

Oprava k sp. zn. sukls162060/2021  
a k sp. zn. sukls164313/2021

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sunitinib Teva 12,5 mg tvrdé tobolky  
Sunitinib Teva 25 mg tvrdé tobolky  
Sunitinib Teva 50 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

12,5 mg tvrdé tobolky  
Jedna tobolka obsahuje sunitinibum 12,5 mg.

25 mg tvrdé tobolky  
Jedna tobolka obsahuje sunitinibum 25 mg.

50 mg tvrdé tobolky  
Jedna tobolka obsahuje sunitinibum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Sunitinib Teva 12,5 mg tvrdé tobolky  
Středně oranžové neprůhledné tvrdé želatinové tobolky s černým inkoustovým potiskem „12,5“ na víčku. Tobolka o velikosti 4 (přibližná délka zavřené tobolky 14,2 mm) obsahuje oranžový granulát.

Sunitinib Teva 25 mg tvrdé tobolky  
Neprůhledné tvrdé želatinové tobolky se středně oranžovým tělem a světle oranžovým víčkem s černým inkoustovým potiskem „25“ na víčku. Tobolka o velikosti 3 (přibližná délka zavřené tobolky 15,8 mm) obsahuje oranžový granulát.

Sunitinib Teva 50 mg tvrdé tobolky  
Světle oranžové neprůhledné tvrdé želatinové tobolky s černým inkoustovým potiskem „50“ na víčku. Tobolka o velikosti 2 (přibližná délka zavřené tobolky 17,6 mm) obsahuje oranžový granulát.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

Přípravek Sunitinib Teva 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 karcinom ledviny (MRCC)

Přípravek Sunitinib Teva je u dospělých pacientů indikován k léčbě pokročilého/metastatického karcinomu ledviny (MRCC).

##### Pankreatické neuroendokrinní tumory (pNET)

Přípravek Sunitinib Teva 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 sunitinibem má být zahájena lékařem se zkušenostmi s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

### Dávkování

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

Doporučená dávka přípravku Sunitinib Teva pro léčbu pNET je 37,5 mg jednou denně perorálně bez naplánovaného přerušování 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 3 zaměřené na pNET byla 50 mg.

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nezbytné podávání přerušit.

#### *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) na základě pečlivého sledování snášenlivosti.

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 na základě pečlivého sledování snášenlivosti.

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

### Zvláštní populace

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost sunitinibu u osob mladších než 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

Pokud je sunitinib podáván pacientům s poruchou funkce ledvin (lehkou až středně těžkou) nebo pacientům na hemodialýze s poruchou funkce 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 Sunitinib Teva se podává perorálně. Může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

Pokud pacient zapomene lék užít, nemá užít dávku dodatečně. Má 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 mají být upozorněni na to, že v průběhu léčby sunitinibem může dojít také k depigmentaci kůže nebo vlasů. Další možné dermatologické účinky mohou zahrnovat suchou pokožku, ztlustění nebo popraskání kůže, puchýře nebo vyrážku na dlaních a chodidlech.

Výše uvedené reakce nebyly kumulativní, byly typicky reverzibilní a obecně nevedly k přerušení léčby. Byly hlášeny případy pyoderma gangrenosum, obecně reverzibilní po přerušení podávání sunitinibu. Byly hlášeny závažné kožní reakce včetně případů erythema multiforme (EM), případů připomínajících Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), z nichž byly některé smrtelné. Objeví-li se známky a příznaky SJS, TEN, nebo EM (např. progresivní kožní vyrážka často doprovázená puchýři nebo slizničními lézemi), má být léčba sunitinibem přerušena. Je-li diagnóza SJS nebo TEN potvrzena, léčba nesmí být znovu zahájena. V některých případech podezření na EM pacienti po vymizení kožních reakcí tolerovali znovuzahájení léčby sunitinibem v nízkých dávkách; někteří z těchto pacientů dostávali rovněž souběžnou léčbu kortikoidy nebo antihistaminiky (viz bod 4.8).

### Krvácení a krvácení do tumoru

Případy krvácení, některé s fatálním průběhem, hlášené v klinických studiích sunitinibu a během peregistračního 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 nekrotizací 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 peregistračního sledování u pacientů léčených sunitinibem v indikaci MRCC, GIST a karcinom plic. Přípravek Sunitinib Teva není schválen pro podání pacientům s karcinomem plic.

U pacientů užívajících současně antikoagulantia (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, hlášené byly rovněž případy ezofagitidy (viz bod 4.8).

Podpůrná péče při vzniku gastrointestinálních nežádoucích účinků vyžadujících léčbu může zahrnovat podávání léčivých přípravků s antiemetickými, anti diarrhoickými 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 má 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

V souvislosti se sunitinibem byly hlášeny poklesy celkového počtu neutrofilů a poklesy počtu destiček (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 3 nebyla fatální, nicméně během poregistračního sledování 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 je třeba 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 mají být pečlivě monitorovány klinické známky a příznaky 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 CHF se doporučuje přerušit léčbu sunitinibem. Podávání sunitinibu má být přerušeno a/nebo jeho dávka snížena u pacientů bez klinicky prokazaného 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 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 má 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

