

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sutent 12,5 mg tvrdé tobolky
Sutent 25 mg tvrdé tobolky
Sutent 37,5 mg tvrdé tobolky
Sutent 50 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

12,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje sunitinibi malas odpovídající sunitinibum 12,5 mg.

25 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje sunitinibi malas odpovídající sunitinibum 25 mg.

37,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje sunitinibi malas odpovídající sunitinibum 37,5 mg.

50 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje sunitinibi malas odpovídající sunitinibum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Sutent 12,5 mg tvrdé tobolky

Oranžové želatinové tobolky s označením „STN 12,5 mg“ s oranžovým víčkem s bílým potiskem „Pfizer“, obsahující žluté až oranžové granule.

Sutent 25 mg tvrdé tobolky

Oranžové želatinové tobolky s označením „STN 25 mg“ s karamelovým víčkem s bílým potiskem „Pfizer“, obsahující žluté až oranžové granule.

Sutent 37,5 mg tvrdé tobolky

Žluté želatinové tobolky s označením „STN 37,5 mg“ se žlutým víčkem s černým potiskem „Pfizer“, obsahující žluté až oranžové granule.

Sutent 50 mg tvrdé tobolky

Karamelové želatinové tobolky s označením „STN 50 mg“ s karamelovým víčkem s bílým potiskem „Pfizer“, obsahující žluté až oranžové granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

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

Metastatický adenokarcinom ledviny (MRCC)

Sutent je u dospělých pacientů indikován k léčbě pokročilého a/nebo metastatického renálního karcinomu (MRCC).

Pankreatické neuroendokrinní tumory (pNET)

Sutent je u dospělých pacientů indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastatických dobře diferencovaných pankreatických neuroendokrinních nádorů (pNET) s progresí onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Sutent má být zahájena lékařem se zkušenostmi s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

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

Doporučená dávka přípravku Sutent pro léčbu pNET je 37,5 mg jednou denně perorálně bez naplánovaného přerušení užívání.

Úprava dávky

Bezpečnost a snášenlivost

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

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

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

CYP3A4 inhibitory/induktory

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

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

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

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Sutent u osob mladších než 18 let nebyla stanovena.

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

Starší pacienti

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

Jaterní poškození

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

Renální poškození

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

Způsob podání

Přípravek Sutent se podává perorálně, může, ale nemusí být užíván s jídlem.

Pokud pacient zapomene lék užít, neměl by užít dávku dodatečně. Měl by užít doporučenou dávku následující den tak, jak by ji užil za normálních okolností.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

Poruchy kůže a tkáně

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

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

dávkách; někteří z těchto pacientů dostávali rovněž souběžnou léčbu kortikoidy nebo antihistaminiky (viz bod 4.8).

Krvácení a krvácení do tumoru

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

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

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

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

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

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

Gastrointestinální poruchy

Průjem, nevolnost/zvracení, bolest břicha, dyspepsie a stomatitida/bolest v ústech byly nejčastěji zaznamenané gastrointestinální příhody, hlášeny byly rovněž případy esofagitidy (viz bod 4.8).

Podpůrná péče při vzniku gastrointestinálních nežádoucích účinků vyžadujících léčbu může zahrnovat podávání léčivých přípravků s antiemetickými a antidiarrhoickými vlastnostmi nebo antacid.

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

Hypertenze

V souvislosti s užíváním sunitinibu byla hlášena hypertenze, včetně závažné hypertenze (> 200 mmHg systolického nebo 110 mmHg diastolického tlaku). U pacientů by měl být prováděn screening hypertenze a v případě potřeby léčba hypertenze. Dočasné přerušení léčby je doporučeno u pacientů se závažnou hypertenzí, která není ovlivnitelná farmakologicky. V léčbě je možné pokračovat, jakmile je hypertenze patřičně zvládnuta (viz bod 4.8).

Hematologické poruchy

Poklesy celkového počtu neutrofilů a poklesy počtu destiček byly hlášeny v souvislosti se sunitinibem (viz bod 4.8). Výše uvedené případy nebyly kumulativní, byly typicky reverzibilní a obecně nevedly k přerušení léčby. Žádná z těchto příhod v rámci klinických studií fáze III nebyla fatální, nicméně v rámci poregistrační praxe byly vzácně hlášeny hematologické příhody s fatálním průběhem, ke kterým patřila hemoragie spojená s trombocytopenií a infekcemi v důsledku neutropenie.

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

U pacientů užívajících sunitinib by se mělo provádět vyšetření úplného krevního obrazu na začátku každého léčebného cyklu (viz bod 4.8).

Srdeční poruchy

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

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

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

Při klinickém projevu městnavého srdečního selhání (CHF) se doporučuje přerušit léčbu přípravkem SUTENT. Podávání přípravku SUTENT by mělo být přerušeno a/nebo jeho dávka snížena u pacientů bez klinicky prokázaného městnavého srdečního selhání, ale s ejekční frakcí $< 50\%$ a $> 20\%$ výchozích hodnot.

Prodloužení QT intervalu

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

Pacientům s prodloužením QT intervalu v anamnéze, pacientům užívajícím antiarytmika nebo léčivé přípravky, které mohou prodloužit QT interval nebo pacientům se závažnou preexistující srdeční chorobou, bradykardií nebo poruchou iontové rovnováhy by měl být sunitinib podáván s opatrností. Současné podávání sunitinibu se silnými CYP3A4 inhibitory je třeba omezit z důvodů možného zvýšení koncentrace sunitinibu v plazmě (viz body 4.2, 4.5 a 4.8).

Žilní tromboembolické příhody

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

Arteriální tromboembolické příhody

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

Aneuryzma a disekce aorty

Byly hlášeny případy aortálních aneuryzmat a/nebo disekcí (včetně těch s fatálním průběhem). Před zahájením léčby sunitinibem se má toto riziko pečlivě zvážit u pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneuryzma v anamnéze.

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

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

Dysfunkce štítné žlázy

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

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

Pankreatitida

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

Byly hlášeny závažné případy pankreatitidy, některé s fatálním průběhem.

Pokud jsou přítomny příznaky pankreatitidy nebo jaterního selhání, pacient musí užívání sunitinibu přerušit a musí jim být poskytnuta náležitá podpůrná léčba.

Hepatotoxicita

U pacientů léčených sunitinibem byla pozorována hepatotoxicita. Případy jaterního selhání, někdy s fatálními následky, byly pozorovány u < 1% pacientů se solidními tumory léčených sunitinibem. Je nutné sledovat jaterní funkční testy (alanin-aminotransferázu [ALT], aspartát-aminotransferázu [AST], hladiny bilirubinu) před zahájením léčby, během každého léčebného cyklu, a pokud je klinicky indikováno (viz bod 4.8).

Renální funkce

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

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

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

Byly hlášeny případy proteinurie a vzácné případy nefrotického syndromu. Před zahájením léčby by měl být proveden rozbor moči a u pacientů by mělo být sledováno, zda nedochází k rozvoji nebo zhoršení proteinurie. Podávání přípravku SUTENT je nutné vysadit u pacientů s nefrotickým syndromem.

Píštěl

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

Porucha hojení

Byly hlášeny případy poruchy hojení během léčby sunitinibem.

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

Osteonekróza čelisti (ONJ)

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

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

Hypersenzitivita/angioedém

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

Záchvaty

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

Syndrom lýzy tumoru

Případy syndromu lýzy tumoru, někdy fatální, u pacientů léčených sunitinibem byly vzácně pozorovány v klinických studiích a byly hlášeny i v poregistračním sledování. Mezi rizikové faktory syndromu lýzy tumoru patří vysoká zátěž způsobená tumorem, chronická renální insuficience, oligurie, dehydratace, hypotenze a acidická moč. Pacienti by měli být pečlivě sledováni a léčeni podle klinické indikace a měla by se zvážit profylaktická hydratace.

Infekce

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

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

Hypoglykemie

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Léčivé přípravky, které mohou zvýšit plazmatickou koncentraci sunitinibu

Účinek inhibitorů CYP3A4

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

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

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

Pokud to není možné, může být nutné snížit dávku přípravku Sutent na denní minimum 37,5 mg pro GIST a MRCC nebo denní minimum 25 mg pro pNET. Tolerabilita musí být pečlivě sledována (viz bod 4.2).

Účinek inhibitorů proteinu BCRP (breast cancer resistance protein)

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

Léčivé přípravky, které mohou snížit plazmatickou koncentraci sunitinibu

Účinek induktorů CYP3A4

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

Současné podávání sunitinibu se silnými induktory CYP3A4 (např. dexametazon, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital nebo rostlinnými přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou / *Hypericum perforatum*) může snížit koncentraci sunitinibu. Je třeba se kombinaci s induktory CYP3A4 vyhnout nebo by se měl zvážit výběr alternativní současné medikace s žádným nebo minimálním potenciálem k indukci CYP3A4. Pokud to není možné, může být nutné zvýšit dávku přípravku Sutent o přírůstky 12,5 mg (až na 87,5 mg na den pro GIST a MRCC nebo na 62,5 mg na den pro pNET). Tolerabilita musí být pečlivě sledována (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a u žen

Ženy ve fertilním věku by měly být upozorněny, aby se v průběhu léčby přípravkem Sutent vyvarovaly otěhotnění a užívaly proto účinnou antikoncepci.

