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 alternativního současně podávaného léčivého přípravku s žádným nebo minimálním potenciálem k indukci nebo inhibici CYP3A4.

Zvláštní populace

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Sutent u osob ve věku do 18 let nebyly stanoveny.

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, ztluštění 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 studií 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 antikoagulancia (např. warfarin, acenokumarol) se má pravidelně sledovat celkový krevní obraz (krevní destičky), koagulační faktory (PT/INR) a tělesný stav.

Gastrointestinální poruchy
Průjem, nausea/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 anemie 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 embolii byly ze všech klinických studií se sunitinibem vyřazeni. Není známo, zda u pacientů s těmito doprovodnými stavy je riziko rozvoje dysfunkce levé komory spojené s léčbou zvýšeno.

Lékařům se doporučuje zvážit toto riziko proti očekávanému přínosu léčby. U pacientů 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.

Aneuryzmata a arteriální disekce
Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneuryzmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneuryzma v anamnéze se má před zahájením užívání přípravku Sutent toto riziko pečlivě zvážit.

Trombotická mikroangiopatie (TMA)
O diagnóze TMA, včetně trombotické trombocytopenické purpury (TTP) a hemolyticko-uremického syndromu (HUS), někdy vedoucí k renálnímu selhání nebo k fatálnímu průběhu, je třeba uvažovat při výskytu hemolytické anemie, trombocytopenie, únavy, nepravidelně se objevujících neurologických příznaků, renálního poškození a horečky. U pacientů, u nichž se rozvine TMA, 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 proceduře 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).

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

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Léčivé přípravky, které mohou zvýšit plazmatickou koncentraci sunitinibu

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

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

Kombinaci s inhibitory CYP3A4 je třeba se vyhnout nebo by se měl zvážit výběr alternativního současně podávaného léčivého přípravku 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 resistence 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 alternativního současně podávaného léčivého přípravku 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 nálezů 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 malý 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, nausea, stomatitida, dyspepsie a zvracení) změna barvy kůže a syndrom palmo-plantární erytrodysestézie. 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 (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1000 až <1/100); vzácné (≥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] Sepse[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	Hypotyreóza		Hypertyreóza	Zánět štítné žlázy	
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*	Hyperamonemická 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*		Aneurysmata a arteriální disekce*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe Epistaxe Kašel	Plicní embolie* Pleurální efuze* Hemoptýza Námahová dušnost Orofaryngeální bolest[n] Překrvení nosní sliznice Sucho v nose	Krvácení do plic* Respirační selhání*		

Třídy orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
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 Glosodynie Bolest úst Sucho v ústech Flatulence Nepříjemný pocit v ústech Říhání	Gastrointestinální perforace[q,*] Pankreatida Análníštěl Kolitida[r]		
Poruchy jater a žlučových cest			Jaterní selhání[*] Cholecystitida[s,*] Abnormální funkce jater	Hepatitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní diskolorace[t] Syndrom palmoplantární erytrodysestézie 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 čelisti 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		

Třídy orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Vyšetření		Pokles tělesné hmotnosti Pokles počtu leukocytů Zvýšení lipázy Pokles počtu trombocytů Pokles hemoglobinu Zvýšená amyláza[z] Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená alaninaminotransferáza 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, gingiválním 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] Sepsi 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] Psoriatiformní dermatitidu, exfoliativní vyrážku, vyrážku, erytematózní vyrážku, folikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku a svědící 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 okcipatální 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 hranicí 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 studie 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 zpozorování 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 (Frederica's correction) od výchozí hodnoty 9 ms (90% CI: 15,1 ms). Při přibližně dvojnásobných terapeutických koncentracích byla maximální změna QTcF intervalu od výchozí hodnoty 15,4 ms (90% CI: 22,4 ms). Moxifloxacin (400 mg) použitý jako pozitivní kontrola vykázal maximální střední změnu QTcF intervalu od výchozí hodnoty 5,6 ms. U žádného subjektu nedošlo k prodloužení QTc intervalu většímu než 2. stupně (CTCAE verze 3.0) (viz bod 4.4).

Dlouhodobá bezpečnost u pacientů s MRCC
Dlouhodobá bezpečnost sunitinibu u pacientů s MRCC byla analyzována v 9 ukončených klinických studiích, které byly provedeny v rámci léčby první linie, na bevacizumab refrakterního a na cytokiny refrakterního MRCC. Analýza zahrnovala 5739 pacientů, z nichž 807 (14 %) se léčilo ≥ 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 projevily 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 jevilo 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 (≥ 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 předávkování 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: L01EX01
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 (PDGFRα a PDGFRβ), 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 progrese 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 progrese tumoru (time to tumor progression = TTP) a zvýšení přežití u GIST, na přežití bez známek progrese (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 resistence 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 progrese (TTP) 34,0 týdnů (95% CI: 22,0, 46,0).

