

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sutent 12,5 mg kovat kapselit
Sutent 25 mg kovat kapselit
Sutent 37,5 mg kovat kapselit
Sutent 50 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

12,5 mg kovat kapselit

Kussakin kapselissa on sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 12,5 mg:aa sunitinibia.

25 mg kovat kapselit

Kussakin kapselissa on sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 25 mg:aa sunitinibia.

37,5 mg kovat kapselit

Kussakin kapselissa on sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 37,5 mg:aa sunitinibia.

50 mg kovat kapselit

Kussakin kapselissa on sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 50 mg:aa sunitinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Sutent 12,5 mg kovat kapselit

Liivatekapseli, jossa on oranssinvärinen kansi- ja pohjaosa. Kapselin kansiosaan on painettu valkoisella 'Pfizer' ja pohjaosaan 'STN 12.5 mg'. Kapselin sisällä on keltaisia ja oranssinvärisiä rakeita.

Sutent 25 mg kovat kapselit

Liivatekapseli, jossa on karamellinruskea kansiosa ja oranssinvärinen pohjaosa. Kapselin kansiosaan on painettu valkoisella 'Pfizer' ja pohjaosaan 'STN 25 mg'. Kapselin sisällä on keltaisia ja oranssinvärisiä rakeita.

Sutent 37,5 mg kovat kapselit

Liivatekapseli, jossa on keltainen kansi- ja pohjaosa. Kapselin kansiosaan on painettu mustalla 'Pfizer' ja pohjaosaan 'STN 37.5 mg'. Kapselin sisällä on keltaisia ja oranssinvärisiä rakeita.

Sutent 50 mg kovat kapselit

Liivatekapseli, jossa on karamellinruskea kansi- ja pohjaosa. Kapselin kansiosaan on painettu valkoisella 'Pfizer' ja pohjaosaan 'STN 50 mg'. Kapselin sisällä on keltaisia ja oranssinvärisiä rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gastrointestinaalinen stroomakasvain (GIST)

Sutent on tarkoitettu inoperaabelin ja/tai metastasoituneen pahanlaatuisen gastrointestinaalisen stroomakasvaimen (GIST) hoitoon aikuisille, silloin kun imatinibihoito on resistenssin tai intoleranssin vuoksi epäonnistunut.

Metastasoitunut munuaissolukarsinooma (MRCC)

Sutent on tarkoitettu edenneen/metastasoituneen munuaissolukarsinooman (MRCC) hoitoon aikuisille.

Haiman neuroendokriiniset kasvaimet (haiman NET)

Sutent on tarkoitettu inoperaabeleiden tai metastasoituneiden hyvin erilaistuneiden haiman neuroendokriinisten kasvainten (haiman NET) hoitoon aikuisille taudin edetessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Sutent-hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön.

Annostus

GIST ja MRCC: Sutent-valmisteen suositusannostus on 50 mg kerran vuorokaudessa suun kautta 4 perättäisen viikon ajan, minkä jälkeen on 2 viikon hoitotauko (hoito-ohjelma 4/2). Tästä muodostuu yksi 6 viikon hoitosykli.

Haiman NET: Sutent-valmisteen suositusannos on 37,5 mg kerran vuorokaudessa suun kautta ilman suunniteltua hoitotaukoa.

Annosmuutokset

Turvallisuus ja siedettävyyden

GIST ja MRCC: Annosta voidaan muuttaa 12,5 mg:n kerta-annoksin potilaan yksilöllisen turvallisuuden ja sietokyvyn perusteella. Vuorokausiannos ei saa olla yli 75 mg eikä alle 25 mg.

Haiman NET: Annosta voidaan muuttaa 12,5 mg kerta-annoksin potilaan yksilöllisen turvallisuuden ja sietokyvyn perusteella. Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa suurin käytetty annos oli 50 mg vuorokaudessa.

Annostelun keskeyttäminen voi olla tarpeen potilaan yksilöllisen turvallisuuden ja sietokyvyn vuoksi.

CYP3A4:n estäjät/induktorit

Samanaikaista potenttien CYP3A4:n induktorien (kuten rifampisiinin) antoa on vältettävä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos tämä ei ole mahdollista, sunitinibin annosta on ehkä suurennettava 12,5 mg:n lisäyksin (enintään kokonaisannokseen 87,5 mg/vrk GIST- ja MRCC-käyttöaiheissa ja enintään kokonaisannokseen 62,5 mg/vrk haiman NET -käyttöaiheissa) siedettävyyden huolellisen seurannan perusteella.

Sunitinibin samanaikaista antoa potenttien CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsolin) kanssa on vältettävä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos tämä ei ole mahdollista, sunitinibin annos on ehkä pienennettävä vähimmäismäärään 37,5 mg/vrk GIST- ja MRCC-käyttöaiheissa tai vähimmäismäärään 25 mg/vrk haiman NET -käyttöaiheissa siedettävyyden huolellisen seurannan perusteella.

Potilaalle on harkittava jotakin sellaista samanaikaista vaihtoehtoista lääkevalmistetta, jonka ei odoteta indusoivan tai estävän CYP3A4:ää lainkaan tai vain vähän.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Sutent-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Iäkkäät

Kliinisissä tutkimuksissa noin 1/3 sunitinibia saaneista potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. Nuorten ja iäkkäiden potilaiden välillä ei havaittu merkittäviä eroja turvallisuudessa tai hoidon tehossa.

Maksan vajaatoiminta

Aloitusannoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokat A ja B). Sunitinibia ei ole tutkittu tutkimushenkilöillä, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C), ja siksi sen käyttöä ei voida suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Aloitusannoksen muutosta ei vaadita annosteltaessa sunitinibia potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (lievästä vaikeaan) tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus. Annosmuutosten tulee perustua potilaan yksilölliseen turvallisuuteen ja sietokykyyn (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Sudent otetaan suun kautta joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta. Potilaan tulee ottaa tavanomainen lääkärin määräämä annos seuraavana päivänä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Samanaikaista antoa potenttien CYP3A4:n induktorien kanssa on vältettävä, koska se voi pienentää plasman sunitinibipitoisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Samanaikaista antoa potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa on vältettävä, koska se voi suurentaa plasman sunitinibipitoisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Ihon ja kudosten häiriöt

Potilaalle on kerrottava, että sunitinibihoidon aikana voi ilmetä hiusten tai ihon depigmentaatiota. Muita mahdollisia ihovaikutuksia ovat ihon kuivuminen, paksuneminen tai halkeileminen, rakkulamuodostus tai ihottuma kämmenissä ja jalkapohjissa.

Nämä vaikutukset eivät olleet kumulatiivisia vaan tyypillisesti korjaantuivat eivätkä yleensä johtaneet hoidon lopettamiseen. Pyoderma gangrenosum -tapauksia on raportoitu. Nämä tapaukset yleensä paranivat, kun sunitinibin anto keskeytettiin. Vakavia ihoreaktioita, mm. erythema multiforme sekä Stevens-Johnsonin oireyhtymään ja toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin viittaavia tapauksia, on raportoitu. Osa näistä tapauksista on johtanut kuolemaan. Jos näihin sairauksiin viittaavia merkkejä tai oireita ilmenee (esim. paheneva ihottuma, johon liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita), sunitinibihoito tulee keskeyttää. Jos Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin diagnoosi varmistuu, hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Joissakin epäillyissä erythema multiformen tapauksissa potilaat sietivät sunitinibihoidon aloittamisen uudelleen pienemmällä annoksella reaktion häviämisen jälkeen. Osa näistä potilaista sai myös samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla tai antihistamiineilla (ks. kohta 4.8).

Verenvuoto ja kasvaimen verenvuoto

Sunitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu verenvuototapahtumia, kuten verenvuotoja maha-suolikanavassa, hengitysteissä, virtsateissä ja aivoissa. Osa näistä tapahtumista on johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Verenvuototapahtumien tavanomaiseen arviointiin tulee kuulua täydellinen verenkuva ja lääkärintarkastus.

Verenvuotohaittavaikutuksista yleisin oli nenäverenvuoto, jota ilmoitettiin noin puolella niistä potilaista, joilla oli kiinteitä kasvaimia ja joilla oli ilmennyt jokin verenvuototapahtuma. Jotkut nenäverenvuototapahtumista olivat vaikeita, mutta johtivat kuolemaan vain erittäin harvoin.

Kasvaimen verenvuotoa, joskus liittyen kasvaimen nekroosiin, on raportoitu. Jotkut näistä verenvuototapahtumista johtivat kuolemaan.

Verenvuoto kasvaimessa voi alkaa yhtäkkiä. Jos kyseessä on keuhkokasvain, verenvuoto kasvaimesta voi ilmetä vaikeana ja hengenvaarallisena veriyskänä (hemoptyysi) tai verenvuotona keuhkoista. Keuhkoverenvuotoa on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa, ja sitä on raportoitu myös markkinoille tulon jälkeen sunitinibihoitoa saaneilla MRCC-, GIST- ja keuhkosyöpäpotilailla. Osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Sudent-valmistetta ei ole hyväksytty keuhkosyövän hoitoon.

Jos potilas saa samanaikaisesti verenhyytymistä estävää lääkehoitoa (esim. varfariinia, asenokumarolia), häneltä on aika ajoin määritettävä täydellinen verenkuva (trombosyytit) ja hyytymistekijät (P-TT-INR), ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Yleisimmin ilmoitetut ruoansulatuskanavan haittavaikutukset olivat ripuli, pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, dyspepsia ja stomatiitti/suukipu. Myös esofagiittia on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Ruoansulatuskanavan haittavaikutusten hoitoon voi kuulua pahoinvointi-, ripuli- tai antasidilääkitys.

Joissakin tapauksissa niillä sunitinibilla hoidetuilla potilailla, joilla oli vatsaontelon pahanlaatuinen kasvain, raportoitiin vakavia, jopa kuolemaan johtaneita ruoansulatuskanavan komplikaatioita, mukaan lukien ruoansulatuskanavan puhkeama.

Kohonnut verenpaine

Sunitinibin käytön yhteydessä on ilmoitettu verenpaineen kohoamista, myös vaikeaa verenpainetta (systolinen > 200 mmHg tai diastolinen 110 mmHg). Potilaat on tutkittava kohonneen verenpaineen varalta ja hoidettava asianmukaisesti. Hoidon tilapäistä keskeyttämistä suositellaan, jos potilaan vaikeasti kohonnutta verenpainetta ei saada hoidolla hallintaan. Sunitinibihoitoa voidaan jatkaa, kun kohonnut verenpaine on saatu asianmukaisesti hallintaan (ks. kohta 4.8).

Hematologiset häiriöt

Sunitinibin käytön yhteydessä raportoitiin absoluuttisen neutrofiilimäärän ja verihiutalemäärän pientymistä (ks. kohta 4.8). Nämä tapahtumat eivät olleet kumulatiivisia vaan tyypillisesti korjaantuvat eivätkä yleensä johtaneet hoidon lopettamiseen. Yksikään kolmannen vaiheen tutkimuksissa todetuista tapahtumista ei ollut kuolemaan johtava, mutta valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on joissakin harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu hematologisia tapahtumia, mukaan lukien trombosytopeniaan ja neutropeenisiin infektioihin liittyviä verenvuotoja, jotka johtivat kuolemaan.