Těhotenství

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

Kojení

Sunitinib a/nebo jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka potkanů. Není známo, zda se sunitinib nebo jeho primární aktivní metabolit vylučují do lidského mateřského mléka. Protože léčivé látky jsou často do mateřského mléka vylučovány a z důvodu potenciálních závažných nežádoucích účinků u kojených dětí, neměly by ženy v průběhu užívání přípravku Sutent kojit.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Sutent má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti by měli být upozorněni, že během léčby sunitinibem se u nich mohou vyskytnout závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u pacientů s GIST, MRCC a pNET do databáze souhrnných údajů ze studií se 7115 pacienty, jsou uvedeny níže podle orgánových systémů, četnosti a stupně závažnosti (NCI-CTCAE). Nežádoucí účinky identifikované v klinických studiích po uvedení na trh jsou rovněž zahrnuty. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 – Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích

Třídy orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Virové infekce ^a Respirační infekce ^{b,*} Absces ^{c,*} Mykotické infekce ^d Infekce močových cest Kožní infekce ^e Seps ^{f,*}	Nekrotizující fasciitida* Bakteriální infekce ^g		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie Trombocytopenie Anemie Leukopenie	Lymfopenie	Pancytopenie	Trombotická mikroangiopatie ^{h,*}	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Angioedém	
Endokrinní poruchy	Hypothyreóza		Hypertyreóza	Zánět štítné žlázy	

Třídy orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu ⁱ	Dehydratace Hypoglykemie		Syndrom lýzy tumoru*	
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Deprese			
Poruchy nervového systému	Závrať Bolest hlavy Poruchy chuti ^j	Periferní neuropatie Parestézie Hypestézie Hyperestézie	Krvácení do mozku* Cévní mozková příhoda* Tranzitorní ischemická ataka	Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie*	
Poruchy oka		Periorbitální otok Otok očních víček Zvýšené slzení			
Srdeční poruchy		Ischemie myokardu ^{k,*} Snížení ejekční frakce ^l	Městnavé srdeční selhání Infarkt myokardu ^{m*} Srdeční selhání* Kardiomyopatie* Perikardiální efúze Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	Selhání levé komory* Torsade de pointes	
Cévní poruchy	Hypertenze	Hluboká žilní trombóza Návaly horka Zarudnutí	Nádorové krvácení*		Aneurysm a disekce aorty*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe Epistaxe Kašel	Plicní embolie* Pleurální efúze* Hemoptýza Námahová dušnost Orofaryngeální bolest ⁿ Překrvení nosní sliznice Sucho v nose	Krvácení do plic* Respirační selhání*		
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida ^o Abdominální bolest ^p Zvracení Průjem Dyspepsie Nauzea Zácpa	Gastroezofageální reflux Dysfagie Krvácení do trávicího traktu* Ezofagitida* Břišní distenze Břišní diskomfort Rektální krvácení Krvácení dásní Vředy v ústech Proktalgie Cheilitida Hemoroidy Glosodynne Bolest úst Sucho v ústech Flatulence Nepříjemný pocit v ústech Říhání	Gastrointestinální perforace ^{q,*} Pankreatida Anální píštěl Kolitida ^r		
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní selhání* Cholecystitida ^{s,*} Abnormální funkce jater	Hepatitida	

Třídy orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní diskolorace ^t Syndrom palmoplantární erythrodysestézie Vyrážka ^u Změny barvy vlasů Suchá pokožka	Odlupování kůže Kožní reakce ^v Ekzém Puchýře Erytém Alopecie Akné Pruritus Hyperpigmentace kůže Kožní léze Hyperkeratóza Dermatitida Poruchy nehtů ^w		Erythema multiforme [*] Stevens- Johnsonův syndrom [*] Pyoderma gangrenosum Toxická epidermální nekrolýza [*]	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest v končetinách Artralgie Bolest zad	Muskuloskeletální bolest Svalové spasmy Myalgie Svalová slabost	Osteonekróza čelistí Píštěl [*]	Rabdomyolýza [*] Myopatie	
Poruchy ledvin a močových cest		Renální selhání [*] Akutní renální selhání [*] Chromaturie Proteinurie	Krvácení do močového traktu	Nefrotický syndrom	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zánět sliznice Únava ^x Otok ^y Horečka	Bolest na hrudi Bolest Onemocnění podobné chřipce Třesavka	Porucha hojení		
Vyšetření		Pokles tělesné hmotnosti Pokles počtu leukocytů Zvýšení lipázy Pokles počtu trombocytů Pokles hemoglobinu Zvýšená amyláza ^z Zvýšená aspartátaminotransfer- áza Zvýšená alaninaminotransferáz a Zvýšený kreatinin v krvi Zvýšený krevní tlak Zvýšená kyselina močová v krvi	Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi Zvýšení tyreostimulačního hormonu (TSH)		

* Včetně fatálních příhod.

Následující pojmy kombinují:

^a Nazofaryngitidu a herpes úst

^b Bronchitidu, infekci dolních cest dýchacích, pneumonii a infekci dýchacích cest

^c Absces, absces končetiny, anální absces, gingivální absces, jaterní absces, absces pankreatu, perineální absces, perirektální absces, absces konečníku, subkutánní absces a zubní absces

^d Ezofageální kandidózu a orální kandidózu

^e Celulitidu a kožní infekci

^f Sepsí a septický šok

^g Abdominální absces, abdominální sepsi, divertikulitidu a osteomyelitidu

^h Trombotická mikroangiopatie, trombotická trombocytopenická purpura, hemolyticko-uremický syndrom

ⁱ Sníženou chuť k jídlu a anorexii

^j Dysgeuzii, ageuzii a poruchy chuti

^k Akutní koronární syndrom, anginu pectoris, nestabilní anginu pectoris, okluzi koronární arterie, ischemii myokardu

^l Sníženou/abnormální ejekční frakci

m	Akutní infarkt myokardu, infarkt myokardu, němý infarkt myokardu
n	Orofaryngeální a faryngolaryngeální bolest
o	Stomatitidu a aftózní stomatitidu
p	Bolest břicha, bolest dolní poloviny břicha a bolest horní poloviny břicha
q	Gastrointestinální perforaci a intestinální perforaci
r	Kolitidu a ischemickou kolitidu
s	Cholecystitidu a akalkulózní cholecystitidu
t	Zežloutnutí kůže, změnu barvy kůže a poruchu pigmentace
u	Psoriaticformní dermatitidu, exfoliativní vyrážku, vyrážku, erytematózní vyrážku, folikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku a svědicí vyrážku
v	Kožní reakci a kožní poruchu
w	Poruchu nehtů a diskoloraci nehtu
x	Únava a astenie
y	Otok obličeje, otok a periferní otok.
z	Amyláza a zvýšená amyláza

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Infekce a infestace

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

Poruchy krve a lymfatického systému

Poklesy celkového počtu neutrofilů 3. a 4. stupně závažnosti byly hlášeny u 10 %, resp. 1,7 % pacientů v klinické studii III. fáze zaměřené na GIST, u 16 %, resp. 1,6 % pacientů v klinické studii fáze III zaměřené na metastazující renální karcinom (MRCC) a u 13 %, resp. 2,4 % pacientů v klinické studii fáze III u pNET (viz bod 4.8). Poklesy počtu trombocytů 3. a 4. stupně závažnosti byly hlášeny u 3,7 %, resp. 0,4 % pacientů v klinické studii fáze III zaměřené na GIST, u 8,2 % resp. 1,1 % pacientů v klinické studii fáze III zaměřené na MRCC a u 3,7 %, resp. 1,2 % pacientů v klinické studii fáze III zaměřené na pNET (viz bod 4.4).

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

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

Poruchy imunitního systému

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

Endokrinní poruchy

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

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

Ve 2 studiích byla prospektivně sledována funkce štítné žlázy u pacientů s karcinonem prsu; přípravek Sutent není schválen k léčbě karcinomu prsu. V 1 studii byla hlášena hypotyreóza u 15 (13,6 %) pacientů léčených sunitinibem a u 3 (2,9 %) pacientů se standardní léčbou. Zvýšený TSH v krvi byl hlášen u 1 (0,9 %) pacienta léčeného sunitinibem a nebyl hlášen u žádného pacienta se standardní léčbou. Hypertyreóza nebyla hlášena u žádného pacienta léčeného sunitinibem a byla hlášena u 1 (1,0 %) pacienta se standardní léčbou. V druhé studii byla hlášena hypotyreóza celkem u 31 (13 %) pacientů léčených sunitinibem a u 2 (0,8 %) pacientů léčených kapecitabinem. Zvýšený TSH v krvi byl hlášen u 12 (5,0 %) pacientů léčených sunitinibem a nebyl hlášen u žádného pacienta léčeného kapecitabinem. Hypertyreóza byla hlášena u 4 (1,7 %) pacientů léčených sunitinibem a nebyla hlášena u žádného pacienta léčeného kapecitabinem. Snížený TSH v krvi byl hlášen u 3 (1,3 %) pacientů léčených sunitinibem a nebyl hlášen u žádného pacienta léčeného kapecitabinem. Zvýšený T4 byl hlášen u 2 (0,8 %) pacientů léčených sunitinibem a u 1 (0,4 %) pacienta léčeného kapecitabinem. Zvýšený T3 byl hlášen u 1 (0,8 %) pacienta léčeného sunitinibem a nebyl hlášen u žádného pacienta léčeného kapecitabinem. Všechny hlášené účinky na štítnou žlázu byly stupně 1–2 (viz bod 4.4).