Fáze III randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie sunitinibu byla provedena u pacientů s GIST , kteří netolerovali imatinib nebo u nich byla zaznamenána progrese 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 progrese 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 progrese tumoru (time to tumor progression = TTP) definovaný jako čas od randomizace do první zaznamenané objektivní progrese 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

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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; ITT = intent-to-treat; NA = není k dispozici; ORR = míra objektivní odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = doba přežití bez progrese; TTP = doba do progrese 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 progrese 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 progrese (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 progrese (PFS)	**Sunitinib (n = 375)**	**IFN-α (n = 375)**
Subjekt hodnocení, u kterého nenastala progrese nebo nezemřel [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Subjekt hodnocení, u kterého byla pozorována progrese nebo zemřel [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
Přežití bez progrese (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 progrese.
[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, dvojitě 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 progrese 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 jaterní metastázy.

Použití analog somatostatinu bylo v tomto klinickém hodnocení povoleno.

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

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

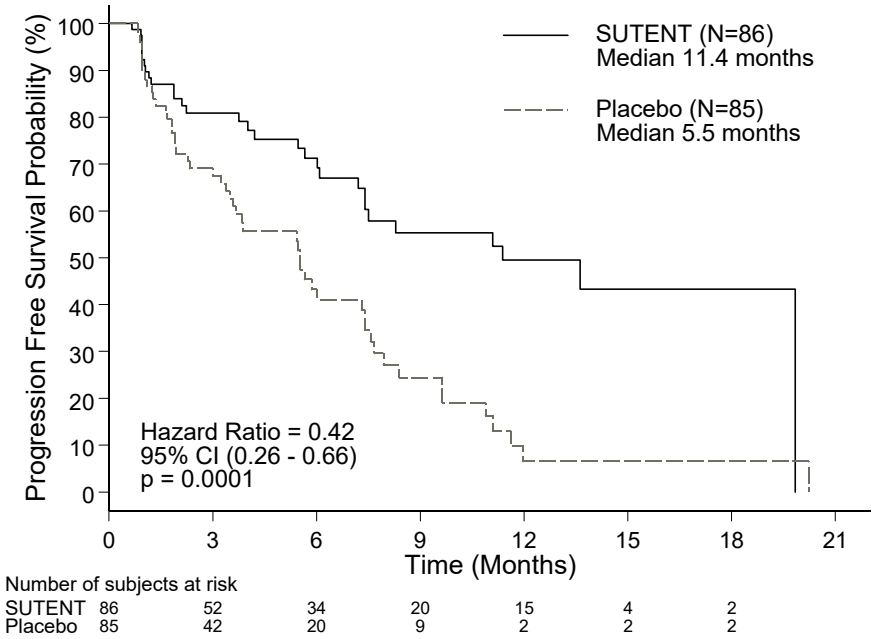
Parametr účinnosti	Sutent (n = 86)	Placebo (n = 85)	Poměr rizika (95% CI)	P-hodnota
Přežití bez známek progrese (PFS) podle hodnocení investigátorů [medián, měsíce (95% CI)]	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001[a]
Přežití bez známek progrese (PFS) [medián, měsíce (95% CI)] podle 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 progrese (%); ── Sutent (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 progrese, 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 činností (fyzická, funkční, kognitivní, emocionální a společenská) byly u pacientů léčených sunitinibem zachována ve srovnání s placebem s limitovaným výskytem nežádoucích účinků.

U pacientů s progredujícím, pokročilým/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 nepředléčených 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 kardiotioxicita, a proto byla studie pozměněna, aby vyloučila pacienty s předchozí expozicí potenciálně kardiotoxickým terapiím (včetně antracyklinů) nebo ozařování srdce. V druhé části studie zahrnující pacienty s předchozí protinádorovou léčbou, ale bez rizikových faktorů pro srdeční toxicitu byl sunitinib všeobecně dobře snášen a klinicky zvladatelný při dávce 15 mg/m^2/denně (MTD) v režimu 4/2. Žádný ze subjektů hodnocení nedosáhl úplné odpovědi nebo částečné odpovědi. Stabilní onemocnění bylo pozorováno u 6 pacientů (17 %). Jeden pacient s GIST byl zařazen s úrovní dávky 15 mg/m^2, 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 (≥ 10 %) byly v obou skupinách společně pokles počtu neutrofilů (6 pacientů [20,7 %] a intrakraniální krvácení (3 pacienti [10,3 %]) (viz bod 4.8).

