

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Klertis 12,5 mg tvrdé tobolky
Klertis 25 mg tvrdé tobolky
Klertis 50 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Klertis 12,5 mg tvrdé tobolky

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

Klertis 25 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje sunitinibi cyclamas odpovídající sunitinibum 25 mg.

Klertis 50 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje sunitinibi cyclamas odpovídající sunitinibum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Klertis 12,5 mg tvrdé tobolky

Neoznačené, samouzavírací, tvrdé želatinové tobolky typu Coni Snap, velikost „3“, s neprůhledným, středně oranžovým víčkem a neprůhledným, výrazně žlutým tělem, naplněné oranžovými granulemi. Délka tobolky je přibližně 15,9 mm.

Klertis 25 mg tvrdé tobolky

Neoznačené, samouzavírací, tvrdé želatinové tobolky typu Coni Snap, velikost „2“, s neprůhledným, středně oranžovým víčkem a neprůhledným, olivově zeleným tělem, naplněné oranžovými granulemi. Délka tobolky je přibližně 18 mm.

Klertis 50 mg tvrdé tobolky

Neoznačené, samouzavírací, tvrdé želatinové tobolky typu Coni Snap, velikost „0“, s neprůhledným, středně oranžovým víčkem a neprůhledným, středně oranžovým tělem, naplněné oranžovými granulemi. Délka tobolky je přibližně 21,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Gastrointestinální stromální tumor (GIST)

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

Metastazující adenokarcinom ledviny (MRCC)

Klertis je u dospělých pacientů indikován k léčbě pokročilého/metastazujícího renálního karcinomu

(metastatic renal cell carcinoma, MRCC).

Pankreatické neuroendokrinní tumory (pNET)

Klertis je u dospělých pacientů indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících dobře diferencovaných pankreatických neuroendokrinních nádorů (pancreatic neuroendocrine tumour, pNET) s progresí onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Klertis k léčbě 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 Klertis k léčbě pNET je 37,5 mg jednou denně perorálně bez plánovaného přerušení užívání.

Úprava dávky

Bezpečnost a snášenlivost

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

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti se mohou při léčbě pNET provádět úpravy dávky 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 přerušit dávkování.

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 při pečlivém sledování tolerance 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).

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 při pečlivém sledování tolerance snížit dávku sunitinibu na denní minimum 37,5 mg při léčbě GIST a MRCC nebo na denní minimum 25 mg při léčbě pNET.

Je třeba zvážit výběr alternativní současné medikace s žádným nebo minimálním potenciálem k indukci nebo inhibici CYP3A4.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Klertis u osob do 18 let nebyla stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 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 těžkou) nebo pacientům na hemodialýze s poruchou funkce ledvin v terminálním stadiu (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

Perorální podání.

Může být užíván s jídlem nebo mimo jídlo.

Pokud pacient zapomene užít dávku, nemá užít dávku dodatečně. Pacient má užít doporučenou předepsanou dávku následující den.

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, že v průběhu léčby sunitinibem může dojít k depigmentaci kůže nebo vlasů. Další možné dermatologické účinky mohou zahrnovat suchou kůži, 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 Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), z nichž byly některé fatální. Objeví-li se známky nebo 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 nižších dávkách; někteří z těchto pacientů dostávali rovněž souběžnou léčbu kortikoidy nebo antihistaminiky (viz bod 4.8).

Krvácení a krvácení do tumoru

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

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

Epistaxe byla nejčastějším nežádoucím případem krvácení, byla hlášena přibližně u poloviny pacientů se solidními tumory, kteří prodělali hemoragickou příhodu. 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 byly fatální.

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 Klertis není schválen k užití u pacientů s karcinomem plic.

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

Gastrointestinální poruchy

Průjem, nauzea/zvracení, bolest břicha, dyspepsie a stomatitida/bolest v ústech byly nejčastěji hlášené gastrointestinální nežádoucí účinky, hlášeny byly rovněž případy ezofagitidy (viz bod 4.8).

Podpůrná péče při vzniku gastrointestinálních nežádoucích účinků vyžadujících léčbu může zahrnovat podávání léčivých přípravků s antiemetickými a antidiarhoickými účinky 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 mm Hg systolického nebo 110 mm Hg diastolického tlaku). U pacientů má být prováděn screening hypertenze a v případě potřeby léčba hypertenze. Dočasné přerušování léčby je doporučeno u pacientů se závažnou hypertenzí, která není kontrolována farmakologicky. V léčbě je možné pokračovat, jakmile je hypertenze patřičně zvládnuta (viz bod 4.8).