Poruchy metabolismu a výživy

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

Poruchy nervového systému

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

Srdeční poruchy

V klinických hodnoceních byly zaznamenány případy snížení ejekční frakce levé komory (LVEF) o ≥ 20 % a pod dolní hranici normálních hodnot přibližně u 2 % pacientů, u kterých byl GIST léčen sunitinibem, u 4 % pacientů s na cytokiny refrakterním MRCC a u 2 % pacientů s GIST užívajících placebo. Tyto poklesy LVEF se ukázaly jako neprogresivní a často se při pokračující léčbě zlepšily. Ve studii nepředléčeného MRCC mělo 27 % pacientů užívajících sunitinib a 15 % pacientů užívajících IFN- α hodnotu LVEF pod dolní hranici normálních hodnot. U dvou pacientů (< 1 %), kteří užívali sunitinib, byla stanovena diagnóza CHF.

„Srdeční selhání“, „městnavé srdeční selhání“ nebo „selhání levé komory“ byly hlášeny u 1,2 % pacientů s GIST léčených sunitinibem a u 1 % pacientů užívajících placebo. V pivotní studii fáze III zaměřené na GIST (N = 312) se objevily s léčbou související fatální srdeční příhody u 1 % pacientů v každém rameni studie (tj. ramena se sunitinibem a s placebem). Ve studii fáze II s pacienty s na cytokiny-refrakterním MRCC se u 0,9 % pacientů vyskytl s léčbou související fatální infarkt myokardu a ve studii fáze III u nepředléčených pacientů s MRCC se vyskytly fatální srdeční příhody u 0,6 % pacientů v rameni s IFN- α a u 0 % pacientů v rameni se sunitinibem. V klinické studii fáze III zaměřené na pNET se u 1 (1 %) pacienta užívajícího sunitinib objevilo s léčbou spojené fatální srdeční selhání.

Cévní poruchy

Hypertenze

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

hypertenze se vyskytovala u 10 % pacientů s pNET užívajících sunitinib a 3 % pacientů s pNET užívajících placebo.

Žilní tromboembolické příhody

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

Ve studii fáze III zaměřené na GIST prodělalo žilní tromboembolickou příhodu sedm pacientů (3 %) užívajících sunitinib a žádný z pacientů užívajících placebo; hluboké žilní trombózy (HŽT) byly u 5 ze 7 pacientů 3. stupně a u 2 pacientů byly 1. nebo 2. stupně. Čtyři z těchto 7 pacientů s GIST přerušilo léčbu po prvním upozorování HŽT.

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

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

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

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

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

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

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

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

Gastrointestinální poruchy

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

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

Poruchy jater a žlučových cest

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně

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

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

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

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

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

Vyšetření

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

Prodloužení QTc intervalu nad 500 ms bylo hlášeno u 0,5 % a změny od výchozí hodnoty o více než 60 ms byly hlášeny u 1,1 % ze 450 pacientů se solidním tumorem; oba tyto parametry jsou považovány za potenciálně významné změny. Při přibližně dvojnásobných terapeutických koncentracích se u sunitinibu prokázalo prodloužení QTcF intervalu (Fridericia corrected QT interval).

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

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

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

Dlouhodobá bezpečnost u pacientů s MRCC

Dlouhodobá bezpečnost sunitinibu u pacientů s MRCC byla analyzována v 9 ukončených klinických studiích, které byly provedeny v rámci léčby první linie, na bevacizumab refrakterního a na cytokiny refrakterního MRCC. Analýza zahrnovala 5739 pacientů, z nichž 807 (14 %) se léčilo $\geq$ 2 roky až 6 let. Z těchto 807 pacientů dlouhodobě léčených sunitinibem se většina nežádoucích účinků spojených s léčbou poprvé objevila během 6 měsíců až 1 roku a poté došlo k jejich postupné

stabilizaci či snižování jejich frekvence. Výjimkou z tohoto vzorce byla hypotyreóza, jejíž frekvence se postupně zvyšovala, a nové případy se objevovaly během celého 6letého období. Nezdá se, že by prodloužená léčba sunitinibem souvisela s novými typy nežádoucích účinků spojených s léčbou.

Pediatrická populace

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

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

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

Byla provedena jednoramenná studie fáze 1/2 u 6 pediatrických pacientů (věk 13 až 16 let) s pokročilým neresekovatelným GIST. Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku byly průjem, nauzea, pokles počtu leukocytů, neutropenie a bolest hlavy, každý u 3 pacientů (50,0 %), převážně 1. a 2. stupeň závažnosti. U čtyř ze 6 pacientů (66,7 %) se objevily nežádoucí účinky spojené s léčbou 3–4. stupně (3. stupeň – hypofosfatemie, neutropenie a trombocytopenie, každý u 1 pacienta, a 4. stupeň – neutropenie u 1 pacienta). V rámci této studie nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky nebo nežádoucí účinky přípravku 5. stupně. Bezpečnostní profil v rámci klinické studie i publikací odpovídá známému bezpečnostnímu profilu u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01XE04

Mechanismus účinku

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

Gastrointestinální stromální tumory (GIST)

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

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

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

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

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

Analýza primárních a sekundárních hodnocených proměnných v odslepené fázi studie opětovně potvrdila výsledky získané v době průběžné analýzy, tak jak ukazuje tabulka 2:

Tabulka 2. Souhrn hodnocených veličin (ITT populace) pro GIST

Hodnocená veličina	Dvojitě zaslepená léčba ^a				Placebová cross-over skupina Léčba ^b
	Medián (95% CI)		Poměr rizika		
	Sutant	Placebo	(95% CI)	p-hodnota	
Primární					
TTP (týdny)					
<i>Průběžná</i>	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	< 0,001	-
<i>Závěrečná</i>	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)
Sekundární					
PFS (týdny) ^c					
<i>Průběžná</i>	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	< 0,001	-
<i>Závěrečná</i>	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	< 0,001	-
ORR (%) ^d					
<i>Průběžná</i>	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
<i>Závěrečná</i>	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (týdny) ^e					
<i>Průběžná</i>	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
<i>Závěrečná</i>	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-
Zkratky: CI = interval spolehlivosti; ITT = intent-to-treat; NA = není k dispozici; ORR = míra objektivní odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = doba přežití bez progresu; TTP = doba do progresu tumoru.					

- a Výsledky dvojitě zaslepené léčby na ITT populaci (intent-to-treat population, populace léčená dle původního léčebného záměru) s užitím centrálního radiologického vyhodnocení, jak požadováno
- b Výsledky účinnosti na 99 pacientech, kteří přešli po odslepení z léčebné větve s placebem na léčbu přípravkem Sutent. Vstupní hodnocení bylo opětovně provedeno v době cross-overu zkoušejícím.
- c Průběžné číselné hodnoty PFS byly aktualizovány na základě přepočtu původních dat.
- d Výsledky míry objektivní odpovědi (ORR) jsou stanoveny jako procento pacientů, u nichž byla potvrzena odpověď s 95% intervalem spolehlivosti.
- e Medián nebyl doposud dosažen, protože zatím nebyla získána všechna data.

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

Nepředléčený metastatický renální karcinom (MRCC)

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

Medián délky trvání léčby byl 11,1 měsíců (rozmezí: 0,4–46,1) u léčby sunitinibem a 4,1 měsíců (rozmezí: 0,1–45,6) u léčby interferonem- α . Závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou (TRSAEs) byly hlášeny u 23,7 % pacientů, kteří dostávali sunitinib, a u 6,9 % pacientů, kteří dostávali interferon- α . Z důvodu nežádoucích účinků byla léčba ukončena ve 20 % u sunitinibu a 23 % u interferonu- α . K přerušení léčby došlo u 202 pacientů (54 %) užívajících sunitinib a u 141 pacientů (39 %) užívajících

interferon- α . Ke snížení dávky došlo u 194 pacientů (52 %) užívajících sunitinib a u 98 pacientů (27 %) užívajících interferon- α . Pacienti byli léčeni až do progresu onemocnění nebo vyřazení ze studie. Primární hodnocenou proměnnou účinnosti bylo PFS. Plánovaná průběžná analýza ukázala statisticky signifikantní převahu sunitinibu oproti interferonu- α , v této studii byl medián PFS pro skupinu léčenou sunitinibem 47,3 týdnů v porovnání s 22,0 týdny pro skupinu léčenou interferonem - α ; HR byl 0,415 (95% interval spolehlivosti: 0,320, 0,539, p-hodnota < 0,001). Ostatní cíle zahrnovaly ORR, celkové přežití (OS, overall survival) a bezpečnost. Základní radiologické hodnocení bylo ukončeno po dosažení primárního hodnoceného cíle. V závěrečné analýze byla míra objektivní odpovědi na léčbu jako výsledek hodnocení zkoušejícími v rameni se sunitinibem 46 % (95% CI: 41 %, 51 %) a v rameni s interferonem- α 12,0 % (95% CI: 9 %, 16 %), (p<0,001).