Výsledky studie fáze 1/2 s perorálně podávaným sunitinibem u 6 pediatrických pacientů s GIST ve věku 13 až 16 let, kterým byl podáván sunitinib v režimu 4/2 v dávkách mezi 15 mg/m^2 denně a 30 mg/m^2 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 progrese 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 Cmax. Při opakovaném denním podávání se sunitinib akumuluje 3- až 4krát a jeho primární aktivní metabolit 7- až 10krát. Koncentrace sunitinibu v rovnovážném stavu a koncetrace 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 Ki 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 (CLcr)v hodnoceném rozmezí (42–347 ml/min). Systémové expozice po jednotlivé dávce sunitinibu byly u subjektů se závažným renálním poškozením (CLcr < 30 ml/min) v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (CLcr > 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/m^2 denně u pediatrických pacientů s BSA v rozmezí

1,10 až 1,87 m^2 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/m^2 (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/m^2 a následně na 30 mg/m^2 (nepřesáhla celkovou dávku 50 mg/den) v závislosti na bezpečnosti/toleranci pacienta. U pediatrických pacientů s GIST byla také podle publikované literatury vypočtená počáteční dávka 16,6 mg/m^2 až 36 mg/m^2 zvýšena až na 40,4 mg/m^2 (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 adenohypofýzy. Změny na děloze (atrofie endometria) a na epifyzárních štěrbinách (ztluštění metafýzy nebo dysplazie chrupavky) jsou považovány za související s farmakologickým účinkem sunitinibu. Většina těchto nálezů byla reverzibilní po 2 až 6 týdnech bez léčby.

Genotoxicita
Genotoxický potenciál sunitinibu byl hodnocen *in vitro* a *in vivo*. Při použití metabolické aktivace jater potkanů nebyl sunitinib mutagenní u bakterií. Sunitinib nevyvolal *in vitro* strukturální chromozomální aberace v lidských lymfocytech z periferní krve. Polyploidie (numerické chromozomální aberace) byla pozorována *in vitro* v lidských lymfocytech z periferní krve jak za přítomnosti, tak při absenci metabolické aktivace. Sunitinib nebyl klastogenní pro kostní 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 (≥ 7,3 x AUC pacientů s doporučenou denní dávkou - RDD).

Ve 2leté studii kancerogenity na potkanech (0, 0,33, 1, nebo 3 mg/kg/den) vedlo podání sunitinibu v 28denních cyklech následované 7denní pauzou bez dávky ke zvýšení výskytu feochromocytomů a hyperplázie dřeně nadledvin u samců potkanů dostávajících 3 mg/kg/den po dobu > 1 roku (≥ 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 ≥ 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

atrézie 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 projevovala 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 ztrátu a celkovou ztrátu 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 ≥ 2,3 x 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 ≥ 0,9 x 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

Víčko a tělo 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

Víčko a tělo tobolky
Želatina
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

Víčko a tělo tobolky
Želatina
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

Víčko a tělo tobolky
Želatina
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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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 https://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 (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR 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 (MAH) 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 význačného 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 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

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 tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Sutent 12,5 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 - 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

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 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

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 tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Sutent 37,5 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 - 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

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 tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Sutent 50 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

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 25 mg tvrdé tobolky
Sutent 37,5 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 užitím 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. Informujte svého lékaře, 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. Informujte svého lékaře, 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.

- **Pokud máte nebo jste měl(a) aneurysma** (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlinu ve stěně cévy.

- **Jestliže máte nebo jste měl(a) poškození nejmenších krevních cév nazývané trombotická mikroangiopatie (TMA).** Informujte svého lékaře, 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. Informujte svého lékaře, 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**. Informujte svého lékaře, 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.** Informujte svého lékaře, 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.**

- Informujte svého lékaře a zubního lékaře 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 kruhovité 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, itrakonazol – 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.

Přípravek Sutent obsahuje sodík

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

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. Informujte svého lékaře, 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. Informujte svého lékaře, 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. Informujte svého lékaře, pokud došlo ke změně frekvence nebo k nedostatečnému močení, což může být známkou selhání ledvin.

Krvácení. Informujte svého lékaře, 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. Informujte svého lékaře, 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 v 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 alergeny, 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 svalech, 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 postižení funkce ledvin (rabdomyolýza).
- Abnormální změny na mozku, které mohou způsobovat určitou skupinu příznaků, včetně bolesti hlavy, zmatenosti, záchvatů a ztráty zraku (reverzibilní syndrom okcipitální leukoencefalopatie).
- Bolestivé vřídky 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):
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneuryzmata a arteriální disekce).
- Nedostatek energie, zmatenost, ospalost, bezvědomí/kóma – tyto příznaky mohou být známkami toxického působení na mozek způsobené vysokými hladinami amoniaku v krvi (hyperamonemická encefalopatie).

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 léčivý 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 magnesium-stearát.
- *Víčko a tělo 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.
- *Víčko a tělo 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.
- *Víčko a tělo 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.
- *Víčko a tělo 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:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30550055-51000

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

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