U pacientů, kteří užívali sunitinib, byly hlášeny s léčbou související žilní tromboembolické příhody, včetně hluboké žilní trombózy a plicní embolie (viz bod 4.8). Případy plicní embolie s fatálním průběhem byly pozorovány v rámci peregistračního 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, tranzitní ischemická ataka a cerebrální infarkt. K rizikovým faktorům souvisejícím s ATE se kromě základního maligního onemocnění a věku  $\geq 65$  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 aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání sunitinibu 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, poruchy funkce ledvin a horečky. U pacientů, u nichž se rozvine TMA, je třeba léčbu 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 mají být náležitě léčeni ještě před zahájením léčby sunitinibem. Během léčby sunitinibem je třeba provádět rutinní monitorování funkce štítné žlázy každé 3 měsíce. Navíc mají být známky a příznaky dysfunkce štítné žlázy pečlivě sledovány během léčby u všech pacientů a u pacientů, u kterých se rozvinuly známky a/nebo příznaky naznačující dysfunkci štítné žlázy má být prováděno laboratorní vyšetření funkce štítné žlázy, jak je klinicky indikováno. Pacienti, u kterých se vyvinula dysfunkce štítné žlázy, mají být náležitě léčeni.

Bylo pozorováno, že hypotyreóza se může objevit časně i pozdě 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, pacienti 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 (alaninaminotransferázu [ALT], aspartátaminotransferázu [AST], hladiny bilirubinu) před zahájením léčby, během každého léčebného cyklu, a pokud je klinicky indikováno. Pokud jsou přítomny příznaky a projevy jaterního selhání, pacienti musí užívání sunitinibu přerušit a musí jim být poskytnuta náležitá podpůrná léčba (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 renálním karcinomem (RCC), vyšší věk, diabetes mellitus, výchozí

renální poškození, srdeční selhání, hypertenzi, sepsi, dehydrataci/hypovolemii a rhabdomyolýzu.

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

Byly hlášeny případy proteinurie a vzácné případy nefrotického syndromu. Před zahájením léčby má být proveden rozbor moči a u pacientů je třeba sledovat, zda nedochází k rozvoji nebo zhoršení proteinurie. Podávání sunitinibu je nutné přerušit 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 přechodně přerušit léčbu 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 je nutné zakládat na klinickém zhodnocení rekonvalescence po chirurgickém zákroku.

#### Osteonekróza čelisti (ONJ)

U pacientů léčených sunitinibem 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 sunitinib a intravenózní bisfosfonáty užívány současně nebo následně.

Jako rizikový faktor jsou rovněž identifikovány invazivní dentální procedury. Před zahájením léčby sunitinibem je nutné zvážit stomatologickou kontrolu a příslušné preventivní stomatologické ošetření. U pacientů, kteří užívali nebo užívají intravenózní bisfosfonáty, se doporučuje vyhnout se invazivní dentální proceduře, 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 se sunitinibem a během peregistračního 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 sunitinib, po vyřešení může být léčba znovu zahájena podle uvážení ošetřujícího lékaře (viz bod 4.8).

#### Syndrom nádorového rozpadu (TLS)

Případy TLS, někdy fatální, u pacientů léčených sunitinibem byly vzácně pozorovány v klinických studiích a byly hlášeny i v peregistračním sledování. Mezi rizikové faktory TLS patří vysoká zátěž způsobená tumorem, chronická renální insuficience, oligurie, dehydratace, hypotenze a acidická moč. Pacienti mají být pečlivě sledováni a léčeni podle klinické indikace a je třeba zvážit profylaktickou hydrataci.

#### 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, se musí léčba sunitinibem přerušit a ihned zahájit vhodnou léčbu.

#### 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 je třeba podávání sunitinibu dočasně přerušit. 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).

#### 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, itraconazol, erytromycin, klarithromycin, grapefruitová šťáva) může zvýšit koncentraci sunitinibu.

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

Pokud to není možné, může být nutné snížit dávku sunitinibu na denní minimum 37,5 mg pro GIST a MRCC nebo denní minimum 25 mg pro pNET, na základě pečlivě sledované snášenlivosti (viz bod 4.2).

###### *Účinek inhibitorů proteinu BCRP (breast cancer resistance protein)*

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

##### Léčivé přípravky, které mohou snížit plazmatickou koncentraci sunitinibu

###### *Účinek induktorů CYP3A4*

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

Současné podávání sunitinibu se silnými induktory CYP3A4 (např. dexametazon, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital nebo rostlinnými přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou / *Hypericum perforatum*) může snížit koncentraci sunitinibu. Je třeba se kombinaci s induktory CYP3A4 vyhnout nebo by se měl zvážit výběr alternativní současné medikace s žádným nebo minimálním potenciálem k indukci CYP3A4. Pokud to není možné, může být nutné zvýšit dávku sunitinibu 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), na základě pečlivě sledované snášenlivosti (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 sunitinibem vyvarovaly otěhotnění a používaly 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). Sunitinib 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 v průběhu těhotenství nebo v průběhu léčby přípravkem Sunitinib Teva otěhotní, musí 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 kojenečků dětí, nesmí ženy v průběhu užívání sunitinibu kojit.