Anemiaa on havaittu ilmaantuvan sunitinibihoidon alkuvaiheessa sekä myöhemmin hoidon aikana.

Sunitinibihoitoa saavalta potilaalta tulee määrittää täydellinen verenkuva jokaisen hoitosyklin alussa (ks. kohta 4.8).

Sydänhäiriöt

Sunitinibilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu sydän- ja verisuonitapahtumia, mukaan lukien sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen alle normaalin alaraja-arvon, sydänlihastulehdus, sydänlihaskemia ja sydäninfarkti. Osa näistä tapahtumista on johtanut kuolemaan. Nämä tiedot viittaavat siihen, että sunitinibi lisää kardiomyopatian riskiä. Hoitoa saaneilla potilailla ei ole tunnistettu lääkeaineen spesifisen vaikutuksen lisäksi muita erityisiä riskitekijöitä sunitinibin aiheuttamaan kardiomyopatiaan. Sunitinibia on käytettävä varoen potilailla, joilla on riski saada tai joilla on aikaisemmin ilmennyt edellä mainittuja tapahtumia (ks. kohta 4.8).

Kaikista sunitinibin kliinisistä tutkimuksista poissuljettiin potilaat, joilla oli ollut sunitinibin antoa edeltäneiden 12 kuukauden aikana jokin sydäntapahtuma, kuten sydäninfarkti (myös vaikea/epästabiili angina), sepelvaltimon/ääreisvaltimon ohitusleikkaus, oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aivoverisuonitapahtuma tai ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA) tai keuhkoveritulppa. Ei tiedetä, liittyykö sunitinibin käyttöön suurempi vasemman kammion toimintahäiriön kehittymisen riski potilailla, joilla on jokin edellä mainittu sairaus samanaikaisesti.

Lääkärin tulee arvioida riskiä lääkkeen mahdollisia hyötyjä vasten. Potilaita on seurattava sunitinibihoidon aikana tarkoin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kliinisten merkkien ja oireiden varalta, erityisesti jos potilaalla on sydämeen liittyviä riskitekijöitä ja/tai hänellä on aikaisemmin todettu sepelvaltimotauti. Sydämen vasemman kammion ejektiofraktion mittaamista sekä lähtötilanteessa että ajoittain sunitinibihoidon aikana on harkittava. Ejektiofraktion mittaamista lähtötilanteessa on harkittava myös silloin, kun potilaalla ei ole sydämeen liittyviä riskitekijöitä.

Sunitinibihoidon lopettamista suositellaan, jos potilaalla ilmenee kliinisiä merkkejä kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta. Sunitinibihoito on keskeytettävä ja/tai annosta pienennettävä potilaalla, jolla ei ole kliinistä näyttöä kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta, mutta jolla ejektiofraktio on pienempi kuin 50 % ja laskee yli 20 % verrattuna lähtötasoon.

QT-ajan piteneminen

Sunitinibille altistuneilla potilailla on todettu QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes). QT-ajan piteneminen voi suurentaa potilaan riskiä saada ventrikulaarisia rytmihäiriöitä, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia.

Varovaisuutta on noudatettava sunitinibin käytössä potilaille, joiden QT-ajan tiedetään olleen aiemmin pidentynyt; potilaille, jotka käyttävät sydämen rytmihäiriölääkkeitä tai QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkevalmisteita; tai potilaille, joilla on entuudestaan jokin relevantti sydänsairaus, bradykardia tai elektrolyyttihäiriöitä. Sunitinibin samanaikaista antoa potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa on vältettävä, koska plasman sunitinibipitoisuus voi suurentua (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 4.8).

Laskimoiden tromboemboliset tapahtumat

Sunitinibia saaneilla potilailla on raportoitu hoitoon liittyneitä laskimoiden tromboembolisia tapahtumia, mukaan lukien syvä laskimotukos ja keuhkoveritulppa (ks. kohta 4.8). Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on todettu kuolemaan johtaneita keuhkoveritulppatapauksia.

Valtimoiden tromboemboliset tapahtumat

Sunitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu valtimoiden tromboembolisia tapahtumia, jotka johtivat joskus potilaan kuolemaan. Yleisimpiä tapahtumia olivat aivoverisuonitapahtumat, ohimenevät aivojen verenkiertohäiriöt ja aivoinfarktit. Valtimoiden tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä olivat syöpäsairauden ja vähintään 65 vuoden iän lisäksi kohonnut verenpaine, diabetes ja aiempi tromboembolinen sairaus.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen Sutent-hoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

Tromboottisen mikroangiopatian diagnoosi, mukaan lukien tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP) ja hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS), on otettava huomioon, jos potilaalla ilmenee hemolyyttistä anemiaa, trombosytopeniaa, väsymystä, fluktuoivia neurologisia oireita ja löydöksiä, munuaisten vajaatoimintaa ja kuumetta. Tapaukset ovat joskus johtaneet munuaisten vajaatoimintaan tai kuolemaan. Sunitinibihoito tulisi lopettaa, jos potilaalle kehittyy tromboottinen mikroangiopatia. TMA:n hoito on aloitettava viipymättä. Tromboottisen mikroangiopatian oireiden häviämistä on todettu sunitinibihoidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Kilpirauhasen toimintahäiriö

Jokaisen potilaan kilpirauhasen toiminta on suositeltavaa tutkia lähtötilanteessa laboratorionkokein. Kilpirauhasen vajaatoimintaa tai liikatoimintaa sairastavat potilaat tulee hoitaa tavanomaisen lääketieteellisen käytännön mukaisesti ennen sunitinibihoidon aloittamista. Sunitinibihoidon aikana kilpirauhasen toimintaa on seurattava säännöllisesti 3 kuukauden välein. Lisäksi potilaita on tarkkailtava tiiviisti kilpirauhasen toimintahäiriön merkkien ja oireiden varalta hoidon aikana. Jos potilaalle kehittyy kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavia merkkejä ja/tai oireita, kilpirauhasen toiminta on tutkittava laboratorionkokein kliinisen tarpeen mukaan. Potilaat, joille kehittyy kilpirauhasen toimintahäiriö, on hoidettava tavanomaisen lääketieteellisen käytännön mukaan.

Kilpirauhasen vajaatoimintaa on havaittu ilmaantuvan sunitinibihoidon alkuvaiheessa sekä myöhemmin hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Haimatulehdus

Seerumin lipaasi- ja amylaasiaktiivisuuden lisääntymistä havaittiin sunitinibia saaneilla potilailla, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia. Näillä potilailla lipaasiaktiivisuuden lisääntyminen oli ohimenevää eikä siihen yleensä liittynyt haimatulehduksen merkkejä tai oireita (ks. kohta 4.8).

Vakavia haimatapahtumia, joista osa on johtanut kuolemaan, on ilmoitettu. Jos potilaalla on haimatulehduksen oireita, sunitinibihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa.

Maksatoksisuus

Sunitinibihoitoa saaneilla potilailla on havaittu maksatoksisuutta. Maksan vajaatoimintaa, joka osassa tapauksista johti potilaan kuolemaan, havaittiin alle 1 %:lla sunitinibihoitoa saaneista potilaista, joilla oli kiinteä kasvain. Maksan toimintakokeiden tuloksia (alaniinitransaminaasi- [ALAT], aspartaattitransaminaasi- [ASAT], bilirubiinipitoisuuksia) on seurattava ennen hoidon aloittamista, kunkin hoitosyklin aikana ja kliinisen tarpeen mukaan. Jos maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ilmenee, sunitinibihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa (ks. kohta 4.8).

Munuaisten toiminta

Munuaisten toimintahäiriöitä, vajaatoimintaa ja/tai akuuttia vajaatoimintaa on raportoitu ja ne ovat johtaneet joissakin tapauksissa potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Taustalla olevan munuaissolukarsinooman lisäksi munuaisten vajaatoiminnan/toimintahäiriön riskitekijöitä sunitinibia saavilla potilailla ovat korkea ikä, diabetes, taustalla oleva munuaisten vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, kohonnut verenpaine, sepsis, dehydraatio/hypovolemia ja rabdomyolyysi.

Sunitinibihoidon jatkamisen turvallisuutta potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea proteinuria, ei ole arvioitu järjestelmällisesti.

Proteinuriaa ja joissakin harvinaisissa tapauksissa nefroottista oireyhtymää on ilmoitettu. Virtsakokeiden tekemistä lähtötilanteessa suositellaan, ja potilasta tulee seurata proteinurian kehittymisen tai pahenemisen varalta. Sunitinibihoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee nefroottinen oireyhtymä.

Fistelit

Jos fistelimuodostusta ilmenee, sunitinibihoito on keskeytettävä. Sunitinibihoidon jatkamisesta potilaille, joilla on havaittu fisteleitä, on saatavilla vain vähän tietoa (ks. kohta 4.8).

Heikentynyt haavojen paraneminen

Haavojen paranemisen on raportoitu heikentyneen sunitinibihoidon aikana.

Sunitinibin vaikutusta haavojen paranemiseen ei ole tutkittu systemaattisissa kliinisissä tutkimuksissa. Jos potilaalle suunnitellaan suurta leikkausta, sunitinibihoito suositellaan varotoimenä keskeyttämään tilapäisesti. Hoidon uudelleen aloittamisen ajankohdasta suuren leikkauksen jälkeen on vähän kliinistä kokemusta. Päätöksen sunitinibihoidon aloittamisesta uudelleen suuren leikkauksen jälkeen on siksi perustuttava kliiniseen arvioon siitä, miten potilas on toipunut leikkauksesta.

Leukaluun osteonekroosi

Sutent-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu leukaluun osteonekroosia. Suurin osa tapauksista raportoitiin potilailla, jotka olivat saaneet edeltävää tai samanaikaista laskimonsisäistä bisfosfonaattilääkitystä. Bisfosfonaattien laskimonsisäiseen käyttöön tiedetään liittyvän leukaluun osteonekroosin riski. Varovaisuutta on siksi noudatettava, kun Sutent-valmistetta ja laskimonsisäisiä bisfosfonaatteja käytetään joko samanaikaisesti tai peräkkäin.

Invasiiviset hammastoimenpiteet on myös tunnistettu riskitekijäksi. Ennen Sutent-hoidon aloittamista on harkittava hampaiden kunnon tarkistamista ja sopivaa ehkäisevää hammashoitoa. Invasiivisia hammastoimenpiteitä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä, jos potilas on saanut aiemmin tai saa parhaillaan bisfosfonaatteja laskimonsisäisesti (ks. kohta 4.8).

Yliherkkyys/angioödeema

Jos yliherkkyuden aiheuttamaa angioödeemaa ilmenee, sunitinibihoito on keskeytettävä ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

Kouristuskohtaukset

Sunitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu kouristuskohtauksia. Jos potilaalla ilmenee kouristuskohtauksia ja merkkejä/oireita, jotka viittaavat korjaantuvaan posterioriseen leukoenkefalopatioireyhtymään (esim. kohonnut verenpaine, päänsärky, vireystason heikkeneminen, mentaalisten toimintojen muuttuminen ja näönmenetykset, mukaan lukien kortikaalinen sokeus), oireet, myös kohonnut verenpaine, on saatava hallintaan. Sunitinibihoidon tilapäistä keskeyttämistä suositellaan: kun oireet häviävät, hoito voidaan aloittaa uudelleen hoitavan lääkärin harkinnan mukaan (ks. kohta 4.8).

