérance (voir rubrique 4.2).

Effet des inhibiteurs de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP)

Les données cliniques disponibles concernant l'interaction entre le sunitinib et les inhibiteurs de la BCRP sont limitées et une possible interaction entre le sunitinib et d'autres inhibiteurs de la BCRP ne peut être exclue (voir rubrique 5.2).

Médicaments pouvant diminuer des concentrations plasmatiques de sunitinib

Effet des inducteurs du CYP3A4

Chez les volontaires sains, l'administration concomitante d'une dose unique de sunitinib et d'un inducteur du CYP3A4, la rifampicine, a provoqué une diminution de la valeur de la $C_{\max}$ et de la valeur de l' $ASC_{0-\infty}$ de la combinaison [sunitinib + métabolite principal] de 23 % et 46 % respectivement.

L'administration concomitante de sunitinib et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital ou des préparations à base de plante contenant de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis)) peut diminuer les concentrations de sunitinib. L'association de sunitinib avec des inducteurs du CYP3A4 devra donc être évitée, ou le choix d'un autre traitement concomitant ayant un potentiel inducteur sur le CYP3A4 nul ou réduit devra être envisagé. Si cela n'est pas possible, la dose de sunitinib pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à une dose maximale journalière de 87,5 mg pour les GIST et les MRCC ou de 62,5 mg par jour pour les pNET), sous surveillance étroite de la tolérance (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les femmes et les hommes

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode efficace de contraception et d'éviter d'être enceintes au cours du traitement par Sunitinib Teva.

Grossesse

On ne dispose d'aucune étude chez la femme enceinte utilisant du sunitinib. Les études animales ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, comprenant des malformations fœtales (voir rubrique 5.3). Sunitinib Teva ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez des femmes n'utilisant pas de méthode de contraception efficace, à moins que les bénéfices escomptés ne justifient le risque potentiel pour le fœtus. Si Sunitinib Teva est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte en cours de traitement par Sunitinib Teva, elle devra être avertie des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

Le sunitinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait du rat femelle. On ne sait pas si le sunitinib ou son métabolite actif principal est excrété dans le lait maternel de la femme. Dans la mesure où les substances actives sont généralement excrétées dans le lait maternel et où il existe un risque potentiel d'événements indésirables graves chez le nouveau-né allaité, les femmes ne doivent pas allaiter pendant un traitement par Sunitinib Teva.

Fertilité

Selon des données non cliniques, la fertilité des hommes et des femmes pourraient être affectées par le traitement par le sunitinib (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le sunitinib a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis du risque de sensations vertigineuses au cours du traitement par sunitinib.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves associés au sunitinib, dont certains d'issue fatale, sont l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, l'embolie pulmonaire, la perforation gastro-intestinale et les hémorragies (par exemple, hémorragie des voies respiratoires, gastro-intestinale, tumorale, des voies urinaires ou cérébrale). Les effets indésirables de tout grade les plus fréquents (survenus chez des patients au cours des essais d'enregistrement RCC, GIST et pNET) ont inclus la diminution de l'appétit,

les troubles du goût, l'hypertension, la fatigue, les troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, stomatite, dyspepsie et vomissements), la décoloration de la peau et le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire. Ces symptômes peuvent diminuer avec la poursuite du traitement. Une hypothyroïdie peut se développer en cours de traitement. Des troubles hématologiques (tels que neutropénie, thrombocytopénie et anémie) sont parmi les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec le médicament.

Les événements d'issue fatale autres que ceux qui sont énumérés dans la rubrique 4.4 ci-dessus ou dans la rubrique 4.8 ci-dessous, considérés comme pouvant être liés au sunitinib, ont été : défaillance multiviscérale, coagulation intravasculaire disséminée, hémorragie péritonéale, insuffisance surrénalienne, pneumothorax, choc et mort subite.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez des patients atteints de GIST, MRCC et pNET dans les données fusionnées de 7 115 patients sont listés ci-dessous, classés par organe, par fréquence et par grade de sévérité (NCI-CTCAE). Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques après la commercialisation sont également inclus. Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 - Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Infections virales ^a Infections respiratoires ^{b,*} Abscess ^{c,*} Infections fongiques ^d Infections des voies urinaires Infections cutanées ^e Sepsis ^{f,*}	Fasciite nécrosante* Infections bactériennes ^g		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie Thrombocytopénie Anémie Leucopénie	Lymphopénie	Pancytopénie	Microangiopathie thrombotique ^{h,*}	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Angio-œdème	
Affections endocriniennes	Hypothyroïdie		Hyperthyroïdie	Thyroïdite	
Troubles du	Diminution de	Déshydrata-		Syndrome de	

métabolisme et de la nutrition	l'appétit ⁱ	tion Hypoglycémie		lyse tumorale*	
Affections psychiatriques	Insomnie	Dépression			
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse Céphalées Troubles du goût ^j	Neuropathie périphérique Paresthésie Hypoesthésie Hyperesthésie	Hémorragie cérébrale* Accident vasculaire cérébral* Accident ischémique transitoire	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible*	Encéphalopathie hyperammonémique
Affections oculaires		Œdème périorbitaire Œdème des paupières Augmentation des sécrétions lacrymales			
Affections cardiaques		Ischémie myocardique ^{k,*} Fraction d'éjection ventriculaire diminuée ^l	Insuffisance cardiaque congestive Infarctus du myocarde ^{m,*} Insuffisance cardiaque* Cardiomyopathie* Épanchement péricardique Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	Insuffisance ventriculaire gauche* Torsade de pointes	
Affections vasculaires	Hypertension	Thrombose veineuse profonde Bouffée de chaleur Bouffée vasomotrice	Hémorragie tumorale*		Anévrismes et dissections artérielles *
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Epistaxis Toux	Embolie pulmonaire* Épanchement pleural* Hémoptysie Dyspnée	Hémorragie pulmonaire* Insuffisance respiratoire*		

les		d'effort Douleur oro-pharyngée ⁿ Congestion nasale Sécheresse nasale			
Affections gastro-intestinales	Stomatite ^o Douleur abdominale ^p Vomissements Diarrhée Dyspepsie Nausées Constipation	Reflux gastro-œsophagien Dysphagie Hémorragie gastro-intestinale* Œsophagite* Distension abdominale Gêne abdominale Hémorragie rectale Saignement gingival Ulcération buccale Proctalgie Chéilite Hémorroïdes Glossodynne Douleur buccale Sécheresse de la bouche Flatulence Gêne buccale Eructation	Perforation gastro-intestinale ^{q,*} Pancréatite Fistule anale Colite ^r Colite ischémique ^r		
Affections hépatobiliaires			Insuffisance hépatique* Cholécystite ^{s,*} Fonction hépatique anormale	Hépatite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Décoloration de la peau ^t Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire Rash ^u Modification de la couleur des	Exfoliation cutanée Réaction cutanée ^v Eczéma Ampoules Erythème Alopécie Acné		Érythème polymorphe* Syndrome de Stevens-Johnson* <i>Pyoderma gangrenosum</i> Nécrolyse épidermique	

	cheveux Sécheresse de la peau	Prurit Hyperpigmentation de la peau Lésion cutanée Hyperkératose Dermatite Altération des ongles ^w		toxique*	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs des extrémités Arthralgie Mal de dos	Douleur musculo-squelettique Spasmes musculaires Myalgie Faiblesse musculaire	Ostéonécrose de la mâchoire Fistule*	Rhabdomyolyse* Myopathie	
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale* Insuffisance rénale aiguë* Chromaturie Protéinurie	Hémorragie des voies urinaires	Syndrome néphrotique	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation des muqueuses Fatigue ^x Œdème ^y Pyrexie	Douleur thoracique Douleur Syndrome pseudo-grippal Frissons	Trouble de la cicatrisation		
Investigations		Perte de poids Diminution des globules blancs Élévation de la lipase Diminution des plaquettes Diminution du taux d'hémoglobine Élévation de l'amylase ^z Élévation de l'aspartate aminotransférase Élévation de l'alanine aminotransférase	Élévation de la créatinine phosphokinase sérique Augmentation de la concentration de thyrotropine (TSH)		

		Élévation de la créatinine sérique Augmentation de la tension artérielle Élévation de l'uricémie			
--	--	--	--	--	--

* Dont évènements d'issue fatale

Les termes suivants ont été combinés :

- a Rhinopharyngite et herpès buccal
- b Bronchite, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie et infection des voies respiratoires
- c Abscess, abscess de membre, abscess anal, abscess gingival, abscess hépatique, abscess pancréatique, abscess du périnée, abscess périrectal, abscess rectal, abscess sous-cutané et abscess dentaire
- d Candidose œsophagienne et candidose orale
- e Cellulite et infection cutanée
- f Sepsis et choc septique
- g Abscess abdominal, sepsis abdominal, diverticulite et ostéomyélite
- h Microangiopathie thrombotique, purpura thrombotique thrombocytopénique et syndrome hémolytique urémique
- i Diminution de l'appétit et anorexie
- j Dysgueusie, agueusie et trouble du goût
- k Syndrome coronaire aigu, angine de poitrine, angor instable, occlusion de l'artère coronaire et ischémie myocardique
- l Fraction d'éjection ventriculaire diminuée/anormale
- m Infarctus du myocarde aigu, infarctus du myocarde et infarctus du myocarde silencieux
- n Douleur oropharyngée et pharyngo-laryngée
- o Stomatite et stomatite aphteuse
- p Douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute
- q Perforation gastro-intestinale et perforation intestinale
- r Colite et colite ischémique
- s Cholécystite et cholécystite alithiasique
- t Coloration jaune de la peau, décoloration de la peau et troubles de la pigmentation
- u Dermate psoriasiforme, rash avec exfoliation, rash, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, rash généralisé, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse et rash prurigineux
- v Réaction cutanée et trouble de la peau
- w Altération des ongles et modification de la couleur des ongles
- x Fatigue et asthénie
- y Œdème du visage, œdème et œdème périphérique
- z Amylase et élévation de l'amylase