#### Fertilita

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

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Sunitinib má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají 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, gastrointestinální perforace 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, poruchy chuti, hypertenze, únava, gastrointestinální poruchy (tj. průjem, nauzea, stomatitida, dyspepsie a zvracení) změna barvy kůže a syndrom palmoplantární erytrodysestázie. Tyto symptomy mohou zmizet v průběhu léčby. Hypothyreóza se může rozvinout během léčby. Hematologické poruchy (např. neutropenie, trombocytopenie a anemie) jsou mezi nejčastějšími nežádoucími účinky léku. Jiné fatální účinky, než které jsou uvedeny v bodě 4.4 výše nebo v bodě 4.8 dále a které byly považovány za eventuálně související se sunitinibem, zahrnovaly multisystémové orgánové selhání, diseminovanou intravaskulární koagulaci, peritoneální krvácení, adrenální insuficienci, pneumotorax, šok a náhlé úmrtí.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u pacientů s GIST, MRCC a pNET do databáze souhrnných údajů ze studií se 7115 pacienty, jsou uvedeny níže podle orgánových systémů, četnosti a stupně závažnosti (NCI-CTCAE). Nežádoucí účinky identifikované v klinických studiích po uvedení na trh jsou rovněž zahrnuty. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1 – Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích**

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<b>Infekce a infestace</b>		Virové infekce <sup>a</sup> Respirační infekce <sup>b,*</sup> Absces <sup>c,*</sup> Mykotické infekce <sup>d</sup> Infekce močových cest Kožní infekce <sup>e</sup> Sepse <sup>f,*</sup>	Nekrotizující fasciitida* Bakteriální infekce <sup>g</sup>		
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Neutropenie Trombocytopenie Anemie Leukopenie	Lymfopenie	Pancytopenie	Trombotická mikroangiopatie <sup>h,*</sup>	
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Hypersenzitivita	Angioedém	
<b>Endokrinní</b>	Hypothyreóza		Hypertyreóza	Zánět štítné	



<b>poruchy</b>				žlázy	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Snížená chuť k jídlu <sup>i</sup>	Dehydratace Hypoglykemie		Syndrom nádorového rozpadu*	
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Insomnie	Deprese			
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závrať Bolest hlavy Narušení chuti <sup>j</sup>	Periferní neuropatie Parestezie Hypestezie Hyperstezie	Mozkové krvácení* Cévní mozková příhoda* Tranzitorní ischemická ataka	Reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci*	
<b>Poruchy oka</b>		Periorbitální edém Edém očního víčka Zvýšená tvorba slz			
<b>Srdeční poruchy</b>		Myokardiální ischemie <sup>k,*</sup> Ejektční frakce snižená <sup>l</sup>	Městnavé srdeční selhání Infarkt myokardu <sup>m*</sup> Srdeční selhání* Kardiomyopatie* Perikardiální výpotek Proloužený QT interval na elektrokardiogramu	Selhání levé komory* Torsade de pointes	
<b>Cévní poruchy</b>	Hypertenze	Hluboká žilní trombóza Nával horka Zrudnutí	Nádorové krvácení*		Aneuryzmata a arteriální disekce*
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Dyspnoe Epistaxe Kašel	Plicní embolie* Pleurální výpotek* Hemoptýza Dušnost námahová Orofaryngeální bolest <sup>n</sup> Nazální překrvení Suchost v nose	Plicní krvácení* Respirační selhání*		

<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Stomatitida <sup>o</sup> Bolest břicha <sup>p</sup> Zvracení Průjem Dyspepsie Nauzea Zácpa	Refluxní choroba jícnu Dysfagie Gastrointestinální krvácení* Ezofagitida* Břišní distenze Břišní diskomfort Rektální krvácení Krvácení z dásně Vřed úst Proktalgie Cheilitida Hemoroidy Glosodynie Bolest úst Sucho v ústech Flatulence Orální diskomfort Říhání	Gastrointestinální perforace <sup>q,*</sup> Pankreatitida Anální píštěl Kolitida <sup>r</sup> Ischemická kolitida <sup>r</sup>		
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Selhání jater* Cholecystitida <sup>s,*</sup> Abnormální jaterní funkce	Hepatitida	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Kožní diskolorace <sup>t</sup> Syndrom palmoplantární erytrodysestezie Vyrážka <sup>u</sup> Změny barvy vlasů Suchá kůže	Kožní exfoliace Kožní reakce <sup>v</sup> Ekzém Puchýř Erytém Alopecie Akné Pruritus Kožní hyperpigmentace Kožní léze Hyperkeratóza Dermatitida Porucha nehtu <sup>w</sup>		Erythema multiforme* Stevens-Johnsonův syndrom* Pyoderma gangrenosum Toxická epidermální nekrolýza*	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Bolest v končetině Artralgie Bolest zad	Muskuloskeletální bolest Svalové spasmy Myalgie Svalová slabost	Osteonekróza čelisti Píštěl*	Rabdomyolýza* Myopatie	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Renální selhání* Akutní renální selhání* Chromaturie Proteinurie	Krvácení z močového traktu	Nefrotický syndrom	

<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Zánět sliznice Únava <sup>x</sup> Edém <sup>y</sup> Pyrexie	Bolest na hrudi Bolest Onemocnění podobající se chřipce Třesavka	Porucha hojení		
<b>Vyšetření</b>		Hmotnost snižená Počet leukocytů snižený Lipáza zvýšená Počet trombocytů snižený Hemoglobin snižený Amyláza zvýšená <sup>z</sup> Aspartataminotransferáz a zvýšená Alaninaminotransferáza zvýšená Kreatinin v krvi zvýšený Krevní tlak zvýšený Kyselina močová v krvi zvýšená	Kreatinfosfokináza v krvi zvýšená Tyreostimulační hormon v krvi zvýšený		

\* Včetně fatálních příhod

Následující pojmy kombinují:

- a Nazofaryngitidu a herpes úst
- b Bronchitidu, infekci dolních cest dýchacích, pneumonii a infekci dýchacích cest
- c Absces, absces končetiny, anální absces, gingivální absces, jaterní absces, absces pankreatu, perineální absces, perirektální absces, absces konečníku, subkutánní absces a zubní absces
- d Ezofageální kandidózu a orální kandidózu
- e Celulitidu a kožní infekci
- f Sepsí a septický šok
- g Abdominální absces, abdominální sepsi, divertikulitidu a osteomyelitidu
- h Trombotická mikroangiopatie, trombotická trombocytopenická purpura a hemolyticko-uremický syndrom
- i Sniženou chuť k jídlu a anorexii
- j Dysgeuzii, ageuzii a poruchy chuti
- k Akutní koronární syndrom, anginu pectoris, nestabilní anginu pectoris, okluzi koronární arterie a ischemii myokardu
- l Sniženou/abnormální ejekční frakci
- m Akutní infarkt myokardu, infarkt myokardu a 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, papulózní vyrážku a svědící vyrážku
- v Kožní reakci a kožní poruchu
- w Poruchu nehtů a diskoloraci nehtů
- x Únava a astenie
- y Otok obličeje, otok a periferní otok
- z Amyláza a zvýšená amyláza
- \* Včetně fatálních příhod

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

V klinické studii fáze 3 zaměřené na GIST se objevily případy krvácení u 18 % pacientů užívajících sunitinib v porovnání se 17 % pacientů užívajících placebo. U nepředlčených pacientů s MRCC užívajících sunitinib mělo příhodu krvácení 39 % pacientů ve srovnání s 11 % pacientů užívajících interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Případy krvácení 3. nebo vyššího stupně se vyskytly u sedmnácti (4,5 %) pacientů užívajících sunitinib v porovnání s 5 (1,7 %) pacienty užívajícími IFN- $\alpha$ . 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 3 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- $\alpha$  ve studii s nepředlčeným 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 3 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; sunitinib 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 byla hlášena zvýšená míra výskytu 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 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  $\geq 20\%$  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- $\alpha$  hodnotu LVEF pod dolní hranici normálních hodnot. U dvou pacientů (< 1 %), kteří užívali sunitinib, byla stanovena diagnóza CHF.

„Srdeční selhání“, „městnavé srdeční selhání“ nebo „selhání levé komory“ byly hlášeny u 1,2 % pacientů s GIST léčených sunitinibem a u 1 % pacientů užívajících placebo. V pilotní studii fáze 3 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 2 s pacienty s na cytokiny-refrakterním MRCC se u 0,9 % pacientů vyskytl s léčbou související fatální infarkt myokardu a ve studii fáze 3 u nepředléčených pacientů s MRCC se vyskytly fatální srdeční příhody u 0,6 % pacientů v rameni s IFN- $\alpha$  a u 0 % pacientů v rameni se sunitinibem. V klinické studii fáze 3 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- $\alpha$ . U nepředléčených pacientů se závažná hypertenze objevila u 12 % pacientů užívajících sunitinib a u < 1 % pacientů užívajících IFN- $\alpha$ . V klinické studii fáze 3 zaměřené na pNET byla hypertenze zaznamenána u 26,5 % pacientů užívajících sunitinib ve srovnání se 4,9 % pacientů užívajících placebo. Závažná hypertenze se vyskytovala u 10 % pacientů s pNET užívajících sunitinib a 3 % pacientů s pNET užívajících placebo.

##### Žilní tromboembolické příhody

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

Ve studii fáze 3 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 3 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- $\alpha$  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 3 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 peregistračního 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 3. Nebyly hlášeny žádné případy plicní embolie u pacientů s pNET užívajících sunitinib ve studiích fáze 3. Vzácné případy s fatálním průběhem byly pozorovány v rámci peregistračního 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 3, 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*

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 3 zaměřené na pNET (viz bod 4.4).

Fatální gastrointestinální krvácení bylo hlášeno u 0,98 % pacientů užívajících placebo ve studii fáze 3 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 tkáň*

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

#### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň*

Byly hlášeny případy myopatie a/nebo rhabdomyolýzy, některé s akutním renálním selháním. Pacienti se známkami nebo příznaky svalové toxicity mají 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 sunitinibem, většina z nich se objevila u pacientů, u kterých bylo identifikováno riziko ONJ, zejména expozice intravenózním bisfosfonátům a/nebo dentální choroba vyžadující invazivní dentální zákrok v anamnéze (viz rovněž bod 4.4).

#### *Vyšetření*

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

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

koncentracích se u sunitinibu prokázalo prodloužení QTcF intervalu (Fridericia corrected QT interval).

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

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

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

#### Dlouhodobá bezpečnost u pacientů s MRCC

Dlouhodobá bezpečnost sunitinibu u pacientů s MRCC byla analyzována v 9 ukončených klinických studiích, které byly provedeny v rámci léčby první linie, na bevacizumab refrakterního a na cytokiny refrakterního MRCC. Analýza zahrnovala 5739 pacientů, z nichž 807 (14 %) se léčilo  $\geq$  2 roky až 6 let. Z těchto 807 pacientů dlouhodobě léčených sunitinibem se většina nežádoucích účinků spojených s léčbou poprvé objevila během 6 měsíců až 1 roku a poté došlo k jejich postupné stabilizaci či snižování jejich frekvence. Výjimkou z tohoto vzorce byla hypotyreóza, jejíž frekvence se postupně zvyšovala, a nové případy se objevovaly během celého 6letého období. Nezdá se, že by prodloužená léčba sunitinibem souvisela s novými typy nežádoucích účinků spojených s léčbou.

#### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil sunitinibu byl vyvozen na základě studie fáze 1 s eskalací dávky, otevřené studie fáze 2, jednoramenné studie fáze 1/2 a publikací, jak je uvedeno níže.

Byla provedena studie perorálně podávaného sunitinibu fáze 1 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  $\geq$  3) a zahrnovaly i srdeční toxicitu. Nejčastějšími nežádoucími účinky léku byly gastrointestinální toxicita, neutropenie, únava a zvýšená hodnota ALT. Riziko srdečních nežádoucích účinků léku se jeví vyšší u pediatrických pacientů s předchozí expozicí účinkům srdečního ozařování nebo antracyklinu v porovnání s pacienty, u nichž k předchozí expozici nedošlo. U těchto pediatrických pacientů bez předchozí expozice antracyklinům nebo srdečnímu ozařování byla určena maximální tolerovaná dávka (MTD) (viz bod 5.1).

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

Byla provedena jednoramenná studie fáze 1/2 u 6 pediatrických pacientů (věk 13 až 16 let) s pokročilým neresekovatelným GIST. Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku byly průjem, nauzea, pokles počtu leukocytů, neutropenie a bolest hlavy, každý u 3 pacientů (50,0 %), převážně



1. a 2. stupeň závažnosti. U čtyř ze 6 pacientů (66,7 %) se objevily nežádoucí účinky spojené s léčbou 3-4. stupně (3. stupeň - hypofosfatemie, neutropenie a trombocytopenie, každý u 1 pacienta, a 4. stupeň - neutropenie u 1 pacienta). V rámci této studie nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky nebo nežádoucí účinky přípravku 5. stupně. Bezpečnostní profil v rámci klinické studie i publikací odpovídá známému bezpečnostnímu profilu u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webová stránka: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## 4.9 Předávkování

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, inhibitory proteinkinasy, ATC kód: L01EX01

#### Mechanismus účinku

Sunitinib působí jako inhibitor mnoha receptorových tyrosinkináz, které se podílejí na růstu tumoru, patologické angiogenezi a metastatické progresi karcinomu. Sunitinib byl identifikován jako inhibitor receptorů pro růstový faktor z destiček (PDGFR $\alpha$  a PDGFR $\beta$ ), 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 sunitinibu byla zkoumána v léčbě pacientů s GIST, kteří byli rezistentní k imatinibu (tj. byla u nich zaznamenána progresie choroby v průběhu nebo následně po léčbě imatinibem) nebo imatinib netolerovali (tj. byla u nich zaznamenána významná toxicita v průběhu léčby látkou imatinib, která znemožnila další léčbu), v léčbě pacientů s MRCC a v léčbě pacientů s neresekovatelným pNET.

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

#### *Gastrointestinální stromální tumory (GIST)*

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

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

Fáze 3 randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie sunitinibu byla provedena u pacientů s GIST, kteří netolerovali imatinib nebo u nich byla zaznamenána progresse 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 progresse choroby nebo odstoupení ze studie z jiného důvodu (207 pacientů užívalo sunitinib a 105 pacientů užívalo placebo). Primárním cílovým parametrem účinnosti této studie byl TTP definovaný jako čas od randomizace do první zaznamenané objektivní progresse 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: 0,491 (95% CI: 0,290 - 0,831)], riziko úmrtí bylo v rameni s placebem dvakrát vyšší než v rameni léčeném sunitinibem.

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

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

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

**Tabulka 2 -Souhrn hodnocených veličin (ITT populace) pro GIST**

Hodnocená veličina	Dvojitě zaslepená léčba <sup>a</sup>				Placebová cross-over skupina Léčba <sup>b</sup>
	Medián (95% CI)		Poměr rizika		
	Sunitinib	Placebo	(95% CI)	p-hodnota	
<b>Primární</b>					
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)
<b>Secondary</b>					
PFS (týdny) <sup>c</sup>					
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 (%) <sup>d</sup>					
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) <sup>e</sup>					
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 progresse; TTP = doba do progresse tumoru.

<sup>a</sup> Výsledky dvojitě zaslepené léčby na ITT populaci (intent-to-treat population, populace léčená dle původního léčebného záměru) s užitím centrálního radiologického vyhodnocení, jak požadováno

- <sup>b</sup> 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.
- <sup>c</sup> Průběžné číselné hodnoty PFS byly aktualizovány na základě přepočtu původních dat.
- <sup>d</sup> Výsledky míry objektivní odpovědi (ORR) jsou stanoveny jako procento pacientů, u nichž byla potvrzena odpověď s 95% intervalem spolehlivosti.
- <sup>e</sup> Medián nebyl doposud dosažen, protože zatím nebyla získána všechna data.

Medián OS 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.