Tuumorilyysioireyhtymä (TLS)

Tuumorilyysioireyhtymätapauksia, joista osa johti kuolemaan, on todettu harvoin sunitinibihoitoa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä seurannassa. Tuumorilyysioireyhtymän riskitekijöitä ovat suuri tuumoritaakka, krooninen munuaisten vajaatoiminta, oliguria, dehydraatio, hypotensio ja virtsan happamuus. Näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja hoidettava tarpeen mukaan. Profylaktista nesteytystä on harkittava.

Infektiot

Vakavia infektioita, joissakin tapauksissa kuolemaan johtaneita, on raportoitu neutropenian yhteydessä ja ilman neutropeniaa. Nekrotisoivaa faskiittiä, myös välilihassa, on raportoitu melko harvoin. Osa tapauksista on johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalle kehittyy nekrotisoiva faskiitti, sunitinibihoito tulee keskeyttää ja aloittaa viipymättä tilanteen edellyttämä hoito.

Hypoglykemia

Sunitinibihoidon aikana on ilmoitettu verensokerin laskua, joka on joissakin tapauksissa aiheuttanut kliinisiä oireita ja vaatinut sairaalahoitoa tajunnan menetyksen vuoksi. Sunitinibihoito tulee keskeyttää tilapäisesti, jos oireista hypoglykemiaa ilmenee. Diabeetikkojen verensokeriarvo tulee tarkistaa säännöllisesti, jotta diabeteslääkevalmisteen annosta voidaan tarvittaessa muuttaa hypoglykemiariskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.8).

Hyperammoneeminen enkefalopatia

Sunitinibin käytön yhteydessä on havaittu hyperammoneemista enkefalopatiaa (ks. kohta 4.8). Potilailta, joille kehittyy selittämätöntä letargiaa tai mielentilan muutoksia, on määritettävä ammoniakkipitoisuus, ja heille on aloitettava asianmukainen kliininen hoito.

Apuaine

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Lääkevalmisteet, jotka voivat suurentaa plasman sunitinibipitoisuuksia

CYP3A4:n estäjien vaikutus

Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin kerta-annos sunitinibimalaattia samanaikaisesti vahvan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin kanssa, sunitinibin ja päämetaboliitin yhdistetty enimmäispitoisuus (C_{max}) suureni 49 % ja pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala ($AUC_{0-\infty}$) 51 %.

Sunitinibin anto yhdessä vahvojen CYP3A4:n estäjien (kuten ritonaviirin, itrakonatsolin, erytromysiinin, klaritromysiinin, greippimehun) kanssa voi suurentaa sunitinibin pitoisuuksia.

Siksi samanaikaista hoitoa CYP3A4:n estäjien kanssa on vältettävä tai valittava muu samanaikainen vaihtoehtoinen lääkevalmiste, joka ei estä CYP3A4:ää lainkaan tai mahdollisesti vain vähän.

Jos tämä ei ole mahdollista, Sutent-annos on ehkä pienennettävä vähimmäismäärään 37,5 mg/vrk GIST- ja MRCC-käyttöaiheissa tai vähimmäismäärään 25 mg/vrk haiman NET -käyttöaiheessa siedettävyyden huolellisen seurannan perusteella (ks. kohta 4.2).

Rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP:n) estäjien vaikutus

Saatavilla on vain vähän kliinisiä tietoja sunitinibin ja BCRP:n estäjien välisestä yhteisvaikutuksesta, eikä yhteisvaikutuksen mahdollisuutta sunitinibin ja muiden BCRP:n estäjien välillä voida sulkea pois (ks. kohta 5.2).

Lääkevalmisteet, jotka voivat pienentää plasman sunitinibipitoisuuksia

CYP3A4:n induktorien vaikutus

Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin kerta-annos sunitinibia samanaikaisesti CYP3A4:n induktorin rifampisiin kanssa, sunitinibin ja päämetaboliitin yhdistetty C_{max} -arvo pieneni 23 % ja $AUC_{0-\infty}$ -arvo 46 %.

Sunitinibin anto yhdessä vahvojen CYP3A4:n induktorien (kuten deksametasonin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, rifampisiin, fenobarbitaalin tai mäkikuismaa eli *Hypericum perforatumia* sisältävien rohdosvalmisteiden) kanssa voi pienentää sunitinibin pitoisuuksia. Siksi samanaikaista hoitoa CYP3A4:n induktorien kanssa on vältettävä tai valittava muu samanaikainen vaihtoehtoinen lääkevalmiste, joka ei indusoi CYP3A4:ää lainkaan tai mahdollisesti vain vähän. Jos tämä ei ole mahdollista, Sutent-annostusta on ehkä suurennettava 12,5 mg/vrk:n kerta-annoksin (enintään määrään 87,5 mg/vrk GIST- ja MRCC-käyttöaiheissa tai määrään 62,5 mg/vrk haiman NET -käyttöaiheessa) siedettävyyden huolellisen seurannan perusteella (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä ja välttämään raskaaksituloa Sutent-hoidon aikana.

Raskaus

Sunitinibin käyttöä raskaana oleville naisille ei ole tutkittu. Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta, myös sikiön epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Sutent-valmistetta ei saa käyttää

raskausaikana eikä naispotilaille, jotka eivät käytä tehokasta raskaudenehkäisyä, jollei mahdollinen hyöty oikeuta sikiölle koituvaa mahdollista riskiä. Jos Sutent-valmistetta annetaan raskaana olevalle tai jos potilas tulee raskaaksi Sutent-hoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta vaarasta.

Imetys

Sunitinibi ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotan maitoon. Ei tiedetä, erittykö sunitinibi tai sen aktiivinen päämetaboliitti ihmisen rintamaitoon. Koska vaikuttavat aineet yleensä erittyvät ihmisen rintamaitoon ja koska rintaruokitut lapset voivat saada tästä vakavia haittavaikutuksia, Sutent-hoidon aikana ei saa imettää.

Hedelmällisyys

Ei-kliinisten tutkimusten tulosten perusteella sunitinibihoito voi vaarantaa sekä miehen että naisen hedelmällisyyden (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sutant-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilasta on varoitettava, että hänellä voi ilmetä heitehuimausta sunitinibihoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Vakavimmat sunitinibiin liittyvät haittavaikutukset ovat munuaisten vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, keuhkoveritulppa, ruoansulatuskanavan puhkeaminen ja verenvuodot (esim. hengitysteissä, ruoansulatuskanavassa, kasvaimessa, virtsateissä ja aivoissa). Osa tapauksista johti kuolemaan. Yleisimpiä kaikenasteisia haittavaikutuksia (ilmeni RCC-, GIST- ja haiman NET-rekisteröintitutkimuksissa mukana olleilla potilailla) olivat ruokahalun väheneminen, makuaistin häiriöt, kohonnut verenpaine, uupumus, ruoansulatuskanavan häiriöt (esim. ripuli, pahoinvointi, suutulehdus, dyspepsia ja oksentelu), ihon värjäytyminen sekä käsi-jalkaoireyhtymä. Nämä oireet saattavat vähentyä hoitoa jatkettaessa. Kilpirauhasen vajaatoiminta saattaa kehittyä hoidon aikana. Hematologiset häiriöt (kuten neutropenia, trombosytopenia ja anemia) kuuluvat yleisimpien haittavaikutusten joukkoon.

Edellä kohdassa 4.4 ja tässä kohdassa 4.8 jäljempänä lueteltujen kuolemaan johtaneiden tapahtumien lisäksi muita sunitinibiin mahdollisesti liittyviä kuolemaan johtaneita tapahtumia olivat monielinhäiriö, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, peritoneaalinen verenvuoto, lisämunuaisten vajaatoiminta, ilmarinta, sokki ja äkkikuolema.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset, joita raportoitiin GIST-, MRCC- ja haiman NET -potilailla, kun 7115 potilaasta kerätyt tiedot yhdistettiin, on lueteltu alla elinjärjestelmän, esiintymistiheyden ja vaikeusasteen mukaan (NCI-CTCAE). Mukana ovat myös haittavaikutukset, jotka on todettu markkinoille tulon jälkeen kliinisissä tutkimuksissa. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan laskevassa järjestyksessä.

Esiintymistiheyksien määritelmät: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1. Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Virusinfektiot ^a Hengitystieinfektiot ^{b,*} Absessi ^{c,*} Sieni-infektiot ^d Virtsatieinfektio Ihoinfektiot ^e Sepsis ^{f,*}	Nekrotisoiva faskiitti* Bakteeri-infektiot ^g		
Veri ja imukudos	Neutropenia Trombosytopenia Anemia Leukopenia	Lymfositopenia	Pansytopenia	Tromboottinen mikroangiopatia ^{h,*}	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	Angioedeema	
Umpieritys	Kilpirauhasen vajaatoiminta		Kilpirauhasen liikatoiminta	Kilpirauhas-tulehdus	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun väheneminen ⁱ	Elimistön kuivuminen Hypoglykemia		Tuumorilyysioireyhtymä*	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Masennus			
Hermosto	Heitehuimaus Päänsärky Makuu- ja tuntohäiriö ^j	Perifeerinen neuropatia Parestesia Hypoestesia Hyperestesia	Aivoverenvuoto* Aivoverisuonitapahtuma* Ohimenevä iskeeminen kohtaus	Posteriorinen reversiibeli enkefalopatia- oireyhtymä*	Hyperammoneminen enkefalopatia
Silmät		Periorbitaalinen edeema Silmäluomien turvotus Kyynelnesteen lisääntyminen			
Sydän		Sydänlihaskeskittymä ^{k,*} Ejektiofraktion lasku ^l	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta Sydäninfarkti ^{m,*} Sydämen vajaatoiminta* Kardiomyopatia* Perikardiaalinen effuusio Pidentynyt QT-aika EKG:ssä	Vasemman kammion vajaatoiminta* Kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes)	
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine	Syvä laskimotromboosi Kuumat aallot Kasvojen punoitus ja kuumotus	Verenvuoto kasvaimessa*		Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot*

