

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Sutent 12,5 mg kemény kapszula  
Sutent 25 mg kemény kapszula  
Sutent 37,5 mg kemény kapszula  
Sutent 50 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### 12,5 mg kemény kapszula

12,5 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként.

### 25 mg kemény kapszula

25 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként.

### 37,5 mg kemény kapszula

37,5 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként.

### 50 mg kemény kapszula

50 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

### Sutent 12,5 mg kemény kapszula

Zselatin kapszula narancssárga felső és alsó résszel, a felső részen fehér jelölőfestékekkel nyomtatott „Pfizer”, az alsó részen „STN 12,5 mg” felirattal, és sárga-narancssárga granulátumot tartalmaz.

### Sutent 25 mg kemény kapszula

Zselatin kapszula karamell színű felső és narancssárga alsó résszel, a felső részen fehér jelölőfestékekkel nyomtatott „Pfizer”, az alsó részen „STN 25 mg” felirattal, és sárga-narancssárga granulátumot tartalmaz.

### Sutent 37,5 mg kemény kapszula

Zselatin kapszula sárga felső és alsó résszel, a felső részen fekete jelölőfestékekkel nyomtatott „Pfizer”, az alsó részen „STN 37,5 mg” felirattal, és sárga-narancssárga granulátumot tartalmaz.

### Sutent 50 mg kemény kapszula

Zselatin kapszula karamell színű felső és alsó résszel, a felső részen fehér jelölőfestékekkel nyomtatott „Pfizer”, az alsó részen „STN 50 mg” felirattal, és sárga-narancssárga granulátumot tartalmaz.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Gastrointestinalis stroma tumor (GIST)

A Sutent a gastrointestinalis stromából kiinduló, nem reszekálható és/vagy metasztatizáló malignus tumorok (GIST) kezelésére javallott felnőtteknél, rezisztencia vagy a beteg intoleranciája miatt sikertelen imatinib kezelést követően.

### Metasztatikus vesesejtes carcinoma (MRCC)

A Sutent előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes carcinoma (MRCC) kezelésére javallott felnőtteknél.

### A pancreas neuroendokrin daganatai (pNET)

A Sutent a pancreas nem reszekálható vagy metasztatizáló, jól differenciált, progrediáló neuroendokrin daganatainak (pNET) a kezelésére javallott felnőtteknél.

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Sutent-tel történő kezelést daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie.

### Adagolás

GIST-ben és MRCC-ben a Sutent ajánlott adagja naponta egyszer 50 mg *per os*, négy egymást követő héten keresztül, majd két hét szünet (4/2 adagolási séma), ami megfelel egy teljes hathetes kezelési ciklusnak.

PNET-ben a Sutent ajánlott adagja naponta egyszer 37,5 mg *per os*, előre meghatározott gyógyszermentes időszak nélkül.

### Dózismódosítások

#### *Biztonságosság és tolerabilitás*

GIST-ben és MRCC-ben a dózismódosítások 12,5 mg-os lépésenként történhetnek, az egyéni biztonságossági szempontok és a tolerabilitás alapján. A napi adag 75 mg fölé emelése, ill. 25 mg alá csökkentése nem javasolt.

PNET-ben a dózismódosítások 12,5 mg-os lépésenként történhetnek, az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján. A fázis III pNET vizsgálatban alkalmazott legmagasabb adag naponta 50 mg volt.

Az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján szükség lehet az adagolás megszakítására.

#### *CYP3A4 inhibitorok/induktorok*

Erős CYP3A4 enziminduktorok, mint pl. a rifampicin szunitinibbel történő egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 és 4.5 pont). Ha ez nem lehetséges, a szunitinib adagjának emelése válhat szükségessé 12,5 mg-os lépésekben (GIST-ben és MRCC-ben maximum 87,5 mg/nap adagig, ill. pNET-ben 62,5 mg/nap adagig) a tolerabilitás körültekintő ellenőrzése mellett.

Erős CYP3A4 gátlók, mint pl. a ketokonazol szunitinibbel történő egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 és 4.5 pont). Ha ez nem lehetséges, szükség lehet a szunitinib adagjának csökkentésére GIST-ben és MRCC-ben a minimális napi 37,5 mg-os adagig, ill. pNET-ben napi 25 mg-os adagig, a tolerabilitás körültekintő ellenőrzése mellett.

Egyidejű alkalmazásra a CYP3A4 enzimet nem, vagy alig indukáló, ill. gátló alternatív gyógyszer választását kell megfontolni.

### Speciális betegcsoportok

#### *Gyermekek és serdülők*

A Sutent biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

#### *Idősek*

Klinikai vizsgálatokban a szunitinibet kapó betegek kb. egyharmada 65 éves vagy annál idősebb volt. Nem észleltek jelentős különbséget a biztonságosság és a hatásosság vonatkozásában fiatalabb és idősebb betegek között.

### Májkárosodás

A kezdő adagolás módosítása nem ajánlott, ha a szunitinibet enyhe és közepes fokú (Child-Pugh A és B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknek adják. A szunitinibet nem vizsgálták súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő egyéneknél, ezért alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nem javasolható (lásd 5.2 pont).

### Vesekárosodás

A kezdő dózis módosítása nem szükséges, ha a szunitinibet vesekárosodásban (enyhe-súlyos) vagy haemodialysisben részesülő, végstádiumú vesebetegségben (end-stage renal disease - ESDR) szenvedő betegeknek adják. A későbbi dózismódosításoknak az egyéni biztonságosságon és tolerabilitáson kell alapulniuk (lásd 5.2 pont).

### Az alkalmazás módja

A Sutent-et szájon át kell alkalmazni. Étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Egy adag kihagyásakor a betegnek nem kell soron kívüli adagot adni. A beteg a szokásos előírt adagot vegye be a következő napon.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Erős CYP3A4 enziminduktorokkal történő egyidejű alkalmazást kerülni kell, mert csökkenthetik a szunitinib plazmakoncentrációját (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Erős CYP3A4 gátlókkal történő egyidejű alkalmazást kerülni kell, mert megnövelhetik a szunitinib plazmakoncentrációját (lásd 4.2 és 4.5 pont).

### Bőr és a bőr alatti szövet betegségei

A betegeket tájékoztatni kell, hogy előfordulhat a haj vagy bőr depigmentálódása a szunitinib-kezelés alatt. Egyéb lehetséges bőrgyógyászati hatások a bőrszárazság, a bőr megvastagodása ill. kirepedezése, hólyagok képződése, vagy kiütések a tenyéren és a talpon.

A fenti reakciók nem kumulatívak, többnyire reverzibilisek voltak és általában nem vezettek a kezelés megszakításához. Pyoderma gangrenosumot jelentettek, amely általában reverzibilis volt a szunitinib elhagyását követően. Súlyos bőrreakciókat, köztük erythema multiformét (EM), Stevens-Johnson-szindrómára (SJS), valamint toxicus epidermalis necrolysisre (TEN) utaló eseteket jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt. Ha az SJS, TEN vagy EM jelei vagy tünetei (pl. progrediáló bőrküütések, gyakran hólyagokkal vagy nyálkahártya lesiókkal) jelen vannak, a szunitinib-kezelést fel kell függeszteni. Ha az SJS vagy TEN diagnózisa beigazolódott, a kezelést tilos újratekdeni. Néhány feltételezett EM esetében a betegek a reakció elmúlása után, alacsonyabb dózis mellett, tolerálták a szunitinib-kezelés újratekdenését. Néhány ilyen beteg egyidejűleg kortikoszteroid- vagy antihisztamin-kezelést is kapott (lásd 4.8 pont).

### Vérzés és tumorvérzés

A szunitinibbel végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követő felmérések során vérzéses eseteket, köztük gastrointestinalis, légzőrendszeri, húgyúti és agyvérzést jelentettek, melyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak (lásd 4.8 pont).

A vérzéses események értékelésekor rutinszerűen teljes vérkép és fizikális vizsgálatot is végezni kell.

Az orrvérzés volt a leggyakoribb vérzéses mellékhatás, amely a vérzéses eseményről beszámoló, szolid tumorokban szenvedő betegek kb. felénél előfordult. Ezen vérzéses események közül néhány súlyos volt, de csak nagyon ritkán volt halálos kimenetelű.

Tumorvérzéses eseményeket jelentettek, olykor tumor necrosissal összefüggésben. Ezek közül a vérzéses események közül néhány halálos kimenetelű volt.

A tumorvérzés hirtelen léphet fel, és tüdőtumorer esetén súlyos, életveszélyes haemoptysishez vagy tüdővérzéshez vezethet. Szunitinibbel kezelt, MRCC-ben, GIST-ben és tüdőtumorban szenvedő betegeknél tüdővérzéses eseteket figyeltek meg a klinikai vizsgálatokban, valamint jelentettek a forgalomba hozatalt követően, ezek közül néhány halálos kimenetelű volt. A Sutent tüdőtumor kezelésére nincs jóváhagyva.

Antikoagulánsokkal (pl. warfarinnal, acenokumarollal) egyidejűleg kezelt betegeket időszakosan teljes vérkép (vérlemezke), alvadási paraméter (PT/INR) vizsgálattal és fizikális vizsgálattal lehet ellenőrizni.

#### Gastrointestinalis betegségek

A leggyakrabban jelentett gastrointestinalis mellékhatások a hasmenés, a hányinger/hányás, a hasi fájdalom, a dyspepsia és a stomatitis/szájfájdalom voltak. Oesophagitis eseteket szintén jelentettek (lásd 4.8 pont).

Kezelésre szoruló gastrointestinalis mellékhatások szupportív ellátása esetén hányingert csökkentő, hasmenés elleni gyógyszerek vagy antacidumok adására lehet szükség.

Súlyos, esetenként halálos kimenetelű gastrointestinalis szövődmények, köztük gastrointestinalis perforáció léptek fel szunitinib-kezelésben részesülő hasi tumorban szenvedő betegek esetében.

#### Hypertonia

A szunitinibbel összefüggésben hypertoniáról számoltak be, beleértve a súlyos hypertoniát is (> 200 Hgmm systolés vagy 110 Hgmm diastolés). A betegeket magasvérnyomás-betegségre szűrni és szükség esetén kezelni kell. A gyógyszeresedés átmeneti szüneteltetése javasolt súlyos, nem kontrollált hypertoniás esetekben. A kezelést vissza lehet állítani, ha a hypertoniát megfelelően sikerül kontrollálni (lásd 4.8 pont).

#### Haematológiai betegségek

Abszolút neutrofilszám-csökkenésről és vérlemezkeszámcsökkenésről számoltak be szunitinibbel összefüggésben (lásd 4.8 pont). Ezek az események nem kumulatívak, többnyire reverzibilisek voltak és általában nem vezettek a kezelés megszakításához. A fázis III vizsgálatokban egyik esemény sem volt halálos kimenetelű, de ritka, fatális hematológiai eseményekről, köztük thrombocytopeniához társuló vérzésről és neutropeniás fertőzésekről számoltak be a forgalomba hozatalt követő megfigyelések során.

Anaemia előfordulását figyelték meg a szunitinib-kezelés során, annak korai és késői szakában egyaránt.

Szunitinib-kezelésben részesülő betegek minden egyes kezelési ciklusának elkezdése előtt teljes vérképvizsgálatot kell végezni (lásd 4.8 pont).

#### Szívbetegségek

Szunitinibbel kezelt betegeknél cardiovascularis eseményeket, köztük szívelégtelenséget, cardiomyopathiát, bal kamrai ejectiós frakció (LVEF) normálérték alsó határa alá történő csökkenését, myocarditist, myocardialis ischaemiát és myocardialis infarctust jelentettek, melyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a szunitinib fokozza a cardiomyopathia kockázatát. A kezelt betegeknél a gyógyszer-specifikus hatáson kívül a szunitinib által kiváltott cardiomyopathia további, specifikus kockázati tényezőjét nem azonosították. A szunitinibet körültekintéssel kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknél fennáll az ilyen események kockázata, vagy akiknek a kórtörténetében ilyen esemény szerepel (lásd 4.8 pont).

Kizárták az összes szunitinib klinikai vizsgálatból azokat a betegeket, akiknél a szunitinib-kezelést megelőző 12 hónapban cardialis esemény, mint például myocardialis infarctus (beleértve a súlyos vagy instabil anginát), koronária/perifériás arteria bypass graft műtét, cerebrovascularis történés vagy

transziens ischaemiás attack (TIA) vagy tüdőembólia fordult elő, vagy akik pangásos szívelégtelenség (CHF) tüneteit mutatták. Nem ismert, hogy azoknál a betegeknek, akiknél ezek a betegségek egyidejűleg fennállnak, magasabb-e a szunitinibbel összefüggő bal kamrai diszfunkció kialakulásának a kockázata.

A kezelőorvosnak tanácsos mérlegelnie ezen kockázatot a gyógyszertől várt potenciális előnnyel szemben. A betegeket gondosan ellenőrizni kell a pangásos szívelégtelenség klinikai jeleinek, ill. tüneteinek vonatkozásában a szunitinib-kezelés alatt, különös tekintettel azokra a betegekre, akiknél kardiológiai kockázati tényezők állnak fenn és/vagy a kórelőzményükben koszorúérbetegség szerepel. Tanácsos a szunitinib-kezelés elkezdése előtt ill. időszakosan a kezelés alatt az LVEF mérése. Kardiális rizikó faktorok hiánya esetén a kezelés elkezdése előtt ajánlott megmérni az ejekciós frakciót.

A pangásos szívelégtelenség tüneteinek megjelenése esetén javasolt a szunitinib-kezelés megszakítása. Amennyiben a pangásos szívelégtelenség tünete nem észlelhető, de az ejekciós frakció a kiinduláshoz képest 20-50%-kal csökkent, javasolt a szunitinib alkalmazásának szüneteltetése és/vagy az adag csökkentése.

#### QT-távolság megnyúlása

A QT távolság megnyúlását és *Torsade de pointes*-t figyeltek meg szunitinib kezelésben részesülő betegeknél.

A QT-távolság megnyúlása ventricularis arrhythmia kialakulásának fokozott kockázatához vezethet, beleértve a *torsade de pointes*-t.

A szunitinibet megfelelő körültekintéssel kell adni olyan betegnek, akinek anamnézisében ismert QT-távolság megnyúlás szerepel, illetőleg antiarrhythmia szereket vagy olyan gyógyszereket szed, amelyek megnyújthatják a QT-távolságot, vagy jelentősebb szívbetegségben, bradycardiában szenved, vagy elektrolitzavara van. A szunitinib erős CYP3A4 inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazását a szunitinib plazmakoncentrációjának lehetséges megnövekedése miatt korlátozni kell (lásd 4.2, 4.5 és 4.8 pont).

#### Vénás thromboemboliás események

Kezeléssel összefüggő vénás thromboemboliás eseményeket jelentettek szunitinib kezelésben részesülő betegeknél, beleértve a mélyvénás thrombosis és a tüdőembóliát is (lásd 4.8 pont). A forgalomba hozatal követő megfigyelések során halálos kimenetelű tüdőembóliát jelentettek.

#### Artériás thromboemboliás események

A szunitinibbel kezelt betegeknél artériás thromboemboliás események (ATE) eseteit jelentették, melyek ritkán halálos kimenetelűek voltak. A leggyakoribb események közé tartoztak a cerebrovascularis történések, a transziens ischaemiás attack és a cerebralis infarctus. A fennálló malignus betegség és a 65 éves vagy e feletti életkor mellett az artériás thromboemboliás események kockázati tényezői közé tartozott a hypertonia, a diabetes mellitus és a korábbi thromboemboliás betegség.

#### Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelútgátlók alkalmazása a hypertoniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aneurysmák és/vagy arteria-dissectiók kialakulását segítheti elő. A szunitinib-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint a hypertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

#### Thromboticus microangiopathia (TMA)

TMA diagnózisára kell gondolni, beleértve a thromboticus thrombocytopeniás purpurát (TTP) és a haemolyticus szindrómát (HUS) is, amelyek néha veseelégtelenséghez vagy halálos kimenetelhez vezetnek, haemolyticus anaemia, thrombocytopenia, fáradtság, fluktuáló neurológiai manifesztáció, vesekárosodás és láz előfordulása esetén. TMA kialakulása esetén a beteg szunitinib-kezelését meg kell szakítani, és azonnal megfelelő kezelést kell kezdeni. A kezelés megszakítása után a TMA hatásainak megszűnését figyelték meg (lásd 4.8 pont).

### Pajzsmirigy diszfunkció

A kezelés előtt minden betegnél javasolt a pajzsmirigyfunkció laboratóriumi vizsgálata. A már meglévő hypothyreosisban vagy hyperthyreosisban szenvedő betegeket a szunitinib-kezelés megkezdése előtt a standard klinikai gyakorlat szerinti kezelésben kell részesíteni. A szunitinibkezelés ideje alatt a pajzsmirigyfunkció 3-havonta végzett rutinszerű ellenőrzése szükséges. Továbbá, a pajzsmirigyfunkció zavarainak jeleit és tüneteit szorosan figyelni kell a betegeknél a kezelés során, és a pajzsmirigy diszfunkcióra utaló bármilyen jel és/vagy tünet megjelenésekor a betegeknél a pajzsmirigyfunkciót ellenőrző laboratóriumi vizsgálatot kell végezni, ahogy az klinikailag indokolt. Azoknál a betegeknél, akiknél a pajzsmirigy diszfunkció megjelenik, a standard klinikai gyakorlat szerinti kezelést kell alkalmazni.