#### *Nepředlčený MRCC*

Fáze 3 randomizované, multicentrické, mezinárodní studie hodnotící účinnost a bezpečnost sunitinibu v porovnání s INF- $\alpha$  byla provedena u pacientů s nepředlčeným MRCC. Bylo randomizováno 750 pacientů do léčebných ramen v poměru 1:1; byli léčeni buď sunitinibem v opakovaných 6-týdenních cyklech, sestávajících z perorálního podávání 50 mg denně po dobu 4 týdnů, po kterých následuje 2-týdenní pauza (režim 4/2) nebo INF- $\alpha$  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 INF- $\alpha$ . Závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou (TRSAEs) byly hlášeny u 23,7 % pacientů, kteří dostávali sunitinib, a u 6,9 % pacientů, kteří dostávali INF- $\alpha$ . Z důvodu nežádoucích účinků byla léčba ukončena ve 20 % u sunitinibu a 23 % u INF- $\alpha$ . K přerušení léčby došlo u 202 pacientů (54 %) užívajících sunitinib a u 141 pacientů (39 %) užívajících INF- $\alpha$ . Ke snížení dávky došlo u 194 pacientů (52 %) užívajících sunitinib a u 98 pacientů (27 %) užívajících INF- $\alpha$ . Pacienti byli léčeni až do progresu onemocnění nebo vyřazení ze studie. Primárním cílovým parametrem bylo PFS. Plánovaná průběžná analýza ukázala statisticky signifikantní převahu sunitinibu oproti INF- $\alpha$ , v této studii byl medián PFS pro skupinu léčenou sunitinibem 47,3 týdnů v porovnání s 22,0 týdny pro skupinu léčenou INF- $\alpha$ ; poměr rizika byl 0,415 (95% CI: 0,320, 0,539,  $p$ -hodnota  $<0,001$ ). Ostatní cíle zahrnovaly ORR, OS a bezpečnost. Základní radiologické hodnocení bylo ukončeno po dosažení primárního cílového parametru. 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 INF- $\alpha$  12,0 % (95% CI: 9 %, 16 %), ( $p < 0,001$ ).

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

Celková PFS a 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 nepředlčený mRCC**

<b>Přehled PFS</b>	<b>Sunitinib (n = 375)</b>	<b>INF-<math>\alpha</math> (n=375)</b>
Subjekt hodnocení, u kterého nenastala progresse nebo nezemřel [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Subjekt hodnocení, u kterého byla pozorována progresse nebo zemřel [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
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 vs INF- $\alpha$ )	0,5268	
95% CI pro poměr rizika	(0,4316; 0,6430)	
p-hodnota <sup>a</sup>	<0,0001	
<b>Přehled celkového přežití (OS)</b>		
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)
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 vs INF- $\alpha$ )	0,8209	
95% CI pro poměr rizika	(0,6730; 1,0013)	
p-hodnota <sup>a</sup>	0,0510	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; INF- $\alpha$  = interferon alfa; ITT = intent-to-treat; n = počet pacientů; NA = není k dispozici; OS = celkové přežití; PFS = doba přežití bez progresse. z dvoustranného log-rank testu

#### *Na cytokiny refrakterní MRCC*

Fáze 2 studie sunitinibu byla provedena u pacientů, kteří byli refrakterní k předchozí cytokinové léčbě interleukinem-2 nebo INF- $\alpha$ . Šedesát tři pacientů užívalo zahajovací dávku 50 mg sunitinibu perorálně jednou denně po dobu 4 po sobě jdoucích týdnů, následovaných 2 týdny bez léčby tak, aby byl zachován úplný 6-týdenní cyklus (režim 4/2). Primárním cílovým parametrem byla míra 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% CI: 24,7 – 49,6) a medián TTP 37,7 týdnů (95% CI: 24,0, 46,4).

Potvrzující, otevřená, jednoramenná, multicentrická studie hodnotící účinnost a bezpečnost sunitinibu byla provedena u pacientů s MRCC, kteří byli refrakterní k předchozí cytokinové terapii. 106 pacientů užívalo minimálně jednu 50 mg dávku sunitinibu v režimu 4/2.

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

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

#### *Pankreatické neuroendokrinní tumory (pNET)*

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

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

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

Primárním cílem bylo porovnat délku PFS u pacientů, kteří užívali sunitinib, *oproti* pacientům, kteří užívali placebo. Dalším cílem bylo porovnat OS, ORR, hodnocení léčby pacientem (patient-reported outcome-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 [poměr rizika (hazard ratio) : 0,418 (95% CI: 0,263; 0,662) p = 0,0001)]; podobné výsledky progresse onemocnění byly pozorovány, když hodnocení léčebné odpovědi bylo založeno na aplikaci RECIST kritérií na hodnocení velikosti tumoru zkoušejícími – viz tabulka 4. Poměr rizika 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 poměr rizika 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 poměr rizika pro PFS 0,456 (95% CI: 0,264; 0,787), p = 0,0036.

Analýza senzitivity pro PFS byla vedena tam, kde byla progresse 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 poměr rizika 0,507 (95% CI: 0,350; 0,733), p = 0,000193. Pivovní studie u pankreatických NET byla ukončena předčasně na doporučení nezávislé komise DMC (Drug Monitoring Committee) 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 4.