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

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

Tabulka 3. Souhrn cílů účinnosti (ITT populace) pro nepředléčený mRCC

Přehled doby přežití bez progresu (PFS)	Sunitinib (n = 375)	IFN-α (n = 375)
Subjekt hodnocení, u kterého nenastala progresse nebo nezemřel [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Subjekt hodnocení, u kterého byla pozorována progresse nebo zemřel [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
Přežití bez progresu (PFS, týdny)		
Kvartil (95% CI)		
25%	22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
50%	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
75%	84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
Nestratifikovaná analýza		
Poměr rizika (sunitinib versus IFN-α)	0,5268	
95% CI pro poměr rizika	(0,4316; 0,6430)	
p-hodnota ^a	< 0,0001	
^a z dvoustranného log-rank testu		
Přehled celkového přežití (OS)	Sunitinib (n = 375)	IFN-α (n = 375)
U subjektu hodnocení není známo, zda zemřel [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Sledovaný subjekt hodnocení zemřel [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
Celkové přežití (OS, týdny)		
Kvartil (95% CI)		
25%	56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
50%	114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
75%	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Nestratifikovaná analýza		
Poměr rizika (sunitinib versus IFN-α)	0,8209	
95% CI pro poměr rizika	(0,6730; 1,0013)	
p-hodnota ^a	0,0510	

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

^a z dvoustranného log-rank testu

Na cytokiny refrakterní metastatický adenokarcinom ledviny (MRCC)

Fáze II studie přípravku Sutent byla provedena u pacientů, kteří byli refrakterní k předchozí cytokinové léčbě interleukinem-2 nebo interferonem- α . Šedesát tři pacientů užívalo zahajovací dávku 50 mg přípravku Sutent perorálně jednou denně po dobu 4 po sobě jdoucích týdnů, následovaných 2 týdny bez léčby tak, aby byl zachován úplný 6týdenní cyklus (režim 4/2). Primární hodnocenou proměnnou účinnosti byla míra objektivní odpovědi (Objective Response Rates = ORR) vycházející z kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor = RECIST).

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

Potvrzující, otevřená, jednoramenná, multicentrická studie hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku Sutent byla provedena u pacientů s MRCC, kteří byli refrakterní k předchozí cytokinové terapii. Sto 6 pacientů užívalo minimálně jednu 50 mg dávku přípravku Sutent v režimu 4/2.

Primární hodnocenou proměnnou účinnosti této studie byla míra objektivní odpovědi (ORR). Sekundární hodnocené proměnné zahrnovaly TTP, trvání odpovědi (duration of response = DR) a celkové přežití (overall survival = OS).

V této studii byla míra objektivní odpovědi 35,8 % (95% interval spolehlivosti: 26,8, 47,5). Medián DR a OS nebyl zatím dosažen.

Pankreatické neuroendokrinní tumory (pNET)

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

Hlavní multicentrické, mezinárodní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení fáze 3 podání sunitinibu (v monoterapii) bylo provedeno u pacientů s neresekovatelnými pNET.

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

Primárním cílem bylo porovnat délku přežití bez progresi onemocnění (progression-free survival-PFS) u pacientů, kteří užívali sunitinib, *oproti* pacientům, kteří užívali placebo. Dalším cílem bylo porovnat celkové přežití (overall survival-OS), odpověď na léčbu (objective response rate-ORR), PRO a bezpečnost užívání daného přípravku.

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

Použití analog somatostatinu bylo v tomto klinickém hodnocení povoleno.

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

Bylo pozorováno klinicky signifikantní zlepšení PFS dle hodnocení zkoušejících při užívání sunitinibu ve srovnání s placebem. Medián PFS byl 11,4 měsíců ve skupině, která užívala sunitinib, ve srovnání s 5,5 měsíci ve skupině, která užívala placebo [HR (poměr rizika pro definovanou kohortu k průměrnému riziku populace): 0,418 (95% CI: 0,263, 0,662) $p=0,0001$]; podobné výsledky progresi onemocnění byly pozorovány, když hodnocení léčebné odpovědi bylo založeno na aplikaci RECIST

kritérií na hodnocení velikosti tumoru zkoušejícími – viz tabulka 5. HR favorizující použití sunitinibu byla pozorována u všech podskupin podle hodnocených základních charakteristik včetně počtu předchozích systémových terapií. Celkově 29 pacientů v rameni sunitinib a 24 v rameni s placebem nepodstoupilo dříve žádnou systémovou léčbu; mezi těmito pacienty byl HR pro PFS 0,365 (95% CI: 0,156, 0,857), $p=0,0156$. Podobně u 57 pacientů v rameni se sunitinibem (28 pacientů s jednou předcházející systémovou léčbou a 29 pacientů se dvěma nebo více předchozími systémovými léčbami) a 61 pacientů v rameni s placebem (25 pacientů s jednou předcházející systémovou léčbou a 36 pacientů se dvěma nebo více předchozími systémovými léčbami), byl HR pro PFS 0,456 (95% CI: 0,264, 0,787), $p=0,0036$.

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

V zájmu vyřazení bias v hodnocení PFS zkoušejícími byla provedena BICR CT scanů, která podpořila hodnocení zkoušejících, jak ukazuje tabulka 5.

Tabulka .4 Účinnost u pNET - výsledky studie fáze 3

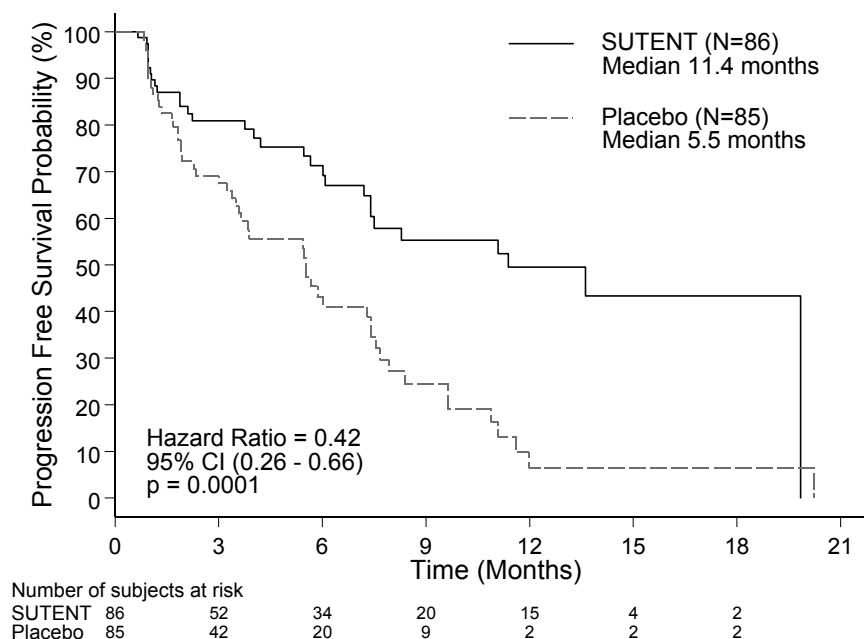
Parametr účinnosti	Sutent (n = 86)	Placebo (n = 85)	Poměr rizika (95% CI)	P-hodnota
Přežití bez známek progrese (PFS) podle hodnocení investigátorů [medián, měsíce (95% CI)]	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Přežití bez známek progrese (PFS) [medián, měsíce (95% CI)] podle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

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

^a dvoustranný nestratifikovaný log-rank test

^b Fisher's Exact test

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



osa x = Čas (Měsíce); osa y = Pravděpodobnost přežití bez známek progresu (%); — Sunitinib (N=86)
Medián 11,4 měsíců

----- Placebo (N=85) Medián 5,5 měsíců; Poměr rizika = 0,42 95% CI (0,26 – 0,66) p = 0,0001

Počet subjektů s rizikem

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

Byla provedena studie perorálně podávaného sunitinibu I. fáze s eskalací dávky u 35 pacientů zahrnujících 30 pediatrických pacientů (věk 3 až 17 let) a 5 mladých dospělých pacientů (věk: 18 až 21 let) s refrakterními solidními tumory, kdy většina z nich měla při zařazení mozkový tumor jako primární diagnózu. V první části studie byla pozorována dávku limitující kardiotoxická, a proto byla studie pozmeněna, aby vyloučila pacienty s předchozí expozicí potenciálně kardiotoxickým terapiím (včetně antracyklinů) nebo ozařování srdce. V druhé části studie zahrnující pacienty s předchozí protinádorovou léčbou, ale bez rizikových faktorů pro srdeční toxicitu byl sunitinib všeobecně dobře snášen a klinicky zvladatelný při dávce 15 mg/m²/denně (MTD) v režimu 4/2. Žádný ze subjektů hodnocení nedosáhl úplné odpovědi nebo částečné odpovědi. Stabilní onemocnění bylo pozorováno u 6 pacientů (17 %). Jeden pacient s GIST byl zařazen s úrovní dávky 15 mg/m², aniž by se prokázal jakýkoliv přínos. Pozorované nežádoucí účinky léku byly celkově podobné účinkům pozorovaným u dospělých (viz bod 4.8).