Description des effets indésirables sélectionnés

Infections et infestations

Des cas graves d'infection (avec ou sans neutropénie associée), y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés. Des cas de fasciite nécrosante, y compris du périnée, parfois d'issue fatale, ont été rapportés (voir également rubrique 4.4).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Des diminutions du nombre absolu des neutrophiles de Grade 3 et 4, respectivement, ont été rapportées chez 10 % et 1,7 % des patients de l'étude de Phase 3 portant sur des patients atteints de

GIST, chez 16 % et 1,6 % des patients de l'étude de Phase 3 portant sur des patients atteints de MRCC et chez 13 % et 2,4 % des patients de l'étude de Phase 3 portant sur des patients atteints de pNET. Des diminutions du nombre de plaquettes de Grade 3 et 4, respectivement, ont été rapportées chez 3,7 % et 0,4 % des patients de l'étude de Phase 3 portant sur des patients atteints de GIST, chez 8,2 % et 1,1 % des patients de l'étude de Phase 3 portant sur des patients atteints de MRCC et chez 3,7 % et 1,2 % des patients de l'étude de Phase 3 portant sur des patients atteints de pNET (voir rubrique 4.4).

Au cours d'une étude de phase 3 portant sur des patients atteints de GIST, des épisodes hémorragiques ont été rapportés chez 18 % des patients recevant le sunitinib, comparativement à 17 % des patients recevant le placebo. Parmi les patients atteints de MRCC non prétraités recevant le sunitinib, 39 % ont présenté des épisodes hémorragiques, comparativement à 11 % des patients recevant l'interféron-alpha (IFN- α). Dix-sept patients (4,5 %) recevant du sunitinib et 5 (1,7 %) des patients recevant l'IFN- α ont présenté des épisodes hémorragiques de grade supérieur ou égal à 3. Parmi les patients atteints de MRCC recevant du sunitinib après l'échec d'un traitement à base de cytokine, 26 % ont présenté des épisodes hémorragiques. Au cours de l'étude de phase 3 portant sur des patients atteints de pNET, des épisodes hémorragiques (hors épistaxis), sont survenus chez 21,7 % des patients traités par le sunitinib comparativement à 9,85 % des patients ayant reçu un placebo (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques, des hémorragies tumorales ont été rapportées chez environ 2 % des patients atteints de GIST.

Affections du système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées, incluant des angio-œdèmes (voir rubrique 4.4).

Affections endocriniennes

Une hypothyroïdie a été rapportée comme un effet indésirable chez 7 patients (4 %) traités par sunitinib inclus dans l'une ou l'autre des deux études portant sur des patients atteints de MRCC après l'échec d'un traitement à base de cytokine ; chez 61 patients (16 %) recevant le sunitinib et chez 3 patients (<1 %) recevant l'IFN- α dans l'étude portant sur des patients atteints de MRCC non prétraités.

De plus, une élévation de l'hormone stimulant la thyroïde (TSH) a été rapportée chez 4 patients (2 %) présentant un MRCC après échec d'un traitement à base de cytokine. Globalement, 7 % des patients atteints de MRCC ont présenté des signes cliniques ou biologiques d'hypothyroïdie sous traitement. Une hypothyroïdie acquise a été rapportée chez 6,2 % des patients atteints de GIST sous sunitinib versus 1 % sous placebo. Dans l'étude de phase 3 portant sur des patients atteints de pNET, une hypothyroïdie a été rapportée chez 6 patients (7,2 %) traités par sunitinib, et chez un patient (1,2 %) sous placebo.

Une surveillance prospective de la fonction thyroïdienne a été réalisée dans deux études menées chez des patients atteints d'un cancer du sein. Sunitinib n'est pas indiqué chez les patients atteints d'un cancer du sein. Dans l'une des études, une hypothyroïdie a été rapportée chez 15 patients (13,6 %) traités par sunitinib et chez 3 patients (2,9 %) recevant un traitement médical standard. Une élévation du taux sanguin de TSH a été rapportée chez 1 patient (0,9 %) traité par sunitinib et chez aucun des patients recevant un traitement médical standard. Aucun cas d'hyperthyroïdie n'a été observé chez les patients traités par sunitinib et 1 patient (1,0 %) recevant un traitement médical standard a présenté une hyperthyroïdie. Dans l'autre étude, une hypothyroïdie a été rapportée chez 31 patients (13 %) traités par sunitinib et 2 patients (0,8 %) traités par capécitabine. Une élévation du taux sanguin de TSH a été rapportée chez 12 patients (5,0 %) traités par sunitinib et chez aucun des patients traités par capécitabine. Une hyperthyroïdie a été rapportée chez 4 patients (1,7 %) traités par sunitinib et chez aucun des patients traités par capécitabine. Une diminution du taux sanguin de TSH a été rapportée chez 3 patients (1,3 %) traités par sunitinib et chez aucun des patients traités par capécitabine. Une augmentation du taux de

T4 a été rapportée chez 2 patients (0,8 %) traités par sunitinib et chez 1 patient (0,4 %) traité par capécitabine. Une augmentation du taux de T3 a été rapportée chez 1 patient (0,8 %) traité par sunitinib et chez aucun des patients traités par capécitabine. Tous les événements relatifs à la fonction thyroïdienne rapportés étaient de Grade 1 ou 2 (voir rubrique 4.4).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Une incidence plus élevée des événements d'hypoglycémie a été rapportée chez les patients atteints de pNET comparativement aux patients atteints de MRCC et GIST. Néanmoins, la plupart de ces effets indésirables, observés dans les études cliniques, n'ont pas été considérés reliés au traitement expérimental (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

Au cours des études cliniques sur le sunitinib et de surveillance après la commercialisation, de rares cas (< 1 %), dont certains d'issue fatale, de patients présentant des crises convulsives et des signes radiologiques de RPLS ont été rapportés. Des crises convulsives ont été observées chez certains patients, avec ou sans signes radiologiques de métastases cérébrales (voir rubrique 4.4).

Affections cardiaques

Dans les essais cliniques, une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) supérieure ou égale à 20 %, et en dessous de la limite inférieure de la normale, est survenue chez environ 2 % des patients atteints de GIST, chez 4 % des patients atteints de MRCC traités par sunitinib après échec d'un traitement à base de cytokine, et chez 2 % des patients atteints de GIST recevant un placebo. Ces diminutions de la FEVG ne semblent pas avoir été évolutives et se sont souvent améliorées avec la poursuite du traitement. Au cours de l'étude portant sur des patients ayant un MRCC non prétraité, 27 % des patients recevant le sunitinib et 15 % des patients recevant l'IFN- α , ont présenté une valeur de la FEVG inférieure à la limite inférieure de la normale. Une insuffisance cardiaque congestive (ICC) a été diagnostiquée chez deux patients (< 1 %) ayant reçu du sunitinib.

Chez les patients atteints de GIST, des cas « d'insuffisance cardiaque », « d'insuffisance cardiaque congestive » ou « d'insuffisance ventriculaire gauche » ont été rapportés chez 1,2 % des patients traités par sunitinib et 1 % des patients recevant un placebo. Au cours de l'étude pivot de phase 3 chez des patients atteints de GIST (n = 312), des effets cardiaques d'issue fatale liés au traitement sont survenus chez 1 % des patients de chaque bras de l'étude (c'est-à-dire bras sunitinib et bras placebo). Au cours d'une étude de Phase II chez des patients atteints de MRCC réfractaire au traitement par cytokine, un infarctus du myocarde d'issue fatale lié au traitement a été rapporté chez 0,9 % des patients et, dans l'étude de phase 3 chez des patients atteints de MRCC non prétraités, des événements cardiaques d'issue fatale ont été rapportés chez 0,6 % des patients du bras IFN- α et aucun événement cardiaque d'issue fatale n'a été rapporté chez les patients du bras sunitinib. Dans l'étude de phase 3 portant sur des patients atteints de pNET, un patient (1 %), traité par le sunitinib, a présenté une insuffisance cardiaque fatale liée au traitement.

Affections vasculaires

Hypertension

L'hypertension a été un effet indésirable très fréquemment rapporté lors des essais cliniques. Les doses de sunitinib ont été réduites ou son administration temporairement suspendue chez environ 2,7 % des patients qui ont présenté une hypertension. Le sunitinib n'a été définitivement arrêté chez aucun de ces patients. Une hypertension sévère (pression systolique > 200 mm Hg ou pression diastolique > 110 mm Hg) est survenue chez 4,7 % des patients présentant des tumeurs solides. Une hypertension a été rapportée chez environ 33,9 % des patients atteints de MRCC non prétraités qui recevaient du sunitinib et chez 3,6 % de ceux qui recevaient l'IFN- α . Une hypertension sévère est survenue chez 12 % des patients non prétraités recevant du sunitinib et chez < 1 % des patients recevant l'IFN- α . Une hypertension a été rapportée chez 26,5 % des patients traités par sunitinib dans l'étude de phase 3

portant sur des patients atteints de pNET, comparativement à 4,9 % des patients ayant reçu le placebo. Une hypertension sévère est survenue chez 10 % des patients atteints de pNET traités par le sunitinib et chez 3 % des patients sous placebo.

Événements thromboemboliques veineux

Des événements thromboemboliques veineux liés au traitement ont été rapportés chez environ 1,0 % des patients présentant une tumeur solide qui ont reçu sunitinib lors des essais cliniques, y compris GIST et RCC.