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Hengityseliimet, rintakehä ja välirikarsina	Hengenahdistus Nenäveren vuoto Yskä	Keuhkoembolia* Pleuraeffuusio* Veriyskös Rasitukseen liittyvä hengenahdistus Suunielun kipu ^p Nenän tukkoisuus Nenän kuivuminen	Keuhkoverenvuoto* Hengityksen vajaatoiminta*		
Ruoansulatus-elimistö	Stomatiitti ^o Vatsakipu ^p Oksentelu Ripuli Dyspepsia Pahoinvointi Ummetus	Gastroesofageaalinen refluksitauti Dysfagia Ruoansulatuskanavan verenvuoto* Esofagiitti* Vatsan pingotus Vatsavaivat Verenvuoto peräsuolesta Verenvuoto ikenistä Suun haavautuminen Peräsuolikipu Huulitulehdus Peräpukamat Kielikipu Suukipu Suun kuivuminen Ilmavaivat Epämiellyttävä tunne suussa Röyhtäily	Ruoansulatuskanavan puhkeaminen ^q * Haimatulehdus Peräaukon fisteli Koliitti ^r		
Maksa ja sappi			Maksan vajaatoiminta* Sappirakkotulehdus ^{s,*} Maksan toimintahäiriö	Hepatiitti	
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihon värimuutokset ^t Käsi-jalkaoireyhtymä Ihottuma ^u Hiusten värimuutokset Ihon kuivuminen	Ihon hilseily Ihoreaktio ^v Ekseema Rakkula Punoitus Hiustenlähtö Akne Kutina Ihon hyperpigmentaatio Iholeesio Hyperkeratoosi Ihotulehdus Kynsihäiriö ^w		Erythema multiforme* Stevens-Johnsonin oireyhtymä* Pyoderma gangrenosum Toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Raajakipu Nivelkipu Selkäkipu	Tuki- ja liikuntaelimestön kipu Lihasspasmit Lihaskipu Lihasseikkous	Leukaluun osteonekroosi Fisteli*	Rabdomyolyysi* Myopatia	
Munuaiset ja virtsatie		Munuaisten vajaatoiminta* Akuutti munuaisten vajaatoiminta* Kromaturia Proteinuria	Verenvuoto virtsateissä	Nefroottinen oireyhtymä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Limakalvotulehdus Väsytys ^x Edeema ^y Kuume	Rintakipu Kipu Influenssan kaltainen oireisto Vilunväristykset	Heikentynyt haavojen paraneminen		
Tutkimukset		Painon lasku Valkosolumäärän pieneneminen Lipaasiarvon suureneminen Verihiutalemäärän pieneneminen Hemoglobiiniarvon pieneneminen Amylaasiarvon suureneminen ^z Aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen Kreatiniiniarvon suureneminen Verenpaineen nousu Virtsahappopitoisuuden suureneminen veressä	Veren kreatiiniakinaasiarvon suureneminen Veren tyreotropiinin nousu		

* mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset

Seuraavat termit on yhdistetty:

^a nasofaryngiitti ja suuherpes

^b keuhkoputkitulehdus, alahengitystieinfektio, keuhkokuume ja hengitystieinfektio

^c paise, paise raajassa, peräaukon paise, ikenen märkäpesäke, maksapaise, haiman märkäpesäke, välilihan paise, peräsuolenvieruspaise, peräsuolipaise, ihonalainen paise ja hammasabsessi

^d ruokatorven kandidiaasi ja suun kandidiaasi

^e selluliitti ja ihoinfektio

^f sepsis ja septinen sokki

^g vatsaontelon sisäinen märkäkertymä, vatsaontelon sepsis, divertikuliitti ja osteomyeliitti

^h tromboottinen mikroangiopatia, tromboottinen trombosytopeeninen purppura, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä

i	vähentynyt ruokahalu ja ruokahaluttomuus
j	dysgeusia, ageusia ja makuaistin häiriö
k	akuutti koronaarisyndrooma, angina pectoris, epästabili angina, sepelvaltimotukos, sydänlihaskemia
l	ejektiofraktion lasku/poikkeama
m	akuutti sydäninfarkti, sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti
n	suunielun sekä nielun ja kurkunpään kipu
o	stomatiitti ja aftainen stomatiitti
p	vatsakipu, alavatsan ja ylävatsan kipu
q	ruoansulatuskanavan puhkeaminen ja suoliston puhkeaminen
r	koliitti ja iskeeminen koliitti
s	sappirakkotulehdus ja kivetön sappirakkotulehdus
t	ihon kellertäminen, ihon värjäytyminen ja pigmenttihäiriö
u	psoriasisiforminen dermatiitti, kesivä ihottuma, ihottuma, punoittava ihottuma, follikulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, täpläinen ihottuma, täpläinen ja näppyläinen ihottuma, näppyläinen ihottuma ja kutiava ihottuma
v	ihoreaktio ja ihosairaus
w	kynsihäiriö ja kynsien värjäytyminen
x	väsymys ja astenia
y	kasvojen edeema, edeema ja perifeerinen edeema
z	amylaasiarvo ja amylaasiarvon suureneminen

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Vakavia infektioita (joihin liittyi neutropenia tai joihin sitä ei liittynyt), mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu. Nekrotisoivaa faskiittia, myös välilihassa, on raportoitu. Osa tapauksista on johtanut kuolemaan (ks. myös kohta 4.4).

Veri ja imukudos

Absoluuttisen neutrofiilimäärän pientymistä vaikeusasteelle 3 ilmoitettiin 10 %:lla potilaista ja vaikeusasteelle 4 1,7 %:lla potilaista kolmannen vaiheen GIST-tutkimuksessa. Vastaavat luvut kolmannen vaiheen MRCC-tutkimuksessa olivat 16 % ja 1,6 % ja kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa 13 % ja 2,4 %. Verihiutalemäärän pientymistä vaikeusasteelle 3 ilmoitettiin 3,7 %:lla potilaista ja vaikeusasteelle 4 0,4 %:lla potilaista kolmannen vaiheen GIST-tutkimuksessa. Vastaavat luvut kolmannen vaiheen MRCC-tutkimuksessa olivat 8,2 % ja 1,1 % ja kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa 3,7 % ja 1,2 % (ks. kohta 4.4).

Verenvuototapahtumia ilmeni 18 %:lla sunitinibia saaneista potilaista ja 17 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista kolmannen vaiheen GIST-tutkimuksessa. Aiemmin hoitamattomassa MRCC:ssa verenvuototapahtumia ilmeni 39 %:lla sunitinibia saaneista potilaista ja 11 %:lla α -interferonipotilaista. Vähintään vaikeusasteen 3 verenvuototapahtumia ilmeni 17 sunitinibipotilaalla (4,5 %) ja viidellä α -interferonipotilaalla (1,7 %). Niistä potilaista, jotka saivat sunitinibia sytokiini-refraktaariseen MRCC:hen, verenvuotoa ilmeni 26 %:lla. Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa verenvuototapahtumia (pois lukien nenäverenvuoto) raportoitiin 21,7 %:lla potilaista sunitinibiryhmässä ja 9,85 %:lla lumelääkeryhmässä (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa kasvaimen verenvuotoa raportoitiin noin 2 %:lla GIST-potilaista.

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyyksireaktioita, mukaan lukien angioedeemaa, on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Umpieritys

Kahdessa sytokiini-refraktaarista MRCC:tä koskeneessa tutkimuksessa ilmoitettiin haittavaikutuksena kilpirauhasen vajaatoiminta seitsemällä sunitinibia saaneella potilaalla (4 %). Tutkimuksessa, joka koski aiemmin hoitamattomaa MRCC:tä, ilmoitettiin kilpirauhasen vajaatoimintaa 61 potilaalla (16 %) sunitinibiryhmässä ja 3 potilaalla (< 1 %) α -interferoniryhmässä.

Lisäksi neljällä sytokiini-refraktaarisella MRCC-potilaalla (2 %) ilmoitettiin tyreotropiinin (TSH) nousua. Kaiken kaikkiaan 7 %:lla MRCC-tutkimuspopulaatiosta ilmeni joko kliinistä tai laboratoriotutkimuksiin perustuvaa näyttöä hoidon aikana alkaneesta kilpirauhasen vajaatoiminnasta. Hankittu kilpirauhasen vajaatoiminta ilmeni 6,2 %:lla sunitinibia saaneista ja 1 %:lla lumelääkettä saaneista GIST-potilaista. Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa kilpirauhasen vajaatoimintaa raportoitiin kuudella sunitinibia saaneella potilaalla (7,2 %) ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla (1,2 %).

Kilpirauhasen toimintaa seurattiin prospektiivisesti kahdessa rintasyöpäpotilailla tehdyssä tutkimuksessa. Sudent-valmistetta ei ole hyväksytty rintasyövän hoitoon. Yhdessä tutkimuksessa kilpirauhasen vajaatoimintaa raportoitiin 15:lla sunitinibia saaneella (13,6 %) ja 3:lla tavanomaista hoitoa saaneella potilaalla (2,9 %). Veren tyreotropiinin nousua raportoitiin yhdellä sunitinibia saaneella potilaalla (0,9 %), mutta ei yhdelläkään tavanomaista hoitoa saaneista. Kilpirauhasen liikatoimintaa ei raportoitu sunitinibia saaneilla potilailla, mutta sitä raportoitiin yhdellä tavanomaista hoitoa saaneista (1,0 %). Toisessa tutkimuksessa kilpirauhasen vajaatoimintaa raportoitiin yhteensä 31:llä sunitinibia saaneella potilaalla (13 %) ja kahdella kapesitabiinia saaneista potilaista (0,8 %). Veren tyreotropiinin nousua raportoitiin 12:lla sunitinibia saaneella potilaalla (5,0 %), mutta ei yhdelläkään kapesitabiinia saaneista. Kilpirauhasen liikatoimintaa raportoitiin neljällä sunitinibia saaneella potilaalla (1,7 %), mutta ei yhdelläkään kapesitabiinia saaneista. Veren tyreotropiinin laskua raportoitiin kolmella sunitinibia saaneella potilaalla (1,3 %), mutta ei yhdelläkään kapesitabiinia saaneista. Kilpirauhashormonin (T4) nousua raportoitiin kahdella sunitinibia saaneella (0,8 %) ja yhdellä kapesitabiinia saaneella potilaalla (0,4 %). Trijodotyroniinin (T3) nousua raportoitiin yhdellä sunitinibia saaneella potilaalla (0,8 %), mutta ei yhdelläkään kapesitabiinia saaneista. Kaikki raportoidut kilpirauhasen toimintaan liittyneet tapahtumat olivat vaikeusastetta 1 tai 2 (ks. kohta 4.4).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Haiman NET -potilailla raportoitiin hypoglykemia tapauksia suuremmalla esiintymistiheydellä kuin MRCC- ja GIST-potilailla. Suurinta osaa näistä kliinisissä tutkimuksissa havaituista haittatapahtumista ei kuitenkaan pidetty tutkimushoitoon liittyvinä (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Sunitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on saatu harvoin (< 1 %) raportteja potilaista, joilla on ilmennyt kouristuskohtauksia ja joilla on radiologisesti todettu posteriorinen reversiibeli leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS). Osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Kouristuskohtauksia on ilmennyt potilailla, joilla on radiologisesti todettu etäpesäkkeitä aivoissa, mutta myös potilailla ilman radiologista näyttöä aivojen etäpesäkkeistä (ks. kohta 4.4).