Hematologické poruchy

Pokles celkového počtu neutrofilů a pokles trombocytů byly hlášeny v souvislosti se sunitinibem (viz bod 4.8). Výše uvedené případy nebyly kumulativní, byly typicky reverzibilní a obecně nevedly k přerušování léčby. Žádná z těchto příhod v rámci klinických studií fáze 3 nebyla fatální, nicméně v rámci 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 se má provádět kompletní krevní obraz 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. Tyto údaje 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 příhody, jako jsou infarkt myokardu (včetně závažné/nestabilní anginy pectoris), bypass koronární nebo periferní arterie, symptomatické městnavé srdeční selhání, cerebrovaskulární příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku nebo plicní embolii, byli 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 městnavého srdečního selhání 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 klinicky manifestním městnavém srdečním selhání se doporučuje přerušit léčbu sunitinibem. Podávání sunitinibu má 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 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 s významnou 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

Žilní tromboembolické příhody (venous thromboembolic events, VTE), včetně hluboké žilní trombózy a plicní embolie související s léčbou, byly hlášeny u pacientů, kteří užívali sunitinib (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 (arterial thromboembolic events, ATE), někdy s fatálním průběhem. K nejčastějším příhodám patřily cévní mozková příhoda, tranzitorní 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 Klertis 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 anémie, trombocytopenie, únavy, nepravidelně se objevujících neurologických příznaků, renálního poškození a horečky. U pacientů, u nichž se rozvine TMA, se má 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 mají být náležitě léčeni ještě před zahájením léčby sunitinibem. Během léčby sunitinibem má být každé 3 měsíce prováděno rutinní monitorování funkce štítné žlázy. Navíc by známky a příznaky dysfunkce štítné žlázy mají být 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 u pacientů s různými solidními tumory bylo přechodné a obecně nebylo doprovázeno známkami a příznaky pankreatitidy (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 to klinicky indikováno. Pokud jsou přítomny známky nebo příznaky 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 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 má být sledováno, zda nedochází k rozvoji nebo zhoršení proteinurie. U pacientů s nefrotickým syndromem je nutné podávání sunitinibu přerušit.

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 ran

Byly hlášeny případy poruchy hojení ran během léčby sunitinibem.

Žádné formální klinické studie účinku sunitinibu na hojení ran nebyly provedeny. Doporučuje se z preventivních důvodů přechodné přerušení léčby sunitinibem 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 se má zakládat na klinickém zhodnocení rekonvalescence z chirurgického zákroku.

Osteonekróza čelisti (osteonecrosis of the jaw, 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 je 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 invazivní dentální procedury vyhnout, pokud je to možné (viz bod 4.8).

Hypersenzitivita/angioedém

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

Epileptické záchvaty

V klinických studiích se sunitinibem a během poregistračního sledování byly hlášeny epileptické záchvaty. Pacienti se záchvaty a známky/příznaky konzistentními se syndromem reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (posterior reversible leukoencephalopathy syndrome, 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

Případy syndromu nádorového rozpadu, někdy fatální, u pacientů léčených sunitinibem byly vzácně pozorovány v klinických studiích a byly hlášeny i v poregistračním sledování. Mezi rizikové faktory syndromu nádorového rozpadu patří vysoká zátěž způsobená tumorem, již existující chronická renální insuficience, oligurie, dehydratace, hypotenze a acidická moč. Pacienti mají být pečlivě sledováni a léčeni podle klinické indikace a má 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, se musí léčba sunitinibem přerušit a ihned se má zahájit vhodná léčba.

Hypoglykemie

Během léčby sunitinibem byl hlášen pokles hladiny glukosy v krvi, v některých případech klinicky symptomatický a vyžadující hospitalizaci z důvodu ztráty vědomí. V případě výskytu symptomatické hypoglykemie má být podávání sunitinibu dočasně přerušeno. Hladinu glukosy 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).

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 proto třeba se vyhnout nebo se má zvážit výběr alternativní současné medikace s žádným nebo minimálním potenciálem k inhibici CYP3A4.

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

Účinek inhibitorů proteinu BCRP (breast cancer resistance protein)

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

Léčivé přípravky, které mohou snížit plazmatickou koncentraci sunitinibu

Účinek induktorů CYP3A4

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

Současné podávání sunitinibu se silnými induktory CYP3A4 (např. dexamethason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital nebo rostlinnými přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)) může snížit koncentraci sunitinibu. Proto je třeba se kombinaci s induktory CYP3A4 vyhnout nebo se má zvážit výběr alternativní současné medikace s žádným nebo minimálním potenciálem k indukci CYP3A4. Pokud to není možné, může být nutné na základě pečlivého sledování tolerance 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) (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a u žen

Ženy ve fertilním věku musí 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 žen, které nepoužívají dostatečně účinnou antikoncepci, použít pouze tehdy, pokud potenciální přínos léčby převáží potenciální riziko pro plod. Pokud pacientka užívá sunitinib v průběhu těhotenství nebo v průběhu léčby 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 lidského mateřského mléka vylučovány a z důvodu potenciálu pro vznik závažných nežádoucích účinků u kojených dětí, nemají 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

Přípravek Klertis 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 hemoragie (např. krvácení do dýchacího traktu, gastrointestinální krvácení, krvácení do tumoru, močového traktu a mozku). K nejčastějším nežádoucím účinkům všech stupňů závažnosti (které prodělali pacienti s RCC, GIST a pNET v registračních studiích) patří snížení chuti k jídlu, dysgeuzie, hypertenze, únava, gastrointestinální poruchy (tj. průjem, nauzea, stomatitida, dyspepsie a zvracení) změna barvy kůže a syndrom palmoplantární erytrodysestezie. Tyto symptomy mohou v průběhu léčby ustoupit.