Dans une étude de phase 3 portant sur des patients atteints de GIST, des événements thromboemboliques veineux sont survenus chez sept patients (3 %) recevant le sunitinib ; 5 de ces 7 patients ont eu des thromboses veineuses profondes (TVP) de Grade 3, et 2 de ces patients des TVP de Grade 1 ou 2. Quatre de ces 7 patients ont vu leur traitement interrompu après la première observation de TVP.

Des événements thromboemboliques veineux ont été rapportés chez treize patients (3 %) atteints de MRCC non prétraités recevant le sunitinib dans une étude de phase 3, et chez 4 patients (2 %) inclus dans les deux études portant sur les patients atteints de MRCC après échec d'un traitement à base de cytokine. Neuf de ces patients ont présenté des embolies pulmonaires : 1 de Grade 2 et 8 de Grade 4. Huit de ces patients ont présenté une TVP : 1 de Grade 1, 2 de Grade 2, 4 de Grade 3 et 1 de Grade 4. Une embolie pulmonaire observée chez un patient atteint de MRCC dans l'étude sunitinib après échec d'un traitement à base de cytokine a nécessité une interruption de traitement.

Des événements thromboemboliques veineux sont survenus chez 6 patients (2 %) atteints de MRCC non prétraités recevant l'IFN- α : 1 patient (< 1 %) a présenté une TVP de Grade 3 et 5 patients (1 %) des embolies pulmonaires, toutes de Grade 4.

Dans l'étude de phase 3 portant sur des patients atteints de pNET, des événements thromboemboliques veineux ont été rapportés chez 1 patient (1,2 %) du bras sunitinib et 5 patients (6,1 %) du bras placebo. Deux de ces patients sous placebo présentaient une TVP, 1 de Grade 2 et 1 de Grade 3.

Aucun cas d'issue fatale n'a été rapporté dans les études d'enregistrement GIST, MRCC et pNET. Des cas d'issue fatale ont été observés lors de la surveillance après la commercialisation.

Des cas d'embolie pulmonaire ont été observés chez environ 3,1 % des patients atteints de GIST et chez environ 1,2 % des patients atteints de MRCC ayant reçu sunitinib dans les études de Phase 3. Aucune embolie pulmonaire n'a été rapportée chez les patients atteints de pNET ayant reçu du sunitinib dans l'étude de Phase 3. Des cas rares d'issue fatale ont été observés depuis la mise sur le marché.

Les patients ayant présenté une embolie pulmonaire au cours des 12 mois précédents ont été exclus des études cliniques de sunitinib.

Chez les patients qui ont reçu le sunitinib dans les études d'enregistrement de phase 3, des événements pulmonaires (c.-à-d. dyspnée, épanchement pleural, embolie pulmonaire ou œdème pulmonaire) ont été rapportés chez environ 17,8 % des patients atteints de GIST, chez environ 26,7 % des patients atteints de MRCC et chez 12 % des patients atteints de pNET.

Environ 22,2 % des patients ayant des tumeurs solides, y compris GIST et MRCC, qui ont reçu du sunitinib dans les essais cliniques ont présenté des événements pulmonaires.

Affections gastro-intestinales

Les cas de pancréatite ont été peu fréquemment (< 1 %) observés chez les patients atteints de MRCC ou de GIST traités par sunitinib. Dans l'étude de phase 3 portant sur des patients atteints de pNET, aucun cas de pancréatite liée au traitement n'a été rapporté (voir rubrique 4.4).

Une hémorragie gastro-intestinale d'issue fatale a été rapportée chez 0,98 % des patients recevant le placebo au cours de l'étude GIST de phase 3.

Affections hépatobiliaires

Des troubles de la fonction hépatique ont été rapportés et peuvent inclure des anomalies des tests de la fonction hépatique, des hépatites ou des insuffisances hépatiques (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des cas de *pyoderma gangrenosum*, généralement réversibles après l'interruption du sunitinib, ont été rapportés (voir également rubrique 4.4).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Des cas de myopathie et/ou de rhabdomyolyse, certains associés à une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés. Les patients présentant des signes ou des symptômes de toxicité musculaire devront être traités conformément à la pratique médicale courante (voir rubrique 4.4).

Des cas de formation de fistule ont été rapportés, parfois associés à une nécrose et une régression tumorales, et dans certains cas à une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez les patients traités par sunitinib, la plupart étant apparues chez des patients ayant des facteurs de risque identifiés pour l'ostéonécrose de la mâchoire, en particulier l'exposition aux bisphosphonates par voie intraveineuse et/ou un antécédent de pathologie dentaire nécessitant une intervention dentaire invasive (voir également rubrique 4.4).

Investigations

Les données des études non cliniques (in vitro et in vivo) menées avec des doses supérieures à la dose recommandée chez l'homme indiquent que le sunitinib peut inhiber le processus de repolarisation du potentiel d'action cardiaque (par exemple allongement de l'intervalle QT).

Des allongements de l'intervalle QTc de plus de 500 ms se sont produits chez 0,5 % des 450 patients présentant une tumeur solide et des modifications de plus de 60 ms par rapport aux valeurs initiales chez 1,1 % de ces patients. Ces deux paramètres sont considérés comme des modifications potentiellement significatives. À des concentrations d'environ deux fois les concentrations thérapeutiques, le sunitinib a montré une prolongation de l'intervalle QTcF (correction de Frederica).

L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans un essai clinique, chez 24 patients âgés de 20 à 87 ans, présentant des cancers à un stade avancé. Les résultats de cette étude ont montré que le sunitinib a eu un effet sur l'intervalle QTc (défini comme une modification moyenne, ajustée pour les valeurs sous placebo, supérieure à 10 ms avec une limite supérieure de l'IC à 90 % supérieure à 15 ms) aux concentrations thérapeutiques (jour 3) en utilisant la méthode de correction des valeurs initiales en cours de journée, et aux concentrations supérieures aux concentrations thérapeutiques (jour 9) en utilisant les deux méthodes de correction des valeurs initiales. Aucun patient n'a présenté de valeur du QTc supérieure à 500 ms. Bien qu'un effet sur l'intervalle QTcF ait été observé 24 heures après la prise du jour 3 (c'est-à-dire à la concentration plasmatique thérapeutique attendue après l'administration de la dose initiale recommandée de 50 mg) avec la méthode de correction des valeurs initiales en cours de journée, la pertinence clinique de cette observation n'est pas claire.

Les évaluations d'ECG complètes, répétées, pratiquées lors des expositions thérapeutiques ou lors d'expositions supérieures ont montré qu'aucun patient des populations évaluable ou en intention de traiter (ITT) n'avait développé un allongement de l'intervalle QTc considéré comme sévère (c'est à dire supérieur ou égal au Grade 3 des Critères de terminologie communs des effets indésirables [CTCAE] version 3.0).

Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, la modification maximale moyenne de l'intervalle QTcF (correction de Frederica) par rapport aux valeurs initiales a été de 9 ms (IC à 90 %, 15,1 ms). À des concentrations d'environ deux fois les concentrations thérapeutiques, la modification maximale de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales a été de 15,4 ms (IC à 90 % : 22,4 ms). Après administration de moxifloxacine (400 mg), utilisé comme témoin positif, la modification maximale moyenne de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales a été de 5,6 ms. Aucun sujet n'a présenté d'allongement de l'intervalle QTc supérieur au Grade 2 (CTCAE version 3.0) (voir rubrique 4.4).

La sécurité d'emploi à long terme dans le MRCC

La sécurité d'emploi à long terme du sunitinib chez les patients atteints de MRCC a été analysée au cours de 9 études cliniques terminées, menées dans le traitement de première intention du MRCC réfractaire au bévacicumab et aux cytokines chez 5 739 patients parmi lesquels 807 (14 %) ont été traités pendant une période ≥ 2 ans pouvant aller jusqu'à 6 ans. Chez les 807 patients ayant reçu un traitement par sunitinib à long terme, la majorité des effets indésirables liés au traitement sont apparus initialement au cours des 6 premiers mois à 1 an puis ont été stables ou leur fréquence a diminué au fil du temps à l'exception de l'hypothyroïdie qui a progressivement augmenté au fil du temps, de nouveaux cas survenant pendant toute la période de 6 ans. Un traitement prolongé par sunitinib n'a pas été associé à de nouveaux types d'effets indésirables liés au traitement.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité du sunitinib a été établi à partir d'une étude de Phase 1, en escalade de doses, d'une étude de Phase 2 en ouvert, d'une étude de Phase 1/2 à bras unique et de publications décrites ci-dessous.

Une étude de Phase I, en escalade de doses avec du sunitinib par voie orale, a été menée chez 35 patients, dont 30 patients pédiatriques (âgés de 3 à 17 ans) et 5 jeunes adultes (âgés de 18 à 21 ans), atteints de tumeurs solides réfractaires. La majorité des patients avait un diagnostic principal de tumeur cérébrale. Tous les patients participant à l'étude ont présenté des effets indésirables au médicament; la plupart de ces effets étaient sévères (grade de toxicité ≥ 3) et incluaient une cardiotoxicité. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la toxicité gastro-intestinale (GI), la neutropénie, la fatigue et l'élévation des taux d'ALAT. Le risque d'effets indésirables cardiaques induits par le médicament semblait supérieur chez les patients pédiatriques ayant été précédemment exposés à une irradiation cardiaque ou aux anthracyclines, en comparaison aux patients pédiatriques sans exposition antérieure. Chez ces patients pédiatriques sans exposition antérieure aux anthracyclines ou à une irradiation cardiaque, la dose maximale tolérée (DMT) a été identifiée (voir rubrique 5.1).