Sydän

Kliinisissä tutkimuksissa vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF-arvo) pienenemistä ≥ 20 % ja alle normaalin alaraja-arvon raportoitiin noin 2 %:lla sunitinibilla hoidetuista GIST-potilaista, 4 %:lla sytokiini-refraktaarisista MRCC-potilaista ja 2 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista GIST-potilaista. LVEF-arvojen pieneneminen ei näytä olevan progressiivista vaan LVEF-arvo parani usein hoidon jatkuessa. Tutkimuksessa, joka koski aiemmin hoitamattomia MRCC:tä, LVEF-arvo oli alle normaalin alarajan 27 %:lla sunitinibipotilaista ja 15 %:lla α -interferonipotilaista. Kahdella sunitinibia saaneella potilaalla (< 1 %) diagnosoitiin kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

Sydämen vajaatoimintaa, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ja sydämen vasemman kammion vajaatoimintaa ilmoitettiin 1,2 %:lla sunitinibilla hoidetuista GIST-potilaista ja 1 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista GIST-potilaista. Keskeisessä kolmannen vaiheen GIST-tutkimuksessa (N = 312) raportoitiin hoitoon liittyneitä kuolemaan johtaneita sydänhaittoja 1 %:lla potilaista kummassakin tutkimusryhmässä (eli sekä sunitinibi- että lumelääkeryhmässä). Toisen vaiheen sytokiini-refraktaarisista MRCC:tä koskeneessa tutkimuksessa 0,9 %:lla potilaista ilmeni hoitoon liittynyt kuolemaan johtanut sydäninfarkti. Kolmannen vaiheen tutkimuksessa, johon osallistui aiemmin hoitoa saamattomia MRCC-potilaita, kuolemaan johtaneita sydäntapahtumia ilmeni 0,6 %:lla α -interferonipotilaista, mutta ei yhdelläkään (0 %) sunitinibipotilaalla. Kolmannen vaiheen haiman NET

-tutkimuksessa yhdellä sunitinibia saaneella potilaalla (1 %) ilmeni hoitoon liittynyt kuolemaan johtanut sydämen vajaatoiminta.

Verisuonisto

Kohonnut verenpaine

Verenpaineen kohoaminen oli hyvin yleisesti raportoitu haittavaikutus kliinisissä tutkimuksissa. Sunitinibiannosta pienennettiin tai sen anto keskeytettiin tilapäisesti noin 2,7 %:lla potilaista, joilla todettiin verenpainetta. Yhdenkään potilaan sunitinibihoitoa ei lopetettu pysyvästi. Vaikeaa verenpaineen kohoamista (systolinen > 200 mmHg tai diastolinen 110 mmHg) raportoitiin 4,7 %:lla potilaista, joilla oli kiinteitä kasvaimia. Verenpaineen kohoamista ilmoitettiin noin 33,9 %:lla potilaista, jotka saivat sunitinibia aiemmin hoitamattomaan MRCC:hen, verrattuna 3,6 %:iin potilaista, jotka saivat α -interferonia. Vaikeaa verenpaineen kohoamista raportoitiin 12 %:lla aiemmin hoitamattomista sunitinibipotilaista ja < 1 %:lla α -interferonipotilaista. Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa kohonnutta verenpainetta raportoitiin 26,5 %:lla potilaista sunitinibiryhmässä ja 4,9 %:lla lumelääkeryhmässä. Vaikeaa verenpaineen kohoamista ilmeni 10 %:lla sunitinibia saaneista haiman NET -potilaista ja 3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Laskimoiden tromboemboliset tapahtumat

Hoitoon liittyneitä laskimoiden tromboembolisia tapahtumia ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa noin 1,0 %:lla sunitinibia saaneista potilaista, joilla oli kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien GIST ja RCC.

Kolmannen vaiheen GIST-tutkimuksessa laskimoiden tromboembolisia tapahtumia ilmeni seitsemällä sunitinibia saaneella potilaalla (3 %), mutta ei yhdelläkään lumelääkettä saaneista: näistä seitsemästä potilaasta viidellä ilmeni vaikeusasteen 3 ja kahdella vaikeusasteen 1 tai 2 syvä laskimotukos. Näistä seitsemästä GIST-potilaasta neljällä hoito lopetettiin heti, kun syvä laskimotukos oli havaittu.

Kolmannen vaiheen tutkimuksessa, joka koski aiemmin hoitamattomia MRCC:tä, laskimoiden tromboembolisia tapahtumia ilmoitettiin kolmella potilaalla sunitinibia saaneella potilaalla (3 %) ja kahdessa sytokiini-refraktaarisesta MRCC:tä koskeneesta tutkimuksessa 4 potilaalla (2 %). Näistä potilaista yhdeksällä ilmeni keuhkoveritulppa: yksi tapaus oli vaikeusastetta 2 ja kahdeksan tapaus vaikeusastetta 4. Kahdeksalla näistä potilaista ilmeni syvä laskimotukos: yksi tapaus vaikeusastetta 1, kaksi tapaus vaikeusastetta 2, neljä tapaus vaikeusastetta 3 ja yksi tapaus vaikeusastetta 4. Sytokiini-refraktaarisesta MRCC:tä koskeneesta tutkimuksessa annostelu keskeytettiin yhdellä potilaalla, jolla esiintyi keuhkoveritulppa.

Aiemmin hoitamattomien MRCC-potilaiden α -interferoniryhmässä 6 potilaalla (2 %) ilmeni laskimoiden tromboembolisia tapahtumia: yhdellä potilaalla (< 1 %) ilmeni vaikeusasteen 3 syvä laskimotukos ja viidellä potilaalla (1 %) keuhkoveritulppa, kaikki vaikeusastetta 4.

Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa laskimoiden tromboembolisia tapahtumia raportoitiin yhdellä potilaalla (1,2 %) sunitinibihaarassa ja 5 potilaalla (6,1 %) lumelääkehaarassa. Kahdella lumelääkettä saaneella potilaalla oli syvä laskimotukos, toisella vaikeusastetta 2 ja toisella vaikeusastetta 3.

Yhtään kuolemantapausta ei ilmoitettu GIST-, MRCC- ja haiman NET -rekisteröintitutkimuksissa. Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu kuolemaan johtaneita tapauksia.

Kolmannen vaiheen tutkimuksissa keuhkoveritulppia ilmoitettiin noin 3,1 %:lla sunitinibia saaneista GIST-potilaista ja noin 1,2 %:lla sunitinibia saaneista MRCC-potilaista. Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa sunitinibia saaneilla potilailla ei raportoitu keuhkoveritulppia. Harvoja kuolemaan johtaneita tapauksia on havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

Sunitinibin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli ollut keuhkoveritulppa edeltäneiden 12 kuukauden aikana.

Kolmannen vaiheen rekisteröintitutkimuksissa keuhkotapahtumia (eli hengenahdistus, pleuraeffuusio, keuhkoveritulppa tai keuhkoedeema) ilmoitettiin noin 17,8 %:lla sunitinibia saaneista GIST-potilaista, noin 26,7 %:lla sunitinibia saaneista MRCC-potilaista ja 12 %:lla sunitinibia saaneista haiman NET -potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa sunitinibia saaneista potilaista, joilla oli kiinteä kasvain (mukaan lukien GIST ja MRCC), keuhkotapahtumia ilmoitettiin noin 22,2 %:lla.

Ruoansulatuselimistö

Haimatulehdusta on todettu melko harvoin (< 1 %) potilailla, jotka saavat sunitinibihoitoa GIST:iin tai MRCC:hen. Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksessa ei raportoitu hoitoon liittyvää haimatulehdusta (ks. kohta 4.4).

Kolmannen vaiheen GIST-tutkimuksessa ilmeni kuolemaan johtanut ruoansulatuskanavan verenvuoto 0,98 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Maksa ja sappi

Maksan toimintahäiriöitä on raportoitu. Näitä voivat olla maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, hepatiitti tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalainen kudus

Pyoderma gangrenosum -tapauksia on raportoitu. Nämä tapaukset yleensä paranivat, kun sunitinibin anto keskeytettiin (ks. myös kohta 4.4).

Luusto, lihakset ja sidekudos

Joissakin tapauksissa on ilmoitettu myopatiaa ja/tai rhabdomyolyyssia, joista osaan liittyi akuutti munuaisten vajaatoiminta. Potilasta, jolla ilmenee lihastoksisuuden merkkejä tai oireita, tulee hoitaa tavanomaisen lääketieteellisen käytännön mukaisesti (ks. kohta 4.4).

On ilmoitettu fistelimuodostustapauksia, toisinaan tuumorinekroosiin ja -regressioon liittyviä, joista osa on johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Sudent-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu leukaluun osteonekroosia. Suurin osa tapauksista ilmeni potilailla, joilla oli leukaluun osteonekroosin tunnettuja riskitekijöitä, erityisesti altistus laskimonsisäisesti annetuille bisfosfonaateille ja/tai aikaisempia invasiivisia hoitotoimenpiteitä vaatineita hammassairauksia (ks. myös kohta 4.4).

Tutkimukset

Tiedot ei-kliinisistä (*in vitro* ja *in vivo*) tutkimuksista, joissa käytettiin ihmiselle suositeltua suurempia annoksia, osoittavat, että sunitinibi pystyy estämään sydämen aktiopotentiaalain repolarisaatiota (johtaen esim. QT-ajan pitenemiseen).

QTc-aika piteni yli 500 ms:iin 0,5 %:lla tutkimushenkilöistä, ja QT-aika muuttui lähtötilanteesta yli 60 ms 1,1 %:lla niistä 450 potilaasta, joilla oli kiinteä kasvain. Näitä molempia parametrejä pidetään mahdollisesti merkittävinä muutoksina. Sunitinibin on osoitettu pidentävän QTcF-aikaa (Friderician menetelmällä korjattu QT-aika) pitoisuuksilla, jotka ovat hoitopitoisuuksiin nähden noin kaksinkertaisia.

QTc-ajan pitenemistä on analysoitu 24 potilaan tutkimuksessa. Potilaat olivat 20–87-vuotiaita ja heillä oli pitkälle edennyt syöpä. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että sunitinibi vaikutti QTc-aikaan (määritelmä: kun keskimääräinen lumeryhmän tuloksella korjattu muutos oli > 10 ms, 90 %:n luottamusvälin [CI] yläraja > 15 ms) hoitopitoisuuksilla (päivä 3), kun lähtöarvoina käytettiin saman päivän ennen annostelua saatuja arvoja (within-day baseline correction). Sunitinibi vaikutti QTc-aikaan myös hoitopitoisuuden ylittävillä pitoisuuksilla (päivä 9), kun käytössä olivat molemmat lähtötilanteen korjausmenetelmät. Yhdenkään potilaan QTc-arvo ei ollut > 500 ms. Tämän löydöksen kliininen merkitys on epäselvä, vaikka vaikutus QTcF-aikaan havaittiinkin päivänä kolme 24 tuntia

annostelun jälkeen (eli ajankohdassa, jolloin odotettavasti saavutetaan hoitopitoisuus plasmassa suositellulla 50 mg:n aloitusannoksella) käytettäessä päiväkohtaista korjausmenetelmää.

Kun potilaita arvioitiin kattavilla perättäisillä EKG-mittauksilla ajankohtina, jolloin sunitinibilla oli saavutettu hoitopitoisuus tai hoitopitoisuuden ylittävä pitoisuus, yhdellekään potilaalle arvioitavissa olevassa ryhmässä tai hoitoaikkeen mukaisessa (ITT) -ryhmässä ei kehittynyt vaikeaksi (eli vähintään vaikeusaste 3, Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] versio 3.0) luokiteltavaa QTc-ajan pitenemistä.