A szunitinib-kezelés korai és késői szakaszában is hypothyreosis kialakulását figyelték meg (lásd 4.8 pont).

### Pancreatitis

A szérum lipáz és amiláz aktivitásának emelkedését észlelték különböző szolid tumorokban szenvedő, szunitinib-kezelésben részesülő betegeknél. Ezen betegeknél a lipázaktivitás emelkedése átmeneti volt és pancreatitis klinikai jelei vagy tüneteinek általában nem kísérték (lásd 4.8 pont).

Súlyos pancreatitis eseteket jelentettek, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt. Ha pancreatitis tüneteik jelentkeznek, a szunitinib adását abba kell hagyni, és a beteget megfelelő, szupportív kezelésben kell részesíteni.

### Hepatotoxicitás

A szunitinibbel kezelt betegeknél hepatotoxicitást észleltek. A szunitinibbel kezelt szolid tumoros betegek kevesebb, mint 1%-ánál májelégtelenség eseteit figyelték meg, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt. A májfunkciós értékeket (alanin-transzamináz- [ALAT], aszpartát-transzamináz- [ASAT], bilirubinszint) a kezelés megkezdése előtt, minden kezelési ciklus alatt és amennyiben az klinikailag indokolt, ellenőrizni kell. Ha májelégtelenség jelei vagy tüneteik jelentkeznek, a SUTENT szedését abba kell hagyni, és megfelelő szupportív kezelést kell biztosítani (lásd 4.8 pont).

### Vesefunkció

Vesekárosodás, veseelégtelenség és/vagy akut veseelégtelenség eseteit jelentették, melyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak (lásd 4.8 pont).

A szunitinibet kapó betegeknél a fennálló RCC mellett a vesekárosodás/veseelégtelenség kockázati tényezői közé tartoztak az idős kor, a diabetes mellitus, a fennálló vesekárosodás, a szívelégtelenség, a hypertonia, a sepsis, a dehydratio/hypovolaemia és a rhabdomyolysis.

A folyamatos SUTENT-kezelés biztonságosságát közepesen súlyos és súlyos proteinuriában szenvedő betegeknél módszeresen nem vizsgálták.

Proteinuriás és ritkán nephrosis-szindrómás eseteket jelentettek. A kezelés megkezdésekor vizeletvizsgálat javasolt, és a betegeket ellenőrizni kell a proteinuria kialakulásának vagy súlyosbodásának tekintetében. A SUTENT-kezelést abba kell hagyni nephrosis-szindrómában szenvedő betegeknél.

### Fistula

Fistulaképződés esetén a szunitinib-kezelést fel kell függeszteni. Csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a szunitinib-kezelés folytatására vonatkozóan, olyan betegek esetében, akiknél fistula alakult ki (lásd 4.8 pont).

### Sebgyógyulási zavar

A szunitinib-kezelés alatt sebgyógyulási zavarral járó eseteket jelentettek.

A szunitinib sebgyógyulásra kifejtett hatását vizsgáló, szabályszerű klinikai vizsgálatokat nem végeztek. Jelentős sebészeti beavatkozásokon áteső betegeknél elővigyázatosságból javasolt a

szunitinib-kezelés átmeneti megszakítása. Jelentős sebészeti beavatkozást követően a kezelés újrakezdésének időpontjára vonatkozó klinikai tapasztalat korlátozott. Ezért jelentős sebészeti beavatkozást követően a szunitinib-kezelés folytatására vonatkozó döntésnek a műtétből való felépülés klinikai megítélésén kell alapulnia.

#### Az állkapocs osteonecrosis (ONJ - Osteonecrosis of the jaw)

Sutent-tel kezelt betegeknél ONJ eseteit jelentették. Az esetek többsége azoknál a betegeknél jelentkezett, akik korábban vagy egyidejűleg intravénás biszfoszfonát-kezelésben részesültek, mely esetén az ONJ kockázata ismert. Ezért a Sutent és az intravénás biszfoszfonátok egyidejű vagy szekvenciális alkalmazása óvatosságot igényel.

Az invazív fogászati beavatkozás szintén ismert kockázati tényező. A Sutent-kezelés előtt a fogászati vizsgálatot és a megfelelő preventív fogászati beavatkozás elvégzését mérlegelni kell. Azoknál a betegeknél, akik korábban intravénás biszfoszfonátokat kaptak vagy éppen azt kapnak, az invazív fogászati beavatkozásokat lehetőség szerint kerülni kell (lásd 4.8 pont).

#### Túlérzékenység/angiooedema

Ha túlérzékenység miatt angiooedema alakul ki, akkor a szunitinib-kezelést fel kell függeszteni és gondoskodni kell a klinikai gyakorlatnak megfelelő kezeléstről (lásd 4.8 pont).

#### Görcsrohamok

A SUTENT klinikai vizsgálataiban és a forgalomba hozatalt követő megfigyelés során görcsrohamokról számoltak be. Görcsrohamok, valamint reverzibilis posterior leucoencephalopathiára (RPLS) jellemző tünetek, mint hipertonia, fejfájás, csökkent éberség, mentális zavarok, látásvesztés (beleértve a corticalis vakságot is) jelentkezése esetén megfelelő kezelést kell alkalmazni, beleértve a hipertonia rendezését. A SUTENT-kezelés átmeneti felfüggesztése javasolt, majd a tünetek megszűnése után a kezelést a kezelőorvos döntése alapján vissza lehet állítani (lásd 4.8 pont).

#### Tumor lysis szindróma (TLS)

Szunitinibbel kezelt betegeknél ritkán TLS eseteket (néhány halálos kimentelű volt) figyeltek meg klinikai vizsgálatokban, valamint jelentettek a forgalomba hozatalt követően. A TLS kockázati tényezői közé tartozik a magas tumor terhelés, korábban fennálló krónikus veseelégtelenség, oliguria, dehidráció, hypotensio és savas vizelet. Ezeket a betegeket szoros monitorozás mellett, a klinikai javalltnak megfelelő kezelésben kell részesíteni, emellett meg kell fontolni a profilaktikus hidrálást.

#### Infekciók

Súlyos infekciókat (neutropeniával vagy a nélkül) jelentettek, köztük néhány esetben halálos kimentelűeket is. Fasciitis necrotisans eseteit néhányszor jelentették, amely a gátra is terjedhetett, és esetenként halálos volt (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél fasciitis necrotisans megjelenik, a szunitinib-kezelést meg kell szakítani, és azonnal megfelelő kezelést kell kezdeni.

#### Hypoglykaemia

A szunitinib-kezelés alatt a vércukorszint csökkenéséről számoltak be, amely néhány esetben klinikai tüneteket okozott, és eszméletvesztés miatt hospitalizációt tett szükségessé. Tüneteket okozó hypoglykaemia esetén a szunitinib adagolását ideiglenesen fel kell függeszteni. A diabetesben szenvedő betegek vércukorszintjét rendszeresen ellenőrizni kell annak megállapítására, hogy a hypoglykaemia kockázatának minimalizálása érdekében szükséges-e módosítani az antidiabetikus gyógyszerük adagolását (lásd 4.8 pont).

#### Hyperammóniás encephalopathia

A szunitinib alkalmazásakor hyperammóniás encephalopathiát figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Ha a betegnél megmagyarázhatatlan eredetű levertség, vagy a mentális állapotában változások alakulnak ki, akkor az ammóniaszintet meg kell mérni és megfelelő kezelés megkezdése szükséges.



## Segédanyagok

### *Nátrium*

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### Gyógyszerek, amelyek **megemelik** a szunitinib plazmakoncentrációját

#### *CYP3A4 inhibitorok hatása*

Egészséges önkénteseknél a szunitinib egyszeri dózisének az erős CYP3A4 gátló ketokonazollal történő egyidejű alkalmazása az egyesített [szunitinib + fő metabolit] maximális koncentráció ( $C_{max}$ ) érték 49%-os és a görbe alatti terület ( $AUC_{0-\infty}$ ) érték 51%-os emelkedését eredményezte.

A szunitinib és az erős CYP3A4 gátlók (pl. ritonavir, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, grapefruit juice) egyidejű alkalmazása megemelheti a szunitinib koncentrációját.

Ezért a CYP3A4 gátlók egyidejű alkalmazása kerülendő, illetve olyan gyógyszereket kell választani, amelyeknek nincs vagy alig van gátló hatásuk a CYP3A4 enzimre.

Ha ez nem lehetséges, szükség lehet a Sutent adagjának csökkentésére (a minimális adag GIST-ben és MRCC-ben 37,5 mg/nap, ill. pNET-ben 25 mg/nap) a tolerabilitás szoros ellenőrzése mellett (lásd 4.2 pont).

#### *BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) inhibitorok hatása*

Korlátozott klinikai adat áll rendelkezésre a szunitinib és a BCRP inhibitorok közötti interakciókról, ennek ellenére a szunitinib és a BCRP inhibitorok közötti interakciókat nem lehet kizárni (lásd 5.2 pont).

### Gyógyszerek, amelyek **csökkenthetik** a szunitinib plazmakoncentrációját

#### *CYP3A4 induktorok hatása*

Egészséges önkénteseknél a szunitinib egyszeri dózisének a CYP3A4 enziminduktor hatású rifampicinnel történő egyidejű alkalmazása az egyesített [szunitinib + fő metabolit]  $C_{max}$ -érték 23%-os és az  $AUC_{0-\infty}$  érték 46%-os csökkenéséhez vezetett.

A szunitinib és az erős CYP3A4 induktorok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál vagy *Hypericum perforatum*, azaz orbáncfű tartalmú gyógynövény-készítmények) egyidejű alkalmazása csökkentheti a szunitinib koncentrációját. Ezért a CYP3A4 enziminduktorok egyidejű alkalmazása kerülendő, illetve olyan gyógyszereket kell választani, amelyek nem vagy alig indukálják a CYP3A4 enzimet. Ha ez nem lehetséges, szükség lehet a Sutent adagjának emelésére 12,5 mg-os részletekben (GIST-ben és MRCC-ben maximum 87,5 mg/nap adagig, ill. pNET-ben 62,5 mg/nap adagig), a tolerabilitás gondos ellenőrzése mellett (lásd 4.2 pont).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknek azt kell tanácsolni, hogy a Sutent-kezelés alatt alkalmazzanak hatékony fogamzásgátló módszert, és kerüljék el a teherbeesést.

### Terhesség

Terhes nőknél nem végeztek vizsgálatokat szunitinibbel. Állatkísérletekben reprodukciós toxicitást, magzati malformációkat észleltek (lásd 5.3 pont). A Sutent nem adható terhesség alatt, vagy olyan nőknek, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást, kivéve, ha a várható előny meghaladja a

magzati károsodás kockázatát. Ha a Sutent-et terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a Sutent-tel történő kezelés alatt esik teherbe, tájékoztatni kell a beteget a magzati károsodás veszélyéről.

#### Szoptatás

A szunitinib és/vagy a metabolitjai patkányokban kiválasztódnak az anyatejbe. Nem ismert, hogy a szunitinib vagy fő aktív metabolitja kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel a hatóanyagok gyakran kiválasztódnak az anyatejbe és a szoptatott csecsemőket súlyos mellékhatások veszélyeztetik, Sutent-kezelés alatt nem szabad szoptatni.

#### Termékenység

Nem klinikai megfigyelések arra utalnak, hogy a szunitinib-kezelés veszélyeztetheti a férfi és női termékenységet (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Sutent kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy szunitinib-kezelés alatt szédülést tapasztalhatnak.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A szunitinibbel összefüggő legsúlyosabb, olykor halált okozó mellékhatások a veseelégtelenség, szívelégtelenség, tüdőembólia, gastrointestinalis perforáció és vérzések (pl. légzőrendszeri, gastrointestinalis, tumor-, húgyúti és agyvérzések). A leggyakoribb (az RCC-ben, GIST-ben és pNET-ben szenvedő betegeknél előforduló), bármilyen súlyosságú mellékhatások az étvágycsökkenés, dysgeusia, hypertonia, fáradtság, gastrointestinalis zavarok (pl. hasmenés, émelygés, stomatitis, dyspepsia és hányás), bőrelszíneződés, és palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma voltak. Ezek a tünetek a kezelés előrehaladtával csökkenhetnek. A kezelés alatt hypothyreosis alakulhat ki. A leggyakoribb mellékhatások közé tartoznak a haematológiai rendelleneségek (pl. neutropenia, thrombocytopenia és anaemia).

A fenti 4.4 és az alábbi 4.8 pontban felsorolásra került halálos kimenetelű eseményeken kívül a szunitinibbel való összefüggés valószínűsíthető többek között sokszervi elégtelenség, disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC), peritonealis haemorrhagia, mellékvese-elégtelenség, pneumothorax, shock és hirtelen halál esetében.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A GIST-ben, MRCC-ben és pNET-ben szenvedő betegeknél 7115 beteg adatainak alapján előforduló mellékhatások az alábbi táblázatban szervrendszerek, gyakoriság és erősségi fokozatuk szerint kerültek felsorolásra (NCI-CTCAE). A klinikai vizsgálatok során meghatározott, forgalomba hozatal utáni mellékhatások is felsorolásra kerültek. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A gyakorisági kategóriák meghatározásai a következők: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**1. táblázat Klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások**

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
<b>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</b>		Vírusfertőzés <sup>a</sup> Légúti fertőzés <sup>b,*</sup> Abszcessus <sup>c,*</sup> Gombás fertőzés <sup>d</sup> Húgyúti fertőzés Bőrfertőzés Sepsis <sup>f,*</sup>	Fasciitis necrotisans* Bakteriális fertőzés <sup>g</sup>		
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	Neutropenia Thrombocytopenia Anaemia Leukopenia	Lymphopenia	Pancytopenia	Thromboticus microangiopathia <sup>h,*</sup>	
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>			Túlérzékenység	Angiooedema	
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>	Hypothyreosis		Hyperthyreosis	Thyreoiditis	
<b>Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	Étvágycsökkenés <sup>i</sup>	Dehidráció Hypoglykaemia		Tumor-lízis szindróma*	
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	Insomnia	Depresszió			
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	Szédülés Fejfájás Ízérzészavar <sup>j</sup>	Perifériás neuropathia Paraesthesia Hypaesthesia Hyperaesthesia	Cerebralis vérzés* Cerebrovascularis törtézés* Tranziens ischaemiás attack	Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma*	Hyperamóniás encephalopathia
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>		Periorbitalis oedema Szemhéj oedema Fokozott könnyezés			
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>		Myocardialis ischaemia <sup>k,*</sup> Csökkent ejekciós frakció <sup>l</sup>	Pangásos szívelégtelenség Myocardialis infarctus <sup>m,*</sup> Szívelégtelenség* Cardiomyopathia*  Pericardialis folyadékgyülem Elektrokardiogram megnyúlt QT-szakasz	Bal kamra elégtelenség* Torsade de pointes	
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	Hypertonia	Mélyvénás thrombosis Hőhullám Kipirulás	Tumorvérzés*		Aneurysma és arteria-dissectio

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	Dyspnoe Orrvérzés Köhögés	Tüdőembólia* Mellkasi folyadékgyülem* Haemoptoe Terheléses dyspnoe Oropharyngealis fájdalom <sup>n</sup> Orrdugulás Orrszárazság	Tüdővérzés* Légzési elégtelenség*		
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	Stomatitis <sup>o</sup> Hasi fájdalom <sup>p</sup> Hányás Hasmenés Dyspepsia Hányinger Székrekedés	Gastro-oesophagealis reflux betegség Dysphagia Gastrointestinalis vérzés* Oesophagitis* Hasi distensio Hasi diszkomfort Rectalis vérzés Ínyvérzés Szájüregi fekélyek Proctalgia Cheilitis Aranyér Glossodynia Szájfájdalom Szájszárazság Flatulencia Oralis diszkomfort Eructatio	Gastrointestinalis perforáció <sup>q</sup> * Pancreatitis Végbélsipoly Colitis <sup>r</sup>		
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>			Májelégtelenség* Cholecystitis <sup>s</sup> * Kóros májfunkció	Hepatitis	
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	Bőrelszíneződés <sup>t</sup> Palmoplantaris erythro-dysaesthesia Bőrkiütés <sup>u</sup> Hajszínváltozás Bőrszárazság	Bőrhámlás Bőrreakció <sup>v</sup> Ekcéma Vesicula Erythema Alopecia Acne Viszketés A bőr hyperpigmentációja Bőrlézió Hyperkeratosis Dermatitis Körömrendellenességek <sup>w</sup>		Erythema multiforme* Stevens-Johnson-szindróma* Pyoderma gangrenosum Toxikus epidermalis necrolysis*	
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	Végtagfájdalom Arthralgia Hátfájdalom	Csont- és izomrendszeri fájdalom Izomspasmus Myalgia Izomgyengeség	Allkapocs osteonecrosis Fistula*	Rhabdomyolysis* Myopathia	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Veseelégtelenség* Akut veseelégtelenség* Chromaturia Proteinuria	Húgyúti vérzés	Nephrosis szindróma	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nyálkahártyagyulladás Fáradtság <sup>x</sup> Oedema <sup>y</sup> Láz	Mellkasi fájdalom Fájdalom Influenzaszerű tünetek Hidegrázás	Sebgyógyulási zavar		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömegcsökkenés Csökkent fehérvérsejtszám Lipázszint-emelkedés Csökkent vérlemezkeszám Csökkent hemoglobinszint Emelkedett amilázszint <sup>z</sup> Emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint Emelkedett alanin-aminotranszferázszint Emelkedett kreatininszint a vérben Emelkedett vérnyomás Emelkedett húgysavszint a vérben	Kreatin foszfokináz-szint emelkedése a vérben Emelkedett pajzsmirigy-stimuláló hormon szint a vérben		