Une étude de phase 2 en ouvert a été menée chez 29 patients, dont 27 patients pédiatriques (âgés de 3 à 16 ans) et 2 jeunes adultes (âgés de 18 à 19 ans) atteints de gliome ou d'épendymome récidivant/évolutif/réfractaire de haut grade (HGG). Aucun effet indésirable de Grade 5 n'a été rapporté dans les deux groupes. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents (≥ 10 %) ont été une diminution de la numération des neutrophiles (6 patients [20,7 %]) et une hémorragie intracrânienne (3 patients [10,3 %]).

Une étude de phase 1/2 à bras unique a été menée chez 6 patients pédiatriques (âgés de 13 à 16 ans) atteints de GIST non résécables avancées. Les effets indésirables les plus fréquents ont été la diarrhée, les nausées, la diminution de la numération leucocytaire, la neutropénie et les céphalées chacun chez 3 patients (50,0 %) principalement de grade de sévérité 1 ou 2. Quatre patients sur 6 (66,7 %) ont présenté des événements indésirables liés au traitement de Grade 3 ou 4 (hypophosphatémie, neutropénie et thrombocytopénie de Grade 3 chacune chez 1 patient et neutropénie de Grade 4 chez 1 patient). Aucun effet indésirable grave (EIG) ou effet indésirable de Grade 5 n'a été rapporté au cours de cette étude. Dans l'étude clinique et dans les publications, le profil de sécurité correspondait au profil de sécurité connu chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be.
- **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Dans la mesure où il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage par sunitinib, le traitement devra consister en des mesures habituelles de traitement symptomatique. Si cela s'avère nécessaire, la substance active non absorbée peut être éliminée par des vomissements provoqués ou par lavage gastrique. Des cas de surdosage ont été rapportés, certains cas ont été associés à des effets indésirables cohérents avec le profil de tolérance connu du sunitinib.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, Inhibiteurs des protéines kinases, code ATC : L01EX01.

Mécanisme d'action

Le sunitinib inhibe plusieurs récepteurs à tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance tumorale, la néoangiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer. Le sunitinib a été identifié comme un inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β), des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3), du récepteur du facteur de cellule souche (KIT), du récepteur Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), du récepteur du facteur stimulant la formation de colonies (CSF-1R) et du récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale (RET). Les tests biochimiques et cellulaires ont montré que le principal métabolite du sunitinib présentait le même pouvoir inhibiteur que le sunitinib.

Efficacité et sécurité clinique

La sécurité et l'efficacité clinique du sunitinib ont été étudiées lors du traitement de patients présentant un GIST résistant à l'imatinib (patients dont la tumeur a progressé pendant ou après le traitement par l'imatinib) ou n'ayant pas toléré ce médicament (patients ayant présenté une toxicité significative pendant

le traitement par l'imatinib, ayant empêché sa continuation), chez les patients atteints d'un MRCC et chez les patients atteints de pNET non résécable.

Les données d'efficacité reposent sur le temps jusqu'à progression tumorale (*Time to Tumour Progression* TTP) et sur l'allongement de la durée de survie pour les patients atteints de GIST, sur la survie sans progression (PFS) pour les patients atteints de MRCC non prétraités, sur les taux de réponse objective (ORR) pour les patients atteints de MRCC après échec d'un traitement à base de cytokine et sur la PFS pour les patients atteints de pNET.

Tumeurs stromales gastro-intestinales

Une première étude en ouvert, en escalade de doses, a été menée chez des patients atteints de GIST après échec d'un traitement par l'imatinib (dose médiane journalière maximale : 800 mg) dû à une résistance ou à une intolérance. Quatre-vingt-dix-sept patients ont été inclus pour recevoir différentes doses et schémas posologiques ; 55 patients ont reçu 50 mg selon le Schéma posologique recommandé de 4 semaines de traitement suivi de 2 semaines sans traitement (« Schéma posologique 4/2 »).

Dans cette étude, le TTP médian était de 34,0 semaines (IC à 95 % : 22,0–46,0).

Une étude randomisée de Phase III, en double aveugle, contrôlée contre placebo, a été menée chez des patients atteints de GIST intolérants à un traitement par l'imatinib ou ayant présenté une progression de la maladie pendant ou après le traitement (dose médiane journalière maximale : 800 mg). Trois cent douze patients ont été randomisés (selon un ratio de 2:1) pour recevoir soit 50 mg de sunitinib, soit un placebo, administré par voie orale à raison d'une prise par jour selon un Schéma posologique 4/2, jusqu'à progression de la maladie ou sortie de l'étude pour une autre raison (207 patients ont reçu du sunitinib et 105 ont reçu un placebo). Le critère d'efficacité principal était le TTP, défini par le temps écoulé entre la randomisation et la première confirmation d'une progression tumorale. Au moment de l'analyse intermédiaire prédéfinie, le TTP médian sous sunitinib était de 28,9 semaines (IC à 95 % : 21,3 - 34,1) selon l'évaluation de l'investigateur et de 27,3 semaines (IC à 95 % : 16,0 - 32,1) selon l'évaluation du Comité de revue indépendant, ce qui est statistiquement significativement plus long que le TTP observé sous placebo : 5,1 semaines (IC à 95 % : 4,4 – 10,1) selon l'évaluation de l'investigateur et 6,4 semaines (IC à 95 % : 4,4 - 10,0) selon l'évaluation du Comité de revue indépendant. La survie globale (SG) était statistiquement en faveur du sunitinib [rapport de risque (HR) : 0,491 (IC à 95 % : 0,290 - 0,831)]. Le risque de mortalité était deux fois plus grand pour les patients dans le bras placebo comparé à celui des patients dans le bras sunitinib.

Après l'analyse intermédiaire de l'efficacité et de la sécurité des patients, selon la recommandation du Comité de surveillance et de suivi *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) indépendant, une levée d'aveugle a été réalisée et les patients du bras placebo se sont vus offrir le traitement par sunitinib en ouvert.

Au total, 255 patients ont reçu du sunitinib dans la phase de traitement en ouvert de l'étude, dont 99 patients qui étaient initialement traités par placebo.

L'analyse des critères primaires et secondaires dans la partie en ouvert de l'étude a reconfirmé les résultats obtenus au moment de l'analyse intermédiaire, tel que montré dans Tableau 2 :

Tableau 2 - Résumé des critères d'efficacité GIST (population ITT)

	Traitement en double-aveugle ^a		Groupe initialement
	Médiane (IC à 95 %)	Hazard ratio (HR)	

Critère	Sunitinib	Placebo	(IC à 95 %)	Valeur de p	traité par placebo ^b
Primaire :					
TTP (en semaines)					
Intermédiaire	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)
Secondaire					
PFS (en semaines) ^c					
Intermédiaire	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	-
ORR (%) ^d					
Intermédiaire	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)
SG (en semaines) ^e					
Intermédiaire	-	-	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	-
Abréviations : IC = intervalle de confiance ; ITT = en intention de traiter ; NA = non applicable ; ORR = taux de réponses objectives ; OS = survie globale ; PFS = survie sans progression ; TTP = temps jusqu'à progression tumorale ^a Les résultats du traitement en double-aveugle sont donnés pour la population ITT et en utilisant les mesures du radiologue centralisé, si approprié. ^b Résultats d'efficacité pour les 99 sujets qui ont changé de traitement du placebo vers le sunitinib après la levée d'aveugle. L'état initial a été repris au moment du changement de traitement et les analyses d'efficacité sont basées sur les évaluations des investigateurs. ^c Les chiffres intermédiaires de PFS ont été mis à jour suite à un recalcul des données d'origine. ^d Les résultats pour le ORR sont donnés en pourcentages de sujets ayant montré une réponse confirmée avec un IC à 95 %. ^e La médiane n'est pas atteinte car les données ne sont pas encore matures.					

La survie globale médiane dans la population ITT était de 72,7 semaines et 64,9 semaines (HR : 0,876 : IC à 95 % : 0,679 – 1,129 ; $p = 0,306$), dans les bras sunitinib et placebo respectivement. Dans cette analyse, le bras placebo incluait les patients randomisés au placebo qui ont reçu par la suite un traitement par sunitinib en ouvert.

Cancer du rein métastatique non prétraité

Une étude randomisée de Phase III, multicentrique, internationale évaluant l'efficacité et la tolérance du sunitinib *versus* interféron IFN- α chez des patients atteints d'un MRCC non prétraités a été menée. Sept cent cinquante patients ont été randomisés en deux groupes de traitement selon un ratio de 1/1, à savoir

un groupe recevant du sunitinib par cycles consécutifs de 6 semaines consistant en l'administration de 50 mg par jour de sunitinib par voie orale pendant 4 semaines, suivie de 2 semaines de fenêtre thérapeutique (Schéma 4/2), et un groupe recevant l'IFN- α en injection sous-cutanée de 3 millions d'unités (MU) la 1^{re} semaine, 6 MU la 2^e semaine et 9 MU la 3^e semaine et ensuite, chaque semaine suivante, 3 injections effectuées à des jours non consécutifs.