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

Výsledky studie fáze 1/2 s perorálně podávaným sunitinibem u 6 pediatrických pacientů s GIST ve věku 13 až 16 let, kterým byl podáván sunitinib v režimu 4/2 v dávkách mezi 15 mg/m² denně a 30 mg/m² denně, a dostupná publikovaná data (20 pediatrických nebo mladých dospělých pacientů s GIST) prokázaly, že léčba sunitinibem vedla ke stabilizaci onemocnění u 18 z 26 pacientů (69,2 %) po selhání léčby imatinibem nebo s intolerancí imatinibu (16 z 21 pacientů se stabilním onemocněním) nebo *de novo* / po operaci (2 z 5 pacientů se stabilním onemocněním). V rámci této studie fáze 1/2 bylo u 3 ze 6 pacientů pozorováno stabilní onemocnění a progresse onemocnění (1 pacient dostával neoadjuvantní a 1 pacient dostával adjuvantní imatinib). V rámci stejné studie byly u 4 ze 6 pacientů (66,7 %) pozorovány nežádoucí účinky spojené s léčbou 3–4. stupně (3. stupeň – hypofosfatémie, neutropenie a trombocytopenie, každý u 1 pacienta a 4. stupeň – neutropenie u 1 pacienta). V publikacích jsou navíc u 5 pacientů uváděny tyto nežádoucí účinky přípravku 3. stupně: únava (2), gastrointestinální nežádoucí účinky přípravku (včetně průjmu) (2), hematologické nežádoucí účinky přípravku (včetně anémie) (2), cholecystitida (1), hypertyreóza (1) a mukozitida (1).

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

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

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Sutent u všech skupin pediatrické populace pro léčbu gastrických a pankreatických NET (s výjimkou neuroblastomu, neuroganglioblastomu a feochromocytomu), (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpce

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

Jídlo nemá žádný vliv na biologickou dostupnost sunitinibu.

Distribuce

Během studií *in vitro* vazba látky sunitinib a jeho primárního aktivního metabolitu na lidské plazmatické proteiny byla v *in vitro* vzorcích 95%, resp. 90% bez zjevné závislosti na koncentraci. Distribuční prostor sunitinibu (V_d) byl velký – 2230 l, což ukazuje na distribuci do tkání.

Metabolické interakce

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

Exkrece je primárně stolicí (61 %) s renální eliminací nezměněné aktivní látky a metabolitů představující 16 % podané dávky. V metabolickém profilu představoval sunitinib a jeho primární aktivní metabolit 91,5 %, 86,4 % a 73,8 % radioaktivity v plazmě, moči a ve stolici. Nevýznamné metabolity byly identifikovány v moči a stolici, ale obecně nebyly nalezeny v plazmě. Celková perorální clearance (CL/F) byla 34-62 l/hod. Po perorálním podání zdravým dobrovolníkům byl eliminační poločas sunitinibu a jeho primární aktivního desethyl-metabolitu přibližně 40–60 hodin a 80–110 hodin.

Současné podávání s léčivými přípravky, jež jsou inhibitory BCRP

Sunitinib je v podmínkách *in vitro* substrátem efluxového transportéru BCRP. Ve studii A6181038 současné podávání s gefitinibem, inhibitorem BCRP, nemělo klinicky významný účinek na C_{max} , ani AUC sunitinibu, ani celkového léčiva (sunitinib + metabolit) (viz bod 4.5). V této multicentrické otevřené studii fáze 1/2 byla zkoumána bezpečnost/snášenlivost, maximální tolerovaná dávka a protinádorová aktivita sunitinibu v kombinaci s gefitinibem u subjektů s MRCC. Farmakokinetika gefitinibu (250 mg denně) a sunitinibu (37,5 mg [kohorta 1, n = 4] nebo 50 mg [kohorta 2, n = 7] denně v režimu 4 týdny s léčbou/2 týdny bez léčby) při současném podávání byla hodnocena jako sekundární cíl studie. Změny v PK parametrech sunitinibu neměly žádný klinický význam a nenaznačovaly žádné mezilékové interakce. Avšak vzhledem k relativně nízkému počtu subjektů (n = 7 + 4) a středně velké variabilitě mezi pacienty ve farmakokinetických parametrech je třeba při interpretacích PK mezilékových interakcí zjištěných v této studii postupovat obezřetně.

Zvláštní populace

Jaterní poškození

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

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

Renální poškození

Analýza PK v populaci prokázala, že clearance sunitinibu (CL/F) nebyla ovlivněna clearancí kreatininu (CL_{Cr}) v hodnoceném rozmezí (42–347 ml/min). Systémové expozice po jednotlivé dávce sunitinibu byly u subjektů se závažným renálním poškozením (CL_{Cr} < 30 ml/min) v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (CL_{Cr} > 80 ml/min) podobné. Ačkoliv sunitinib a jeho primární metabolit nebyly u subjektů s ESRD hemodialýzou eliminovány, celkové systémové expozice byly ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin nižší o 47 % u sunitinibu a o 31 % u jeho primárního metabolitu.

Tělesná hmotnost, stav výkonnosti

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

Pohlaví

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

Pediatrická populace

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

Na základě integrované populační PK analýzy dat shromážděných ze 3 pediatrických studií (2 studií zabývajících se solidními nádory u pediatrických pacientů a 1 studie zabývající se pediatrickými pacienty s GIST; věk: 6 až 11 let a 12 až 17 let) byla navíc významnou kovariátou pro clearance sunitinibu a jeho aktivního metabolitu i výchozí plocha tělesného povrchu (BSA). Na základě této analýzy se předpokládá, že dávka přibližně 20 mg/m² denně u pediatrických pacientů s BSA v rozmezí

1,10 až 1,87 m² poskytne srovnatelné plazmatické expozice sunitinibu a jeho aktivnímu metabolitu (75 až 125 % AUC) jako dávka 50 mg sunitinibu denně v režimu 4/2 u dospělých s GIST (AUC 1233 ng.h/ml). U studií zabývajících se pediatrickými pacienty byla počáteční dávka sunitinibu 15 mg/m² (na základě MTD identifikované ve studii I. fáze s eskalací dávky, viz bod 5.1), přičemž u pediatrických pacientů s GIST byla zvýšena na 22,5 mg/m² a následně na 30 mg/m² (nepřesáhla celkovou dávku 50 mg/den) v závislosti na bezpečnosti/toleranci pacienta. U pediatrických pacientů s GIST byla také podle publikované literatury vypočtená počáteční dávka 16,6 mg/m² až 36 mg/m² zvýšena až na 40,4 mg/m² (nepřesáhla celkovou dávku 50 mg/den).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Genotoxicita

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

Kancerogenita

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

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

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

Reprodukční a vývojové toxicity

U samců nebo samic potkanů nebyly ve studiích reprodukční toxicity zaznamenány žádné nežádoucí účinky na fertilitu. Nicméně ve studiích toxicity s opakovanými dávkami prováděnými na potkanech a opicích byly pozorovány při klinicky významné systémové expozici účinky na fertilitu samic v

podobě atrezie folikulů, degenerace žlutého tělíska, změn endometria v děloze a snížené hmotnosti dělohy a ovarií. Byl pozorován účinek na fertilitu samců potkanů v podobě tubulární atrofie ve varlatech, redukce spermií v nadvarlatech a koloidní deplece v prostatě a semenných váčcích při 25násobku systémové expozice u člověka.

Embryo-fetální mortalita u potkanů se projevila signifikantním snížením počtu živých plodů, zvýšeným počtem resorpcí, zvýšenou postimplantační ztrátou a celkovou ztrátou vrhu u 8 z 28 březích samic při 5,5násobku systémové expozice u člověka. U králíků se jednalo o snížení hmotnosti gravidní dělohy a snížení počtu živých plodů způsobené zvýšeným počtem resorpcí, zvýšenou postimplantační ztrátou a celkovou ztrátou vrhů u 4 ze 6 březích samic při 3násobku systémové expozice u člověka. Léčba potkanů sunitinibem během organogeneze vedla k ovlivnění vývoje při ≥ 5 mg/kg/den, což se projevilo zvýšeným výskytem kosterních malformací plodu, převážně charakterizovaných jako opožděná osifikace hrudních/lumbálních obratlů; tyto účinky se vyskytly při 5,5násobku systémové expozice u člověka. U králíků se ovlivnění vývoje projevilo zvýšenou incidencí rozštěpu rtu při plazmatické expozici přibližně srovnatelné s klinickou a rozštěpu rtu a rozštěpu patra při 2,7násobku systémové expozice u člověka.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

12,5 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Mannitol (E 421)

Sodná sůl kroskarmelózy

Povidon (K 25)

Magnesium-stearát

Obal tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

Tiskařské barvivo

Šelak

Propylenglykol

Hydroxid sodný

Povidon (K 25)

Oxid titaničitý (E 171)

25 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Mannitol (E 421)

Sodná sůl kroskarmelózy

Povidon (K 25)

Magnesium-stearát

Obal tobolky

Želatína

Červený oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Tiskařské barvivo

Šelak

Propylenglykol

Hydroxid sodný

Povidon (K 25)

Oxid titaničitý (E 171)

37,5 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Mannitol (E 421)

Sodná sůl kroskarmelózy

Povidon (K 25)

Magnesium-stearát

Obal tobolky

Želatína

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Tiskařské barvivo

Šelak

Propylenglykol

Hydroxid draselný

Černý oxid železitý (E 172)

50 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Mannitol (E 421)

Sodná sůl kroskarmelózy

Povidon (K 25)

Magnesium-stearát

Obal tobolky

Želatína

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Tiskařské barvivo

Šelak

Propylenglykol

Hydroxid sodný

Povidon (K 25)

Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE (high-density polyethylene) lahvičky s polypropylenovým uzávěrem, obsahují 30 tvrdých tobolek.