\* beleértve a halálos kimenetelű eseményeket is

A következő fogalmakat összevontuk:

- a nasopharyngitis és herpes labialis
- b bronchitis, alsó légúti fertőzés, pneumonia és légúti fertőzés
- c abscessus, végtagi tályog, anális abscessus, gingivális abscessus, májtályog, pancreastályog, perineális tályog, perirectalis abscessus, rectalis abscessus, subcutan tályog és fogtályog
- d oesophagealis candidiasis és oralis candidiasis
- e cellulitis és bőrfertőzés
- f sepsis és septicus shock
- g abdominalis abscessus, abdominalis sepsis, diverticulitis és osteomyelitis
- h thromboticus microangiopathia, thromboticus thrombocytopeniás purpura, haemolyticus uraemiás szindróma
- i étvágycsökkenés és anorexia
- j dysgeusia, ageusia és ízérzékszavar
- k acut coronaria syndroma, angina pectoris, instabil angina, arteria coronaria elzáródás, myocardialis ischaemia
- l csökkent/kóros ejekciós frakció
- m acut myocardialis infarctus, myocardialis infarctus, silent myocardialis infarctus
- n oropharyngealis fájdalom és pharyngolaryngealis fájdalom
- o stomatitis és stomatitis aphthosa
- p hasi fájdalom, alhasi fájdalom és felhasi fájdalom
- q gastrointestinalis perforáció és bélperforáció
- r colitis és ischaemiás colitis

s	cholecystitis és acalculous cholecystitis
t	sárgaság, bőrelszíneződés és pigmentációs zavar
u	psoriasiform dermatitis, exfoliativ kiütés, kiütés, erythemás kiütés, follicularis kiütés, generalizált kiütés, maculosus kiütés, maculo-papulosus kiütés, papulosus kiütés és viszkető kiütés
v	bőrreakció és bőrlézió
w	köröm-rendellenességek és elszíneződés
x	fáradtság és soványság
y	arcoedema, oedema, perifériás oedema
z	emelkedett amidázaktivitás

### Egyes kiválasztott mellékhatások leírata

#### *Fertőző betegségek és parazita-fertőzések*

Súlyos fertőzéses (neutropeniás vagy nem neutropeniás) eseteket, köztük halálos kimenetelűeket is jelentettek. Fasciitis necrotisanst (beleértve a perineumét) jelentettek, néhány esetben halálos kimenetellel (lásd még 4.4 pont).

#### *Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*

Az abszolút neutrofilszám 3. és 4. súlyossági fokozatú csökkenéséről a betegek sorrendben 10%-ánál és 1,7%-ánál számoltak be a fázis III GIST vizsgálatban, 16%-nál és 1,6%-nál a fázis III MRCC vizsgálatban, valamint 13%-nál és 2,4%-nál a fázis III pNET vizsgálatban. A vérlemezkeszám 3. és 4. súlyossági fokozatú csökkenéséről a betegek 3,7%-ánál és 0,4%-ánál számoltak be a fázis III GIST vizsgálatban, 8,2%-nál és 1,1%-nál a fázis III MRCC vizsgálatban, valamint 3,7%-nál és 1,2%-nál a fázis III pNET vizsgálatban (lásd 4.4 pont).

A fázis III GIST vizsgálatban a szunitinib-kezelésben részesülő betegek 18%-ánál, míg a placebo csoportban a betegek 17%-ánál fordult elő vérzéses esemény. Előzőleg nem kezelt, szunitinib-kezelés alatt álló MRCC-s betegek 39%-ánál, míg az interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) kezelés alatt álló betegek 11%-ánál fordult elő vérzéses esemény. A szunitinib-csoportban 17 betegnél (4,5%), ezzel szemben az IFN- $\alpha$  kezelésben részesülő csoportban 5 betegnél (1,7%) tapasztaltak 3. vagy magasabb fokozatú vérzéses eseményt. Szunitinib-kezelés alatt álló citokin-refrakter MRCC-s betegek 26%-ánál tapasztaltak vérzéses eseményt. Az RCC adjuváns kezelésére szunitinibet kapó betegek 30,7%-ánál, míg a placebót kapó betegek 8,2%-ánál jelentkezett vérzéses esemény. A fázis III pNET vizsgálatban a szunitinibet kapó betegek 21,7%-ánál, a placebót kapó betegek 9,85%-ánál jelentkezett vérzéses esemény, beleértve az orrvérzést is (lásd 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatokban tumorvérzés a GIST-ben szenvedő betegek kb. 2%-ánál fordult elő.

#### *Immunrendszeri betegségek és tünetek*

Túlérzékenységi reakciókat, köztük angioödémát írtak le (lásd 4.4 pont).

#### *Endokrin betegségek és tünetek*

A két citokin-refrakter MRCC vizsgálatban 7, szunitinibet kapó beteg esetében (4%), míg az előzőleg nem kezelt MRCC-s betegeken végzett vizsgálatban a szunitinib-karon 61 beteg (16%), az IFN- $\alpha$  karon 3 beteg (<1%) esetében jelentettek hypothyreosist, mint mellékhatást.

Továbbá, emelkedett pajzsmirigyserkentő-hormon- (TSH-) szintet mértek 4 citokin-refrakter MRCC-betegnél (2%). Összességében az MRCC betegpopuláció 7%-ánál észlelték a kezeléssel összefüggő hypothyreosis klinikai vagy laboratóriumi jeleit. Az RCC adjuváns kezelését tanulmányozó vizsgálatban a szunitinibet kapó betegek 18,0%-ánál, míg a placebót kapó betegek 1,3%-ánál számoltak be hypothyreosissal mint mellékhatásról. Szerzett hypothyreosist a GIST tumoros, szunitinib-kezelésben részesülő betegek 6,2%-ánál észleltek, míg a placebo-kezelést kapó betegek 1%-ánál. A fázis III pNET vizsgálatban hypothyreosist 6, szunitinibet kapó betegnél (7,2%) és 1, placebót kapó betegnél (1,2%) jelentettek.

Emlőrákos betegeknél két vizsgálatban prospektív pajzsmirigyfunkció-monitorozást végeztek. A Sutent-et emlőrák kezelésére nem hagyták jóvá. Az egyik vizsgálatban 15 (13,6%) szunitinibet kapó betegnél, valamint 3 (2,9%) standard kezelésben részesülő betegnél jelentettek hypothyreosist.

Emelkedett TSH-szintet 1 (0,9%) szunitinibbel kezelt betegnél jelentettek, és nem jelentettek emelkedett TSH-szintet standard terápián lévő betegeknél. Hyperthyreosist szunitinibbel kezelt betegnél nem jelentettek, jelentettek viszont 1 (1,0%) standard kezelésben részesülő betegnél. A másik vizsgálatban hypothyreosist összesen 31 (13%), szunitinibbel kezelt betegnél és 2 (0,8%), kapecitabinnal kezelt betegnél jelentettek. Emelkedett TSH-szintet 12 (5,0%) szunitinibbel kezelt betegnél jelentettek, és nem jelentettek kapecitabinnal kezelt betegeknél. Hyperthyreosist 4 (1,7%), szunitinibbel kezelt betegnél jelentettek, és nem jelentettek kapecitabinnal kezelt betegeknél. Csökkent TSH-szintet 3 (1,3%), szunitinibbel kezelt betegnél jelentettek, és nem jelentettek kapecitabinnal kezelt betegeknél. Emelkedett T4-szintet 2 (0,8%) szunitinibbel kezelt betegnél és 1 (0,4%), kapecitabinnal kezelt betegnél jelentettek. Emelkedett T3-szintet 1 (0,8%), szunitinibbel kezelt betegnél jelentettek, és nem jelentettek kapecitabinnal kezelt betegeknél. Minden jelentett, pajzsmirigyvel kapcsolatos esemény 1-2. fokozatú volt (lásd 4.4 pont).

#### *Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek*

A hypoglykaemia magasabb előfordulási arányáról számoltak be pNET-ben szenvedő betegeknél összehasonlítva a MRCC-ben és GIST-ben szenvedő betegekével. A klinikai vizsgálatok során megfigyelt ezen mellékhatások nagy része azonban nem volt a vizsgálati kezeléssel összefüggésbe hozható (lásd 4.4 pont).

#### *Idegrendszeri betegségek és tünetek*

A szunitinibbel végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő felmérésekben néhány esetben (< 1%) görcsrohamok jelentkeztek, olykor halálos kimenetelűek, és képzőanyagokkal RPLS-t igazoltak. Görcsrohamokat agyi áttétekre utaló radiológiai bizonyítékkal rendelkező és nem rendelkező betegeknél is észleltek (lásd 4.4 pont).

#### *Szívbetegségek*

Klinikai vizsgálatokban a bal kamrai ejectió frakció (LVEF) 20%-os vagy annál nagyobb, ill. a normálérték alsó határa alá való csökkenése fordult elő a szunitinib-kezelésben részesülő, GIST-ben szenvedő betegek kb. 2%-ánál, a citokin-refrakter MRCC-ben szenvedő betegek 4%-ánál, és a placeboval kezelt, GIST-ben szenvedő betegek 2%-ánál. Az LVEF ezen csökkenése nem tűnt progresszívnek, és gyakran javult a kezelés folytatása során. Az előzőleg nem kezelt, MRCC-ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban a szunitinib-kezelés alatt álló betegek 27%-ánál és az IFN- $\alpha$ -kezelés alatt álló betegek 15%-ánál észlelték az LVEF-nek a normálérték alsó határa alá történő csökkenését. Két (< 1%), szunitinib-kezelésben részesülő betegnél diagnosztizáltak CHF-et. Az RCC adjuváns kezelését tanulmányozó vizsgálatban az ejekciós frakció bármilyen okból bekövetkező csökkenését a szunitinib-kar betegeinek 1,3%-ánál, illetve a placebo-kar betegeinek 2,0%-ánál jelentették. A szunitinibet kapó betegek egyikénél sem diagnosztizáltak CHF-et.

„Szívelégtelenségről”, „pangásos szívelégtelenségről” vagy „bal kamrai elégtelenségről” a GIST-ben szenvedő betegek 1,2%-ánál számoltak be, míg placeboval kezelt betegeknél ez az arány 1% volt. A pivotális fázis III GIST-vizsgálatban (n = 312) kezeléssel összefüggő, halálos kimenetelű cardiovascularis reakciók fordultak elő mindkét karon (azaz a szunitinib- és a placebo-karon). A fázis II vizsgálatban citokin-refrakter MRCC-betegek 0,9%-ánál kezeléssel összefüggő, halálos kimenetelű myocardialis infarctus fordult elő. Az előzőleg kezelésben nem részesülő, MRCC-betegeken végzett fázis III vizsgálatban az IFN- $\alpha$ -karon a betegek 0,6%-ánál és a szunitinib-karon a betegek 0%-ánál tapasztaltak halálos kimenetelű cardiovascularis eseményeket. Az RCC adjuváns kezelését tanulmányozó vizsgálatban nem számoltak be kezeléssel összefüggő, halálos kimenetelű szívelégtelenség eseteiről a szunitinib- és a placebo-kar betegeinél. A fázis III pNET vizsgálatban egy szunitinibet kapó betegnél (1%) kezeléssel összefüggő, halálos kimenetelű szívelégtelenség jelentkezett.

#### *Érbetegségek*

##### Hypertonia

A hypertoniát nagyon gyakori mellékhatásként jelentették a klinikai vizsgálatok során. A betegek kb. 2,7%-ánál, akiknél hypertoniát tapasztaltak, a szunitinib dózisát csökkentették, vagy az alkalmazását átmenetileg szüneteltették. Egyik betegnél sem kellett a szunitinib alkalmazását tartósan abbahagyni. Súlyos, 200 Hgmm feletti systolés vagy 110 Hgmm feletti diastolés hypertonia a szolid tumorokban

szenvedő betegek 4,7%-ánál fordult elő. Hypertóniát jelentettek előzőleg nem kezelt MRCC-betegek kb. 33,9%-ánál a szunitinib-csoportban, az IFN- $\alpha$ -kezelés alatt álló betegek 3,6%-ával szemben. Súlyos hypertonia a szunitinibet kapó, előzőleg kezelésben nem részesülő a betegek 12%-ánál, valamint az IFN- $\alpha$ -kezelést kapó betegek <1%-ánál fordult elő. A fázis III pNET vizsgálatban a szunitinibet kapó betegek 26,5%-ánál, a placebo-t kapó betegek 4,9%-ánál jelentettek hypertóniát. Súlyos hypertonia a szunitinibet kapó betegek 10%-ánál, míg a placebo-t kapó betegek 3%-ánál jelentkezett.

#### Vénás thromboemboliás események

A klinikai vizsgálatok, köztük a GIST és az RCC vizsgálatok során szunitinib-kezelésben részesülő, szolid tumoros betegek kb. 1,0%-ánál jelentettek kezeléssel összefüggő vénás thromboemboliás eseményeket.

A fázis III GIST vizsgálatban hét, szunitinib-kezelésben részesülő betegnél (3%) fordult elő vénás thromboemboliás esemény, a placebo-csoportban pedig egy betegnél sem. A 7 eset közül 5 volt 3-as fokozatú és 2 volt 1-es vagy 2-es fokozatú mélyvénás thrombosis (MVT). Ezen 7 GIST-ben szenvedő beteg közül négy beteg hagyta abba a kezelést a mélyvénás thrombosis első észlelésekor.

A fázis III, előzőleg nem kezelt MRCC vizsgálatban szunitinibbel kezelt tizenhárom betegnél (3%), a 2 citokin-refrakter metasztatikus vesesejtes carcinoma vizsgálatban pedig 4 betegnél (2%) észleltek vénás thromboemboliás eseményt. Ezek közül a betegek közül kilencnek volt tüdőembóliája, 1-nek 2-es, 8-nak 4-es fokozatú. Ezek közül a betegek közül nyolcnak volt mélyvénás thrombosisa, 1-nek 1-es fokozatú, 2-nek 2-es fokozatú, 4-nek 3-as fokozatú és 1-nek 4-es fokozatú. A citokin-refrakter MRCC vizsgálatban egy tüdőembóliás betegnél szakították meg az adagolást.

Az IFN- $\alpha$ -kezelésben részesülő, előzőleg nem kezelt MRCC betegeknél 6 (2%) vénás thromboemboliás esemény jelentkezett. 1 betegnek (<1%) 3-as fokozatú mélyvénás thrombosisa volt, 5 betegnek (1%) volt tüdőembóliája, mind 4-es fokozatú.

A fázis III pNET vizsgálatban a szunitinib-karon 1 betegnél (1,2%) és a placebo-karon 5 betegnél (6,1%) jelentettek vénás thromboemboliás eseményt. A placebo-t kapó betegek közül kettőnél alakult ki mélyvénás thrombosis, az egyiknél 2-es fokozatú, a másiknál 3-as fokozatú.

Halálos kimenetelű eseteket a GIST, az MRCC és a pNET regisztrációs vizsgálatokban nem jelentettek. Halálos kimenetelű eseteket figyeltek meg a forgalomba hozatalt követően.

Pulmonalis embolia eseteit figyelték meg azoknak a GIST-ben szenvedő betegeknek a kb. 3,1%-ánál, és azoknak az MRCC-ben szenvedő betegeknek a kb. 1,2%-ánál, akik a fázis III vizsgálatokban szunitinib-kezelésben részesültek. Pulmonalis embolia eseteket nem jelentettek olyan pNET-es betegeknél, akik a 3. fázisú vizsgálatban szunitinib-t kaptak. Ritka esetekben halálos kimenetelű kimenetelű eseteket figyeltek meg a forgalomba hozatalt követő megfigyelések során.

Azokat a betegeket, akiknek az elmúlt 12 hónapban pulmonalis emboliájuk volt, kizárták a szunitinibbal végzett klinikai vizsgálatokból.

Pulmonalis eseményeket (azaz dyspnoét, mellkasi folyadékgyülemet, pulmonalis emboliát vagy tüdőödémát) jelentettek a GIST-ben szenvedő betegek kb. 17,8%-ánál, az MRCC-ben szenvedő betegek kb. 26,7%-ánál és a pNET-ben szenvedő betegek 12%-ánál a fázis III vizsgálatokban.

Klinikai vizsgálatok során szunitinib-kezelésben részesülő szolid tumoros betegségben – ideértve a GIST-et és az MRCC-t is – szenvedő betegek kb. 22,2%-ánál tapasztaltak pulmonalis eseményt.

#### *Emésztőrendszeri betegségek és tünetek*

Pancreatitis nem gyakran (<1%) volt megfigyelhető szunitinib-kezelésben részesülő, GIST-ben vagy MRCC-ben szenvedő betegeknél. A fázis III pNET vizsgálatban nem jelentettek kezeléssel összefüggő pancreatitist (lásd 4.4 pont).



A fázis III GIST vizsgálatban a placebo-csoportban a betegek 0,98%-ánál fordult elő halálos kimenetelű gastrointestinalis vérzés.

#### *Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*

A májműködés zavarát jelentették, melynek része lehet a kóros májfunkciós vizsgálati eredmény, a hepatitis vagy a májelégtelenség (lásd 4.4 pont).