La durée médiane de traitement était de 11,1 mois (durée allant de 0,4 à 46,1 mois) pour le traitement par sunitinib et de 4,1 mois (durée allant de 0,1 à 45,6 mois) pour le traitement par IFN- α . Des événements indésirables graves liés au traitement ont été rapportés chez 23,7 % des patients recevant du sunitinib et chez 6,9 % des patients recevant l'IFN- α . Cependant, les taux d'arrêt du traitement liés aux événements indésirables étaient de 20 % pour le sunitinib et de 23 % pour de l'IFN- α . Les interruptions de traitement ont eu lieu chez 202 patients (54 %) traités par sunitinib et 141 patients (39 %) traités par IFN- α . Des réductions de doses ont eu lieu chez 194 patients (52 %) traités par sunitinib et chez 98 patients (27 %) traités par IFN- α . Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à la sortie de l'étude. Le critère principal d'efficacité était la survie sans progression (PFS). Une analyse intermédiaire prévue dans l'étude a montré un avantage statistiquement significatif pour le sunitinib comparé à l'IFN- α , dans cette étude, la valeur médiane de la PFS était de 47,3 semaines dans le groupe traité par sunitinib et de 22,0 semaines dans le groupe traité par IFN- α ; le HR était égal à 0,415 (IC à 95 % : 0,320-0,539 ; valeur de $p < 0,001$). Les autres critères étudiés regroupaient l'ORR, l'OS et la tolérance. L'évaluation radiologique principale a été abandonnée après l'atteinte du critère principal. Lors de l'analyse finale, le taux de réponse objective tel que déterminé par les investigateurs était de 46 % (IC à 95 % : 41% - 51%) pour le bras sunitinib et de 12,0 % (IC à 95 % : 9% -16%) pour le bras IFN- α ($p < 0,001$).

Le traitement par sunitinib a été associé à une durée de survie plus longue comparée à l'IFN- α . La survie globale médiane était de 114,6 semaines pour le bras sunitinib (IC à 95 % : 100,1 – 142,9) et de 94,9 semaines pour le bras IFN- α (IC à 95 % : 77,7 – 117,0) avec un rapport de risque de 0,821 (IC à 95 % : 0,673 – 1,001 ; $p = 0,0510$ par le test du log-rank non stratifié).

La survie sans progression et la survie globale, observées dans la population ITT, et telles que déterminées par l'évaluation clinique radiologique principale, sont résumées dans le tableau 3 :

Tableau 3 - Résumé des critères d'efficacité mRCC non prétraité (population ITT)

Résumé de la survie sans progression	Sunitinib (N = 375)	IFN- α (N = 375)
Sujets qui n'ont pas progressé ou qui ne sont pas décédés [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Sujets identifiés comme ayant progressé ou étant décédés [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (en semaines)		
Quartile (IC à 95 %)		
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)
Analyse non stratifiée		
Hazard ratio (sunitinib vs IFN- α)	0,5268	
IC à 95 % pour le hazard ratio	(0,4316 ; 0,6430)	
Valeur de p^a	< 0,0001	
Résumé de la survie globale		
Sujets non identifiés comme décédés [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)

Sujets identifiés décédés [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
Survie globale (en semaines)		
Quartile (IC à 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 à NA)	NA (NA à NA)
Analyse non stratifiée		
Hazard ratio (sunitinib vs IFN-α)	0,8209	
IC à 95 % pour le hazard ratio	(0,6730 ; 1,0013)	
Valeur de p^a	0,0510	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; INF-α = interféron-alpha ; ITT = en intention de traiter ; N = nombre de patients ; NA = non applicable ; OS = survie globale ; PFS = survie sans progression

^a à partir du test du log-rank bilatéral.

Cancer du rein métastatique après échec d'un traitement par cytokine

Une étude de Phase II a été conduite chez des patients après échec d'un traitement préalable par cytokine à base d'interleukine-2 ou d'IFN-α. Soixante-trois patients ont reçu 50 mg de sunitinib par voie orale, à raison d'une prise par jour pendant 4 semaines consécutives, suivies d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, correspondant à un cycle complet de 6 semaines (Schéma posologique 4/2). Le critère d'efficacité principal était le ORR calculé d'après les critères d'évaluation des réponses tumorales relatives aux tumeurs solides (RECIST).

Dans cette étude, le taux de réponse objective était de 36,5 % (IC à 95 % : 24,7–49,6 %) et TTP de 37,7 semaines (IC à 95 % : 24,0–46,4).

Une étude confirmatoire multicentrique, en ouvert, non contrôlée, évaluant l'efficacité et la tolérance du sunitinib, a été menée chez des patients présentant un cancer du rein métastatique après échec d'un précédent traitement par cytokine. 106 patients ont reçu au moins une dose de 50 mg de sunitinib selon le Schéma 4/2.

Le principal critère d'efficacité de cette étude était l'ORR. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le TTP, la durée de la réponse (DR) et l'OS.

Dans cette étude, le taux ORR était de 35,8 % (IC à 95 % : 26,8 % – 47,5 %). Les valeurs médianes de la durée de la réponse et de la survie globale n'avaient pas encore été atteintes.

Tumeurs neuroendocrines du pancréas

Une étude support de Phase II, en ouvert, multicentrique, a évalué l'efficacité et la tolérance du sunitinib en monothérapie à une dose journalière de 50 mg selon le Schéma 4/2 chez des patients atteints de pNET non résécable. Dans une cohorte de 66 patients atteints d'une tumeur des îlots de Langerhans, le taux de réponse, critère principal, était de 17 %.

Une étude pivot de Phase III, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, portant sur le sunitinib en monothérapie, le groupe contrôle étant sous placebo, a été menée chez des patients atteints de pNET non résécable.

Les patients devaient avoir présenté une progression documentée, sur la base des critères RECIST, dans les 12 derniers mois et ont été randomisés (1/1) pour recevoir soit une dose journalière de 37,5 mg de sunitinib sans fenêtre thérapeutique préétablie (N = 86) soit le placebo (N = 85).

L'objectif principal était de comparer la PFS des patients recevant le sunitinib *versus* les patients recevant le placebo. D'autres critères comprenaient l'OS, l'ORR, les PRO et la tolérance.

Les données démographiques étaient comparables entre le groupe sunitinib et le groupe placebo. De plus, 49 % des patients recevant le sunitinib avaient une tumeur non fonctionnelle comparativement à 52 % des patients recevant le placebo, et 92 % des patients dans les deux bras présentaient des métastases hépatiques.

L'utilisation d'analogues de la somatostatine a été autorisée dans l'étude.

Un total de 66 % des patients sous sunitinib avaient reçu une thérapie par voie systémique antérieure comparativement à 72 % des patients sous placebo. De plus, 24 % des patients du groupe sunitinib avaient reçu des analogues de la somatostatine contre 22 % des patients du groupe placebo.

Un avantage cliniquement significatif pour la PFS évaluée par les investigateurs a été observé avec le sunitinib par rapport au placebo. La PFS médiane était de 11,4 mois pour le bras sunitinib comparé à 5,5 mois pour le bras placebo [HR : 0,418 (IC à 95 % : 0,263 - 0,662) valeur de $p = 0,0001$]. Des résultats similaires ont été observés lorsque l'évaluation de la réponse tumorale basée sur l'application des critères RECIST pour des mesures tumorales faites par l'investigateur était utilisée pour déterminer la progression de la maladie, voir tableau 4. Un rapport de risque en faveur du sunitinib a été observé dans tous les sous-groupes de patients, déterminés sur leurs caractéristiques à l'entrée dans l'étude, y compris une analyse par nombre de traitements systémiques antérieurs. Un total de 29 patients dans le bras sunitinib et 24 dans le bras placebo n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur ; parmi ces patients, le risque relatif pour la PFS était de 0,365 (IC à 95 % : 0,156 - 0,857), $p = 0,0156$. De la même manière, parmi les 57 patients dans le bras sunitinib (dont 28 ayant reçu 1 thérapie systémique antérieure et 29 ayant reçu 2 thérapies systémiques antérieures ou plus), et parmi les 61 patients dans le bras placebo (dont 25 patients ayant reçu 1 thérapie systémique antérieure et 36 ayant reçu 2 thérapies systémiques antérieures ou plus), le risque relatif pour la PFS était de 0,456 (IC à 95 % : 0,264 - 0,787), $p = 0,0036$.

Une analyse de sensibilité de la PFS a été menée au cours de laquelle la progression était basée sur les mesures tumorales rapportées par l'investigateur et au cours de laquelle tous les patients censurés pour toute raison autre que l'arrêt de l'étude, ont été considérés comme ayant présenté un événement de PFS. Cette analyse a donné une estimation prudente de l'effet du traitement par le sunitinib et a conforté l'analyse primaire, en démontrant un risque relatif de 0,507 (IC à 95 % : 0,350 - 0,733), $p = 0,000193$. L'étude pivot dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas a été terminée prématurément selon les recommandations d'un comité de surveillance (*drug monitoring committee*) indépendant, et le critère principal a été basé sur l'évaluation de l'investigateur, ce qui a pu impacter les estimations de l'effet du traitement.

Afin d'éliminer un biais dans l'évaluation de la PFS par l'investigateur, une BICR des scanners a été réalisée. Cette revue a confirmé l'évaluation de la PFS par l'investigateur, voir tableau 4.