Plasman hoitopitoisuuksilla suurin keskimääräinen QTcF-ajan (Friderician korjausmenetelmä) muutos lähtötilanteesta oli 9 ms (90 % CI: 15,1 ms). Kun pitoisuudet olivat noin kaksinkertaiset, suurin QTcF-ajan muutos lähtötilanteesta oli 15,4 ms (90 % CI: 22,4 ms). Positiivisena vertailuaineena käytetyllä moksifloksasiinilla (400 mg) suurin keskimääräinen QTcF-ajan muutos lähtötilanteesta oli 5,6 ms. QTc-ajan piteneminen ei ylittänyt vaikeusastetta 2 (CTCAE versio 3.0) yhdelläkään tutkimushenkilöllä (ks. kohta 4.4).

Pitkän aikavälin turvallisuus MRCC:ssä

Sunitinibin pitkän aikavälin turvallisuutta analysoitiin 9 päättyneestä tutkimuksesta, joissa sunitinibia käytettiin MRCC-potilaiden ensilinjan hoitona tai bevasitsumabi- tai sytokiiniirefraktaarisissa taudissa. Tutkimuksissa oli mukana yhteensä 5 739 potilasta, joista 807 (14 %) sai hoitoa vähintään 2 vuotta ja enintään 6 vuotta. Pitkäaikaista sunitinibihoitoa saaneella 807 potilaalla useimmat hoitoon liittyneet haittatapahtumat ilmenivät alun perin ensimmäisten 6 kuukauden–1 vuoden aikana, minkä jälkeen haittatapahtumien esiintyvyys vakiintui tai väheni ajan myötä. Poikkeuksena oli kilpirauhasen vajaatoiminta, jonka esiintyvyys lisääntyi vähitellen ajan kuluessa ja uusia tapauksia ilmeni koko 6 vuoden ajanjaksolla. Pitkäaikaiseen sunitinibihoitoon ei näyttänyt liittyvän uudentyypisiä hoitoon liittyneitä haittatapahtumia.

Pediatriset potilaat

Sunitinibin turvallisuusprofiili perustuu ensimmäisen vaiheen annosmäärittäytutkimukseen, toisen vaiheen avoimeen tutkimukseen, ensimmäisen/toisen vaiheen yksihaaraiseen tutkimukseen ja julkaisuihin, kuten seuraavassa on kuvattu.

Ensimmäisen vaiheen tutkimuksessa suun kautta otettavan sunitinibiannoksen määrittämiseksi oli mukana 35 potilasta. Näistä 30 oli lapsipotilaita (ikä: 3–17 vuotta) ja 5 nuoria aikuispotilaita (ikä: 18–21 vuotta), joilla oli refraktaarisia kiinteitä kasvaimia. Suurimmalla osalla potilaista ensisijaisena diagnoosina oli aivokasvain. Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla ilmeni haittavaikutuksia; useimmat haitat olivat vaikeita (vaikeusaste ≥ 3) ja näihin lukeutui sydäntoksisuus. Yleisimmät haittavaikutukset olivat ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus, neutropenia, väsymys ja ALAT-arvon nousu. Sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten riski näytti olevan suurempi pediatriisilla potilailla, jotka ovat aikaisemmin altistuneet sydämen alueelle annetulle sädehoidolle tai antrasykliineille, kuin näille tekijöille altistumattomilla lapsipotilailla. Näillä pediatriisilla potilailla, jotka eivät aikaisemmin ole altistuneet antrasykliineille tai sydämen alueelle annetulle sädehoidolle, on tunnistettu suurin siedetty annos (maximum tolerated dose, MTD) (ks. kohta 5.1).

Toisen vaiheen avoimessa tutkimuksessa oli mukana 29 potilasta, joista 27 oli lapsipotilaita (ikä: 3–16 vuotta) ja 2 nuoria aikuispotilaita (ikä: 18–19 vuotta). Potilailla oli uusiutuva/etenevä/refraktaarinen korkea-asteinen gliooma tai ependymooma. Kummassakaan ryhmässä ei ilmennyt vaikeusasteen 5 haittavaikutuksia. Yleisimmät (≥ 10 %) hoitoon liittyneet haittatapahtumat olivat neutrofiilimäärän pieneneminen (6 potilaalla [20,7 %]) ja kallonsisäinen verenvuoto (3 potilaalla [10,3 %]).

Ensimmäisen/toisen vaiheen yksihaaraisessa tutkimuksessa oli mukana 6 pediatriasta potilasta (ikä: 13–16 vuotta), joilla oli edennyt inoperaabeli GIST. Yleisimmät haittavaikutukset olivat ripuli, pahoinvointi, valkosolunmäärän pieneneminen, neutropenia ja päänsärky. Kutakin haittaa ilmeni 3 potilaalla (50,0 %) ja ne olivat pääasiassa vaikeusastetta 1 tai 2. Neljällä potilaalla 6:sta (66,7 %) ilmeni hoitoon liittyneitä vaikeusasteen 3–4 haittatapahtumia (vaikeusasteen 3 hypofosfatemiaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa kutakin yhdellä potilaalla ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa yhdellä potilaalla). Tässä tutkimuksessa ei raportoitu vakavia haittatapahtumia (SAE) eikä

vaikeusasteen 5 haittavaikutuksia. Sekä tässä kliinisessä tutkimuksessa että julkaisuissa turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Sutent-valmisteen yliannostukselle ei ole spesifistä vastalääkettä, joten potilaalle tulee antaa yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa. Imeytymätön lääkeaine voidaan tarvittaessa poistaa elimistöstä oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla. Yliannostustapauksia on raportoitu. Joihinkin tapauksiin liittyy sunitinibin tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia haittavaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX01

Vaikutusmekanismi

Sunitinibi estää useita reseptorityrosiinikinaaseja (RTK), jotka osallistuvat kasvaimen kasvuun, neoangiogeneesiin ja syövän metastasointiin. Sunitinibi on tunnistettu lääkeaineeksi, joka estää verihitulekasvutekijän reseptoreita (PDGFR α ja PDGFR β), verisuonen endoteelikasvutekijän reseptoreita (VEGFR1, VEGFR2 ja VEGFR3), kantasolutekijän reseptoria (KIT), Fms-tyyppistä tyrosiinikinaasi-3:a (FLT3), kantasoluryhmiä stimuloivan kasvutekijän reseptoria (CSF-1R) ja gliasolulinjasta saadun neurotrofisen tekijän reseptoria (RET). Sunitinibin päämetaboliitin voimakkuus on ollut biokemiallisissa ja solukokeissa samaa luokkaa kuin sunitinibilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sunitinibin kliinistä turvallisuutta ja tehoa on tutkittu GIST-potilailla, jotka olivat resistenttejä imatinibille (sairaus eteni imatinibihoidon aikana tai sen jälkeen); potilailla, jotka olivat intolerantteja imatinibille (imatinibihoidon aikana ilmennyt merkittävä toksisuus esti imatinibin käytön jatkamisen); MRCC-potilailla ja potilailla, joilla oli inoperaabeli haiman NET.

Teho perustuu GIST:ssa taudin etenemiseen kuluvaan aikaan (TTP) ja potilaiden eloonjäämisen lisääntymiseen, aiemmin hoitamattomassa MRCC:ssa progressiovapaaseen eloonjäämiseen (PFS), sytokiini-refraktaarisessa MRCC:ssa objektiivisiin hoitovasteisiin (ORR) ja haiman NET:ssa PFS:ään.

Gastrointestinaaliset stroomakasvaimet

Ensimmäiseen GISTiä koskeneeseen avoimeen annoshakututkimukseen osallistui potilaita, joiden imatinibihoito (mediaaniannos enintään 800 mg/vrk) oli resistenssin tai intoleranssin vuoksi epäonnistunut. Tutkimukseen otettiin mukaan 97 potilasta, jotka saivat erisuuruisia annoksia erilaisissa hoito-ohjelmissa: 55 potilasta sai 50 mg suositellun hoito-ohjelman mukaan (4 viikkoa hoitoa, 2 viikon tauko, ns. hoito-ohjelma 4/2).

Tässä tutkimuksessa mediaaniaika taudin etenemiseen oli 34,0 viikkoa (95 % CI: 22,0–46,0).

Kolmannen vaiheen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun ja lumekontrolloituun sunitinibitutkimukseen otettiin GIST-potilaita, jotka olivat intolerantteja imatinibille tai joiden tauti oli edennyt imatinibihoidon (mediaaniannos enintään 800 mg/vrk) aikana tai sen jälkeen. Tutkimuksen 312 potilasta satunnaistettiin (2:1) saamaan suun kautta joko 50 mg sunitinibia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa hoito-ohjelmalla 4/2, kunnes tauti etenisi tai potilas lopettaisi tutkimuksen muusta syystä (potilasta 207 sai sunitinibia ja 105 lumelääkettä). Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli aika

taudin etenemiseen (= aika satunnaistamisesta ensimmäiseen objektiivisesti todennettuun taudin etenemishetkeen). Suunnitellun alustavan analyysin tekohetkellä mediaaniaika taudin etenemiseen oli sunitinibiryhmässä 28,9 viikkoa (95 % CI: 21,3–34,1) tutkijan arvioimana ja 27,3 viikkoa (95 % CI: 16,0–32,1) riippumattoman seurantaryhmän arvioimana, mikä on tilastollisesti merkitsevästi pitempi kuin lumelääkeryhmässä 5,1 viikkoa (95 % CI: 4,4–10,1) tutkijan arvioimana ja 6,4 viikkoa (95 % CI: 4,4–10,0) riippumattoman seurantaryhmän arvioimana. Ero kokonaiseloonjäämisessä oli tilastollisesti sunitinibin eduksi (riskitiheyksien suhde [HR]: 0,491 [95 % CI: 0,290–0,831]); kuolemanriski oli lumelääkeryhmässä 2 kertaa suurempi kuin sunitinibiryhmässä.

Koska alustava analyysi oli positiivinen tehon ja turvallisuuden suhteen, sokkoutus purettiin tutkimuksen riippumattoman tietojen seurantatoimikunnan suosituksesta ja lumehaaran potilaille tarjottiin sunitinibihoitoa.

Yhteensä 255 potilasta sai sunitinibia tutkimuksen avoimessa vaiheessa, mukaan lukien ne 99 potilasta, jotka saivat ensin lumelääkettä.

Ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien analyysit tutkimuksen avoimessa vaiheessa vahvistivat alustavassa analyysissä saadut tulokset, kuten taulukossa 2 on esitetty:

Taulukko 2. GIST- yhteenvedo tehon päätetapahtumista (ITT-populaatio)

Päätetapahtuma	Kaksoissokkoutettu hoito ^a				Lumelääke cross-over-ryhmä hoito ^b
	Mediaani (95 % CI)		Riskitiheyksien suhde		
	Sutent	Lumelääke	(95 % CI)	p-arvo	
Ensisijainen					
TTP (viikkoa)					
Välialalyysi	27,3 (16,0–32,1)	6,4 (4,4–10,0)	0,329 (0,233–0,466)	< 0,001	-
Lopullinen	26,6 (16,0–32,1)	6,4 (4,4–10,0)	0,339 (0,244–0,472)	< 0,001	10,4 (4,3–22,0)
Toissijainen					
PFS (viikkoa) ^c					
Välialalyysi	24,1 (11,1–28,3)	6,0 (4,4–9,9)	0,333 (0,238–0,467)	< 0,001	-
Lopullinen	22,9 (10,9–28,0)	6,0 (4,4–9,7)	0,347 (0,253–0,475)	< 0,001	-
ORR (%) ^d					
Välialalyysi	6,8 (3,7–11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Lopullinen	6,6 (3,8–10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0–17,8)
OS (viikkoja) ^e					
Välialalyysi	-	-	0,491 (0,290–0,831)	0,007	-
Lopullinen	72,7 (61,3–83,0)	64,9 (45,7–96,0)	0,876 (0,679–1,129)	0,306	-

Lyhenteet: CI = luottamusväli, ITT = hoitoaikkeen mukainen, NA = ei käytettävissä, ORR = objektiivinen hoitovaste, OS = kokonaiseloonjääminen, PFS = progressiivapaa eloonjääminen, TTP = aika taudin etenemiseen.