**Tabulka 4 – Účinnost u pNET – výsledky studie fáze 3**

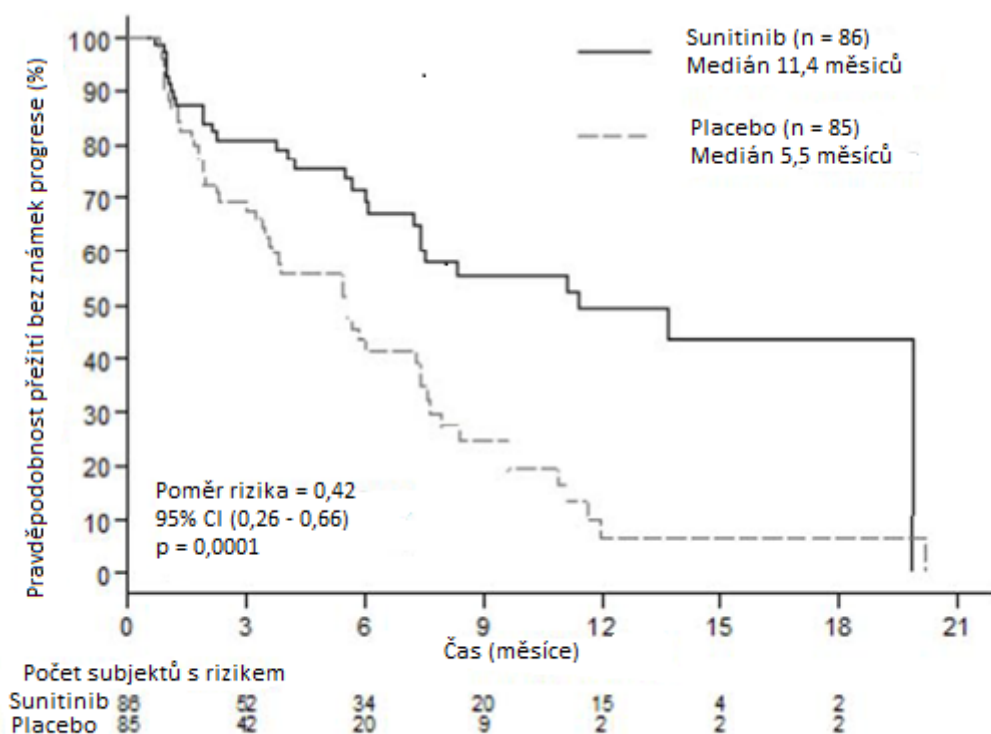
Parametr účinnosti	Sunitinib (n = 86)	Placebo (n = 85)	Poměr rizika (95% CI)	P-hodnota
PFS podle hodnocení investigátorů [medián, měsíce (95% CI)]	11,4 (7,4, 19,8)	5,5 (3,6, 7,4)	0,418 (0,263, 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
PFS [medián, měsíce (95% CI)] podle	12,6 (7,4, 16,9)	5,4 (3,5, 6,0)	0,401 (0,252, 0,640)	0,000066 <sup>a</sup>

hodnocení založeném na aplikaci RECIST kritérií na hodnocení velikosti tumoru investigátory				
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 <sup>a</sup>
OS [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 <sup>a</sup>
Míra objektivní odpovědi [% (95% CI)]	9,3 (3,2, 15,4)	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

Zkratky: CI=interval spolehlivosti, n=počet pacientů, NA=není k dispozici, pNET=pankreatické neuroendokrinní tumory, RECIST=kritéria pro vyhodnocení odpovědi u solidních tumorů.<sup>a</sup> dvoustranný nestratifikovaný log-rank test

<sup>b</sup> Fisherův exaktní test

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



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

Data pro celkové přežití v době ukončení studie [20,6 měsíců (95% CI 20,6, nedosažen) pro rameno se sunitinibem oproti NR (nedosaženo) v ramenu s placebem (95% CI 15,5, nedosažen) poměr rizika: 0,409 (95% CI: 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 otevřené studii. V důsledku předčasného ukončení studie byla všem zbývajícím pacientům nabídnuta léčba sunitinibem v této rozšířené otevřené studii. Celkově 59 z 85 pacientů (69,4 %) z ramene s placebem přešlo do otevřené studie se sunitinibem, která byla určena 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 otevřené studii ukázala poměr rizika 0,730 (95% CI 0,504; 1,057).

Výsledky z European Organisation 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 4 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 fáze 1 s eskalací dávky u 35 pacientů zahrnujících 30 pediatrických pacientů (věk 3 až 17 let) a 5 mladých dospělých pacientů (věk 18–21 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 kardiotoxicita, a proto byla studie pozmeněna, aby vyloučila pacienty s předchozí expozicí potenciálně kardiotoxickým terapiím (včetně antracyklinů) nebo ozařování srdce. V druhé části studie zahrnující pacienty s předchozí protinádorovou léčbou, ale bez rizikových faktorů pro srdeční toxicitu, byl sunitinib všeobecně dobře snášen a klinicky zvladatelný při dávce 15 mg/m<sup>2</sup>/den (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<sup>2</sup>, 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 2 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<sup>2</sup> denně a 30 mg/m<sup>2</sup> 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 progresi 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 – hypofosfátémie, 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 analýza (PK) a farmakokinetická/farmakodynamická analýza (PK/PD) byla provedena v daném rozsahu s cílem extrapolovat cílové parametry PK a klíčové parametry bezpečnosti a účinnosti sunitinibu na pediatrické pacienty s GIST (věk 6–17 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 léková agentura pro léčivé přípravky (EMA) rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím sunitinib 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 léková agentura pro léčivé přípravky (EMA) rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím sunitinib u všech skupin pediatrické populace pro léčbu gastrických a pankreatických NET (s výjimkou neuroblastomu, neuroganglioblastomu a feochromocytomu), (viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