Tableau 4 – Résultats d'efficacité de l'étude de Phase III pNET

Paramètres d'efficacité	Sunitinib (N = 86)	Placebo (N = 85)	Hazard ratio (IC à 95 %)	Valeur de p
Evaluation de la survie sans progression [médiane, mois (IC à 95 %)] par l'investigateur	11,4 (7,4 ; 19,8)	5,5 (3,6 ; 7,4)	0,418 (0,263 ; 0,662)	0,0001 ^a
Survie sans progression [médiane, mois (IC à 95 %)] par l'évaluation	12,6 (7,4 ; 16,9)	5,4 (3,5 ; 6,0)	0,401 (0,252 ;	0,000066 ^a

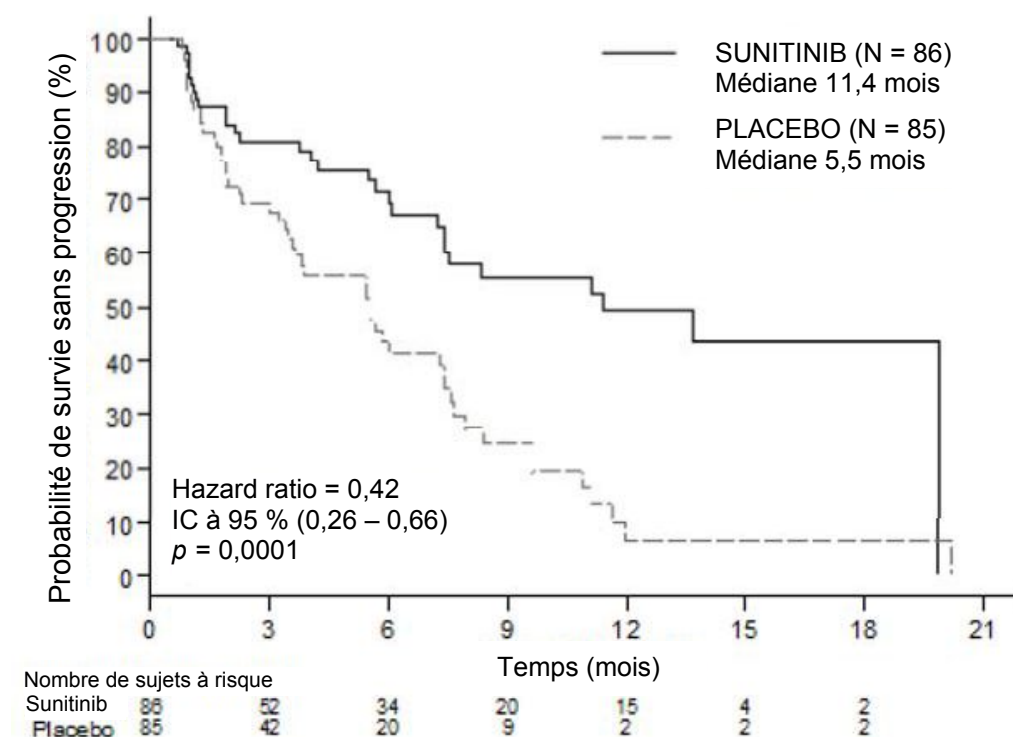
de la réponse tumorale basée sur l'application des critères RECIST à l'évaluation tumorale par l'investigateur			0,640)	
Survie sans progression [médiane, mois (IC à 95 %)] par la revue en aveugle, centralisée et indépendante de l'évaluation de la tumeur	12,6 (11,1 ; 20,6)	5,8 (3,8 ; 7,2)	0,315 (0,181 ; 0,546)	0,000015 ^a
Survie globale [5 ans de suivi] [médiane, mois (IC à 95 %)]	38,6 (25,6 ; 56,4)	29,1 (16,4 ; 36,8)	0,730 (0,504 ; 1,057)	0,0940 ^a
Taux de réponse objective [% (IC à 95 %)]	9,3 (3,2 ; 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

Abréviations : IC = intervalle de confiance, N = nombre de patients, NA = non applicable, pNET = tumeur neuroendocrine du pancréas ; RECIST = critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides.

^a Test du log-rank bilatéral non stratifié

^b Test exact de Fisher

Figure 1 – Courbe de la PFS de Kaplan-Meier dans l'Etude de Phase III pNET



Abréviations : IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patients ; PFS = survie sans progression ; pNET = tumeurs neuroendocrines du pancréas.

Les données de survie globale n'étaient pas matures au moment de l'arrêt de l'étude [20,6 mois (IC à 95 % ; 20,6 ; NR) pour le bras sunitinib par rapport au NR (IC à 95 % ; 15,5 ; NR) pour le bras placebo, rapport de risque : 0,409 (IC à 95 % : 0,187 ; 0,894), $p = 0,0204$]. Il y a eu 9 décès dans le bras sunitinib et 21 décès dans le bras placebo.

En cas de progression de la maladie, une levée d'aveugle était effectuée et les patients sous placebo avaient la possibilité de prendre du sunitinib dans une étude d'extension séparée, en ouvert. En

conséquence de l'arrêt prématuré de l'étude, une levée d'aveugle a été effectuée pour les patients restants dans celle-ci et ils ont eu la possibilité de prendre du sunitinib en ouvert dans une étude d'extension. Un total de 59 patients sur 85 (69,4 %) du bras placebo a eu un cross over par sunitinib en ouvert à la suite de la progression de la maladie ou de la levée de l'aveugle au moment de l'arrêt de l'étude. La survie globale, observée après 5 ans de suivi dans l'étude d'extension, a donné un rapport de risque de 0,730 (IC à 95 % ; 0,504 ; 1,057).

Les résultats du questionnaire de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer et de la qualité de vie (EORTC QLQ-C30) ont démontré que la qualité de vie globale liée à la santé et les 5 domaines fonctionnels (physique, rôle, cognitif, émotionnel et social) ont été maintenus pour les patients recevant le sunitinib en comparaison avec le placebo avec des effets indésirables symptomatiques limités.

Une étude de Phase IV internationale, multicentrique, en ouvert, à bras unique, évaluant l'efficacité et la tolérance du sunitinib a été menée chez des patients atteints de pNET non résécable, bien différenciées, avancées/métastatiques.

Cent-six patients (61 dans la cohorte des patients non prétraités et 45 dans la cohorte de la ligne suivante) ont reçu un traitement oral par du sunitinib 37,5 mg une fois par jour selon un schéma d'administration quotidienne en continu.

La PFS (survie sans progression) médiane évaluée par l'investigateur a été de 13,2 mois dans la population générale (IC à 95 % : 10,9 – 16,7) et dans la cohorte des patients non prétraités (IC à 95 % : 7,4 – 16,8).

Population pédiatrique

L'expérience en matière d'utilisation du sunitinib chez les patients pédiatriques reste limitée (voir rubrique 4.2).

Une étude de Phase I en escalade de doses avec du sunitinib par voie orale, a été menée chez 35 patients, dont 30 patients pédiatriques (âgés de 3 à 17 ans) et 5 jeunes adultes (âgés de 18 à 21 ans) atteints de tumeurs solides réfractaires, la plupart d'entre eux ont présenté un diagnostic principal de tumeur cérébrale. Une cardiotoxicité dose-dépendante a été observée lors de la première partie de l'étude qui a été modifiée en conséquence afin d'exclure les patients soumis à une exposition antérieure à des traitements potentiellement cardiotoxiques (y compris les anthracyclines) ou à une irradiation cardiaque. Lors de la seconde partie de l'étude incluant les patients soumis à un traitement anticancéreux préalable, mais sans facteurs de risque de cardiotoxicité, le sunitinib était généralement toléré et cliniquement gérable à la dose de 15 mg/m²/jour (DMT) selon le Schéma 4/2. Aucun des patients n'a obtenu une réponse complète ou partielle. Une stabilisation de la maladie a été observée chez 6 patients (17 %). Un patient atteint de GIST a été inscrit à un niveau de dose de 15 mg/m², sans aucune preuve d'efficacité. Les effets indésirables observés ont été globalement similaires à ceux observés chez les adultes (voir rubrique 4.8).

Une étude de Phase 2 en ouvert a été menée chez 29 patients, dont 27 patients pédiatriques (âgés de 3 à 16 ans) et 2 jeunes adultes (âgés de 18 à 19 ans) atteints de HGG ou d'épendymome. L'étude a été clôturée au moment de l'analyse intermédiaire prévue en raison de l'absence de contrôle de la maladie. La PFS médiane a été de 2,3 mois dans le groupe HGG et de 2,7 mois dans le groupe épendymome. La OS médiane a été de 5,1 mois dans le groupe HGG et de 12,3 mois dans le groupe épendymome. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents (≥ 10 %) rapportés chez les patients

des deux groupes combinés ont été une diminution de la numération des neutrophiles (6 patients [20,7 %]) et une hémorragie intracrânienne (3 patients [10,3 %]) (voir rubrique 4.8).

Les résultats d'une étude de phase 1/2 portant sur le sunitinib administré par voie orale à 6 patients pédiatriques atteints de GIST et âgés de 13 à 16 ans ayant reçu du sunitinib selon le schéma 4/2, à des doses allant de 15 mg/m² par jour à 30 mg/m² par jour, et les données publiées disponibles (20 patients pédiatriques ou jeunes adultes atteints de GIST) ont indiqué que le traitement par sunitinib a permis une stabilisation de la maladie chez 18 des 26 patients (69,2 %), soit après un échec ou une intolérance à l'imatinib (16 patients présentant une maladie stable sur 21), soit de novo/après une intervention chirurgicale (2 patients présentant une maladie stable sur 5). Au cours de cette étude de phase 1/2, une maladie stable et une progression de la maladie ont été observées chacune chez 3 patients sur 6 (1 patient a reçu le traitement néo-adjuvant et 1 patient a reçu l'imatinib adjuvant, respectivement). Au cours de cette même étude, 4 patients sur 6 (66,7 %) ont présenté des événements indésirables liés au traitement de grade 3-4 (hypophosphatémie, neutropénie et thrombocytopénie de grade 3 chacune chez 1 patient et neutropénie de grade 4 chez 1 patient). De plus, les effets indésirables de grade 3 survenus chez 5 patients suivants sont rapportés dans les publications : fatigue (2), effets indésirables gastrointestinaux (notamment diarrhée) (2), effets indésirables hématologiques (notamment anémie) (2), cholécystite (1), hyperthyroïdie (1) et mucite (1).