^a Tulokset kaksoissokkoutetusta hoidosta on saatu ITT-populaatiosta ja keskitetyn radiologisen arvioinnin mittaustuloksia käyttäen.

^b Tehoa koskevat tulokset 99 potilaalta, jotka siirtyivät lumelääkeryhmästä Sutent-ryhmään sokkoutuksen purkamisen jälkeen. Lähtötilanne asetettiin uudelleen cross-over-hetkellä, ja tehoanalyysit perustuiivat tutkijan arviointiin.

^c Alustavan analyysin PFS-luvut on päivitetty alkuperäisten tulosten uudelleenarvioinnin perusteella.

^d Prosentuaalinen osuus potilaista, jotka saivat vasteen vahvistetusti (CI 95 %).

^e Mediaania ei vielä saavutettu.

Kokonaiseloonjäämisen mediaani ITT-populaatiossa oli sunitinibihaarassa 72,7 viikkoa ja lumelääkehaarassa 64,9 viikkoa (HR: 0,876, 95 % CI: 0,679–1,129, $p = 0,306$). Tässä analyysissä lumelääkehaarassa on mukana ne potilaat, jotka myöhemmin saivat sunitinibihoitoa.

Aiemmin hoitamaton metastasoitunut munuaissolukarsinoma

Kolmannen vaiheen satunnaistetussa kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa arvioitiin sunitinibin tehoa ja turvallisuutta verrattuna α -interferoniin potilailla, joilla oli aiemmin hoitamaton MRCC. 750 potilasta satunnaistettiin 1:1 saamaan joko sunitinibia toistuvissa 6 viikon hoitosykleissä (50 mg/vrk suun kautta 4 viikon ajan, mitä seurasi 2 viikon hoitotauko, hoito-ohjelma 4/2), tai α -interferonia (3 milj. yksikköä ihon alle ensimmäisellä viikolla, 6 milj. yksikköä toisella viikolla, 9 milj. yksikköä kolmannella viikolla ja sen jälkeen kolmena ei-perättäisenä päivänä joka viikko).

Hoidon keston mediaani oli 11,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,4–46,1) sunitinibiryhmässä ja 4,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–45,6) α -interferoniryhmässä. Sunitinibia saaneista potilaista 23,7 %:lla esiintyi vakavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ja α -interferonia saaneista potilaista 6,9 %:lla. Silti haittavaikutusten takia hoidon keskeytti sunitinibipotilaista 20 % ja α -interferonipotilaista 23 %. Hoidon keskeytyksiä tapahtui 202 sunitinibipotilaalla (54 %) ja 141 α -interferonipotilaalla (39 %). Annoksen pienennyksiä oli 194 sunitinibipotilaalla (52 %) ja 98 α -interferonipotilaalla (27 %). Potilaita hoidettiin taudin etenemiseen saakka, tai kunnes he vetäytyivät tutkimuksesta. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli PFS. Suunniteltu alustava analyysi osoitti, että sunitinibilla saatava hyöty oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin α -interferonilla. Tässä tutkimuksessa PFS:n mediaani oli sunitinibiryhmässä 47,3 viikkoa verrattuna 22,0 viikkoon α -interferoniryhmässä: HR oli 0,415 (95 % CI: 0,320–0,539, p -arvo $< 0,001$). Muut päätetapahtumat olivat ORR, OS ja turvallisuus. Keskitetty radiologinen arviointi lopetettiin ensisijaisen päätetapahtuman saavuttamisen jälkeen. Loppuanalyysissä ORR oli tutkijan arvioimana 46 % (95 % CI: 41–51 %) sunitinibihaarassa ja 12,0 % (95 % CI: 9–16 %) α -interferonihaarassa ($p < 0,001$).

Elin aika sunitinibiryhmässä oli pidempi kuin α -interferoniryhmässä. OS:n mediaani oli 114,6 viikkoa sunitinibihaarassa (95 % CI: 100,1–142,9) ja 94,9 viikkoa α -interferonihaarassa (95 % CI: 77,7–117,0): riskitehyyksien suhde oli 0,821 (95 % CI: 0,673–1,001, $p = 0,0510$, stratifioimaton log-rank).

Yhteenveto ITT-ryhmän PFS:tä ja OS:sta (määritetty keskitetyssä radiologisessa arvioinnissa) on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3. Aiemmin hoitamaton MRCC – yhteenveto tehoa kuvaavista päätetapahtumista (ITT-populaatio)

Progressiivapaa eloonjääminen	Sunitinibi (N = 375)	α-interferoni (N = 375)
Tauti ei edennyt, potilas elossa [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Taudin eteneminen tai kuolema [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (viikkoa)		
Kvartaali (95 % CI)		
25 %	22,7 (18,0–34,0)	10,0 (7,3–10,3)
50 %	48,3 (46,4–58,3)	22,1 (17,1–24,0)
75 %	84,3 (72,9–95,1)	58,1 (45,6–82,1)
Stratifioimaton analyysi		
Riskiteheyksien suhde (sunitinibi vs IFN-α)	0,5268	
Riskiteheyksien suhteen 95 %:n CI	(0,4316–0,6430)	
p-arvo ^a	< 0,0001	
Kokonaiseloonjääminen		
Potilaan ei tiedetä kuolleen [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Havaittu kuolema [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (viikkoa)		
Kvartaali (95 % CI)		
25 %	56,6 (48,7–68,4)	41,7 (32,6–51,6)
50 %	114,6 (100,1–142,9)	94,9 (77,7–117,0)
75 %	NA (NA–NA)	NA (NA–NA)
Stratifioimaton analyysi		
Riskiteheyksien suhde (sunitinibi vs IFN-α)	0,8209	
Riskiteheyksien suhteen 95 %:n CI	(0,6730–1,0013)	
p-arvo ^a	0,0510	

Lyhenteet: CI = luottamusväli, INF-α = α-interferoni, ITT = hoitoaikeen mukainen, N = potilaiden lukumäärä, NA = ei käytettävissä, OS = kokonaiseloonjääminen, PFS = progressiivapaa eloonjääminen.

^a 2-suuntainen log-rank-testi.

Sytokiini-refraktaarinen metastasoitunut munuaissolukarsinoma

Toisen vaiheen sunitinibitutkimukseen otettiin potilaita, jotka olivat olleet refraktaarisia aiemmalle sytokiinihoidolle interleukiini 2:lla tai α-interferonilla. Tutkimuksen 63 potilasta saivat 50 mg:n sunitinibialoitosisuunnan suun kautta kerran vuorokaudessa 4 perättäisen viikon ajan, minkä jälkeen pidettiin 2 viikon hoitotauko. Koko hoitosyklin kesto oli siis 6 viikkoa (hoito-ohjelma 4/2). Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli objektiivisten hoitovasteiden määrä kriteereillä, joita käytetään kiinteisiin kasvaimiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST).

Tässä tutkimuksessa objektiivinen hoitovaste saavutettiin 36,5 %:lla potilaista (95 % CI: 24,7–49,6 %) ja TTP:n mediaani oli 37,7 viikkoa (95 % CI: 24,0–46,4).

Näiden tulosten vahvistamiseksi tehtiin avoin monikeskustutkimus, jossa arvioitiin sunitinibin tehoa ja turvallisuutta MRCC-potilailla, jotka olivat olleet refraktaarisia aiemmalle sytokiinihoidolle. 106 potilasta sai ainakin yhden 50 mg:n sunitinibiannoksen hoito-ohjelmalla 4/2.

Tässä tutkimuksessa tehon ensisijainen päätetapahtuma oli ORR. Toissijaiset päätetapahtumat olivat TTP, vasteen kesto (DR) ja OS.

ORR saavutettiin 35,8 %:lla potilaista (95 % CI: 26,8–47,5 %). DR:n ja OS:n mediaaneja ei ollut vielä saavutettu.

Haiman neuroendokriiniset kasvaimet

Toisen vaiheen supportiivisessa, avoimessa monikeskustutkimuksessa arvioitiin sunitinibin tehoa ja turvallisuutta monoterapiana annoksella 50 mg vuorokaudessa 4/2-hoito-ohjelmalla potilailla, joilla oli

inoperaabeli haiman NET. Haiman saarekesolukasvainta sairastavien 66 potilaan kohortissa hoitovasteiden osuus (ensisijainen päätetapahtuma) oli 17 %.

Keskeisessä kolmannen vaiheen kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa sunitinibia tutkittiin monoterapiana potilailla, joilla oli inoperaabeli haiman NET.

Potilailla tuli olla todennettu, RECIST-kriteereihin perustuva taudin eteneminen edeltävän 12 kuukauden aikana. Heidät satunnaistettiin (1:1) saamaan joko 37,5 mg sunitinibia kerran vuorokaudessa ilman suunniteltua taukoa (N = 86) tai lumelääkettä (N = 85).

Ensisijainen tavoite oli verrata PFS:ää sunitinibia tai lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä. Muita päätetapahtumia olivat OS, ORR, potilaiden raportoimat oireet ja elämänlaatu (PRO) ja lääkkeen turvallisuus.

Sunitinibi- ja lumelääkeryhmän potilaiden demografiset taustatiedot olivat vertailukelpoisia. Lisäksi 49 %:lla sunitinibiryhmän ja 52 %:lla lumelääkeryhmän potilaista oli toimimattomia kasvaimia, ja molemmissa tutkimushaaroissa 92 %:lla potilaista oli maksametastaaseja.

Somatostatiinianalogien käyttö oli tutkimuksessa sallittua.

Yhteensä 66 % sunitinibihaaran ja 72 % lumelääkehaaran potilaista oli saanut systeemistä hoitoa ennen tutkimusta. Lisäksi 24 % sunitinibipotilaista ja 22 % lumelääkepotilaista oli saanut somatostatiinianalogeja.