Poly(chlorotrifluoroethylen)/PVC perforovaný jednodávkový blistr s hliníkovou fólií potažený zatavenou lakovou vrstvou, obsahující 28 x 1 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Sutent 12,5 mg tvrdé tobolky

EU/1/06/347/001

EU/1/06/347/004

Sutent 25 mg tvrdé tobolky

EU/1/06/347/002

EU/1/06/347/005

Sutent 37,5 mg tvrdé tobolky

EU/1/06/347/007

EU/1/06/347/008

Sutent 50 mg tvrdé tobolky

EU/1/06/347/003

EU/1/06/347/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. července 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 9. listopadu 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Italia S.r.L.
Via del Commercio
Zona Industriale
IT-63100 Marino del Tronto
(Ascoli Piceno)
Itálie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL HDPE LAHVIČEK – 12,5 mg tabletky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sutent 12,5 mg tvrdé tabletky
sunitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tabletky obsahuje sunitinibi malá, odpovídající sunitinibum 12,5 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/347/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sutent 12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**HDPE lahvička – 12,5 mg tobolek****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Sutent 12,5 mg tvrdé tobolek
sunitinibum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tobolek

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL HDPE LAHVIČEK - 25 mg tobolek****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sutent 25 mg tvrdé tobolek
sunitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje sunitinibi malas, odpovídající sunitinibum 25 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/347/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sutent 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**HDPE lahvička – 25 mg tobolky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Sutent 25 mg tvrdé tobolky
sunitinibum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tobolek

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL HDPE LAHVIČEK – 37,5 mg tobolek****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sutent 37,5 mg tvrdé tobolek
sunitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje sunitinibi malas, odpovídající sunitinibum 37,5 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/347/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sutent 37,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**HDPE lahvička – 37,5 mg tobolek****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Sutent 37,5 mg tvrdé tobolek
sunitinibum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tobolek

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL HDPE LAHVIČEK - 50 mg tobolek****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sutent 50 mg tvrdé tobolek
sunitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje sunitinibi malas, odpovídající sunitinibum 50 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/347/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sutent 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**HDPE lahvička – 50 mg tobolek****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Sutent 50 mg tvrdé tobolek
sunitinibum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tobolek

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**BLISTR VNĚJŠÍ OBAL – 12,5 mg TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sutent 12,5 mg tvrdé tobolky
sunitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje sunitinibi malas, odpovídající sunitinibum 12,5 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/347/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sutent 12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR – 12,5 mg TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sutent 12,5 mg tvrdé tobolky
sunitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO
NE

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**BLISTR VNĚJŠÍ OBAL – 25 mg TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sutent 25 mg tvrdé tobolky
sunitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje sunitinibi malas, odpovídající sunitinibum 25 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/347/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sutent 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR – 25 mg TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sutent 25 mg tvrdé tobolky
sunitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO
NE

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**BLISTR VNĚJŠÍ OBAL – 37,5 mg TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sutent 37,5 mg tvrdé tobolky
sunitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje sunitinibi malas, odpovídající sunitinibum 37,5 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/347/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sutent 37.5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR – 37,5 mg TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sutent 37,5 mg tvrdé tobolky
sunitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO
NE

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**BLISTR VNĚJŠÍ OBAL – 50 mg TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sutent 50 mg tvrdé tobolky
sunitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje sunitinibi malas, odpovídající sunitinibum 50 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/347/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sutent 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR – 50 mg TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sutent 50 mg tvrdé tobolky
sunitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO
NE

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Sutent 12,5 mg tvrdé tobolky

Sutent 37,5 mg tvrdé tobolky

Sutent 25 mg tvrdé tobolky

Sutent 50 mg tvrdé tobolky

sunitinibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Sutent a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sutent užívat
3. Jak se přípravek Sutent užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sutent uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Sutent a k čemu se používá

Sutent obsahuje léčivou látku sunitinib, což je inhibitor protein-tyrosinkináz. Je určený k léčbě nádorového onemocnění. Omezuje aktivitu zvláštní skupiny bílkovin, o nichž je známo, že se podílejí na růstu a šíření nádorových buněk.

Sutent se používá k léčbě dospělých pacientů s následujícími typy nádoru:

- Gastrointestinální stromální tumor (GIST), typ nádoru žaludku a střev po selhání léčby imatinibem (jiný lék k léčbě nádorů) nebo pokud nemůžete imatinib užívat.
- Metastatický renální karcinom ledviny (MRCC), typ nádoru ledvin, který se šíří do ostatních částí těla.
- Pankreatické neuroendokrinní nádory (pNET), (nádory z hormon produkujících buněk slinivky břišní), který se zvětšil nebo nemůže být odstraněn chirurgicky.

Pokud budete mít jakékoli otázky týkající se mechanismu účinku přípravku Sutent a toho, proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sutent užívat

Neužívejte přípravek Sutent:

- jestliže jste alergický(á) na sunitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Sutent se poraďte se svým lékařem:

- **Jestliže máte vysoký krevní tlak.** Sutent může zvýšit krevní tlak. Váš lékař může během léčby přípravkem Sutent kontrolovat Váš krevní tlak a bude-li třeba, můžete dostat léky ke snížení krevního tlaku.
- **Jestliže máte nebo jste měl(a) poruchy krve, problémy s krvácením nebo tvorbou podlitin.** Léčba přípravkem Sutent může vést ke zvýšenému riziku krvácení nebo ke změnám počtu některých krevních buněk, a tak způsobit anemii nebo ovlivnit srážlivost krve. Pokud užíváte warfarin nebo acenokumarol, léky na ředění krve pro předcházení srážení krve, může to představovat zvýšené riziko krvácení. Informujte svého lékaře o jakémkoliv krvácení, které jste měl(a) během léčby přípravkem Sutent.
- **Jestliže máte problémy se srdcem.** Sutent může způsobit problémy se srdcem. Sdělte svému lékaři, jestliže se cítíte velmi unaven(a), máte zkrácený dech nebo Vám otékají nohy a kotníky.
- **Jestliže máte abnormální změny srdečního rytmu.** Sutent může způsobit abnormality Vašeho srdečního rytmu. K hodnocení těchto problémů si Váš lékař opatří v průběhu léčby přípravkem Sutent srdeční záznamy EKG. Sdělte svému lékaři, jestliže během užívání přípravku Sutent pociťujete závratě, mdloby nebo nadměrné bušení srdce.
- **Jestliže jste měl(a) v nedávné době problém se srážlivostí krve v žilách a/nebo arteriích (typ krevních cév), včetně mrtvice, srdečního infarktu, embolie nebo trombózy.** Informujte okamžitě svého lékaře, pokud máte během léčby přípravkem Sutent příznaky, jako jsou bolest na hrudi nebo tlak, bolest v rukou, zádech, krku nebo čelisti, zkrácení dechu, sníženou citlivost nebo slabost na 1 straně těla, obtíže s mluvením, bolest hlavy nebo závrať.
- **Jestliže vám byla stanovena diagnóza zvětšení neboli „výdut“ velké krevní aortální cévy známá jako aortální aneuryzma.**
- **Jestliže jste již dříve prodělal(a) příhodu trhliny ve stěně aorty, známou jako aortální disekce.**
- **Jestliže máte nebo jste měl(a) poškození nejmenších krevních cév nazývané trombotická mikroangiopatie (TMA).** Sdělte svému lékaři, jestliže u Vás dojde k rozvoji horečky, únavy, vyčerpanosti, tvorbě podlitin, krvácení, otokům, zmatenosti, ztrátě zraku a záchvatům.
- **Jestliže máte problémy se štítnou žlázou.** Sutent může způsobit problémy se štítnou žlázou. Sdělte svému lékaři, pokud během užívání přípravku Sutent pozorujete, že se snadno unavíte, vnímáte chlad více než ostatní lidé nebo máte hlubší hlas. Před zahájením léčby přípravkem Sutent a pravidelně během léčby by Vám měla být provedena kontrola funkce štítné žlázy. Pokud Vaše štítná žláza neprodukuje dostatečné množství tyroidního hormonu, můžete být léčen(a) náhradním tyroidním hormonem.
- **Jestliže máte nebo jste měl(a) onemocnění slinivky břišní nebo žlučníku.** Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás rozvinou jakékoliv z následujících známek nebo příznaků: bolest v oblasti žaludku (horní oblast břicha), pocit na zvracení, zvracení a horečka. Tyto stavy mohou být způsobeny zánětem slinivky břišní nebo žlučníku.
- **Jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s játry.** Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás během léčby přípravkem Sutent rozvinou některé z následujících známek a příznaků jaterních problémů: svědění, žluté zbarvení očí nebo kůže, tmavá moč a bolestivost nebo nepříjemný pocit v pravé horní oblasti břicha. Váš lékař by Vám měl provést krevní testy kvůli kontrole funkce jater před zahájením a v průběhu léčby přípravkem Sutent a pokud je to z lékařského hlediska potřebné.