#### *A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei*

Pyoderma gangrenosumot jelentettek, ami a gyógyszer elhagyását követően általában reverzibilis volt (lásd még 4.4 pont).

#### *A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei*

Myopathia és/vagy rhabdomyolysis eseteit jelentették, melyek némelyike akut veseelégtelenséggel járt. Az izomtoxicitás tüneteit és jeleit mutató betegeket a bevett klinikai gyakorlatnak megfelelően kell kezelni (lásd 4.4 pont).

Beszámoltak arról, hogy a fistulaképződés néha tumor-necrosis-sal és regresszióval társult, egyes esetekben azonban halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Sutant-tel kezelt betegeknél ONJ eseteit jelentették, melyek többsége azoknál a betegeknél jelentkezett, akiknél fennálltak az ONJ ismert kockázati tényezői, különösen az intravénás biszfoszfonát-expozíció és/vagy invazív fogászati beavatkozást igénylő fogászati betegség az anamnézisben (lásd még 4.4 pont).

#### *Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*

Az ajánlott humán dózisonál magasabb dózissal végzett nem klinikai (*in vitro* és *in vivo*) vizsgálatok adatai azt mutatták, hogy a szunitinibnek a cardialis akciós potenciál repolarizációs folyamatát gátló hatása van (pl. a QT-szakasz megnyúlása).

A QTc-szakasz 500 ms-ot meghaladó megnyúlása a 450, solid tumoros beteg 0,5%-ánál alakult ki, és 1,1%-uknál növekedett a kiindulási érték több mint 60 ms-mal. Mindkét paraméter változását potenciálisan jelentős változásnak fogadták el. A terápiás koncentráció körülbelül kétszeresénél a szunitinibről kimutatták, hogy megnyújtja a QTcF-szakaszt (Fridericia szerinti korrekció).

A QTc-távolság megnyúlását egy klinikai vizsgálatban tanulmányozták 24, előrehaladott malignus betegségben szenvedő, 20–87 éves kor közötti betegnél. A vizsgálat eredményei azt igazolták, hogy a szunitinib hatással volt a QTc-szakaszra (az átlagos placebóval korrigált változás >10 ms, 90%-os konfidencia intervallum felső határérték >15 ms) a terápiás koncentráció mellett (3. napon) az egy napon belüli kiindulási érték korrekciós módszert alkalmazva, valamint a terápiásnál magasabb koncentrációk mellett (9. napon) mindkét kiindulási érték korrekciós módszert alkalmazva. Egy betegnél sem volt 500 ms-nál hosszabb QTc-érték. Bár a 3. napon, 24 órával az alkalmazást követően (azaz a javasolt kezdő, 50 mg-os dózist követően várható terápiás koncentrációnál) a vizsgálat megkezdésétől számított egy napon belüli korrekciós eljárással a QTcF-távolságra kifejtett hatást észleltek, ennek a klinikai jelentősége nem tisztázott.

Mind a terápiás, mind a terápiásnál magasabb dózisoknak megfelelő időben összehasonlító sorozatos EKG-értékelést használva, a kezelési szándék szerinti (intent-to-treat, ITT) betegcsoport betegei közül egynél sem figyeltek meg súlyosnak ítélt QTc-távolság megnyúlást (azaz a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai [Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE] 3.0 verziója szerinti 3-as fokozatú vagy annál súlyosabbat).

Terápiás plazmakoncentráció esetén a kiindulási értékhez képest az átlagos maximális QTcF-távolság változása (Fridericia szerinti korrekció) 9 ms volt (90%-os konfidencia intervallum 15,1 ms). A terápiás dózis körülbelül kétszeresénél a kiindulási értékhez képest a maximális QTcF-távolság változása 15,4 ms volt (90%-os konfidencia intervallum 22,4 ms). A pozitív kontrollként alkalmazott moxifloxacin (400 mg) a kiindulási értékhez képest 5,6 ms-os átlagos maximális QTcF-távolság

változást mutatott. Egyik betegnél sem észleltek a QTc szakaszra gyakorolt, 2-es fokozatúnál (CTCAE 3.0 verziója szerint) nagyobb hatást (lásd 4.4 pont).

#### Hosszú távú biztonságosság MRCC esetén

A szunitinib hosszú távú biztonságosságát MRCC-s betegek esetén 9, befejezett klinikai vizsgálaton keresztül elemezték, amelyeket első vonalbeli, bevacizumabbal szemben refrakter és citokin-refrakter kezeléssel folytattak le 5739 betegen, akik közül 807-et (14%) 2 vagy több évig kezeltek, egészen 6 évig terjedően. A hosszú távú szunitinib-kezelésben részesülő 807 betegnél a legtöbb, kezeléssel összefüggő nemkívánatos esemény az első 6 hónap–1 évnyi kezdeti időszakban jelentkezett, majd előfordulási gyakoriságuk stabil volt, vagy az idő előrehaladtával gyakoriságuk csökkent, a kivétel a hypothyreosis volt, aminek a gyakorisága az idő előrehaladtával fokozatosan emelkedett a 6 éves időszak alatt megjelenő új esetekkel. A szunitinibbel folytatott meghosszabbított kezeléshez nem társultak új típusú kezeléssel összefüggő nemkívánatos események.

#### Gyermekek és serdülők

A szunitinib biztonságossági profilja egy I. fázisú dóziseszkalációs vizsgálat, egy II. fázisú nyílt vizsgálat, egy I/II. fázisú egykarú vizsgálat, valamint az alább leírt publikációk adataiból származik.

*Per os* alkalmazott szunitinibbel egy I. fázisú dóziseszkalációs vizsgálatot folytattak le 35 refrakter szolid tumorra rendelkező beteg részvételével, ahol 30 gyermek (3–17 éves korú) és 5 fiatal felnőtt (18–21 éves korú) volt, akik többségénél primer agydaganatot diagnosztizáltak. A vizsgálat minden résztvevője tapasztalt gyógyszer okozta mellékhatást, és ezek legtöbbje súlyos volt (toxicitási fokozat  $\geq 3$ ), és magában foglalta a kardiotoxicitást is. A leggyakoribb mellékhatás a gastrointestinalis (GI) toxicitás, neutropenia, kimerültség és az ALT érték emelkedés volt. A gyógyszer okozta, szívvel kapcsolatos mellékhatások kockázata nagyobbak tűnt a szívbesugárzásnak vagy az antraciklinnek korábban kitett gyermek és serdülőkorú betegekénél az ezen hatásoknak korábban ki nem tett gyermek és serdülőkorú betegekhez képest. Az antraciklineknek vagy szívbesugárzásnak korábban ki nem tett gyermek és serdülőkorú betegekénél megállapították a maximálisan tolerálható dózist (MTD) (lásd 5.1 pont).

Egy II. fázisú nyílt vizsgálatot folytattak le 29 visszatérő/progresszív/refrakter magas malignitású gliomával (HGG) vagy ependymomával rendelkező beteg részvételével, ahol 27 gyermek (3–16 éves korú) és 2 fiatal felnőtt (18–19 éves korú) volt. Egyik csoportban sem fordult elő 5. súlyossági fokozatú mellékhatás. A leggyakoribb ( $\geq 10\%$ ) kezeléssel összefüggő nemkívánatos események a neutrofilszám-csökkenés (6 [20,7%] beteg esetében) és az intracranialis vérzés (3 [10,3%] beteg esetében) voltak.

Egy I/II. fázisú egykarú vizsgálatot folytattak le 6, előrehaladott, nem rezekálható GIST-ben szenvedő gyermek (13–16 éves korú) beteg részvételével. A leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, hányinger, csökkent fehérvérsejtszám, neutropenia és fejfájás voltak, mindegyik 3 (50%) beteg esetében, elsődlegesen 1. vagy 2. súlyossági fokozattal. 6 betegből 4 (66,7%) 3-4. súlyossági fokozatú, kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményt tapasztalt (3. súlyossági fokozatú hypophosphataemia, neutropenia és thrombocytopenia 1-1 beteg esetében és egy 4. súlyossági fokozatú neutropenia 1 beteg esetében). A vizsgálat során nem számoltak be súlyos nemkívánatos eseményről vagy 5. súlyossági fokozatú mellékhatásról. Mind a klinikai vizsgálatban, mind pedig a publikációkban a biztonságossági profil összhangban volt az ismert, felnőttek esetében leírt biztonságossági profillal.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A Sutent túlادagolásának nincsen specifikus antidotuma, és a túlادagoláskor általános szupportív kezelést kell alkalmazni. Szükség esetén a fel nem szívódott hatóanyagot hánytatással vagy

gyomormosással lehet eltávolítani. Túladagolások eseteket jelentettek: az esetek némelyike a szunitinib ismert biztonságossági profiljának megfelelő mellékhatásokkal járt.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenszerek, protein kináz gátlók; ATC kód: L01EX01

#### Hatásmechanizmus

A szunitinib több, a daganatnövekedésben, a neoangiogenezisben és a daganatáttétek progressziójában szerepet játszó RTK gátlója. Kimutatták, hogy a szunitinib gátolja a trombocita eredetű növekedési faktor receptorokat (PDGFR $\alpha$  és PDGFR $\beta$ ), a VEGF receptorokat (VEGFR1, VEGFR2 és VEGFR3), az őssejt faktor receptort (KIT); az Fms-szerű tirozin-kináz-3-at (FLT3), a kolóniastimuláló faktor receptort (CSF-1R) és a gliá sejtvonalból származó neurotróp faktor receptort (RET). A fő metabolit hatékonysága biokémiai és sejtszintű vizsgálómódszerekkel (assay) a szunitinibéhez hasonló.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A SUTENT klinikai biztonságosságát és hatásosságát imatinib-rezisztens (az imatinib-kezelés alatt vagy után romló állapotú), illetve az imatinibet nem toleráló (a kezelés alatt annak folytatását kizáró jelentős toxicitást mutató) GIST-ben szenvedő betegek kezelésében, MRCC-ben szenvedő betegek kezelésében, valamint nem resektálható pNET-ben szenvedő betegek kezelésében vizsgálták.

A hatásosságot GIST-ben a tumorprogresszióig (TTP) eltelt időtartam, illetve a túlélés javulása, előzőleg nem kezelt és citokin-refrakter MRCC esetekben a progressziómentes túlélés (PFS) és az objektív válaszarányok (ORR), pNET-ben a PFS alapján állapították meg.

#### *Gastrointestinalis stroma tumorok*

Először egy nyílt, emelkedő gyógyszeradagolású vizsgálatot végeztek imatinibbel előzőleg rezisztencia vagy intolerancia miatt sikertelenül kezelt GIST-es betegeken (az imatinib maximális napi adagjának középértéke 800 mg volt). 97 beteget vontak be különböző adagok és adagolási sémák alkalmazásával; 55 beteg kapott napi 50 mg SUTENT-et a javasolt adagolási séma szerint, mely 4 hetes kezelésből és az ezt követő 2 hetes szünetből áll („4/2 adagolási séma”).

Ebben a vizsgálatban a tumorprogresszióig eltelt idő TTP középértéke 34 hét volt (95%-os CI: 22,0, 46,0).

III-as fázisú, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos szunitinib vizsgálatot végeztek imatinibbel előzőleg rezisztencia vagy intolerancia miatt sikertelenül kezelt GIST-es betegeken (az imatinib maximális napi adagjának középértéke 800 mg volt). A vizsgálatban 312 beteget 2:1 arányban randomizáltak vagy 50 mg szunitinib- vagy placebo-kezelésre *per os* naponta egyszer, a 4/2 adagolási séma szerint mindaddig, amíg nem észleltek tumorprogressziót, vagy a betegek más okból nem estek ki a vizsgálatból (207 beteg kapott szunitinib- és 105 beteg placebo-kezelést). A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a TTP volt, amelyet a randomizáció és a tumor növekedésének első objektív jele között eltelt időtartamként határoztak meg. Az előre meghatározott időközi elemzéskor a szunitinib-kezelésnél a vizsgáló által megállapított TTP középértéke 28,9 hét (95%-os CI: 21,3, 34,1), és a független értékelés által megállapított TTP középértéke 27,3 hét (95%-os CI: 16,0, 32,1) volt, és ez statisztikailag szignifikánsan hosszabb volt, mint a placebo-kezelésnél a vizsgáló által megállapított 5,1 hetes TTP érték (95%-os CI: 4,4, 10,1), valamint a független értékelés által megállapított 6,4 hét (95%-os CI: 4,4, 10,0). A teljes túlélés (OS) statisztikailag a szunitinib előnyét mutatta [relatív kockázat (HR): 0,491 (95%-os CI: 0,290, 0,831)]; az elhalálozás kockázata kétszer magasabb volt a placebo-, mint a szunitinib-karon.

A hatásosság és biztonságosság időközi elemzését követően a független Adat- és Biztonságosság-ellenőrző Bizottság (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) ajánlására a vizsgálat

vak szakaszát lezárták, és a placebo-kar betegeinek felajánlották egy nyílt szakaszban a szunitinib-kezelést.

A vizsgálat nyílt kezelési fázisában összesen 255 beteg részesült szunitinib-kezelésben, köztük 99 olyan beteg, akit kezdetben placebóval kezeltek.

A vizsgálat nyílt szakaszában az elsődleges ésmásodlagos végpontok elemzése ismételtlen megerősítette az időközi elemzésnél kapott eredményeket, ahogy azt a 2. táblázat is mutatja:

**2. táblázat. A GIST hatásosság-végpontok összegzése (beválogatás szerinti betegcsoport [Intention to Treat, ITT])**

Végpont	Kettős-vak kezelés <sup>a</sup>				Placebo keresztezett csoport kezelés <sup>b</sup>
	Medián (95%-os CI)		Relatív hazard		
	Sutent	Placebo	95%-os CI	p-érték	
<b>Elsődleges</b>					
<b>TTP (hetek)</b>					
___Időközi	27,3 (16,0, 32,1)	6,4 (4,4, 10,0)	0,329 (0,233, 0,466)	<0,001	-
___Végső	26,6 (16,0, 32,1)	6,4 (4,4, 10,0)	0,329 (0,244, 0,472)	<0,001	10,4 (4,3, 22,0)
<b>Másodlagos</b>					
<b>PFS (hetek)<sup>c</sup></b>					
___Időközi	24,1 (11,1, 28,3)	6,0 (4,4, 9,9)	0,333 (0,238, 0,467)	<0,001	-
___Végső	22,9 (10,9, 28,0)	6,0 (4,4, 9,7)	0,347 (0,253, 0,475)	<0,001	-
<b>ORR (%)<sup>d</sup></b>					
___Időközi	6,8 (3,7, 11,1)	0 (-)	NÉ	0,006	-
___Végső	6,6 (3,8, 10,5)	0 (-)	NÉ	0,004	10,1 (5,0, 17,8)
<b>OS (hetek)<sup>e</sup></b>					
___Időközi	-	-	0,491 (0,290, 0,831)	0,007	-
___Végső	72,7 (61,3, 83,0)	64,9 (45,7, 96,0)	0,876 (0,679, 1,129)	0,306	-

Rövidítések: CI = Konfidencia intervallum; ITT = Kezelési szándék szerinti; NÉ = nem értelmezhető; ORR = Objektív válaszarány; OS = Teljes túlélés; PFS = Progressziómentes túlélés; TTP = Tumorprogresszióig eltelt idő.

<sup>a</sup> A kettős-vak kezelés eredményei az ITT populációból származnak, és ahol lehetett, egy centrumban dolgozó radiológus által végzett mérést alkalmaztak.

<sup>b</sup> A 99 beteg hatásossági eredményei, akik a vizsgálat vak szakaszának befejeztét követően a placebóról Sutent-re tértek át. Az áttéréskor a kiindulási értékeket újraértékelték, és a hatásossági elemzés a vizsgáló értékelésén alapult.

<sup>c</sup> Az időközi progressziómentes túlélés (Progression Free Survival, PFS) adatait az eredeti adatok újraszámítása alapján frissítették.

<sup>d</sup> Az objektív válaszarányt (Objective Response Rate, ORR) azoknak a betegeknek a százalékarányával adták meg, akiknél megerősítették a válaszreakciót 95%-os konfidencia intervallumon belül.

<sup>e</sup> Az adatok feldolgozottsági szintje még nem érte el a medián érték megállapításához szükséges értéket.

Az (OS) mediánja az ITT populációban 72,7 hét volt a szunitinib-karon, és 64,9 hét volt a placebo-karon (HR: 0,876, 95%-os CI: 0,679 – 1,129, p = 0,306). Ebben az elemzésben a

placebo-karba tartoztak azok a betegek, akiket placebo-kezelésre randomizáltak, majd ezt követően a nyílt vizsgálati szakaszban szunitinib-kezelésben részesültek.

#### *Előzőleg nem kezelt, metasztatikus vesesejtes carcinoma*

Egy fázis III, randomizált, multicentrikus, nemzetközi vizsgálatot végeztek, amelyben a szunitinib hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták interferon (IFN)- $\alpha$  -kezeléssel összehasonlítva előzőleg nem kezelt metasztatikus vesesejtes carcinomás (MRCC) betegekben. A két kezelési karba 750 beteget randomizáltak 1:1 arányban. A betegek vagy szunitinibet kaptak ismétlődő, 6-hetes ciklusokban, amelyek négy hétig tartó, 50 mg/nap *per os* adagolásból majd két hét szünetből álltak (4/2 séma), vagy IFN- $\alpha$  -t kaptak, amely során az első héten 3 millió egységet adtak be szubkután injekcióként, a második héten 6 millió egységet, a harmadik héten 9 millió egységet, majd ezt követően pedig hetente háromszor, nem egymást követő napokon.