Une analyse de la population de pharmacocinétique (PK) et pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) a été menée en vue d'extrapoler la PK et les principaux paramètres de sécurité et d'efficacité du sunitinib chez les patients pédiatriques atteints de GIST (âgé 6 à 17 ans). Cette analyse a été basée sur les données recueillies auprès des adultes atteints de GIST ou de tumeurs solides, et auprès de patients pédiatriques atteints de tumeurs solides. Selon les analyses par modélisation, un jeune âge et une petite corpulence ne semblent pas avoir d'effets négatifs sur la sécurité et l'efficacité des réponses à l'exposition plasmatique au sunitinib. Il ne semble pas que le jeune âge ou la petite corpulence ait des répercussions négatives sur le rapport bénéfice/risque du sunitinib qui est dû principalement à son exposition plasmatique.

L'EMA a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le produit de référence contenant du sunitinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du carcinome rénal ou du bassinot (à l'exclusion du néphroblastome, de la néphroblastomatose, du sarcome à cellule claire, du néphrome mésoblastique, du carcinome médullaire rénal et de la tumeur rhabdoïde du rein) (voir rubrique 4.2).

L'EMA a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le produit de référence contenant du sunitinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (à l'exclusion des neuroblastomes, neuroganglioblastomes et phéochromocytomes) (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La PK du sunitinib a été étudiée chez 135 volontaires sains et 266 patients présentant une tumeur solide. Les données PK étaient similaires dans toutes les populations de patients présentant des tumeurs solides et chez les volontaires sains.

Dans l'éventail de doses comprises entre 25 et 100 mg, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et la C_{max} augmentent de façon proportionnelle en fonction de la dose. Sous l'effet répété des doses journalières, le sunitinib s'accumule et sa concentration est multipliée par 3 à 4, et celle de son principal métabolite actif par 7 à 10. Les concentrations à l'équilibre du sunitinib et de son principal métabolite actif sont atteintes en 10 à 14 jours. Au 14^e jour, les

concentrations plasmatiques cumulées du sunitinib et de son métabolite actif sont comprises entre 62,9 et 101 ng/mL et correspondent aux concentrations cibles, anticipées d'après les résultats des études précliniques, qui inhibent *in vitro* la phosphorylation du récepteur et provoquent l'arrêt ou le ralentissement de la croissance tumorale *in vivo*. Le principal métabolite actif représente 23 % à 37 % de l'exposition au médicament. Aucune modification significative de la PK du sunitinib ou de son principal métabolite actif n'a été observée lors de l'administration de doses journalières répétées, ni lors de cycles répétés avec les schémas posologiques testés.

Absorption

Les $C_{\max}$ de sunitinib sont généralement atteintes entre 6 à 12 heures (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale $T_{\max}$) après l'administration orale de sunitinib.

La biodisponibilité de sunitinib n'est pas affectée par la prise de nourriture.

Distribution

In vitro, la liaison du sunitinib et de son principal métabolite actif aux protéines plasmatiques humaines est respectivement de 95 % et 90 % et ne semble pas dépendre de la concentration. Le volume de distribution apparent du sunitinib (V_d) est important – 2230 L, ce qui indique une distribution tissulaire.

Interactions métaboliques

Les valeurs de K_i calculées *in vitro* pour toutes les isoformes du cytochrome P450 (CYP) testées (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 et CYP4A9/11) indiquent qu'il est peu probable que le sunitinib et son principal métabolite actif induisent le métabolisme d'autres substances actives susceptibles d'être métabolisés par ces enzymes, de manière cliniquement significative.

Biotransformation

Le sunitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4, CYP isoforme, qui produit son principal métabolite actif, le déséthyl de sunitinib, lequel est ensuite de nouveau métabolisé par la même isoenzyme.

L'administration concomitante de sunitinib et d'inducteurs puissants ou d'inhibiteurs du CYP3A4 doit être évitée en raison d'une altération possible des niveaux plasmatiques de sunitinib (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Elimination

L'excrétion se fait principalement par les selles (61 %) ; seulement 16 % de la dose de sunitinib administrée est éliminée par voie rénale sous la forme de substance active inchangée ou de ses métabolites. Le sunitinib et son principal métabolite actif représentent la plus grande partie des composés retrouvés dans le plasma, l'urine et les selles, soit respectivement 91,5 %, 86,4 % et 73,8 % de la radioactivité mesurée sur des échantillons groupés. Des métabolites mineurs ont été identifiés dans les urines et les selles, mais n'ont généralement pas été retrouvés dans le plasma. Les valeurs de la clairance orale totale (CL/F) étaient comprises entre 34 et 62 L/h. Après administration orale chez des volontaires sains, les demi-vies d'élimination du sunitinib et de son principal métabolite actif déséthylé sont respectivement comprises entre environ 40 et 60 heures, et 80 et 110 heures.

Administration concomitante avec des médicaments inhibiteurs de la BCRP

In vitro, le sunitinib est un substrat du transporteur d'efflux BCRP. Dans l'étude A6181038, l'administration concomitante de géfitinib, un inhibiteur de la BCRP, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la $C_{\max}$ et l'ASC du sunitinib ou du médicament total (sunitinib + métabolite) (voir rubrique 4.5). Cette étude était multicentrique, en ouvert, de phase I/II visant à évaluer la sécurité d'emploi/la tolérance, la dose maximale

tolérée et l'activité antitumorale du sunitinib en association avec le géfitinib chez des sujets atteints de MRCC. La PK du géfitinib (250 mg par jour) et du sunitinib (37,5 mg [cohorte 1, N = 4] ou 50 mg [cohorte 2, N = 7] par jour selon un schéma posologique de 4 semaines/2 semaines) en cas d'administration concomitante a été évaluée en tant qu'objectif secondaire de l'étude. Les modifications des paramètres PK du sunitinib n'ont pas été cliniquement significatives et n'ont indiqué aucune interaction médicamenteuse. Cependant, compte tenu du nombre relativement faible de sujets (c.-à-d., N = 7 + 4) et de la variabilité inter-patient modérée à élevée au niveau des paramètres PK, la prudence est requise lors de l'interprétation des résultats d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique issus de cette étude.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Le sunitinib et son métabolite primaire sont essentiellement métabolisés par le foie. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (Classes A et B de Child-Pugh) et chez les patients ayant une fonction hépatique normale les concentrations systémiques étaient similaires, après l'administration d'une dose unique de sunitinib. Le sunitinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh).

Les patients dont les taux d'ALAT ou d'ASAT étaient supérieurs à $2,5 \times \text{LSN}$ (limite supérieure de la normale) ou supérieurs à $5,0 \times \text{LSN}$ en présence de métastases hépatiques, ont été exclus des études chez les patients atteints d'un cancer.

Insuffisance rénale

Les analyses PK de population ont indiqué que la clairance apparente de sunitinib (CL/F) n'était pas affectée par la clairance de la créatinine (CLcr) dans les fourchettes de valeurs évaluées (42–347 mL/min). Chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale (CLcr < 30 mL/min) et chez les patients ayant une fonction rénale normale (CLcr > 80 mL/min), les concentrations plasmatiques étaient similaires après l'administration d'une dose unique de sunitinib. Bien que le sunitinib et son métabolite principal ne soient pas éliminés par hémodialyse chez les patients présentant une IRT, les concentrations plasmatiques totales étaient inférieures de 47 % pour le sunitinib et de 31 % pour son métabolite principal par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.

Poids, indice de performance

Les analyses PK de population de données démographiques indiquent qu'aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire en fonction du poids, ou de l'indice de performance *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Sexe

Les données disponibles indiquent que les femmes sont susceptibles de présenter une clairance apparente (CL/F) du sunitinib de 30 % inférieure à celles des hommes : néanmoins cette différence ne nécessite pas de procéder à des ajustements de la dose initiale.

Population pédiatrique

L'expérience en matière d'utilisation du sunitinib chez les patients pédiatriques reste limitée (voir rubrique 4.2). Les analyses de population de PK sur un ensemble de données regroupées provenant de patients adultes atteints de GIST et de tumeurs solides et de patients pédiatriques atteints de tumeurs solides ont été finalisées. Les analyses de modélisation des covariables par étapes ont été réalisées pour évaluer l'effet de l'âge et de la corpulence (poids corporel total ou surface corporelle) ainsi que d'autres covariables sur les paramètres pharmacocinétiques importants pour le sunitinib et son métabolite actif. Parmi les covariables testées, liées à l'âge et à la corpulence, l'âge était une covariable significative sur

la clairance apparente du sunitinib (plus le patient pédiatrique était jeune, plus la clairance apparente était faible). De façon similaire, la surface corporelle était une covariable significative pour la clairance apparente du métabolite actif (plus la surface corporelle est faible, plus la clairance apparente est faible).

De plus, d'après une analyse PK de population intégrée de données groupées provenant de 3 études pédiatriques (2 études pédiatriques sur les tumeurs solides et 1 étude pédiatrique sur les GIST ; âges : de 6 à 11 ans et de 12 à 17 ans), la surface corporelle (SC) initiale était une co-variable significative de la clairance apparente du sunitinib et de son métabolite actif. D'après cette analyse, une dose d'environ 20 mg/m² par jour (intervalle de SC : 1,10–1,87 m²) chez les patients pédiatriques devrait entraîner une exposition plasmatique au sunitinib et à son métabolite actif comparable (entre 75 et 125 % de l'ASC) à celle des adultes atteints de GIST ayant reçu 50 mg de sunitinib par jour selon le schéma 4/2 (ASC de 1233 ng.h/ml). Dans les études pédiatriques, la dose initiale de sunitinib était de 15 mg/m² (sur la base de la DMT identifiée dans l'étude d'escalade de dose de phase 1, voir rubrique 5.1), laquelle, chez les patients pédiatriques atteints de GIST, a augmenté à 22,5 mg/m², puis à 30 mg/m² (sans dépasser la dose totale de 50 mg/jour) en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. En outre, selon la documentation publiée sur les patients pédiatriques atteints de GIST, la dose initiale calculée variait de 16,6 mg/m² à 36 mg/m² et pouvait atteindre des doses aussi élevées que 40,4 mg/m² (sans dépasser la dose totale de 50 mg/jour).