- **Jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s ledvinami.** Váš lékař bude sledovat funkci Vašich ledvin.
- **Jestliže podstupujete nebo jste nedávno podstoupil(a) chirurgický zákrok.** Sutent může mít vliv na hojení. Před operací se obvykle přípravek Sutent přestává užívat. Váš lékař rozhodne, kdy začnete přípravek Sutent užívat znovu.
- **Předtím, než zahájíte léčbu přípravkem Sutent, Vám může být doporučena zubní prohlídka.**
- Sdělte svému lékaři okamžitě, pokud máte nebo jste měl(a) bolest v ústní dutině, bolest zubů a/nebo čelisti, otok nebo otlaky v ústech, sníženou citlivost nebo pocit tíhy v čelisti, ztrátu zubu.
- Pokud potřebujete podstoupit invazivní zubní léčbu nebo zubní chirurgický zákrok, sdělte svému zubnímu lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Sutent, zejména pokud ještě užíváte nebo jste užíval(a) bisfosfonáty podávané nitrožilně. Bisfosfonáty jsou léky užívané k prevenci kostních komplikací, které mohou být podávány z jiných lékařských důvodů.
- **Jestliže máte nebo jste měl(a) poruchy kůže a podkožní tkáně.** Během období, kdy užíváte přípravek, se může objevit "pyoderma gangrenosum" (bolestivé hnisavé vřídky na kůži) nebo „nekrotizující fasciitida“ (rychle se šířící infekce kůže/měkké tkáně, která může být život ohrožující). Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se objeví příznaky infekce v okolí poranění na kůži, včetně horečky, bolesti, zarudnutí, otoku nebo výtoku hnisu nebo krve. Tento nežádoucí účinek obvykle vymizí po ukončení užívání sunitinibu. Při užívání sunitinibu byly hlášeny závažné kožní vyrážky (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme), které se zpočátku projevují jako červené tečky nebo kruhové skvrny často s puchýřem uprostřed. Vyrážka se může rozvinout do rozšíření puchýřů nebo olupování kůže a může být život ohrožující. Jestliže u Vás dojde k rozvoji vyrážky nebo uvedených kožních příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.
- **Jestliže máte nebo jste měl(a) záchvaty.** Upozorněte svého lékaře co nejdříve, pokud máte vysoký krevní tlak, bolest hlavy nebo ztrátu vidění.
- **Jestliže máte cukrovku.** Hladinu cukru v krvi je třeba u pacientů s cukrovkou pravidelně kontrolovat, aby bylo možno stanovit, zda je dávkování antidiabetika třeba upravit, a minimalizovat tak riziko hypoglykemie. Pokud se u Vás vyskytnou známky a příznaky nízké hladiny cukru v krvi (únava, bušení srdce, pocení, pocit hladu a ztráta vědomí), co nejdříve se obraťte na svého lékaře.

Děti a dospívající

Sutent není doporučen u osob mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Sutent

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Některé léky mohou ovlivňovat koncentrace přípravku Sutent ve Vašem organismu. Měl(a) byste informovat svého lékaře, jestliže užíváte léky, které obsahují následující léčivé látky:

- ketokonazol, itraconazol – používané k léčbě plísňových infekcí
- erythromycin, klarithromycin, rifampicin – užívané k léčbě infekcí
- ritonavir – užívaný k léčbě HIV
- dexamethazon – kortikosteroid užívaný pro různé stavy (jako alergie/ poruchy dýchání nebo poruchy kůže)

- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital – užívané k léčbě epilepsie a jiných neurologických onemocnění
- rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) – užívané k léčbě depresí a úzkosti

Přípravek Sutent s jídlem a pitím

Během užívání přípravku Sutent byste se měl(a) vyhnout pití grapefruitové šťávy.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Sutent užívat spolehlivou metodu antikoncepce.

Informujte svého lékaře, pokud kojíte. Během léčby přípravkem Sutent byste neměla kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se u Vás objeví závratě nebo pokud se budete cítit nezvykle unavený(á), věnujte zvláštní pozornost při řízení vozidel a obsluze strojů.

3. Jak se přípravek Sutent užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Lékař Vám předepíše dávku, která je pro Vás nejvhodnější v závislosti na typu nádoru, který je léčen. Při léčbě:

- GIST nebo MRCC obvyklá dávka je 50 mg denně po dobu 28 dnů (4 týdny) s následným přerušením léčby na dobu 14 dnů (2 týdnů bez léku), což představuje 6týdenní léčebné cykly.
- pNET obvyklá dávka je 37,5 mg jednou denně bez přerušení léčby.

Váš lékař stanoví, jakou jednotlivou dávku léčiva budete potřebovat, a zda a kdy bude třeba ukončit léčbu přípravkem Sutent.

Přípravek Sutent může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Sutent, než jste měl(a)

Pokud náhodně užijete příliš mnoho tobolek, informujte o tom ihned svého lékaře. Budete možná potřebovat lékařskou péči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sutent

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Je nutné okamžitě informovat svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků (viz rovněž **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sutent užívat**):

Problémy se srdcem. Sdělte svému lékaři, jestliže se cítíte velmi unaven(a), máte zkrácený dech nebo Vám otékají nohy a kotníky. Mohlo by se jednat o příznaky srdečních problémů, včetně srdečního selhání a poškození srdečního svalu (kardiomyopatie).

Plicní nebo dýchací obtíže. Sdělte svému lékaři, jestliže se u Vás rozvine kašel, bolest na hrudi, náhlý nástup dechové nedostatečnosti nebo vykašlávání krve. Mohlo by se jednat o příznaky takzvané plicní embolie, ke které dochází, když se do plic dostane krevní sraženina.

Onemocnění ledvin. Sdělte svému lékaři, pokud došlo ke změně frekvence nebo k nedostatečnému močení, což může být známkou selhání ledvin.

Krvácení. Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás během léčby přípravkem Sutent objeví kterýkoliv z následujících příznaků nebo vážné potíže s krvácením: bolest, oteklý žaludek (břicho); zvracení s příměsí krve; černá mazlavá stolice; krev v moči; bolest hlavy nebo změny Vašich mentálních funkcí; vykašlávání krve nebo krvavých hlenů z plic nebo dýchacích cest.

Destrukce (rozpad) nádorů vedoucí k proděravění střev. Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás objeví silné bolesti břicha, horečka, pocit na zvracení, zvracení, krev ve stolici nebo změny stavu střev.

Další nežádoucí účinky přípravku Sutent mohou zahrnovat:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- Snížení počtu krevních destiček, červených krvinek a/nebo neutrofilů (typ bílých krvinek).
- Dušnost.
- Vysoký krevní tlak.
- Mimořádná únava, ztráta síly.
- Otok způsobený tekutinou pod kůží a kolem očí, hluboký alergický výsev.
- Bolest/podráždění v dutině ústní, vředy či zánět či suchost úst, poruchy chuti, žaludeční nevolnost, pocit na zvracení, zvracení, průjem, zácpa, bolesti/otékání břicha, ztráta/snížení chuti k jídlu.
- Snížená činnost štítné žlázy (hypotyreóza).
- Závrať.
- Bolest hlavy.
- Krvácení z nosu.
- Bolest zad, bolest kloubů.
- Bolest paží a nohou.
- Zežloutnutí kůže/změna zbarvení kůže, zvýšená pigmentace kůže, změna barvy vlasů, vyrážka na dlaních a chodidlech, vyrážka, suchá pokožka.
- Kašel.
- Horečka.
- Obtíže s usínáním.

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- Krevní sraženiny v cévách.
- Nedostatečné krevní zásobení srdečního svalu v důsledku ucpání nebo zúžení věnčitých tepen.
- Bolest na hrudi.
- Snížené množství krve přečerpané srdcem.
- Zadržování tekutin včetně v oblasti plic.
- Infekce.
- Komplikace závažné infekce (infekce je přítomna k krevním řečišti), která může vést ke poškození tkání, selhání orgánů a úmrtí.
- Snížená hladina cukru v krvi (viz bod 2).