A kezelés medián időtartama 11,1 hónap (szélsőértékek: 0,4-46,1) volt a szunitinib-kezelés, és 4,1 hónap (szélsőértékek: 0,1-45,6) az IFN- $\alpha$  -kezelés esetén. A szunitinibet szedő betegek 23,7%-ánál, az IFN- $\alpha$  -t kapó betegek 6,9%-ánál jelentettek a kezeléssel összefüggő, súlyos nemkívánatos eseményeket. Ugyanakkor, a nemkívánatos események miatt a kezelést abbahagyók aránya a szunitinib esetén 20,0%, míg az IFN- $\alpha$  esetén 23% volt. Az adagolás megszakítása 202 (54%) szunitinibet szedő betegnél, és 141 (39%) IFN- $\alpha$  -t kapó betegnél fordult elő. Dóziscsökkentés 194 (52%) szunitinibet szedő betegnél, és 98 (27%) IFN- $\alpha$  -t kapó betegnél fordult elő. A betegeket a betegség progressziójáig vagy a vizsgálatból történő kizárásig kezelték. Az elsődleges hatásossági végpont a PFS volt. A tervezett interim elemzés a szunitinib statisztikailag szignifikáns előnyt mutatott az IFN- $\alpha$  -val szemben, ebben a vizsgálatban a PFS medián értéke a szunitinib kezelési csoportban 47,3 hét, míg az IFN- $\alpha$  kezelési csoportban 22,0 hét volt; a HR 0,415 volt (95%-os CI: 0,320 - 0,539, p-érték <0,001). További végpontok voltak még az ORR, az Overall Survival, OS és a biztonságosság. Az alapvető radiológiai vizsgálatokat az elsődleges végpont elérése után abbahagyták. A végső elemzésben a vizsgáló által megállapított objektív válaszarány (Objective Response Rate, ORR) a szunitinib-karon 46% (95%-os CI: 41%, 51%) és az IFN- $\alpha$  -karon 12,0% (95%-os CI: 9%, 16%) volt (p-érték <0,001).

A szunitinib-kezeléshez hosszabb túlélés társult, mint az IFN- $\alpha$  -val végzetthez. A teljes túlélés (Overall Survival, OS) mediánja a szunitinib-karon 114,6 hét (95%-os CI: 100,1, 142,9), az IFN- $\alpha$  -karon pedig 94,9 hét volt (95%-os CI: 77,7, 117,0), HR: 0,821 (95%-os CI: 0,673, 1,001; p = 0,0510, nem rétegzett lograng próba szerint).

Az alapvető radiológiai és laboratóriumi vizsgálatok szerint megállapított progressziómentes túlélési (Progression Free Survival, PFS) és teljes túlélési (Overall Survival, OS) adatok az ITT (beválogatás szerinti betegcsoport [Intention to Treat]) populációban a 3. táblázatban kerültek összefoglalásra:

### **3. táblázat. A hatásosság-végpontok összegzése még nem kezelt MRCC-ben (beválogatás szerinti betegcsoport [Intention to Treat, ITT])**

<b>Progressziómentes túlélés összegzése</b>	<b>szunitinib (N = 375)</b>	<b>IFN-<math>\alpha</math> (N = 375)</b>
A beteg állapota nem progrediált, ill. nem halt meg [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
A betegnél progressziót észleltek vagy meghalt [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
Progressziómentes túlélés, PFS (hetek)		
Kvartilis (95%-os 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)
Nem rétegzett elemzés		
Relatív hazard (szunitinib vs IFN- $\alpha$ )		0,5268
Relatív hazardra vonatkozó, 95%-os CI		(0,4316, 0,6430)
p-érték		<0,0001

<sup>a</sup> 2-oldalas lograng próba alapján

<b>Teljes túlélés összegzése</b>	<b>szunitinib (N = 375)</b>	<b>IFN-<math>\alpha</math> - (N = 375)</b>
Nem ismert, hogy a beteg meghalt-e [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Az elhalálozott betegek aránya [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
Teljes túlélés, OS (hetek)		
Kvartilis (95%-os 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
Nem rétegzett elemzés		
Relatív házárd (szunitinib vs IFN- $\alpha$ )		0,8209
Relatív házárdra vonatkozó, 95%-os CI		(0,6730, 1,0013)
p-érték <sup>a</sup>		0,0510

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum; INF- $\alpha$  = alfa-interferon; ITT = kezelési szándék szerinti; N = betegszám; NA = nem értelmezhető; OS = teljes túlélés; PFS = progressziómentes túlélés.

#### *Citokin-refrakter metasztatikus vesesejtes carcinoma*

Fázis II SUTENT-vizsgálatot végeztek olyan betegeken, akik megelőzően nem reagáltak az interleukin-2-vel vagy IFN- $\alpha$ -val végzett citokin-kezelésre. 63 beteg kapott 50 mg szunitinib kezdő adagot *per os* naponta egyszer négy egymást követő héten keresztül, majd két hetes szünettel, ami megfelelt a hathetes teljes kezelési ciklusnak (4/2 séma). Az elsődleges hatásossági végpont - a szolid tumorokban a hatást mérő kritériumok (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) alapján az Objective Respose Rate, ORR volt.

Ebben a vizsgálatban az objektív válaszarány 36,5% (95%-os CI: 24%, 49,6%) és a TTP középértéke 37,7 hét volt (95%-os CI: 24,0, 46,4 hét).

Egy megerősítő, nyílt, egykaros, multicentrikus vizsgálatban a SUTENT hatásosságát és biztonságosságát értékelték citokin-kezelésre refrakter MRCC daganatos betegek körében, melynek során 106 beteg kapott legalább egy 50 mg-os napi SUTENT adagot a 4/2 séma szerint.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az ORR volt. Másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a TTP, a hatás időtartama (Duration of Response, DR) és az OS (Overall Survival).

Ebben a vizsgálatban az ORR 35,8% volt (95%-os CI: 26,8%, 47,5%). A DR és az OS középértékét még nem érték el.

#### *A pancreas neuroendokrin tumorai*

Nem rezekálható pNET-ben szenvedő betegeknél napi 50 mg, 4/2-es adagolási séma szerint monoterápiában adott szunitinib hatásosságát és biztonságosságát egy szupportív fázis II, nyílt, multicentrikus vizsgálat értékelte. Egy, a pancreas szigetsejtes daganatában szenvedő, 66 betegből álló kohorszban az elsődleges végpontként definiált tumorválasz 17% volt.

Monoterápiában alkalmazott szunitinibbel, nem rezekálható pNET-ben szenvedő betegek részvételével pivotális fázis III, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek.

A vizsgálatba bevont betegeknek a megelőző 12 hónapban RECIST alapján dokumentált progressziót kellett mutatniuk. A betegeket 1:1 arányban, tervezett gyógyszermentes időszak nélkül folyamatosan adott, napi egyszeri 37,5 mg szunitinibre (N = 86) vagy placebóra (N = 85) randomizálták.

A vizsgálat elsődleges célja a PFS összehasonlítása volt a szunitinibet, illetve a placebót kapó betegek között. Az egyéb végpontok közé tartozott az OS, az ORR, a PRO és a biztonságosság.

A demográfiai adatok a szunitinib- és a placebo-csoportban hasonlóak voltak. Továbbá, a szunitinibet szedő betegek 49%-ának, a placebót szedő betegek 52%-ának volt nem funkcionáló tumora, és mindkét karon a betegek 92%-ának volt májmetasztázisa.

A szomatostatin analógok alkalmazása a vizsgálatban megengedett volt.

A szunitinibet kapó betegek 66%-a, a placebót kapó betegek 72%-a részesült korábban szisztémás kezelésben. Továbbá, a szunitinibet kapó betegek 24%-a, míg a placebót kapó betegek 22%-a kapott szomatostatin analógokat.

A vizsgálok által meghatározott progressziómentes túlélés (PFS) tekintetében a szunitinib kezelés klinikailag szignifikáns előnyt eredményezett placebóval szemben. A medián PFS a szunitinib-karon 11,4 hónap, a placebo-karon 5,5 hónap volt [HR: 0,418 (95%-os CI: 0,263, 0,662), p-érték = 0,0001]. Hasonló eredményeket figyeltek meg, amikor a betegség progressziójának meghatározására a vizsgálok tumorméréseire RECIST kritériumokat alkalmazó, derivált tumorválasz meghatározást alkalmazták, ahogy azt az 5. táblázat mutatja. A kezelés kezdetén meghatározott betegjellemzők alapján kialakított minden alcsoportban, beleértve a korábbi szisztémás kezelések száma szerinti elemzést is, a szunitinib előnyét mutató HR-t figyeltek meg. A szunitinib-karon összesen 29, a placebo-karon pedig 24 beteg nem részesült korábban szisztémás kezelésben. Ezeknél a betegeknél a PFS-re vonatkoztatott HR 0,365 (95%-os CI: 0,156, 0,857), p = 0,0156 volt. Hasonlóan, annál a szunitinib-karba tartozó 57 betegnél (beleértve 28, egy korábbi szisztémás kezelésben és 29, kettő vagy több korábbi szisztémás kezelésben részesülő beteget), valamint a placebo-karba tartozó 61 betegnél (beleértve 25, egy korábbi szisztémás kezelésben és 36, kettő vagy több korábbi szisztémás kezelésben részesülő beteget) a PFS-re vonatkoztatott HR 0,456 (95%-os CI: 0,264, 0,787), p = 0,0036 volt.

Elvégezték a PFS szenzitivitási analízisét, ahol a progresszió a vizsgálok által jelentett tumorméréseken alapult, és ahol minden, a vizsgálat befejezésétől eltérő okból a vizsgálatot elhagyó beteget PFS-eseményként kezeltek. Ez az elemzés egy, a szunitinib-kezelés általános hatására vonatkozó, óvatos becslést adott, és alátámasztotta az elsődleges elemzést ami 0,507-es HR-t jelez (95%-os CI: 0,350; 0,733), p = 0,000193. A kezelés hatásának becslését egyaránt befolyásolhatta, hogy a pancreas NET-ben végzett pivotális vizsgálatot egy független Gyógyszer-ellenőrző Bizottság (Drug Monitoring Committee) ajánlására idő előtt leállították, valamint az is, hogy az elsődleges végpont a vizsgálok értékelésén alapult. A PFS vizsgálo-alapú meghatározásából eredő torzítás kizárásának érdekében elvégezték a felvételek BICR vizsgálatát: ez a vizsgálat alátámasztotta a vizsgálok értékelését, ahogy azt az 4. táblázat mutatja.

#### 4. táblázat. A fázis III vizsgálatból származó pNET hatásossági eredmények

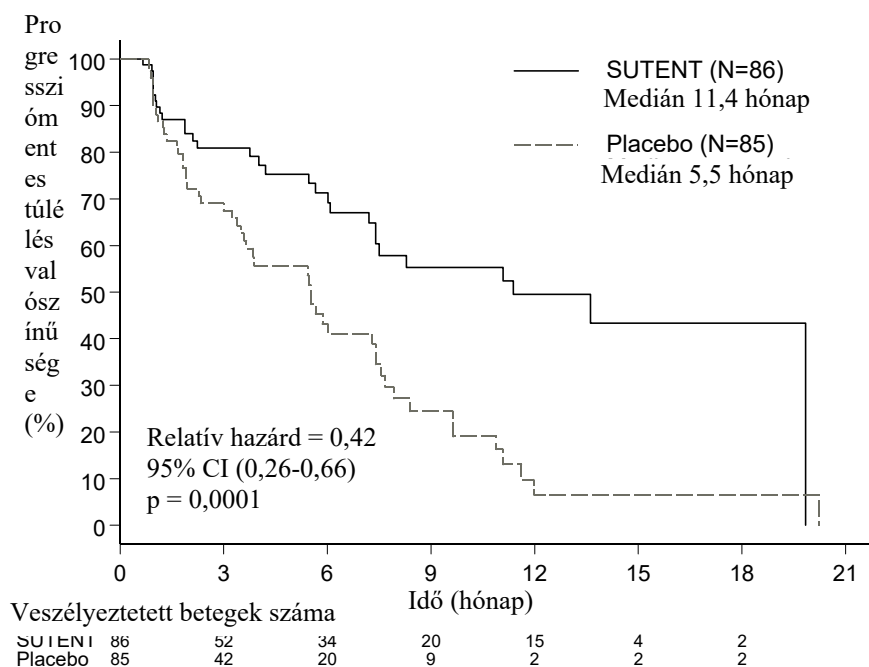
Hatásossági paraméter	Sutent (N = 86)	Placebo (N = 85)	Relatív hazárd (95%-os CI)	p-érték
Progressziómentes túlélés [medián, hónapok (95%-os CI)] a vizsgálok értékelése alapján	11,4 (7,4, 19,8)	5,5 (3,6, 7,4)	0,418 (0,263, 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
Progressziómentes túlélés [medián, hónapok (95%-os CI)] derivált, tumorválasz meghatározás, amely a vizsgálok tumorméréseire alkalmazott RECIST-en alapul	12,6 (7,4, 16,9)	5,4 (3,5, 6,0)	0,401 (0,252, 0,640)	0,000066 <sup>a</sup>
Progressziómentes túlélés [medián, hónapok (95%-os CI)] a felvételek vak, független, központi értékelésén alapuló tumormeghatározás	12,6 (11,1, 20,6)	5,8 (3,8, 7,2)	0,315 (0,181, 0,546)	0,000015 <sup>a</sup>
Teljes túlélés [5 éves utánkövetés] [medián, hónap (95%-os CI)]	38,6 (25,6, 56,4)	29,1 (16,4, 36,8)	0,730 (0,504, 1,057)	0,0940 <sup>a</sup>
Objektív válaszarány [% (95%-os CI)]	9,3 (3,2, 15,4)	0	NÉ	0,0066 <sup>b</sup>

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum, N = betegszám, NÉ = nem értelmezhető, pNET = neuroendokrin pancreas tumor; RECIST = válaszéértékelési kritériumok szolid tumoroknál

<sup>a</sup> 2-oldalas, nem rétegzett lograng próba

<sup>b</sup> Fisher-féle egzakt próba

#### 1. ábra. A PFS Kaplan-Meier-féle görbéje a fázis III pNET vizsgálatban



Rövidítések: CI = konfidencia intervallum, N = betegszám, PFS = progressziómentes túlélés, pNET = neuroendokrin pancreas tumor

A vizsgálat lezárásának időpontjában a teljes túlélés (OS) meghatározására még nem állt rendelkezésre elegendő adat [20,6 hónap (95%-os CI: 20,6; nem elért) a szunitinib-karon, összehasonlítva a nem



elérttel (95%-os CI: 15,5, nem elért) a placebo-karon, HR: 0,409 (95%-os CI: 0,187; 0,894), p-érték = 0,0204]. A szunitinib-karon 9 halálest, a placebo-karon 21 halálest volt.

A betegség progressziójakor a betegeket tájékoztatták a kapott kezeléstről és a placebo-kar betegeinek a nyílt szakaszban szunitinib-kezelést ajánlottak fel egy különálló, kiterjesztett vizsgálat keretében. A vizsgálat korai lezárásának eredményeképpen a fennmaradó betegeket is tájékoztatták és nyílt szakaszban szunitinib-kezelést ajánlottak fel számukra a különálló, kiterjesztett vizsgálat keretében. A placebo karról 85-ből összesen 59 beteg (69,4%) került át nyílt szunitinib-kezelésre a betegség progresszióját vagy a vizsgálat lezárását követően, a vakosítás feloldása után. A kiterjesztett vizsgálatban 5 éves utánkövetés után a teljes túlélés (OS) HR-je 0,730 volt (95%-os CI: 0,504; 1,057).

Az Európai Rákkutatási és Kezelési Szervezet életminőséget értékelő kérdőívének (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - EORTC QLQ-C30) eredményei azt mutatták, hogy a betegeknél az általános, globális, egészséggel összefüggő életminőség és az 5 funkcionális domén (fizikai, szerepvállalás, kognitív, emocionális és szociális) a szunitinib-kezelés alatt a placebohoz képest megtartott volt, korlátozott számú nemkívánatos tüneti hatással.

Egy fázis IV, nemzetközi, multicentrikus, egykaros, nyílt vizsgálatban a szunitinib hatásosságát és biztonságosságát értékelték progresszív, előrehaladott/metasztatikus, jól differenciált, nem reszekálható pNET-ben szenvedő betegeknél.

Százhat beteg (61 beteg az előzőleg nem kezelt kohorszban és 45 beteg a többedvonalbeli kezelési kohorszban) részesült *per os* szunitinib-kezelésben napi egyszeri 37,5 mg adagban, folyamatos napi adagolási rendszerben (CDD).

A vizsgálok értékelése alapján a PFS medián értéke 13,2 hónap volt, mind a teljes populációban (95% CI: 10,9; 16,7), mind pedig a kezelésben előzőleg nem részesült kohorszban (95% CI: 7,4; 16,8).

#### Gyermekek és serdülők

A szunitinib gyermeknél és serdülőknél való alkalmazására vonatkozó tapasztalatok korlátozottak (lásd 4.2 pont).