Hypotyreóza 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 níže a které byly považovány za eventuálně související se sunitinibem, zahrnovaly multisystémové orgánové selhání, diseminovanou intravaskulární koagulopatii, peritoneální krvácení, adrenální insuficienci, pneumotorax, šok a náhlou smrt.

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 tříd orgánových systémů, četnosti a stupně závažnosti (NCI-CTCAE). Rovněž jsou zahrnuty nežádoucí účinky identifikované v klinických studiích po uvedení na trh. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

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

Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích

Třídy orgánových systémů	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 <u>Sepse</u> ^{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 nádorového rozpadu*	
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Deprese			

Poruchy nervového systému	Závrať Bolest hlavy Porucha chuti ^j	Periferní neuropatie Parestezie Hypestezie Hyperestezie	Krvácení do mozku* Cévní mozková příhoda* Tranzitorní ischemická ataka	Syndrom reverzibilní posteriorní 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 efuze Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu	Selhání levé komory* Torsade de pointes	
Cévní poruchy	Hypertenze	Hluboká žilní trombóza Návaly horka Zrudnutí	Nádorové krvácení*		Aneurysmata a arteriální disekce*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe Epistaxe Kašel	Plicní embolie* Pleurální efuze* Hemoptýza Námahová dušnost Orofaryngeální bolest ⁿ Nazální kongesce Sucho v nose	Krvácení do plic* Respirační selhání*		

Gastrointestinální poruchy	Stomatitida ^o Abdominální bolest ^p Zvracení Průjem Dyspepsie Nauzea Zácpa	Gastroezofageální reflux Dysfagie Gastrointestinální krvácení [*] 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,*} Pankreatitida Anální píštěl 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 erytrodysestezie Vyrážka ^u Změny barvy vlasů Suchá kůže	Odlupování kůže Kožní reakce ^v Ekzém Puchýře Erytém Alopecie Akné Pruritus Hyperpigmentace kůže Kožní léze Hyperkeratóza Dermatitida Porucha nehtů ^w		Erythema multiforme [*] Stevensův-Johnsonův syndrom [*] Pyoderma gangrenosum Toxická epidermální nekrolýza [*]	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest v končetinách Artralgie Bolest zad	Muskuloskeletální bolest Svalové spasmy Myalgie Svalová slabost	Osteonekróza čelistí Píštěl [*]	Rhabdomyolýza [*] 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 Zimnice	Porucha hojení		

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 orální herpes
- 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, rektální absces, 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 Trombotickou mikroangiopatii, trombotickou trombocytopenickou purpuru, hemolyticko-uremický syndrom
- i Sníženou chuť k jídlu a anorexii
- j Dysgeuzii, ageuzii a poruchu 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 hypogastria a bolest epigastria
- 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 Psoriaziformní 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 Únavu a astenii
- y Otok obličeje, otok a periferní otok.
- z Amylázu a zvýšenou amylázu

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce a infestace

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

Poruchy krve a lymfatického systému

Pokles celkového počtu neutrofilů 3. a 4. stupně závažnosti byl hlášen u 10 %, resp. 1,7 % pacientů v klinické studii 3. fáze 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. Pokles počtu trombocytů 3. a 4. stupně závažnosti byl hlášen 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 III zaměřené na pNET (viz bod 4.4).

V klinické studii fáze 3 zaměřené na GIST se objevily případy krvácení u 18 % pacientů užívajících sunitinib oproti 17 % pacientů užívajících placebo. U pacientů užívajících sunitinib k dosud neléčenému MRCC mělo příhodu krvácení 39 % pacientů oproti 11 % pacientů užívajících interferon- α (IFN- α). Případy krvácení 3. nebo vyššího stupně se vyskytly u 17 (4,5 %) pacientů užívajících sunitinib oproti 5 (1,7 %) pacientům užívajícím IFN- α . Z pacientů užívajících sunitinib u MRCC refrakterního na cytokiny 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 oproti 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 MRCC refrakterním na cytokiny, u 61 pacientů (16 %) užívajících sunitinib a u 3 pacientů (<1 %) užívajících interferon- α ve studii s dosud neléčeným MRCC.

Navíc bylo hlášeno zvýšení hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH) u 4 pacientů (2 %) s MRCC refrakterním na cytokiny. Celkově 7 % pacientů s MRCC mělo buď klinické, nebo laboratorní známky hypotyreózy vyžadující léčbu. Získaná hypotyreóza byla pozorována u 6,2 % pacientů s GIST užívajících sunitinib oproti 1 % užívajících 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 karcinomem prsu; sunitinib není schválen k léčbě karcinomu prsu. V první 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 %) 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 vztahující se k štítné žláze 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 s epileptickými záchvaty a radiologickým potvrzením reverzibilního syndromu okcipitální leukoencefalopatie (RPLS). Některé případy měly fatální průběh. Epileptické záchvaty byly pozorovány u pacientů s radiologicky potvrzenými mozgovými 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 MRCC refrakterním na cytokiny u 2 % pacientů s GIST užívajících placebo. Tyto poklesy LVEF se ukázaly jako neprogresivní a často se při pokračující léčbě zlepšily. Ve studii dosud neléčeného MRCC mělo 27 % pacientů užívajících sunitinib a 15 % pacientů užívajících IFN- α hodnotu LVEF pod dolní hranici normálních hodnot. U dvou pacientů (<1 %), kteří užívali sunitinib, byla stanovena diagnóza chronického srdečního selhání.