- Úbytek bílkovin v moči někdy vedoucí až k otokům.
- Příznaky podobné chřipce.
- Abnormální krevní testy včetně enzymů slinivky břišní a jaterních enzymů.
- Vysoká hladina kyseliny močové v krvi.
- Hemoroidy, bolest konečníku, krvácení z dásní, potíže při polykání nebo neschopnost polykat.
- Bolestivé nebo pálivé pocity na jazyku, zánět výstelky trávicího traktu, zvýšená plynatost v žaludku nebo střevech.
- Váhový úbytek.
- Muskuloskeletální bolest (bolest svalů a kostí), ochablost svalů, svalová únava, bolest svalů, svalové stahy.
- Suchost v nose, ucpaný nos.
- Zvýšená tvorba slz.
- Abnormální citlivost kůže svědění, tvorba kožních šupin a zánět kůže, puchýře, akné, změna barvy nehtů, vypadávání vlasů.
- Neobvyklé pocity v končetinách.
- Abnormální snížení/zvýšení citlivosti, zejména na dotyk.
- Pálení žáhy.
- Dehydratace.
- Návaly horka.
- Neobvyklé zbarvení moče.
- Deprese.
- Třesavka.

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- Život ohrožující infekce měkkých tkání, včetně oblasti v okolí konečníku a genitálu (viz bod 2).
Mozková příhoda.
- Srdeční záchvat (infarkt) způsobený přerušením nebo snížením krevního zásobení srdce.
- Změny v elektrické aktivitě srdce či poruchy srdečního rytmu.
- Tekutina okolo srdce (perikardiální výpotek).
- Jaterní selhání.
- Bolest břicha způsobená zánětem slinivky břišní.
- Rozpad tkáně nádoru vedoucí k proděravění střeva (perforace).
- Zánět (otok a zarudnutí) žlučníku se žlučovými kameny nebo bez nich.
- Abnormální spojení jedné tělní dutiny s jinou tělní dutinou či s povrchem kůže (tvorba píštělí).
- Bolest v ústní dutině, bolest zubů a/nebo čelisti, otok nebo vředy v ústech, snížená citlivost nebo pocit tíhy v čelisti, ztráta zubu. Mohly by to být známky a příznaky poškození čelistní kosti (osteonekróza), (viz bod 2).
- Nadměrná tvorba hormonů štítné žlázy, které zvyšují množství energie, jež organismus vydává v klidovém stavu.
- Problémy s hojením po chirurgickém zákroku.
- Zvýšená hladina enzymu ze svalů (kreatinfosfokinázy).
- Nadměrná reakce na alergen, včetně senné rýmy, kožní vyrážky, svědění kůže, kopřivky, otoků částí těla a obtížného dýchání.
- Zánět tlustého střeva (kolitida, ischemická kolitida).

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1000 osob

- Závažné reakce na kůži nebo sliznicích (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme).
- Syndrom lýzy tumoru sestává z řady metabolických komplikací, které se mohou objevit během léčby nádoru. Tyto komplikace jsou způsobeny rozpadem umírajících buněk nádoru a mohou se projevit následujícími příznaky: pocit na zvracení, dušnost, nepravidelný srdeční tep, křeče ve svalu, záchvaty, kalná moč a únava spojená s abnormálními výsledky laboratorních testů (vysoké hladiny draslíku, kyseliny močové a fosforu a nízké hladiny vápníku v krvi), které mohou vést ke změnám funkce ledvin a akutnímu selhání ledvin.
- Abnormální rozpad svalové tkáně vedoucí k poškození funkce ledvin (rhabdomyolýza).
- Abnormální změny na mozku, které mohou způsobovat určitou skupinu příznaků, včetně bolesti hlavy, zmatenosti, záchvatů a ztráty zraku (reverzibilní syndrom okcipitální leukoencefalopatie).

- Bolestivé vřidky na kůži (pyoderma gangrenosum).
- Zánět jater (hepatitida).
- Zánět štítné žlázy.
- Poškození nejmenších krevních cév nazývané trombotická mikroangiopatie (TMA).

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- Zvětšení neboli „výdut“ aortální cévy nebo trhlina ve stěně aorty (aortální aneuryzmata a disekce).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Sutent uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, lahvičce a fólii blistru za „Použitelné do:“ nebo „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že obal je poškozený nebo vykazuje známky porušení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sutent obsahuje

SUTENT 12,5 mg tvrdé tobolky

Léčivou látkou je sunitinibum. Jedna tobolka obsahuje sunitinibi malas odpovídající sunitinibum 12,5 mg.

Dalšími složkami jsou:

- *Obsah tobolky:* mannitol (E 421), sodná sůl kroskarmelózy, povidon (K 25) a magnesiumstearát.
- *Obal tobolky:* želatina, červený oxid železitý (E 172) a oxid titaničitý (E 171).
- *Potisk:* obsahuje šelak, propylenglykol, hydroxid sodný, povidon (K 25) a oxid titaničitý (E 171).

SUTENT 25 mg tvrdé tobolky

Léčivou látkou je sunitinibum. Jedna tobolka obsahuje sunitinibi malas odpovídající sunitinibum 25 mg.

Dalšími složkami jsou:

- *Obsah tobolky:* mannitol, sodná sůl kroskarmelózy, povidon (K 25) a magnesium-stearát.
- *Obal tobolky:* želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172).
- *Potisk:* šelak, propylenglykol, hydroxid sodný, povidon (K 25) a oxid titaničitý (E171).

SUTENT 37,5 mg tvrdé tobolky

Léčivou látkou je sunitinibum. Jedna tobolka obsahuje sunitinibi malas odpovídající sunitinibum 37,5 mg.

Dalšími složkami jsou:

- *Obsah tobolky:* mannitol, sodná sůl kroskarmelózy, povidon (K 25) a magnesium-stearát.
- *Obal tobolky:* želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172).
- *Potisk:* šelak, propylenglykol, hydroxid draselný, černý oxid železitý (E 172).

SUTENT 50 mg tvrdé tobolky

Léčivou látkou je sunitinibum. Jedna tobolka obsahuje sunitinibi malas odpovídající sunitinibum 50 mg.

Dalšími složkami jsou:

- *Obsah tobolky:* mannitol, sodná sůl kroskarmelózy, povidon (K 25) a magnesium-stearát.
- *Obal tobolky:* želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172) a černý oxid železitý (E 172).
- *Potisk:* šelak, propylenglykol, hydroxid sodný, povidon (K 25) a oxid titaničitý (E 171).

Jak přípravek Sutent vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Sutent 12,5 mg je dodáván jako tvrdé želatinové tobolky s oranžovým víčkem a oranžovým tělem s bílým potiskem “Pfizer” na víčku a “STN 12,5 mg” na těle tobolky, obsahuje žlutý až oranžový granulát.

Přípravek Sutent 25 mg je dodáván jako tvrdé želatinové tobolky s karamelovým víčkem a oranžovým tělem s bílým potiskem “Pfizer” na víčku a “STN 25 mg” na těle tobolky, obsahuje žlutý až oranžový granulát.

Přípravek Sutent 37,5 mg je dodáván jako tvrdé želatinové tobolky se žlutým víčkem a žlutým tělem s černým potiskem “Pfizer” na víčku a “STN 37,5 mg” na těle tobolky, obsahuje žlutý až oranžový granulát.

Přípravek Sutent 50 mg je dodáván jako tvrdé želatinové tobolky s karamelovým víčkem a karamelovým tělem s bílým potiskem “Pfizer” na víčku a “STN 50 mg” na těle tobolky, obsahuje žlutý až oranžový granulát.

Je dostupný v plastových lahvičkách obsahujících 30 tobolek a v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 28 x 1 tobolku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

Výrobce

Pfizer Italia S.r.L.
Via del Commercio – Zona Industriale
63100 Marino del Tronto (Ascoli Piceno)
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp.z.o.o
Tel.: +48 22 335 61 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421 2 3355 5500

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E.(Cyprus Branch)
Τηλ.: + 357 22 817690

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0) 1304 616161

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) sunitinibu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Kumulativně bylo zaznamenáno dvanáct případů disekce a aneuryzmatu aorty s možným příčinným vztahem k sunitinibu. Na základě důkazů z odborných publikací, hlášených případů, patofyziologických mechanismů zahrnujících v některých případech i pacienty bez hypertenze, dále na základě fatálních následků pozorovaných ve 26 případech a celkové závažnosti nežádoucích účinků přípravku je třeba upravit informace o přípravku tak, aby zohledňovaly toto riziko.

Kumulativní přehled případů souvisejících s kolitidou zahrnoval celkem 7 případů z klinických hodnocení a 82 případů po uvedení přípravku na trh, u nichž nelze vyloučit příčinný vztah mezi daným případem a sunitinibem. K podobným výsledkům vedlo i prohledávání v databázi EV, které odhalilo kumulativně celkem 81 hlášených případů (spontánně a ze studií). Analýza disproportionality použitá k vyhodnocení tohoto souboru dat odhalila pozitivní míru pravděpodobnosti hlášení (ROR – *reporting odds ratio*). Kolitida a zánětlivé střevní onemocnění jsou navíc uvedené i u jiných inhibitorů více tyrozinkináz s podobnými cílovými molekulami, jaké má sunitinib.

V důsledku toho je třeba upravit body 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku (SmPC), přidat na seznam nežádoucích účinků „aneuryzma a disekce aorty“ s frekvencí není známo a k tomu příslušné upozornění. Do bodu 4.8 SmPC je zároveň třeba přidat nežádoucí účinky „kolitida“ a „ischemická kolitida“ s frekvencí méně časté.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se sunitinibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících sunitinib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.