*Per os* alkalmazott szunitinibbal egy fázis I dóziseszkalációs vizsgálatot folytattak le 35 refrakter szolid tumorra rendelkező beteg részvételével, ahol 30 gyermek (3–17 éves korú) és 5 fiatal felnőtt (18–21 éves korú) volt, akiknek a többsége primer agydaganat diagnózisával került a vizsgálatba bevonásra. A vizsgálat első felében dóziskorlátozó kardiotoxicitást figyeltek meg, aminek folytán az módosításra került, miszerint a potenciálisan kardiotoxikus hatást kifejtő terápiáknak (köztük az antraciklineknek) vagy a szívbesugárzásnak korábban kitett betegeket kizárták a vizsgálatból. A vizsgálat második részében, amelyben részt vettek rákellenes terápiában korábban részesült betegek, akiknél azonban nem álltak fenn a kardiotoxicitás kockázati tényezői, a szunitinib általában tolerálhatónak és klinikailag kezelhetőnek bizonyult a 15 mg/m<sup>2</sup>/nap dózis (MTD) 4/2 adagolási séma szerinti adagolása mellett. A vizsgálati alanyok egyikénél sem mutatkozott sem teljes, sem részleges válasz. Stabil betegséget 6 betegnél (17%) figyeltek meg. Egy GIST-ben szenvedő beteget vontak be a 15 mg/m<sup>2</sup>/nap dózis szintjén, bármiféle észlelhető jótékony hatásra mutató jel nélkül. A megfigyelt gyógyszer okozta mellékhatások hasonlítottak a felnőtteknél általánosságban megfigyeltekhez (lásd 4.8 pont).

Egy II. fázisú, nyílt vizsgálatot folytattak le 29 HGG-vel vagy ependymomával rendelkező beteg részvételével, ahol 27 gyermek (3–16 éves korú) és 2 fiatal felnőtt (18–19 éves korú) volt. A vizsgálatot betegségkontroll hiányában már lezárták az időközi elemzés tervezett idejére. A medián PFS 2,3 hónap volt a HGG- és 2,7 hónap az ependymoma-csoportban. A medián összesített OS 5,1 hónap volt a HGG- és 12,3 hónap az ependymoma-csoportban. A leggyakoribb (≥10%) jelentett kezeléssel összefüggő nemkívánatos események a csoportot összevonva a neutrofilszám-csökkenés (6 [20,7%] beteg esetében), és az intracranialis vérzés (3 [10,3%] beteg esetében) voltak (lásd 4.8 pont).

Az I/II fázisú vizsgálat, amelyet 6, 13–16 éves korú GIST-ben szenvedő gyermek beteg részvételével folytattak le, akik a 4/2 adagolási séma szerint 15 mg/m<sup>2</sup>/nap és 30 mg/m<sup>2</sup>/nap közötti dózisu szunitinibet kaptak, valamint a publikált adatok (20 GIST-ben szenvedő gyermek vagy fiatal felnőtt beteg) azt mutatják, hogy a szunitinib-kezelés 26 betegből 18-nál (69,2%) betegségstabilizáló hatást eredményezett, még az imatinib sikertelensége vagy intoleranciája után is (21 betegből 16 stabil betegséggel), vagy de novo/műtét után (5 betegből 2 stabil betegséggel). Az I/II. fázisú vizsgálatban 6-ból 3-3 betegnél figyeltek meg stabil betegséget illetve betegségprogressziót (1 beteg neoadjuváns, 1 beteg pedig adjuváns imatinibet kapott). Ugyanebben a vizsgálatban 6 betegből 4 (66,7%) 3-4. súlyossági fokozatú kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményt tapasztalt (3. súlyossági fokozatú hypophosphataemia, neutropenia és thrombocytopenia 1-1 beteg esetében és egy 4. súlyossági fokozatú neutropenia 1 beteg esetében). Ezen kívül a publikációk az alábbi 3. súlyossági fokozatú mellékhatásokat írják le összesen 5 betegnél: fáradtság (2), emésztőrendszeri mellékhatások (a hasmenést is beleértve) (2), vérképzőszervi mellékhatások (beleértve az anaemiát) (2), cholecystitis (1), hyperthyreoidismus (1) és mucositis (1).

Az adott populációkra farmakokinetikai (PK) és farmakokinetikai/farmakodinámiás (PK/PD) elemzést végeztek a szunitinib GIST-ben szenvedő gyermek és serdülőkorú (6-17 éves korú) betegeknek való alkalmazásának farmakokinetikai és legfontosabb biztonságossági és hatásossági végpontjainak kivetítése céljából. Az elemzés egyfelől a GIST-ben szenvedő vagy szolid tumorral rendelkező felnőtt betegek, másfelől szolid tumorral rendelkező gyermek és serdülőkorú betegek gyűjtött adatokon alapult. A modellező elemzések alapján a fiatalabb életkor és a kisebb testtömeg nem látszott negatívan befolyásolni a szunitinib plazma-expozícióra adott biztonságossági és hatásossági válaszokat. A szunitinib előny/kockázat arányát a fiatalabb életkor és az alacsonyabb testtömeg nem látszott negatívan befolyásolni, és azt leginkább a plazmabeli gyógyszerexpozíció határozta meg.

Az EMA a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Sutent vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a vese vagy vesemendence carcinoma (kivéve a nephroblastoma, nephroblastomatosis, világossejtes sarcoma, mesoblasticus nephroma, renalis medullaris carcinoma és a vese rhabdoid tumora) kezelésében (lásd 4.2 pont).

Az EMA a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Sutent vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gastroenteropancreaticus neuroendokrin tumorok (kivéve a neuroblastoma, neuroganglioblastoma, pheochromocytoma) kezelésében (lásd 4.2 pont).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szunitinib farmakokinetikai (PK) tulajdonságait 135 egészséges önkéntesnél és 266 szolid tumoros betegnél vizsgálták. A PK tulajdonságok hasonlóak voltak az összes vizsgált szolid tumoros betegpopulációban és egészséges önkénteseknél is.

A 25-100 mg közötti adagok mellett a plazmakoncentráció görbe alatti területe (AUC) és a C<sub>max</sub>-érték az adaggal lineárisan nő. Ismételt naponkénti adagolás során a szunitinib 3-4-szeresére, fő aktív metabolitja 7-10-szeresére akkumulálódik. A szunitinib és fő aktív metabolitjának dinamikus egyensúlyi koncentrációja 10-14 napon belül alakul ki. A 14. napon a szunitinib és aktív metabolitjának együttes plazmakoncentrációja 62,9 – 101 ng/ml, ami megegyezett az *in vitro* receptor-foszforiláció gátló vizsgálatokból és az *in vivo* tumor stagnálás/növekedés csökkenés vizsgálatokból származó preklinikai adatokból előre jelzett célkoncentrációval. Az elsődleges aktív metabolit a teljes expozíció 23-37%-áért felelős. A vizsgált adagolási sémák mellett ismételt naponkénti adagolás vagy megismételt kezelési ciklusok során nem észleltek a szunitinib és az elsődleges aktív metabolit PK-jában bekövetkező jelentős változást.

### Felszívódás

A szunitinib *per os* alkalmazása után a C<sub>max</sub> általában 6-12 óra múlva (a maximális koncentrációig eltelt idő, T<sub>max</sub>) alakul ki.

Az étel nem befolyásolja a szunitinib biohasznosulását.

### Eloszlás

*In vitro* mérésekben a szunitinib és fő aktív metabolitjának humán plazmafehérjékhez való kötődése 95 ill. 90% volt, vélhetően a koncentrációtól függetlenül. A szunitinib látszólagos eloszlási térfogata ( $V_d$ ) nagy, 2230 l, ami szövetekben történő eloszlást jelez.

### Metabolikus interakciók

Az összes vizsgált citokróm P450 (CYP) izoform (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 és CYP4A9/11) számított *in vitro*  $K_i$  értéke azt jelezte, hogy nem valószínű, hogy a szunitinib és aktív metabolitja az ezen az enzimeken keresztül lebomló hatóanyagok metabolizmusát klinikailag releváns mértékben indukálja.

### Biotranszformáció

A szunitinib döntően a CYP3A4 CYP-izoformon keresztül metabolizálódik, a fő aktív metabolitot, a dezetil-szunitinibet eredményezve, amely aztán tovább bomlik ugyanezen izoenzim segítségével.

A szunitinib és az erős CYP3A4 enziminduktorok vagy inhibitorok egyidejűleg történő alkalmazását el kell kerülni, mert a szunitinib plazmaszintje megváltozhat (lásd 4. 4 és 4.5 pont).

### Elimináció

Az elimináció döntően a széklettel történik (61%), míg a vesén keresztül a beadott adagból származó változatlan formájú hatóanyag és metabolitjainak 16%-a ürül. Elsősorban a szunitinibet és fő aktív metabolitját azonosították a plazmában, vizeletben és a székletben, a mért radioaktivitás sorrendben 91,5%, 86,4% és 73,8%-át kiteve az összegyűjtött mintákban. Kevésbé jelentős metabolitokat azonosítottak a vizeletben és a székletben, de a plazmában általában nem. A teljes orális clearance (CL/F) 34-62 l/óra volt. Egészséges önkénteseknél *per os* adagolás után a szunitinib és a fő aktív dezetil metabolitjának eliminációs féleletideje kb. 40-60, illetve 80-110 óra.

### Egyidejű alkalmazás BCRP inhibitorokkal

A szunitinib a BCRP efflux transzporter szubsztátja *in vitro*. Az A6181038 vizsgálatban a gefitinibnek, egy BCRP inhibitornak egyidejű alkalmazása nem eredményezett klinikailag jelentős hatást a szunitinib vagy a teljes gyógyszer (szunitinib + metabolitjai)  $C_{max}$  és AUC értékeire (lásd 4.5 pont). Ez egy multicentrikus, nyílt, 1/2-es fázisú vizsgálat volt, ahol a cél a gefitinibbel egyidejűleg alkalmazott szunitinib biztonságosságának és tolerálhatóságának, a maximális tolerált dózisnak és az antitumor hatásnak a vizsgálata volt MRCC-ben (metasztatikus vesesejtes karcinóma). A másodlagos vizsgálati cél a gefitinib (napi 250 mg) és a szunitinib (37,5 mg [1. kohorsz, n = 4] vagy 50 mg [2. kohorsz, n = 7] naponta, ahol 4 hét gyógyszereszedést 2 hét gyógyszermentes időszak követ) farmakokinetikájának kiértékelése volt egyidejű alkalmazásuk esetén. A szunitinib PK paramétereinek változása klinikailag nem volt jelentős és nem mutatott semmilyen gyógyszer-interakciót. Azonban, tekintettel az alanyok viszonylag alacsony számára (N = 7 + 4), és a páciensek farmakokinetikai paramétereinek viszonylag nagy különbségeire, a PK gyógyszer-interakciók értelmezésekor óvatossággal kell eljárni.

### Speciális populációk

#### *Májkárosodás*

A szunitinib és elsődleges bomlásterméke főként a májban metabolizálódik. A szunitinib egyszeri adagja után a szisztémás expozíció hasonló volt az enyhe vagy közepes fokú (Child-Pugh A és B stádium) májkárosodásban szenvedő és a normál májfunkciójú egyénekben. A Sutent-et nem vizsgálták súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő egyéneknél.

A tumoros betegeken végzett vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek az ALT- vagy AST-értéke májmetasztázisok következtében meghaladta a normálérték felső határának 2,5-szeresét, illetve a normálérték ötszörösét.

#### *Vesekárosodás*

Populációsztípusú PK elemzések azt mutatták, hogy a szunitinib látszólagos clearance-ét (CL/F) a szérum kreatinin clearance (CL<sub>cr</sub>) a 42–347 ml/perc tartományban nem befolyásolta. A szunitinib

egyszeri dózisát követően a szisztémás expozíció hasonló volt súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) szenvedő és ép vesefunkciójú (kreatinin-clearance >80 ml/perc) vizsgálati alanyoknál. Bár a szunitinib és elsődleges metabolitja ESRD (végstádiumú vesebetegség)-ben szenvedő betegeknél haemodialysissel nem eliminálódik, a szunitinib teljes szisztémás expozíciója 47%-kal, primer metabolitjának teljes szisztémás expozíciója 31%-kal volt alacsonyabb a normál vesefunkciójú vizsgálati alanyoknál mérthez képest.

#### *Testtömeg, teljesítmény státusz*

A demográfiai adatok populációs PK elemzése azt mutatja, hogy nem szükséges az adagot a testtömeg vagy az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítmény státusz függvényében módosítani.

#### *Nem*

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy nőknél mintegy 30%-kal alacsonyabb lehet a szunitinib látszólagos clearance-e (CL/F) mint férfiaknál: ez a különbség az adagolás módosítását nem teszi szükségessé.

#### *Gyermekek és serdülők*

A szunitinib gyermek és serdülőkorú betegeknél való alkalmazására vonatkozó tapasztalatok korlátozottak (lásd 4.2 pont). Egy GIST-ben szenvedő és szolid tumorral rendelkező felnőtt betegektől, valamint szolid tumorral rendelkező gyermek betegektől gyűjtött összesített adathalmazon populációs farmakokinetikai elemzéseket hajtottak végre. Lépcsőzetes kovariancia-modellezési elemzéseket hajtottak végre a szunitinib és aktív metabolitjainak fontos farmakokinetikai paramétereire az életkor és a testméret (a teljes testtömeg vagy a testfelszín területe), valamint más kovariánsok által gyakorolt hatások értékelésére. Az életkorral és a testmérettel kapcsolatos tesztelt kovariánsok között az életkor jelentős kovariáns volt a szunitinib látszólagos clearance-ének vonatkozásában (minél fiatalabb volt a gyermek vagy serdülőkorú beteg, annál alacsonyabb volt a látszólagos clearance). Ehhez hasonlóan a testfelszín területe jelentős kovariáns volt az aktív metabolit látszólagos clearance-ének tekintetében (minél kisebb volt a testfelszín területe, annál alacsonyabb volt a látszólagos clearance).

Továbbá a 3 gyermekgyógyászati vizsgálatból (2 paediatricai szolidtumor-vizsgálat és 1 paediatricai GIST-vizsgálat; korcsoportok: 6–11 évesek és 12–17 évesek) származó PK-i, biztonságossági és hatásossági vizsgálati szimulációs adatok alapján a testfelszín kiindulási területe jelentős kovariáns volt a szunitinib és aktív metabolitja látszólagos clearance-ének tekintetében. Ezen elemzés értelmében a kb. 20 mg/m<sup>2</sup>/nap dózis (testfelszín: 1,10–1,87 m<sup>2</sup>) szerinti adagolásban a szunitinib és aktív metabolitja paediatricai betegek esetében a becslések szerint hasonló (az AUC 75 és 125%-a közötti) plazmabeli expozíciót idéz elő, mint az 50 mg/nap dózis a 4/2 adagolási séma szerint kezelt, GIST-ben szenvedő felnőtt betegek esetében (AUC 1233 ng×h/ml). Gyermekgyógyászati vizsgálatokban a szunitinib kezdő dózisa 15 mg/m<sup>2</sup> volt, (MTD alapján, amit a fázis I dóziseszkalációs vizsgálatban azonosítottak, lásd. 5.1 pont) amelyet GIST-s paediatricai betegeknél 22,5 mg/m<sup>2</sup>-re, a későbbiekben pedig 30 mg/m<sup>2</sup>-re emeltek (az 50 mg/nap teljes napi dózist nem túllépve) a betegeknél fennálló egyéni biztonságosság/tolerálhatóság alapján. Továbbá a GIST-ben szenvedő paediatricai betegekről közölt szakirodalom szerint a számított kezdődózis 16,6 mg/m<sup>2</sup>-től 36 mg/m<sup>2</sup>-ig terjedt, az adagokat 40,4 mg/m<sup>2</sup>-ig emelték (nem meghaladva a napi 50 mg-os teljes dózist).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Patkányokban és majmokban a max. 9 hónapig ismételt dózisu toxicitási vizsgálatok során elsődleges célszervi hatásokat a gastrointestinalis traktusban (hányás és hasmenés majmokban); a mellékvesében (kortikális kongeszció és/vagy bevérzés patkányokban és majmokban, melyet a patkányokban fibrózissal járó nekrozis követett); a vérképző- és nyirokrendszerben (csökkent sejtes elemek a csontvelőben és a thymus, lép és nyirokcsomók lymphoid elemeinek kiürülése); az exokrin pancreasban (a mirigyacinuszok degranulációja az egyes sejtek nekrozisával); a nyálmirigyben (acinuszok hipertrofiája); a csont-ízületben (növekedési lemez megvastagodása); az uterusban (atrófia) és ováriumokban (csökkent tüszőérés) találtak. Az összes eltérés klinikailag releváns szunitinib plazmakoncentrációk mellett alakult ki. Más vizsgálatokban észlelt egyéb hatások közé tartozott a QTc időtartam megnyúlása, az LVEF csökkenése, tubuláris atrófia a herékben, megnövekedett mesangialis

sejtek a vesékben, vérzések a gastrointestinalis traktusban és a szájnyálkahártyában és az elülső hypophysis sejtes hipertrófiája. Feltételezik, hogy az uterusban (endometriumatrófia) és a csont növekedési lemezében (epiphysis megvastagodása vagy a porc dysplasiája) észlelt változások a szunitinib farmakológiai hatásával függenek össze. Ezen eltérések nagyrészt reverzibilisek voltak 2-6 hetes kezelésmentes periódus után.