„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 u MRCC refrakterní na cytokiny se u 0,9 % pacientů vyskytl s léčbou související fatální infarkt myokardu a ve studii fáze 3 u dosud neléčených 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 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. Těžká hypertenze (>200 mmHg systolického nebo 110 mmHg diastolického tlaku) se objevila u 4,7 % pacientů se solidními tumory. U dosud neléčených pacientů s MRCC užívajících sunitinib byla hypertenze hlášena přibližně u 33,9 % pacientů oproti 3,6 % pacientů užívajících interferon- α . U dosud neléčených pacientů se závažná hypertenze objevila u 12 % pacientů užívajících sunitinib a u <1 % pacientů užívajících IFN- α . V klinické studii fáze 3 zaměřené na pNET byla hypertenze zaznamenána u 26,5 % pacientů užívajících sunitinib oproti 4,9 % pacientů užívajících placebo. Těžká hypertenze se vyskytla 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 % 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 7 pacientů (3 %) užívajících sunitinib a žádný z pacientů užívajících placebo; hluboké žilní trombózy (deep venous thrombosis, DVT) 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 DVT.

Žilní tromboembolické příhody byly hlášeny u 13 (3 %) pacientů užívajících sunitinib ve studii fáze 3 s dosud neléčeným MRCC a u 4 pacientů (2 %) ve 2 studiích s MRCC refrakterní na cytokiny. Devět z těchto pacientů mělo plicní embolii, 1 pacient 2. stupně a 8 pacientů 4. stupně. Osm z těchto pacientů mělo DVT, 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 MRCC refrakterní na cytokiny došlo k přerušení léčby.

U pacientů s dosud neléčeným MRCC užívajících IFN- α se objevilo 6 případů (2 %) žilní tromboembolické příhody; 1 pacient (<1 %) prodělal DVT 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 DVT, 1 pacient 2. stupně a 1 pacient 3. stupně.

V registračních studiích GIST, MRCC a pNET nebyly zaznamenány žádné fatální případy. 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 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 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 3, byly respirační příhody (tj. dušnost, 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 také 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 průměrná změna QTcF intervalu (Friderica'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 průměrnou 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 u bevacizumabu 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 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 rok) s refrakterními solidními tumory, kdy většina z nich měla mozkový tumor jako primární diagnózu. U všech účastníků studie se projevil nežádoucí účinek přípravku; ve většině byly tyto účinky závažné (stupeň toxicity ≥ 3) a zahrnovaly i srdeční toxicitu. Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku 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 pediatrickými 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 (≥ 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 %), 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

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Specifické antidotum při předávkování sunitinibem neexistuje a léčba předávkování má spočívat v obecných podpůrných opatřeních. Eliminace nevstřebané léčivé látky, je-li indikována, lze 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 proteinkinázy

ATC kód: L01EX01

Mechanismus účinku

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická bezpečnost a účinnost sunitinibu byla studována v léčbě pacientů s maligním gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST), kteří byli rezistentní k imatinibu (tj. byla u nich zaznamenána progresie choroby v průběhu nebo následně po léčbě imatinibem) nebo imatinib netolerovali (tj. byla u nich zaznamenána významná toxicita v průběhu léčby imatinibem, která znemožnila další léčbu), v léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem ledviny 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 výskytu objektivní odpovědi (ORR, objective response rates) u dosud neléčeného a/nebo na cytokiny refrakterního MRCC a na PFS u pNET.

Gastrointestinální stromální tumory

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

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

Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie sunitinibu fáze 3 byla provedena u pacientů s GIST, kteří netolerovali imatinib nebo u nichž byla zaznamenána progresie choroby v průběhu nebo následně po léčbě imatinibem (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 progresu choroby nebo odstoupení ze studie z jiného důvodu (207 pacientů užívalo sunitinib a 105 pacientů užívalo placebo). Primárním cílovým parametrem této studie byl čas do progresu tumoru definovaný jako čas od randomizace do první zaznamenané objektivní progresie nádoru. V době předem specifikované průběžné analýzy byl medián TTP u sunitinibu 28,9 týdne (95% CI: 21,3, 34,1) jako výsledek hodnocení zkoušejícími a 27,3 týdne (95% CI: 16,0, 32,1) jako výsledek hodnocení nezávislými posuzovateli, což bylo statisticky významně déle než hodnota TTP, která byla zaznamenána při užívání placeba, a to 5,1 týdne (95% CI: 4,4, 10,1) jako výsledek hodnocení zkoušejícími a 6,4 týdne (95% CI: 4,4, 10,0) jako výsledek hodnocení nezávislými posuzovateli. Rozdíl v celkovém přežití byl statisticky příznivější pro pacienty užívající sunitinib [poměr rizika (HR): 0,491; (95% interval spolehlivosti: 0,290, 0,831)], riziko úmrtí bylo v ramenu placeba dvakrát vyšší než v ramenu léčeném 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 otevřená léčba sunitinibem.