V dávkovacím rozmezí 25 až 100 mg rostly proporcionálně s dávkou jak plocha pod křivkou vývoje plazmatické koncentrace v čase (AUC), tak maximální koncentrace  $C_{max}$ . Při opakovaném denním podávání se sunitinib akumuluje 3- až 4-krát a jeho primární aktivní metabolit 7-až 10-krát. Koncentrace sunitinibu v rovnovážném stavu a koncentrace jeho primárního aktivního metabolitu jsou dosaženy v průběhu 10-14 dní. 14. den je kombinovaná plazmatická koncentrace sunitinibu a jeho aktivního metabolitu 62,9 -101 ng/ml, což je cílová koncentrace predikovaná z preklinických dat, která inhibuje fosforylační receptor *in vitro* a následně působí zastavení růstu nádoru či jeho redukcí *in vivo*. Primární aktivní metabolit se podílí z 23-37 % na celkové expozici. Během testování režimů opakovaných denních podávání či opakovaných dávkovacích cyklů nebyly pozorovány žádné signifikantní změny ve farmakokinetice 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 sunitinibu a jeho primárního aktivního metabolitu na lidské plazmatické proteiny byla v *in vitro* vzorcích 95 %, resp. 90 % bez zjevné závislosti na koncentraci. Distribuční prostor sunitinibu ( $V_d$ ) byl velký – 2230 l, což ukazuje na distribuci do tkání.

### Metabolické interakce

*In vitro* počítané hodnoty  $K_i$  pro všechny zkoušené izoformy 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 je třeba se 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 *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. PK 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

##### *Porucha funkce jater*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

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 závažnou poruchou funkce ledvin (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<sup>2</sup> denně u pediatrických pacientů s BSA v rozmezí 1,10 až 1,87 m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> (na základě MTD identifikované ve studii 1. fáze s eskalací dávky, viz bod 5.1), přičemž u pediatrických pacientů s GIST byla zvýšena na 22,5 mg/m<sup>2</sup> a následně na 30 mg/m<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> až 36 mg/m<sup>2</sup> zvýšena až na 40,4 mg/m<sup>2</sup> (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 kontinuálním denním dávkováním u rasH2 transgenních myší byly při nejvyšších testovaných dávkách (200 mg/kg/den) pozorovány karcinom a hyperplazie Brunnerových žláz duodena.

Byla prováděna 6-měsíční 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 hyperplazie sliznice žaludku při dávkách  $\geq 25$  mg/kg/den podávaných po dobu 1 nebo 6 měsíců ( $\geq 7,3$  x AUC pacientů s RDD).

Ve 2leté studii kancerogenity na potkanech (0; 0,33; 1 nebo 3 mg/kg/den) vedlo podání sunitinibu v 28denních cyklech následované 7-denní pauzou bez dávky ke zvýšení výskytu feochromocytomů a hyperplazie dřeně nadledvin u samic potkanů dostávajících 3 mg/kg/den po dobu >1 roku ( $\geq 7,3$  krát AUC pacientů s RDD). Karcinom Brunnerových žláz duodena se objevil při dávce  $\geq 1$  mg/kg/den u samic a při dávce 3 mg/kg/den u samců. Hyperplazie sliznice žaludku byla patrná při dávce 3 mg/kg/den u samic respektive se objevila při  $\geq 0,9$ ; 7,8 a 7,8 násobku AUC pacientů s 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 samic 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 plazmatické expozici 5,5násobku systémové expozice u člověka. U králíků se jednalo o snížení hmotnosti gravidní dělohy a snížení počtu živých plodů způsobené zvýšeným počtem resorpcí, zvýšenou postimplantační ztrátou a celkovou ztrátou vrhů u 4 ze 6 březích samic při 3násobku systémové expozice u člověka. Léčba potkanů sunitinibem během organogeneze vedla k ovlivnění vývoje při  $\geq 5$  mg/kg/den, což se projevilo zvýšeným výskytem kosterních malformací plodu, převážně charakterizovaných jako opožděná osifikace hrudních/lumbálních obratlů; tyto účinky se vyskytly při plazmatické expozici 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  $\geq 1$  mg/kg/den došlo ke snížení tělesné hmotnosti samic během gestace a laktace, nicméně až do dávky 3 mg/kg/den (očekávaná expozice  $\geq 2,3$  x AUC pacientů s RDD) nebyla pozorována žádná mateřská reprodukční toxicita. Snížené tělesné hmotnosti u potomků byly pozorovány během období před a po odstavení při dávce 3 mg/kg/den. Žádný rozvoj toxicity nebyl pozorován při dávce 1 mg/kg/den (přibližná expozice  $\geq 0,9$  x AUC pacientů s doporučenou denní dávkou).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Obsah tobolky

Mannitol  
Povidon K-25  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Magnesium-stearát

#### Tobolka

Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E172)

#### Inkoustový potisk Šelak

Černý oxid železitý (E172)  
Propylenglykol  
Koncentrovaný roztok amoniaku  
Hydroxid sodný

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílá HDPE lahvička s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem obsahují 30 tobolek.  
PVC/Aclar/PVC//Al blister.

Velikosti balení: 28 a 30 tvrdých tobolek v blistru nebo 28x1 a 30x1 tvrdých tobolek v jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B. V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Sunitinib Teva 12,5 mg tvrdé tobolky: 44/788/16-C

Sunitinib Teva 25 mg tvrdé tobolky: 44/789/16-C

Sunitinib Teva 50 mg tvrdé tobolky:44/790/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE**

18. 4. 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

27. 7. 2021