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez le rat et le singe, des études de toxicité à doses répétées sur une durée maximale de 9 mois, ont montré que les principaux organes cibles sont le tractus gastro-intestinal (vomissements et diarrhée chez le singe) ; la glande surrénale (hyperémie du cortex surrénalien et/ou hémorragie chez le rat et le singe, associée à une nécrose suivie d'une fibrose chez le rat) ; le système hémato-lymphopoïétique (moelle hypocellulaire et déplétion lymphoïde du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques) ; le pancréas exocrine (dégranulation des cellules acineuses associées à une nécrose cellulaire) ; les glandes salivaires (hypertrophie acineuse) ; les articulations (épaississement du cartilage de conjugaison) ; l'utérus (atrophie) ; les ovaires (diminution du développement folliculaire). Tous ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition plasmatique de sunitinib cliniquement pertinents. D'autres effets ont été observés dans d'autres études, et notamment un allongement de l'intervalle QTc, une réduction de la fraction d'éjection (FEVG), une atrophie tubulaire des testicules, une augmentation du volume de la matrice mésengiale du rein, des hémorragies du tractus gastro-intestinal et de la muqueuse buccale et une hypertrophie des cellules de l'hypophyse antérieure. Les modifications de l'utérus (atrophie de l'endomètre) et des cartilages de conjugaison (épaississement ou dysplasie des cartilages) sont considérées comme liées à l'action pharmacologique du sunitinib. La plupart de ces effets ont été réversibles et ont disparu 2 à 6 semaines après l'arrêt du traitement.

Génotoxicité

Le potentiel génotoxique du sunitinib a été évalué *in vitro* et *in vivo*. Le sunitinib n'est pas mutagène chez des bactéries testées avec activation métabolique en utilisant des cellules hépatiques de rats. Le sunitinib n'induit pas d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes périphériques humains *in vitro*.

Une polyploïdie (anomalie du nombre de chromosomes) a été observée dans des lymphocytes périphériques humains *in vitro*, avec ou sans activation métabolique. Le sunitinib n'est pas clastogène sur la moelle osseuse de rat *in vivo*. Le principal métabolite actif n'a pas fait l'objet d'une évaluation du potentiel génotoxique.

Carcinogénicité

Au cours d'une étude de recherche de dose menée pendant un mois par gavage oral (0, 10, 25, 75 ou 200 mg/kg/jour) en dosage journalier en continu chez des souris transgéniques rasH2, des carcinomes

et des hyperplasies des glandes de Brunner du duodénum ont été observés à la dose testée la plus élevée (200 mg/kg/jour).

Une étude de carcinogénicité de 6 mois par gavage oral (0, 8, 25, 75 [réduit à 50] mg/kg/jour), en dosage journalier a été menée chez les souris transgéniques rasH2. Des carcinomes gastro-duodénaux, une élévation de l'incidence des hémangiosarcomes sous-jacents, et/ou une hyperplasie de la muqueuse gastrique ont été rapportés à des doses ≥ 25 mg/kg/jour après une durée de traitement de 1 ou 6 mois ($\geq 7,3$ fois l'ASC chez les patients ayant reçu la dose recommandée journalière [DRJ]).

Au cours d'une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat (0 ; 0,33 ; 1 ou 3 mg/kg/jour), l'administration de sunitinib par cycles de 28 jours suivis d'une fenêtre thérapeutique de 7 jours a résulté en l'augmentation de l'incidence des phéochromocytomes et des hyperplasies de la médullosurrénale chez les rats mâles ayant reçu 3 mg/kg/jour après > 1 an d'administration ($\geq 7,8$ fois l'ASC chez les patients ayant reçu la DRJ).

Des carcinomes des glandes de Brunner sont apparus dans le duodénum à des doses ≥ 1 mg/kg/jour chez les femelles et à 3 mg/kg/jour chez les mâles, et des hyperplasies des cellules de la muqueuse étaient visibles dans la partie glandulaire de l'estomac à 3 mg/kg/jour chez les mâles, qui sont apparus à $\geq 0,9$, 7,8 et 7,8 fois l'ASC chez les patients ayant reçu la DRJ, respectivement. La pertinence chez l'homme des résultats de néoplasie observés chez la souris (transgénique rasH2) et des études de carcinogénicité chez le rat après un traitement par sunitinib n'est pas claire.

Toxicité sur la reproduction et sur le développement du fœtus

Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé dans les études de toxicité sur la reproduction. Cependant, dans des études de toxicité à doses répétées menées chez des rats et des singes, des effets sur la fertilité femelle ont été observés, avec une atrophie folliculaire, une dégénérescence du corps jaune, des modifications de l'endomètre et une diminution du poids de l'utérus et des ovaires, à des expositions systémiques cliniquement pertinentes. Chez le rat, des effets sur la fertilité mâle ont été observés, avec une atrophie tubulaire des testicules, une réduction du nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme, une déplétion colloïdale dans la prostate et les vésicules séminales, à des expositions plasmatiques correspondant à 25 fois l'exposition systémique chez l'homme.

Chez le rat, la mortalité embryo-fœtale a été mise en évidence à travers une réduction significative du nombre de fœtus vivants, une augmentation du nombre de résorptions fœtales, une augmentation de la perte post-implantatoire et une perte de toute la portée chez 8 des 28 femelles gravides, à des expositions plasmatiques correspondant à 5,5 fois l'exposition systémique chez l'homme. Chez le lapin, les diminutions de poids de l'utérus gravide et du nombre de fœtus vivants étaient dues à l'augmentation du nombre de résorptions et de l'incidence des pertes post-implantatoires et à la perte de toute la portée chez 4 des 6 femelles gravides exposées à des doses correspondant à 3 fois l'exposition systémique chez l'homme. Le traitement des rates par sunitinib, au cours de la période de l'organogenèse, a provoqué des effets sur le développement fœtal à ≥ 5 mg/kg/jour, consistant en une augmentation de l'incidence des malformations squelettiques du fœtus, principalement caractérisées par un retard de l'ossification des vertèbres thoraciques et/ou lombaires, survenus chez le rat à des expositions plasmatiques correspondant à 5,5 fois l'exposition systémique chez l'homme. Chez le lapin, ces effets consistaient en une augmentation de l'incidence des fentes labiales à des expositions plasmatiques environ équivalentes à celles utilisées en pratique clinique, et en une augmentation des fentes labiales et palatines à des expositions correspondant à 2,7 fois l'exposition systémique chez l'homme.

Le sunitinib (0,3 ; 1,0 ; 3,0 mg/kg/jour) a été évalué dans une étude de développement pré- et postnatal chez des rates gravides. Les gains de poids corporel maternel ont été diminués au cours de la gestation et de la lactation à des doses ≥ 1 mg/kg/jour mais aucune toxicité de la reproduction maternelle n'a été observée jusqu'à 3 mg/kg/jour (exposition estimée à $\geq 2,3$ fois l'ASC chez les patients ayant reçu la DRJ).

Une diminution du poids corporel de la progéniture a été observée au cours des périodes pré-sevrage et post-sevrage à la dose de 3 mg/kg/jour. Aucune toxicité du développement n'a été observée à 1 mg/kg/jour (exposition environ $\geq 0,9$ fois l'ASC chez les patients ayant reçu la DRJ).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Mannitol
Povidone K-25
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
En plus, pour le 12,5 mg, le 25 mg et le 50 mg
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol
Solution d'ammoniaque concentrée
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon en polypropylène (PP) avec fermeture de sécurité enfant contenant 30 gélules.

Plaquettes en PVC/Aclar/PVC//Aluminium.

Boîtes de 28 et 30 gélules sous plaquettes ou de 28 × 1 et 30 × 1 gélules sous plaquettes unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE :

Sunitinib Teva 12,5 mg, gélules

BE527902 (Plaquette)

BE527911 (Flacon)

Sunitinib Teva 25 mg, gélules

BE527920 (Plaquette)

BE527937 (Flacon)

Sunitinib Teva 37,5 mg, gélules

BE527946 (Plaquette)

BE527955 (Flacon)

Sunitinib Teva 50 mg, gélules

BE527964 (Plaquette)

BE527973 (Flacon)

LU:

Sunitinib Teva 12,5 mg, gélules: 2018110357

Flacon

- (1x30): 0864676

Plaquette

- (1x28) : 0864693
- (1x30) : 0864709
- (28x1) : 0864712
- (30x1) : 0864726

Sunitinib Teva 25 mg, gélules : 2018110358

Flacon

- (1x30): 0864757

Plaquette

- (1x28) : 0864761
- (1x30) : 0864774
- (28x1) : 0864788
- (30x1) : 0864791

Sunitinib Teva 37,5 mg, gélules : 2018110359

Flacon

- (1x30): 0864807

Plaquette

- (1x28) : 0864811
- (1x30) : 0864824
- (28x1) : 0864838
- (30x1) : 0864841

Sunitinib Teva 50 mg, gélules : 2018110360

Flacon

- (1x30): 0864855

Plaquette

- (1x28) : 0864869
- (1x30) : 0864872
- (28x1) : 0864886
- (30x1) : 0864905

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation de l'autorisation : 4/04/2018

Date de dernier renouvellement : 02/02/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 05/2024.

Date d'approbation du texte : 07/2024.