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

Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů v otevřené fázi studie opětovně potvrdila výsledky získané v době průběžné analýzy, tak jak ukazuje tabulka 2:

Tabulka 2. Souhrn cílových parametrů účinnosti (ITT populace) pro GIST

Dvojítě zaslepená léčba ^a						
Cílový parametr	Medián (95% CI)		Poměr rizika		Placebová cross-over skupina léčba ^b	
	Sunitinib	Placebo	(95% CI)	Hodnota p		
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 = výskyt objektivní odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = doba přežití bez progresu; TTP = doba do progresu tumoru.

- a Výsledky dvojité zaslepené léčby na ITT populaci s užitím centrálního radiologického vyhodnocení, jak požadováno
- b Výsledky účinnosti na 99 pacientech, kteří přešli po odslepení z ramene s placebem na léčbu sunitinibem. Vstupní výsledky byly při změně anulovány a analýzy účinnosti byly založené na hodnocení zkoušejícími.
- c Průběžné číselné hodnoty PFS byly aktualizovány na základě přepočtu původních dat.
- d Výsledky výskytu objektivní odpovědi 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 OS u ITT populace byl 72,7 týdne v ramenu léčeném sunitinibem a 64,9 týdne v ramenu s placebem (HR: 0,876; 95% CI: 0,679, 1,129; p=0,306). V rámci této analýzy byli do ramene s placebem zahrnuti i pacienti randomizovaní původně do této skupiny, kteří následně obdrželi otevřenou léčbu sunitinibem.

Dosud neléčený metastazující renální karcinom

Fáze 3 randomizované, multicentrické, mezinárodní studie hodnotící účinnost a bezpečnost sunitinibu v porovnání s interferonem- α byla provedena u pacientů s dosud neléčeným 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 měsíce (rozmezí: 0,4–46,1) u léčby sunitinibem a 4,1 měsíce (rozmezí: 0,1–45,6) u léčby interferonem- α . Závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou byly hlášeny u 23,7 % pacientů, kteří dostávali sunitinib, a u 6,9 % pacientů, kteří dostávali interferon- α . Z důvodu nežádoucích účinků byla léčba ukončena ve 20 % u sunitinibu a 23 % u interferonu- α . K přerušení léčby došlo u 202 pacientů (54 %) užívajících sunitinib a u 141 pacientů (39 %) užívajících interferon- α . Ke snížení dávky došlo u 194 pacientů (52 %) užívajících sunitinib a u 98 pacientů (27 %) užívajících interferon- α . Pacienti byli léčeni až do progresu onemocnění nebo vyřazení ze studie. Primárním cílovým parametrem 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 týdne 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 cílové parametry zahrnovaly ORR, OS a bezpečnost. Základní radiologické hodnocení bylo ukončeno po dosažení primárního cílového parametru. V závěrečné analýze byl výskyt 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 byl 114,6 týdne v rameni se sunitinibem (95% CI: 100,1; 142,9) a 94,9 týdne v rameni s interferonem- α (95% CI: 77,7; 117,0) s HR 0,821 (95% CI: 0,673; 1,001; p=0,0510 podle nestratifikovaného log-rank testu).

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

Tabulka 3. Souhrn cílových parametrů účinnosti (ITT populace) pro dosud neléčený mRCC

Souhrn doby přežití bez progresu (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)
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)	
Hodnota p ^a	<0,0001	
Souhrn celkového přežití		
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 versus IFN- α)	0,8209	
95% CI pro poměr rizika	(0,6730; 1,0013)	
Hodnota p ^a	0,0510	

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

a z dvoustranného log-rank testu

Na cytokiny refrakterní metastazující karcinom ledviny

Fáze 2 studie sunitinibu byla provedena u pacientů, kteří byli refrakterní k předchozí cytokinové léčbě interleukinem-2 nebo interferonem- α . 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 6týdenní cyklus (režim 4/2). Primárním cílovým parametrem účinnosti byl výskyt objektivní odpovědi vycházející z kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST).

V této studii byl výskyt objektivní odpovědi 36,5 % (95% CI: 24,7 %, 49,6 %) a medián TTP 37,7 týdne (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. Sto šest pacientů užívalo minimálně jednu 50mg dávku sunitinibu v režimu 4/2.

Primárním cílovým parametrem účinnosti této studie byl výskyt objektivní odpovědi. Sekundární cílové parametry zahrnovaly TTP, trvání odpovědi (duration of response, DR) a celkové přežití. V této studii byl výskyt objektivní odpovědi 35,8 % (95% CI: 26,8; 47,5). Medián DR a OS nebyl zatím dosažen.

Pankreatické neuroendokrinní tumory

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 cílový parametr).