#### Genotoxicitás

A szunitinib genotoxicitási potenciálját *in vitro* and *in vivo* vizsgálták. A szunitinib nem volt mutagén baktériumokban, patkány máj által kiváltott metabolikus aktiváció során. A szunitinib nem okozott szerkezeti kromoszóma változásokat humán perifériás vér limfocita sejtekben *in vitro*. Poliploidiát (számszerű kromoszóma aberrációt) észleltek humán perifériás vér limfocita sejtekben *in vitro*, metabolikus aktiváció mellett vagy anélkül. A szunitinib nem volt klasztogén patkány csontvelőben *in vivo*. Nem vizsgálták a fő aktív metabolit genotoxicitási potenciálját.

#### Karcinogenitás

Egy egyhónapos, rasH2 transzgén egereken végzett dóziskereső vizsgálatban gyomorszondán keresztüli folyamatos napi adagolás mellett (0, 10, 25, 75 vagy 200 mg/ttkg/nap) a duodendumban a Brunner-mirigyek carcinomáját és hyperplasiáját figyelték meg a legmagasabb tesztelt dózis (200 mg/ttkg/nap) mellett.

RasH2 transzgén egereken egy hathónapos karcinogenitási vizsgálatot végeztek, gyomorszondán keresztüli napi adagolással (0, 8, 25, 75 [50 mg-ra csökkentve] mg/ttkg/nap). Egy vagy 6 hónapos időtartam után a napi 25 mg/ttkg-os vagy azt meghaladó dózisok mellett (a javasolt napi dózist [RDD - Recommended Daily Dose] kapó betegeknél mért AUC  $\geq 7,3$ -szerese) gastroduodenális carcinomákat, a háttér haemangiosarcomák emelkedett incidenciáját és/vagy a gastricus mucosa hyperplasiáját figyelték meg.

Egy kétéves, patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban (0, 0,33, 1 vagy 3 mg/g/nap), melyben a szunitinibet 28 napos ciklusokban adagolták, amit 7 napos adagolásmentes időszak követett, a kezelés következtében hím patkányoknál 3 mg/ttkg/nap dózis mellett >1 év kezelés után megnövekedett az mellékvesevelő pheochromocytoma és hyperplasia incidenciája (a javasolt napi dózist [RDD - Recommended Daily Dose] kapó betegeknél mért AUC  $\geq 7,8$ -szerese). A duodendumban lévő Brunner-mirigyek carcinomája nőstényeknél  $\geq 1$  mg/ttkg/nap (a javasolt napi dózist kapó betegeknél mért AUC  $\geq 0,9$ -szerese), hímeknél 3 mg/ttkg/nap (a javasolt napi dózist kapó betegeknél mért AUC 7,8-szerese), és a glandularis gyomor nyáksejt hyperplasiája hímeknél 3 mg/ttkg/nap (a javasolt napi dózist kapó betegeknél mért AUC 7,8-szerese) dózis mellett fordult elő. Karcinogenitási vizsgálatokban a szunitinib-kezelést követően egereknél (rasH2 transzgén) és patkányoknál megfigyelt neoplastikus megállapítások jelentősége embereknél nem tisztázott.

#### Reprodukciós és fejlődési toxicitás

Nem észleltek változást sem a hímek, sem a nőstények termékenységében reprodukciós toxicitási vizsgálatok során. Azonban patkányoknál és majmoknál elvégzett ismételt dózisu toxicitási vizsgálatok során a nőstény termékenységét érintő hatásokat észleltek, tüsző atresia, sárgatest degeneráció, endometrium változások és csökkent uterus és ovarium súly formájában, klinikailag releváns adagok mellett. A hím patkányok termékenységét érintő hatásokat észleltek, a herék tubuláris atrófiája, a mellékherében csökkent spermatozoák, a prosztatata és az ondóhólyag kolloid kiürülésének formájában, az emberben észlelt szisztémás plazmaexpozíciókat 25-ször meghaladó értékek mellett.

Embryofoetalis mortalitást észleltek patkányokban, amely az élő magzatok számának szignifikáns csökkenésében és a reszorpció számának növekedésében nyilvánult meg; megnőtt a posztimplantációs veszteség és 28 közül 8 vemhes nősténynek volt teljes alomvesztése az emberben észlelt szisztémás plazma-expozíciót mintegy 5,5-szer meghaladó értékek mellett. Nyulakban a gravid uterusok súlyának és az élő magzatok számának észlelt csökkenése a reszorpció, valamint a posztimplantációs veszteség növekedéséből következett és 6 közül 4 vemhes nősténynek volt teljes alomvesztése az emberben észlelt szisztémás plazma-expozíciót mintegy 3-szor meghaladó értékek mellett. Patkányokban az organogenezis alatt végzett 5 mg/ttkg/nap vagy magasabb dózisu szunitinib-kezelés fejlődési rendellenességeket okozott, amelyek magzati skeletális malformációk (főként a thoracalis/lumbalis

csigolyák lassabb elcsontosodása) formájában nyilvánultak meg, az emberben észlelt szisztémás plazma-expozíciót mintegy 5,5-szer meghaladó értékek mellett. Nyulakban az ajakhasadék megnövekedett incidenciáját észlelték a klinikai plazma-expozícióhoz hasonló értékek mellett, míg ajak- és szájpadhasadékot az emberben észleltet mintegy 2,7-szeresen meghaladó szisztémás expozíciók mellett.

Egy pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban a szunitinibet (0,3, 1,0, 3,0 mg/ttkg/nap) vemhes patkányoknál értékelték. Az anyai testtömeggyarapodás 1 mg/ttkg/nap, vagy azt meghaladó dózis mellett csökkent a gesztáció és szoptatás ideje alatt, de akár 3 mg/ttkg/nap (a becsült expozíció a javasolt napi dózist kapó betegeknél mért AUC >2,3-szerese) dóziséig nem figyeltek meg anyai reproduktív toxicitást. Az utódoknál csökkent testtömeget figyeltek meg az elválasztás előtti és utáni időszakban 3 mg/ttkg/nap dóziséknél. A napi 1 mg/ttkg-os dóziséknél nem figyeltek meg fejlődési toxicitást (a becsült expozíció a javasolt napi dózist kapó betegeknél mért AUC  $\geq$ 0,9-szerese). javasolt napi dózist kapó betegeknél mért AUC  $\geq$  0,9-szerese).

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### 12,5 mg kemény kapszula

##### *Kapszula töltet*

mannit (E421)  
kroszkarmellóz-nátrium  
povidon (K-25)  
magnézium-sztearát

##### *Kapszula héj*

zselatin  
vörös vas-oxid (E172)  
titán-dioxid (E171)

##### *Jelölőfesték*

sellak  
propilénlikol  
nátrium-hidroxid  
povidon  
titán-dioxid (E171)

#### 25 mg kemény kapszula

##### *Kapszula töltet*

mannit (E421)  
kroszkarmellóz-nátrium  
povidon (K-25)  
magnézium-sztearát

##### *Kapszula héj*

zselatin  
vörös vas-oxid (E172)  
titán-dioxid (E171)  
sárga vas-oxid (E172)  
fekete vas-oxid (E172)

##### *Jelölőfesték*

sellak  
propilénlikol  
nátrium-hidroxid

povidon  
titán-dioxid (E171)

#### 37,5 mg kemény kapszula

*Kapszula töltet*  
mannit (E421)  
kroszkarmellóz-nátrium  
povidon (K-25)  
magnézium-sztearát

*Kapszula héj*  
zselatin  
titán-dioxid (E171)  
sárga vas-oxid (E172)

*Jelölőfesték*  
sellak  
propilénlikol  
kálium-hidroxid  
fekete vas-oxid (E172)

#### 50 mg kemény kapszula

*Kapszula töltet*  
mannit (E421)  
kroszkarmellóz-nátrium  
povidon (K-25)  
magnézium-sztearát

*Kapszula héj*  
zselatin  
titán-dioxid (E171)  
sárga vas-oxid (E172)  
vörös vas-oxid (E172)  
fekete vas-oxid (E172)

*Jelölőfesték*  
sellak  
propilénlikol  
nátrium-hidroxid  
povidon  
titán-dioxid (E171)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

30 kemény kapszulát tartalmazó, polietilén fedővel ellátott, nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartály.

28×1 kemény kapszulát tartalmazó, hővel rávitt lakkréteggel bevont alumínium fóliával lezárt, áttetsző, adagonként perforált poli(klór-trifluor-etilén)/PVC buborécsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

### Sutent 12,5 mg kemény kapszula

EU/1/06/347/001  
EU/1/06/347/004

### Sutent 25 mg kemény kapszula

EU/1/06/347/002  
EU/1/06/347/005

### Sutent 37,5 mg kemény kapszula

EU/1/06/347/007  
EU/1/06/347/008

### Sutent 50 mg kemény kapszula

EU/1/06/347/003  
EU/1/06/347/006

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. július 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. november 9.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciaidőpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **HDPE TARTÁLY KÜLSŐ CSOMAGOLÁS – 12,5 MG KAPSZULA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sutent 12,5 mg kemény kapszula  
szunitinib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

12,5 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db kemény kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: (HH/ÉÉÉÉ)

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/347/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sutent 12,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**HDPE TARTÁLY – 12,5 MG KAPSZULA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Sutent 12,5 mg kemény kapszula  
szunitinib  
Szájon át történő alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:(HH/ÉÉÉÉ)

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

30 db kapszula

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **HDPE TARTÁLY KÜLSŐ CSOMAGOLÁS – 25 MG KAPSZULA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sutent 25 mg kemény kapszula  
szunitinib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

25 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db kemény kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: (HH/ÉÉÉÉ)

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/347/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sutent 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**HDPE TARTÁLY – 25 MG KAPSZULA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Sutent 25 mg kemény kapszula  
szunitinib  
Szájon át történő alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: (HH/ÉÉÉÉ)

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

30 db kapszula

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **HDPE TARTÁLY KÜLSŐ CSOMAGOLÁS – 37,5 MG KAPSZULA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sutent 37,5 mg kemény kapszula  
szunitinib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

37,5 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db kemény kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: (HH/ÉÉÉÉ)

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/347/007

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sutent 37,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**HDPE TARTÁLY – 37,5 MG KAPSZULA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Sutent 37,5 mg kemény kapszula  
szunitinib  
Szájon át történő alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:(HH/ÉÉÉÉ)

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

30 db kapszula

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****HDPE TARTÁLY KÜLSŐ CSOMAGOLÁS – 50 MG KAPSZULA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sutent 50 mg kemény kapszula  
szunitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

50 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db kemény kapszula

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: (HH/ÉÉÉÉ)

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/347/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sutent 50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**HDPE TARTÁLY – 50 MG KAPSZULA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Sutent 50 mg kemény kapszula  
szunitinib  
Szájon át történő alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: (HH/ÉÉÉÉ)

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

30 db kapszula

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



**KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****BUBORÉKFÓLIA CSOMAGOLÁS – 12,5 MG KAPSZULA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sutent 12,5 mg kemény kapszula  
szunitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

12,5 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28×1 db kemény kapszula

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: (HH/ÉÉÉÉ)

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/347/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sutent 12,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 12,5 MG KAPSZULA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sutent 12,5 mg kemény kapszula  
szunitinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Pfizer

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: (HH/ÉÉÉÉ)

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

**KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 25 MG KAPSZULA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sutent 25 mg kemény kapszula  
szunitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

25 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28×1 db kemény kapszula

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

elhasználható: (HH/ÉÉÉÉ)

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/347/005

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sutent 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 25 MG KAPSZULA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sutent 25 mg kemény kapszula  
szunitinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Pfizer

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: (HH/ÉÉÉÉ)

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

**KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 37,5 MG KAPSZULA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sutent 37,5 mg kemény kapszula  
szunitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

37,5 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28×1 db kemény kapszula

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: (HH/ÉÉÉÉ)

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/347/008

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sutent 37,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 37,5 MG KAPSZULA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sutent 37,5 mg kemény kapszula

szunitinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Pfizer

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: (HH/ÉÉÉÉ)

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

**KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 50 MG KAPSZULA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sutent 50 mg kemény kapszula  
szunitinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

50 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28×1 db kemény kapszula

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: (HH/ÉÉÉÉ)

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/347/006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sutent 50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 50 MG KAPSZULA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sutent 50 mg kemény kapszula  
szunitinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Pfizer

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: (HH/ÉÉÉÉ)

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

**Sutent 12,5 mg kemény kapszula**

**Sutent 25 mg kemény kapszula**

**Sutent 37,5 mg kemény kapszula**

**Sutent 50 mg kemény kapszula**

szunitinib

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma**

1. Milyen típusú gyógyszer a Sutent és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sutent szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Sutent-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sutent-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Sutent és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Sutent hatóanyaga a szunitinib, ami egy protein kináz gátló. Daganatos betegség kezelésére alkalmazzák, megakadályozza a rákos sejtek növekedésében és szóródásában résztvevő speciális fehérjék egy csoportjának működését.

A Sutent-et az alábbi típusú daganatos megbetegedésekben szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák:

- Gasztrointesztinális strómális tumor (GIST), ami a gyomor és bél daganatos betegségeinek egyik típusa, ha az imatinib (egy másik daganatellens gyógyszer) már nem hat vagy Ön nem szedhet imatinibet.
- Áttétes vesesejtes karcinóma (MRCC), egyfajta vesedaganat, ami a test más részeibe is szétterjedt.
- A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatai (pNET) (a hasnyálmirigy hormontermelő sejtjeinek daganatai), ami előrehaladott vagy műtéti úton nem távolítható el.

Ha kérdései lennének arról, hogyan hat a Sutent, vagy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát!

#### **2. Tudnivalók a Sutent szedése előtt**

**Ne szedje a Sutent-et:**

- ha allergiás a szunitinibre vagy a Sutent (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

## Figyelmeztetések és óvintézkedések

### A Sutent szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- **Ha magas a vérnyomása.** A Sutent megemelheti a vérnyomást. Kezelőorvosa a Sutent-kezelés alatt ellenőrizheti a vérnyomását, és ha szükséges, vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kezelheti Önt.
- **Ha vérképzőszervi betegsége, vérzéses problémái vagy véraláfutásai vannak vagy voltak.** A Sutent-kezelés megnövelheti a vérzés kockázatát vagy bizonyos vérszerek számának változását okozhatja, ami vérszegénységhez vezethet, vagy befolyásolhatja vérének alvadási képességét. Ha warfarint vagy acenokumarolt szed (gyógyszerek, melyek megakadályozzák a vér alvadását), a vérzés kockázata magasabb lehet. Mondja el kezelőorvosának, ha a Sutent-kezelés alatt bármilyen vérzése jelentkezik.
- **Ha szívproblémái vannak.** A Sutent szívproblémákat okozhat. Mondja el kezelőorvosának, ha nagyon fáradtnak érzi magát, légszomja van, vagy lábai és bokái megdagadnak.
- **Ha szívritmuszavarai vannak.** A Sutent szívritmuszavart okozhat. Kezelőorvosa elektrogardiogram (EKG) vizsgálatot végezhet a Sutent-kezelés során, hogy ezeket a problémákat értékelje. Mondja el kezelőorvosának, ha a Sutent-kezelés során szédül, elájul vagy a normálistól eltérő a szívverése.
- **Ha nemrégiben a vénáiban és/vagy artériáiban (a vérerek típusai) vérrögképződéssel kapcsolatos problémái voltak, beleértve a szélütést (stroke), szívrohamot, embóliát vagy trombózt.** Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha a Sutent-kezelés során olyan tüneteket észlel, mint pl. a mellkasi fájdalom vagy szorító érzés, fájdalom a karjaiban, hátában, vállában vagy állkapcsában, légszomj, zsibbadás vagy gyengeség testének egyik oldalán, a beszéd nehezítettsége, fejfájás vagy szédülés.
- **Ha aneurizmája** (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.
- **Ha a legkisebb vérerek károsodásával járó, trombotikus mikroangiopátia (TMA) nevű betegsége volt vagy van.** Mondja el kezelőorvosának, ha láz kimerültség, fáradtság, véraláfutás, vérzés, duzzanat, zavartság, látásvesztés vagy görcsrohamok alakulnak ki Önnél.
- **Ha pajzsmirigy problémái vannak.** A Sutent pajzsmirigy problémákat okozhat. Mondja el kezelőorvosának, ha a Sutent-kezelés során könnyebben elfárad, jobban fázik, mint általában a többi ember, vagy hangja mélyebbé válik. Pajzsmirigye működését ellenőrizni kell a Sutent-kezelés előtt és rendszeresen, amíg Sutent-et szed. Ha pajzsmirigye nem termel elegendő mennyiségű pajzsmirigy hormont, pajzsmirigy hormonpótló kezelésben részesülhet.
- **Ha hasnyálmirigy vagy epehólyag problémái vannak.** Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi jelek és tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél: gyomortáji (felhasi) fájdalom, hányinger, hányás és láz. Ezeket okozhatja a hasnyálmirigy vagy az epehólyag gyulladása.
- **Ha májproblémái voltak vagy vannak.** Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi jelek és tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél a Sutent-kezelés során: viszketés, a szemek vagy bőr sárgasága, sötét színű vizelet és fájdalom vagy kellemetlen érzés a has jobb felső részében. A Sutent-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt, valamint ahogy klinikailag indokolt, kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeznie, hogy ellenőrizze májfunkcióját.
- **Ha veseproblémái voltak vagy vannak.** Kezelőorvosa figyelni fogja vesefunkcióját.
- **Ha műteni fogják, vagy nemrégiben műtété volt.** A Sutent befolyásolhatja a sebgyógyulást. Általában le fogják állítani a Sutent-ről, ha megműtik. Kezelőorvosa dönti el, hogy mikor kezdje el újra a Sutent-et.
- **Mielőtt elkezdi a Sutent-kezelést, javasolhatják Önnek, hogy vegyen részt fogászati vizsgálaton.**
  - Ha jelenleg száj-, fog- és/vagy állkapocsfájdalma van, duzzanat vagy érzékenység van a szájüregében, állkapcsa zsibbad vagy azt nehéznek érzi, ha egy foga meglazult, vagy korábban észlelt ilyeneket, azonnal mondja el kezelőorvosának vagy fogorvosának.
  - Ha a fog körüli szöveteket érintő, ún. invazív fogászati kezelésen vagy szájsebészeti műtéten kell átesnie, mondja el fogorvosának, hogy Önt Sutent-tel kezelik, különösen, ha intravénás biszfoszfonátokat is kap vagy kapott. A biszfoszfonátok olyan gyógyszerek, melyeket a csontszövetmegőrzésére alkalmaznak egyéb betegségek esetén.
- **Ha a bőr és a bőr alatti szövet betegségeiben szenvedett vagy szenved.** Mialatt Ön ezt a gyógyszert szedi, előfordulhat a bőr fájdalmas kifelégyesedése (pioderma gangrenózum) vagy

a bőr, illetve a lágyrészek gyorsan terjedő, akár életveszélyes fertőzése (nekrotizáló faszciitisz). Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha egy bőrsérülés területén gyulladós tünetek alakulnak ki, beleértve a lázat, fájdalmat, bőrpírt, duzzanatot vagy gennyes vagy véres váladékozást is. Ez általában visszafordítható a szunitinib abbahagyása után. A szunitinib alkalmazása során súlyos bőrkiütéseket (Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme) jelentettek, ami a törzsön eleinte vöröses, céltáblaszerű pontként vagy kör alakú foltként jelenik meg, középpontjában gyakran hólyagokkal. A kiütés annyira rosszabbodhat, hogy a bőr kiterjedt felhólyagosodásához vagy leválásához vezethet, és életveszélyessé válhat. Ha Önnél bőrkiütés vagy az előbbi bőrtünetek valamelyike kialakul, azonnal kérjen orvosi segítséget.