Pivovní 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 přežití bez progresi onemocnění u pacientů, kteří užívali sunitinib, oproti pacientům, kteří užívali placebo. Dalším cílovým parametrem bylo porovnat OS, 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, a 92 % pacientů z obou skupin mělo jaterní metastázy.

Použití analog somatostatinu bylo v této studii 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 měsíce v ramenu, které užívalo sunitinib, ve srovnání s 5,5 měsíce v ramenu, které užívalo placebo [HR (poměr rizika pro definovanou kohortu k průměrnému riziku populace): 0,418 (95% CI: 0,263; 0,662) $p=0,0001$]; podobné výsledky progresi onemocnění byly pozorovány, když hodnocení léčebné odpovědi bylo založeno na aplikaci RECIST kritérií na hodnocení velikosti tumoru zkoušejícími – viz tabulka 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 progresi založena na hodnocení velikosti nádoru hlášeného zkoušejícími a kde všechny subjekty cenzorované z jiných důvodů než ukončení studie byly léčeny jako případy s PFS. Tato analýza poskytla konzervativní odhad 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 pro sledování léčiv a primární cílový parametr byl založen na hodnocení zkoušejících, obojí mohlo ovlivnit odhadovaný léčebný efekt.

V zájmu vyřazení zkreslení v hodnocení PFS zkoušejícími byla provedena BICR skenů, která

podpořila hodnocení zkoušejících, jak ukazuje tabulka 4.

Tabulka 4. Výsledky účinnosti u pNET ze studie fáze 3

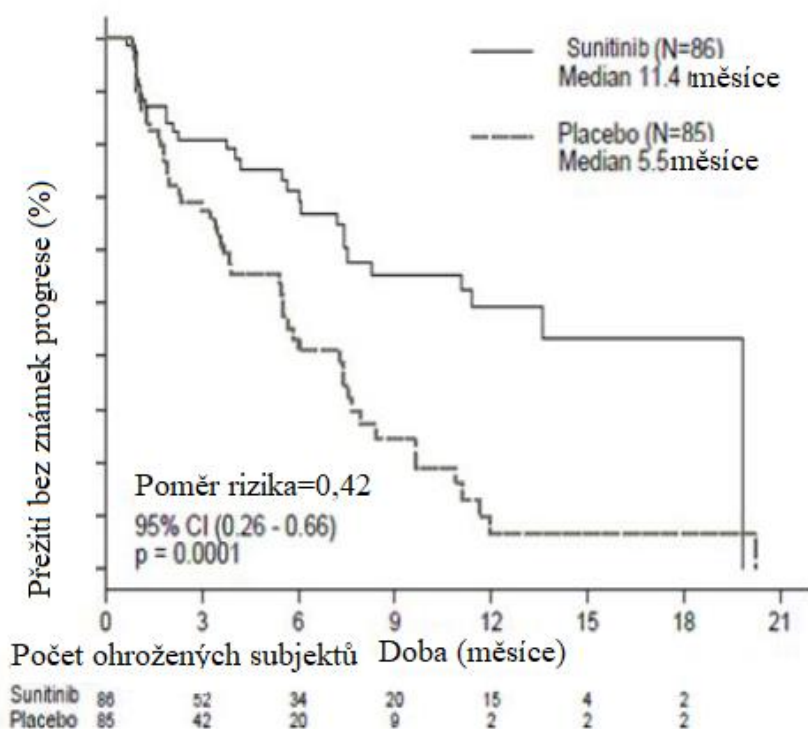
Parametr účinnosti	Sunitinib (n=86)	Placebo (n=85)	Poměr rizika (95% CI)	Hodnota p
Přežití bez známek progresu (PFS) podle hodnocení zkoušejícího [medián, měsíce (95% CI)]	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Přežití bez známek progresu (PFS) [medián, měsíce (95% CI)] podle hodnocení odpovědi tumoru založeném na aplikaci RECIST kritérií na hodnocení velikosti tumoru zkoušejícím	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^a
Přežití bez známek progresu (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
Výskyt 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 Fisherův exaktní test

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



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

Data pro celkové přežití v době ukončení studie [20,6 měsíce (95% CI: 20,6, medián nedosažen) pro rameno se sunitinibem oproti NR (nedosaženo) v rameni s placebem (95% CI: 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 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 studii ukázala poměr rizika 0,730 (95% CI: 0,504; 1,057).

Výsledky z dotazníku 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) byla u pacientů léčených sunitinibem zachována ve srovnání s placebem s limitovaným výskytem nežádoucích symptomatických účinků.

U pacientů s progredujícím, pokročilým/metastazujícím, dobře diferencovaným, neresekovatelným pNET byla provedena mezinárodní multicentrická jednoramenná otevřená studie fáze 4 ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti sunitinibu.

Sto šest pacientů (kohorta 61 dosud neléčených 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.