- **Ha görcsrohamai voltak vagy vannak.** Értesítse kezelőorvosát amilyen hamar csak lehet, ha magas a vérnyomása, fáj a feje vagy elveszti látását.
- **Ha Ön cukorbeteg.** A cukorbetegek vércukorszintjét rendszeresen ellenőrizni kell annak megállapítására, hogy az alacsony vércukorszint kockázatának minimalizálása érdekében szükséges-e módosítani a cukorbetegség elleni gyógyszer adagolását. Amilyen hamar csak lehet, értesítse kezelőorvosát, ha az alacsony vércukorszint okozta bármilyen panaszt vagy tünetet észlel (fáradtság, szívdobogásérzés, izzadás, éhség és tudatvesztés).

### **Gyermekek és serdülők**

A Sutent nem javasolt 18 éves kornál fiatalabb személyek számára.

### **Egyéb gyógyszerek és a Sutent**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Néhány gyógyszer befolyásolhatja a Sutent szintjét a szervezetben. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő hatóanyagtartalmú gyógyszereket szedi:

- ketokonazol, itrakonazol – gombafertőzések kezelésére használják
- eritromicin, klaritromicin, rifampicin – fertőzések kezelésére használják
- ritonavir – HIV (emberi immunhiány vírus) fertőzés kezelésére használják
- dexametazon – egy kortikoszteroid, amit különböző betegségek kezelésére használnak (mint például allergiás/légzőszervi vagy bőrbetegségek)
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál – epilepszia és egyéb ideggyógyászati betegségek kezelésére használják
- orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú gyógynövénykészítmények – depresszió és szorongás kezelésére használják

### **A Sutent egyidejű bevétele étellel és itallal**

A grépfrútlé fogyasztását kerülnie kell a Sutent-kezelés alatt.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Ön teherbe eshet, akkor a Sutent-kezelés alatt megbízható fogamzásgátlási módszert kell alkalmaznia.

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat. Ne szoptasson a Sutent-kezelés alatt!

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ha szédülést érez vagy szokatlanul fáradt, különösen óvatosan vezessen vagy üzemeltessen gépeket.

### **A Sutent nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.



### 3. Hogyan kell szedni a Sutent-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A kezelőorvosa az Önnek megfelelő adagot fogja előírni, a kezelt daganattípustól függően.

Amennyiben:

- GIST vagy MRCC miatt kezelik, a szokásos adag naponta egyszer 50 mg 28 napon (4 héten) keresztül, amelyet 14 nap (2 hét) szünet követ (gyógyszerszedés nélkül), 6 hetes ciklusokban.
- pNET miatt kezelik, a szokásos adag naponta egyszer 37,5 mg szünet nélkül.

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Önnek megfelelő adagot, valamint hogy abba kell-e hagynia a Sutent-kezelést, és ha igen, mikor.

A Sutent bevehető étellel vagy a nélkül.

#### **Ha az előírtnál több Sutent-et vett be**

Ha véletlenül túl sok kapszulát vett be, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát! Orvosi segítségre lehet szüksége.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Sutent-et**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli (lásd még a **Tudnivalók a Sutent szedése előtt** című részt):

**Szívproblémák.** Mondja el kezelőorvosának, ha nagyon fáradtnak érzi magát, légszomja van, vagy a lábai és bokái megdagadnak. Ezek szívproblémák, köztük szívelégtelenség és szívizom problémák (kardiomiopátia) tünetei lehetnek.

**Tüdő- vagy légzési problémák.** Mondja el kezelőorvosának, ha köhögni kezd, mellkasi fájdalom vagy hirtelen kialakuló légszomj lép fel Önnél, vagy vért köhög fel. Ezek a tüdőembóliának nevezett állapot tünetei lehetnek, ami akkor jelentkezik, ha vérrög kerül a tüdejébe.

**Vesebetegségek.** Mondja el kezelőorvosának, ha megváltozik a vizeletürítés gyakorisága, vagy nem ürít vizeletet, ami a veseelégtelenség tünete lehet.

**Vérzés.** Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi tünetek bármelyike vagy súlyos vérzési probléma jelentkezik Önnél a Sutent-kezelés során: fájdalmas, felfúvódott has; véres hányás; fekete, kenőcsös széklet; véres vizelet; fejfájás vagy elmeállapotának megváltozása; vér vagy véres köpet felköhögése a tüdőből vagy a légutakból.

**A daganat pusztulása, ami a bél kilyukadásához vezet.** Mondja el kezelőorvosának, ha súlyos hasi fájdalmai, láza, hányingere van, hányás, véres széklet jelentkezik Önnél, vagy megváltozik a bélműködése.

A Sutent további mellékhatásai lehetnek:

*Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)*

- A vérlemezkek, vörösvértestek és/vagy fehérvérsejtek (pl. neutrofilek) számának csökkenése.
- Légszomj.

- Magas vérnyomás.
- Nagyfokú fáradtság, gyengeség (erőtlenség).
- Duzzanat, amit a folyadék bőr alatti és szem környéki felhalmozódása okoz, mély allergiás bőrkiütés.
- A száj fájdalma/irritációja, a száj aftái/gyulladás/szárazsága, ízérezésviábolok, gyomorpanasz, émelygés, hányás, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalom/puffadás, étvágytalanság, étvágycsökkenés.
- A pajzsmirigy csökkent működése (hipotireózis).
- Szédülés.
- Fejfájás.
- Orrvérzés.
- Hátfájás, ízületi fájdalom.
- Kar- és lábfaádalom.
- Sárga színű bőr/bőrelszíneződés, a bőr fokozott pigmentációja, hajszínváltozás, bőrkiütés a tenyéren és a talpon, bőrkiütés, bőrszárazság.
- Köhögés.
- Láz.
- Elalvási nehézség.

*Gyakori ( 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)*

- Verrögök az erekben.
- A szívizomzat vérellátásának elégtelensége, a koszorúerek elzáródása vagy szűkülete miatt.
- Mellkasi fájdalom.
- A szív által kipumpált vér mennyiségének csökkenése.
- Folyadék felhalmozódása, beleértve a tüdő körüli folyadékfelhalmozódást.
- Fertőzések.
- Súlyos fertőzés okozta szövödmény (a fertőzés a véráramban van jelen), amely szövetkárosodáshoz, szervelégtelenséghez és halálhoz vezethet.
- Csökkent vércukorszint (lásd 2. pont)
- Fehérjevesztés a vizelettel, mely esetenként vizenyöt okoz.
- Influenzaszerű tünetek.
- Kóros vérvizsgálati eredmények, beleértve a hasnyálmirigy- és májenzimértékeket.
- Magas húgysavszint a vérben.
- Aranyerek, fájdalom a végbélben, fogínyvérzés, nyelési nehézség vagy nyelési képtelenség.
- Égő érzés vagy fájdalom a nyelvben, az emésztőrendszer nyálkahártyájának a gyulladása, túlzott gázképződés a gyomorban vagy a belekben.
- Súlyvesztés
- Csont- és izomfaádalom (faádalom az izmokban és a csontokban), izomgyengeség, izomfáradtság, izomfaádalom, izomgörcsök.
- Orrszárazság, orrdugulás.
- Fokozott könnyezés.
- Szokatlan bőrérzékelés, viszketés, a bőr réteges hámlása és gyulladása, hólyagok, pattanások, a köröm elszíneződése, hajhullás.
- Szokatlan érzések a végtagokban.
- Szokatlan, csökkent/fokozott érzékelés, különösen a tapintás esetén.
- Gyomorégés.
- Folyadékvesztés.
- Hőhullámok.
- Szokatlan színű vizelet.
- Depresszió.
- Hidegrázás.

*Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)*

- A kötőszövet beleértve a nemi szervek és a végbélnyílás környékét életet veszélyeztető gyulladása (lásd 2. pont).
- Szélütés (sztrók).
- Szívroham, a szív vérellátásának megszakadása vagy csökkenése következtében.
- Változás a szív elektromos aktivitásában vagy szívritmuszavar.
- Folyadék felhalmozódása a szív körül (folyadékgyülem a szívburokban).
- Májelégtelenség.
- Hasi fájdalom, amit a hasnyálmirigy (pankreász) gyulladása okozott.
- A daganat pusztulása, mely a bél kilyukadásához (perforáció) vezet.
- Az epehólyag gyulladása (duzzanat és pirosság), epekővel vagy a nélkül.
- Rendellenes csőszerű járat két testüreg vagy egy testüreg és a bőr között.
- Száj-, fog- és/vagy állkapocsfájdalom, duzzanat vagy afták a szájüregben, az állkapocs zsimbadása vagy elnehezülése vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocscsont károsodása (csontelhalás) okozta panaszok és tünetek lehetnek, lásd 2. pont.
- A pajzsmirigyhormonok túlermelődése, ami növeli a test által nyugalomban felhasznált energia mennyiségét.
- Műtét után sebgyógyulási problémák
- A kreatin-foszfokináz nevű izomenzim megnövekedett szintje a vérben.
- Allergénekre adott túlzott reakció, beleértve a szénanáthát, bőrkiütést, bőrvizketést, csalánkiütést, testrészek megduzzadását vagy légzési nehézséget is.
- Vastagbélgyulladás (kolitisz, iszkémiás kolitisz).

*Ritka (10 00 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)*

- A bőr és/vagy a nyálkahártyák súlyos reakciója (Stevens Johnson–szindróma, toxikus epidermális nekrolízis, eritéma multiforme).
- Tumor lízis szindróma (TLS) – a TLS anyagcsere szövődmények olyan csoportját jelenti, ami a rák kezelése közben alakulhat ki. Ezeket a szövődményeket a rákos sejtek pusztulásakor lebomló anyagok okozzák, és ezek a szövődmények a következők lehetnek: hányinger, légszomj, szabálytalan szívverés, izomgörcs, görcsroham, a vizelet zavarossá válása és kóros vérvizsgálati eredményekkel (a vér magas kálium-, húgysav- és foszforszintje, valamint alacsony kalciumszintje) együtt járó fáradtság, mely a veseműködés megváltozását és akut veseelégtelenséget okozhat.
- Az izomszövet kóros szétesése, ami veseproblémákhoz vezethet (rabdmiolízis).
- Kóros elváltozások az agyban, melyek fejfájást, zavartságot, görcsöket és látásvesztést magában foglaló tünetegyüttest okozhatnak (reverzibilis poszterior leukoencefalopátia szindróma).
- A bőr fájdalmas kifeléyesedése (pioderma gangrenózum).
- Májgyulladás (hepatitisz).
- A pajzsmirigy gyulladása.
- A legkisebb vérerek károsodása, amit trombotikus mikroangiopátiának (TMA) neveznek.

*Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)*

- Az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio).
- Erőtlenség, zavartság, aluszékonyság, eszméletvesztés vagy kóma: ezek a tünetek a vérben lévő magas ammóniaszint által okozott agyi toxicitás jelei lehetnek (hiperammoníás encefalopátia).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Sutent-et tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon, tartályon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható.; Felh. :) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt veszi észre, hogy a csomagolás megsérült vagy megkísérelték azt felnyitni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Sutent?

#### Sutent 12,5 mg kemény kapszula

A készítmény hatóanyaga a szunitinib. 12,5 mg szunitinibnek megfelelő mennyiségű szunitinib-malát kapszulánként.

- Egyéb összetevők: *Kapszula töltet*: mannit (E421), kroszkarmellóz-nátrium, povidon (K-25) és magnézium-sztearát.
- *Kapszula héj*: zselatin, vörös vas-oxid (E172) és titán-dioxid (E171).
- *Jelölőfesték*: sellak, propilénlikol, nátrium-hidroxid, povidon és titán-dioxid (E171).

#### Sutent 25 mg kemény kapszula

A készítmény hatóanyaga a szunitinib. 25 mg szunitinibnek megfelelő mennyiségű szunitinib-malát kapszulánként.

Egyéb összetevők:

- *Kapszula töltet*: mannit (E421), kroszkarmellóz-nátrium, povidon (K-25) és magnézium-sztearát.
- *Kapszula héj*: zselatin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172) .
- *Jelölőfesték*: sellak, propilénlikol, nátrium-hidroxid, povidon és titán-dioxid (E171).

#### Sutent 37,5 mg kemény kapszula

A készítmény hatóanyaga a szunitinib. 37,5 mg szunitinibnek megfelelő mennyiségű szunitinib-malát kapszulánként.

- Egyéb összetevők: *Kapszula töltet*: mannit (E421), kroszkarmellóz-nátrium, povidon (K-25) és magnézium-sztearát.
- *Kapszula héj*: zselatin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172).
- *Jelölőfesték*: sellak, propilénlikol, kálium-hidroxid, fekete vas-oxid (E172).

#### Sutent 50 mg kemény kapszula

A készítmény hatóanyaga a szunitinib. 50 mg szunitinibnek megfelelő mennyiségű szunitinib-malát kapszulánként.

- Egyéb összetevők: *Kapszula töltet*: mannit (E421), kroszkarmellóz-nátrium, povidon (K-25) és magnézium-sztearát.
- *Kapszula héj*: zselatin, titán-dioxid (E 171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172) .
- *Jelölőfesték*: sellak, propilénlikol, nátrium-hidroxid, povidon és titán-dioxid (E 171) .

### Milyen a Sutent külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Sutent 12,5 mg kemény zselatin kapszula sárga-narancssárga színű granulátumot tartalmaz, narancssárga felső és alsó résszel; a felső részen fehér jelölőfestéssel nyomtatott „Pfizer”, az alsó részen „STN 12,5 mg” felirattal.

A Sutent 25 mg kemény zselatin kapszula sárga-narancssárga színű granulátumot tartalmaz, karamell színű felső és narancssárga alsó résszel; a felső részen fehér jelölőfestékekkel nyomtatott „Pfizer”, az alsó részen „STN 25 mg” felirattal.

A Sutent 37,5 mg kemény zselatin kapszula sárga-narancssárga színű granulátumot tartalmaz, sárga színű felső és sárga alsó résszel; a felső részen fekete jelölőfestékekkel nyomtatott „Pfizer”, az alsó részen „STN 37,5 mg” felirattal.

A Sutent 50 mg kemény zselatin kapszula sárga-narancssárga színű granulátumot tartalmaz, karamell színű felső és alsó résszel; a felső részen fehér jelölőfestékekkel nyomtatott „Pfizer”, az alsó részen „STN 50 mg” felirattal.

30 kapszulát tartalmazó műanyag tartályokban és 28×1 kapszulát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolásban van forgalomban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

#### **Gyártó**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via del Commercio – Zona Industriale -  
63100 Marino del Tronto (Ascoli Piceno)  
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

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

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

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 526 100

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

**IV. MELLÉKLET**

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK  
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ  
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a szunitinibre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Figyelembe véve a hyperammóniás encephalopathia kockázatára vonatkozó elérhető szakirodalmi adatokat, spontán bejelentéseket (amelyek közül néhány esetben szoros időbeli kapcsolat volt), a pozitív de-challenge-et és/vagy re-challenge-et, a PARC szerint a szunitinib és a hyperammóniás encephalopathia közötti ok-okozati kapcsolat fennállása legalábbis észszerű feltételezés. A PARC arra a következtetésre jutott, hogy a szunitinibet tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően kell módosítani.

A PRAC ajánlásait áttekintve a CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A szunitinibre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a szunitinib hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.