Medián PFS dle hodnocení zkoušejícího byl 13,2 měsíce a to jak v celkové populaci (95% CI: 10,9; 16,7), tak v dosud neléčené 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 (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 dávka 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/m²/denně (MTD) v režimu 4/2. Žádný ze subjektů hodnocení nedosáhl úplné odpovědi nebo částečné odpovědi. Stabilní onemocnění bylo pozorováno u 6 pacientů (17 %). Jeden pacient s GIST byl zařazen s úrovní dávky 15 mg/m², aniž by se prokázal jakýkoliv přínos. Pozorované nežádoucí účinky přípravku byly celkově podobné účinkům pozorovaným u dospělých (viz bod 4.8).

Byla provedena otevřená studie fáze 2 u 29 pacientů zahrnujících 27 pediatrických pacientů (3 až 16 let) a 2 mladé dospělé pacienty (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/m² denně a 30 mg/m² denně, a dostupné publikované údaje (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 pacienta se stabilním onemocněním) nebo de novo/po operaci (2 z 5 pacientů se stabilním onemocněním). V rámci této studie fáze 1/2 bylo u 3 ze 6 pacientů pozorováno stabilní onemocnění a progresse onemocnění (1 pacient dostával neoadjuvantní a 1 pacient dostával adjuvantní imatinib). V rámci stejné studie byly u 4 ze 6 pacientů (66,7 %) pozorovány nežádoucí účinky spojené s léčbou 3–4. stupně (3. stupeň – hypofosfatemie, neutropenie a trombocytopenie, 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 u pediatrických pacientů 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 se sunitinibem 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 rhabdoidního tumoru ledviny), (viz bod 4.2).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) sunitinibu byla hodnocena u 135 zdravých dobrovolníků a u 266 pacientů se

solidními tumory. Farmakokinetické parametry byly během testování podobné jak u zdravých dobrovolníků, tak u populace pacientů se všemi solidními tumory.

V dávkovacím rozmezí od 25 do 100 mg rostly proporcionálně s dávkou jak plocha pod křivkou vývoje plazmatické koncentrace v čase (AUC), tak maximální koncentrace C_{max} . Při opakovaném denním podávání se sunitinib akumuluje 3 až 4krát a jeho primární aktivní metabolit 7 až 10krát. Koncentrace sunitinibu v rovnovážném stavu a koncentrace jeho primárního aktivního metabolitu jsou dosaženy v průběhu 10-14 dnů. Čtrnáctý 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 % až 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 až 12 hodin do dosažení maximální koncentrace (t_{max}) po podání.

Jídlo nemá žádný vliv na biologickou dostupnost sunitinibu.

Distribuce

Během studií vazba sunitinibu a jeho primárního aktivního metabolitu na lidské plazmatické proteiny byla v *in vitro* vzorcích 95 %, resp. 90 % bez zjevné závislosti na koncentraci. Zdánlivý distribuční objem 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 desethylsunitinib, který je dále metabolizován stejným izoenzymem.

Současnému podání sunitinibu se silnými CYP3A4 inductory či inhibitory je třeba se vyhnout, 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. Sunitinib a jeho primární aktivní metabolit byly hlavními složkami identifikovanými v plasmě, moči a ve stolici a představovaly 91,5 %, 86,4 % a 73,8 % radioaktivity ve sloučených vzorcích, v uvedeném pořadí. Nevýznamné metabolity byly identifikovány v moči a stolici, ale obecně nebyly nalezeny v plasmě. Celková perorální clearance (Cl/F) byla 34-62 l/hod. Po perorálním podání zdravým dobrovolníkům byl eliminační poločas sunitinibu a jeho primárního aktivního desethylmetabolitu 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 lékové 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 lékových

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 u pacientů s karcinomem byli vyloučeni pacienti s ALT nebo AST $>2,5 \times \text{ULN}$ (horní hranice normálních hodnot), nebo $>5,0 \times \text{ULN}$ v rámci jaterních metastáz.

Porucha funkce ledvin

Populační PK analýza prokázala, že clearance sunitinibu (CL/F) nebyla ovlivněna clearancí kreatininu (Cl_{cr}) v hodnoceném rozmezí (42-347 ml/min). Systémové expozice po jednotlivé dávce sunitinibu byly u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} <30 ml/min) v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (Cl_{cr} >80 ml/min) podobné. Ačkoliv sunitinib a jeho primární metabolit nebyly u subjektů v terminálním stadiu funkce ledvin 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

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

Pohlaví

Dostupná data ukazují, že ženy mohou mít asi o 30 % nižší zdánlivou 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 povrchu těla) a rovněž dalších kovariát na důležité PK parametry sunitinibu a jeho aktivního metabolitu. Kromě testovaných kovariátů týkajících se věku a velikosti těla byl významnou kovariátou pro zdánlivou clearance sunitinibu věk (čím mladší věk pediatrického pacienta, tím nižší clearance). Podobně byla významnou kovariátou pro zdánlivou clearance aktivního metabolitu i plocha tělesného povrchu (čím menší 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 zabývajících se pediatrickými pacienty s GIST; věk: 6 až 11 let a 12 až 17 let) byla navíc významnou kovariátou pro zdánlivou 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 $1,87 \text{ m}^2$ poskytne srovnatelné plazmatické expozice sunitinibu a jeho aktivního metabolitu (mezi 75 a 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 maximální tolerované dávky identifikované ve studii fáze 1 s eskalací dávky, viz bod 5.1), přičemž u pediatrických pacientů s GIST byla zvýšena na $22,5 \text{ mg/m}^2$ 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 $16,6 \text{ mg/m}^2$ až 36 mg/m^2 zvýšena až na $40,4 \text{ mg/m}^2$ (nepřesáhla celkovou dávku 50 mg/den).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity s opakovanou dávkou prováděných u potkanů a opic trvajících až 9 měsíců byly primárně zjištěnymi cílovými orgány nežádoucího působení gastrointestinální trakt (zvracení a průjem u opic), nadledviny (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 ovaria (snížený folikulární vývoj). Všechny nálezy se vyskytly po klinicky významné plazmatické expozici sunitinibu. Navíc účinky pozorované v jiných studiích zahrnovaly prodloužení QTc intervalu, snížení LVEF a testikulární tubulární atrofii, nárůst mezangiálních buněk v ledvinách, krvácení v gastrointestinálním traktu a ústní sliznici, hypertrofii buněk adenohipofýzy. Změny na děloze (atrofie endometria) a na epifyzárních štěrbinách (ztluštění metafýzy nebo dysplazie chrupavky) jsou považovány za související s farmakologickým účinkem sunitinibu. Většina těchto nálezů byla reverzibilní po 2 až 6 týdnech bez léčby.

Genotoxicita

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

Kancerogenita

V jednoměsíční studii pro stanovení rozmezí perorální dávky (0, 10, 25, 75, nebo 200 mg/kg/den) za použití žaludeční sondy při kontinuálním denním podávání u ras H2 transgenních myši byly při nejvyšších testovaných dávkách (200 mg/kg/den) pozorovány karcinom a hyperplazie Brunnerových žláz duodena.

Byla provedena 6měsíční studie kancerogenity za použití žaludeční sondy s kontinuálním denním dávkováním (0, 8, 25, 75 [sníženo na 50] mg/kg/den) u ras H2 transgenních myši. Byly pozorovány gastroduodenální karcinomy, zvýšený výskyt hemangiosarkomů, a/nebo hyperplazie sliznice žaludku při dávkách ≥ 25 mg/kg/den podávaných po dobu 1 nebo 6 měsíců ($\geq 7,3$ x AUC pacientů s doporučenou denní dávkou).

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 hyperplazie dřeně nadledvin u samic potkanů dostávajících 3 mg/kg/den po dobu >1 roku ($\geq 7,8$ krát AUC pacientů s doporučenou denní dávkou). Karcinom Brunnerových žláz duodena se objevil při dávce ≥ 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 samců, respektive se objevila při $\geq 0,9$, 7,8 a 7,8násobku AUC pacientů s doporučenou denní dávkou v uvedeném pořadí. Význam neoplastických zjištění pozorovaných u ras H2 transgenních myši a ve studiích kancerogenity u potkanů při léčbě sunitinibem je nejasný.

Reprodukční a vývojová toxicita

U samců nebo samic potkanů nebyly ve studiích reprodukční toxicity zaznamenány žádné nežádoucí účinky na fertilitu. Nicméně ve studiích toxicity s opakovanými dávkami prováděnými na potkanech a opicích byly pozorovány při klinicky významné systémové expozici účinky na fertilitu samic v podobě atrezie folikulů, degenerace žlutého tělíska, změn endometria v děloze a snížené hmotnosti dělohy a ovarií. Byl pozorován účinek na fertilitu samců potkanů v podobě tubulární atrofie ve varlatech, redukce spermií v nadvarlatech a koloidní deplece v prostatě a semenných váčcích při plazmatické expozici odpovídající 25násobku systémové expozice u člověka.

Embryofetální 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 plazmatických expozicích odpovídajících 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 plazmatické expozici odpovídající 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 plazmatické expozici odpovídající 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 plazmatické expozici odpovídající 2,7násobku systémové expozice u člověka.

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/den) byl hodnocen ve studii pre- a postnatálního vývoje 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) nebyla pozorována žádná mateřská reprodukční toxicita. Snížení tělesné hmotnosti u potomků bylo pozorováno 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

Mannitol (E 421)
Sodná sůl kroskarmelosy
Povidon K 30
Magnesium-stearát

Tělo a víčko tobolek

Klertis 12,5 mg tvrdé tobolek:
oxid titaničitý (E 171)
želatina
žlutý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

Klertis 25 mg tvrdé tobolek:
oxid titaničitý (E 171)
žlutý oxid železitý (E 172)
černý oxid železitý (E 172)
želatina
červený oxid železitý (E 172)

Klertis 50 mg tvrdé tobolek:
oxid titaničitý (E 171)
žlutý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)
želatina

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

28 tobolek v PVC/Aclar//Al blistru nebo 30 tobolek v HDPE lahvičce uzavřené bílým polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem.

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

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Klertis 12,5 mg tvrdé tobolky: 44/445/19-C
Klertis 25 mg tvrdé tobolky: 44/446/19-C
Klertis 50 mg tvrdé tobolky: 44/447/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 5. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 4. 2023