Sunitinibilla saavutettiin kliinisesti merkittävä hyöty tutkijoiden arvioimassa PFS:ssä lumelääkkeeseen verrattuna. Sunitinibihaarassa PFS:n mediaani oli 11,4 kuukautta ja lumelääkehaarassa 5,5 kuukautta [riskitiheyksien suhde 0,418 (95 % CI: 0,263–0,662), p-arvo = 0,0001]. Kuten taulukossa 4 on esitetty, tulokset taudin etenemisen suhteen olivat samanlaisia, kun RECIST-kriteereitä sovellettiin tutkijoiden mittaustuloksiin (johdettu vastearviointi). Riskitiheyksien suhde havaittiin suotuisaksi sunitinibille kaikissa lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan arvioituissa alaryhmissä, mukaan lukien analyysi edeltävien systeemisten hoitojen lukumäärästä. Sunitinibihaaran potilaista yhteensä 29 ja lumelääkehaaran potilaista yhteensä 24 eivät olleet saaneet edeltävää systeemistä hoitoa. Näiden potilaiden progressiovapaan eloonjäämisen riskitiheyksien suhde oli 0,365 (95 % CI: 0,156–0,857), p = 0,0156. Samalla tavoin 57 sunitinibihaaran potilaan (mukaan lukien yhden edeltävän systeemisen hoidon saaneet 28 potilasta ja kaksi tai useampia edeltäviä systeemisiä hoitoja saaneet 29 potilasta) ja 61 lumelääkehaaran potilaan (mukaan lukien yhden edeltävän systeemisen hoidon saaneet 25 potilasta ja kaksi tai useampia edeltäviä systeemisiä hoitoja saaneet 36 potilasta) PFS:n riskitiheyksien suhde oli 0,456 (95 % CI: 0,264–0,787), p = 0,0036.

PFS:n herkkyysanalyysi tehtiin tapauksissa, joissa taudin eteneminen perustui tutkijan raportoimaan kasvaimen koon mittaamiseen ja joissa kaikkien muiden syiden paitsi tutkimuksen päättymisen vuoksi sensoroituja koehenkilöitä pidettiin PFS-tapahtumina. Tämän analyysin avulla saatiin konservatiivinen ja ensisijaista analyysia tukeva sunitinibin hoitotehon arvio: riskitiheyksien suhde 0,507 (95 % CI: 0,350–0,733), p = 0,000193. Keskeinen haiman NET -tutkimus päätettiin enneaikaisesti riippumattoman tutkimusta monitoroivan komitean suosituksesta, ja ensisijainen päätetapahtuma perustui tutkijan arviointiin. Näillä molemmilla tekijöillä on voinut olla vaikutusta hoitotehon arvioihin.

Tutkijan arvioon perustuvan PFS:n systemaattisen virheen poissulkemiseksi kuvista tehtiin sokkoutettu keskitetty riippumaton arviointi. Tehty arviointi tukee tutkijoiden arviointia, kuten taulukossa 4 on esitetty.

Taulukko 4. – Tehoa kuvaavat tulokset kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksesta

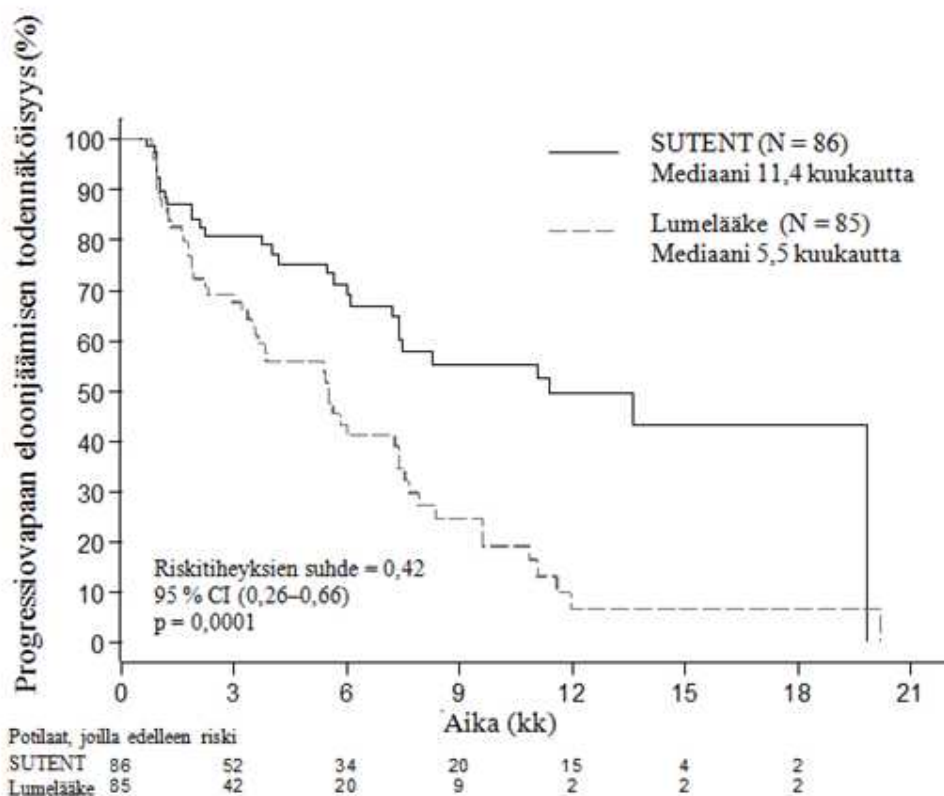
Tehoa kuvaava muuttuja	Sutent (N = 86)	Lumelääke (N = 85)	Riski- tiheyksien suhde (95 % CI)	p-arvo
Progressiivapaa eloonjääminen [mediaani, kuukautta (95 % CI)] tutkijan arvioimana	11,4 (7,4–19,8)	5,5 (3,6–7,4)	0,418 (0,263–0,662)	0,0001 ^a
Progressiivapaa eloonjääminen [mediaani, kuukautta (95 % CI)] johdettuna vastearviointina (RECIST-kriteereitä sovellettiin tutkijoiden mittaustuloksiin)	12,6 (7,4–16,9)	5,4 (3,5–6,0)	0,401 (0,252–0,640)	0,000066 ^a
Progressiivapaa eloonjääminen [mediaani, kuukautta (95 % CI)] sokkoutettu, riippumaton ja keskitetty kasvainten arviointi	12,6 (11,1–20,6)	5,8 (3,8–7,2)	0,315 (0,181–0,546)	0,000015 ^a
Kokonaiseloonjääminen [5 vuoden seuranta-aika] [mediaani, kuukautta (95 % CI)]	38,6 (25,6–56,4)	29,1 (16,4–36,8)	0,730 (0,504–1,057)	0,0940 ^a
Objektiivinen hoitovaste [% , (95 % CI)]	9,3 (3,2–15,4)	0	NA	0,0066 ^b

Lyhenteet: CI = luottamusväli, N = potilaiden lukumäärä, NA = ei käytettävissä, haiman NET = haiman neuroendokriiniset kasvaimet, RECIST = vasteen arviointikriteerit kiinteissä kasvaimissa.

^a2-suuntainen stratifioimaton log-rank-testi

^bFisherin eksakti testi

Kuva 1. Kolmannen vaiheen haiman NET -tutkimuksen progressiivapaaan eloonjäämisen Kaplan-Meierin kuvaaja



Lyhenteet: CI = luottamusväli, N = potilaiden lukumäärä, haiman NET = haiman neuroendokriiniset kasvaimet.

Kokonaiseloönjäämistä koskevat tulokset eivät olleet valmiit tutkimuksen päättyessä [sunitinibihaarassa 20,6 kuukautta (95 % CI: 20,6 – ei saavutettu), lumelääkehaarassa ei saavutettu (95 % CI: 15,5 – ei saavutettu), riskitehyyksien suhde 0,409 (95 % CI: 0,187–0,894), $p = 0,0204$]. Sunitinibihaarassa oli 9 kuolemaa ja lumelääkehaarassa 21.

Taudin edetessä potilaiden sokkoutus purettiin ja lumelääkettä saaneille potilaille tarjottiin mahdollisuutta osallistua erilliseen avoimeen sunitinibijatkotutkimukseen. Koska tutkimus päättyi ennen aikaisesta, myös tässä vaiheessa jäljellä olevien potilaiden sokkoutus purettiin ja potilaille tarjottiin mahdollisuutta osallistua erilliseen avoimeen sunitinibijatkotutkimukseen. Yhteensä 59 potilasta lumelääkehaaran 85 potilaasta (69,4 %) siirtyi sunitinibihoitoon (cross-over) joko tutkimuksen aikana taudin edettyä tai tutkimuksen päättyessä, kun sokkoutus purettiin. Jatkotutkimuksessa 5 vuoden seurannan jälkeen todettu kokonaiseloönjäämisen riskitehyyksien suhde oli 0,730 (95 % CI: 0,504–1,057).

EORTC QLQ-C-30 -kyselylomakkeeseen (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) perustuvat tulokset osoittivat, että yleinen terveyteen liittyvä elämänlaatu ja 5 toiminnallista osa-aluetta (fyysinen, rooliin liittyvä, kognitiivinen, emotiaalinen ja sosiaalinen) säilyivät sunitinibipotilailla lumelääkepotilaisiin verrattuna haittavaikutusten pysyessä vähäisinä.

Neljännän vaiheen kansainvälisessä, yksihaaraisessa, avoimessa monikeskustutkimuksessa arvioitiin sunitinibin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli etenevä, edennyt/metastasoitunut, hyvin erilaistunut, inoperaabeli haiman NET.

106 potilasta (61 potilasta aiemmin hoitamattomien kohortissa ja 45 potilasta myöhemmän hoitolinjan kohortissa) sai sunitinibia päivittäisellä annostuksella 37,5 mg kerran vuorokaudessa suun kautta ilman taukoja.

Tutkijan arvioiman progressiovapaan eloonjäämisen mediaanikesto oli 13,2 kuukautta sekä koko potilasjoukossa (95 % CI: 10,9–16,7) että aiemmin hoitamattomien kohortissa (95 % CI: 7,4–16,8).

Pediatriset potilaat

Sunitinibin käytöstä pediatriassa potilailla on vain vähän kokemusta (ks. kohta 4.2).

Ensimmäisen vaiheen tutkimuksessa suun kautta otettavan sunitinibiannoksen määrittämiseksi oli mukana 35 potilasta. Näistä 30 oli lapsipotilaita (ikä: 3–17 vuotta) ja 5 nuoria aikuispotilaita (ikä: 18–21 vuotta), joilla oli refraktarisia kiinteitä kasvaimia. Suurimmalla osalla näistä potilaista ensisijaisena diagnoosina oli aivokasvain. Tutkimuksen ensimmäisessä osassa havaittiin annosta rajoittavaa sydäntoksisuutta. Tämän vuoksi tutkimusta muutettiin siten, että siitä suljettiin pois mahdollisesti sydäntoksista hoitoa (mukaan lukien antrasykliinejä) tai sydämen alueelle annettua sädehoitoa aikaisemmin saaneet potilaat. Tutkimuksen toisessa osassa, jossa mukana oli aiempaa syöpähoitoa saaneita potilaita, mutta joilla ei ollut sydäntoksisuuden riskitekijöitä, sunitinibihoito oli yleensä siedettyä ja kliinisesti hallittavissa annoksella 15 mg/m² vuorokaudessa (MTD) hoito-ohjelmalla 4/2. Yksikään tutkittavista ei saanut täydellistä tai osittaista hoitovastetta. Kuudella potilaalla (17 %) todettiin stabiili tauti. Yhdellä GIST-potilaalla, joka otettiin tutkimukseen mukaan annostasolla 15 mg/m², ei saatu näyttöä hoidon hyödyistä. Havaitut haittavaikutukset olivat kaikkiaan samanlaisia kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8).

Toisen vaiheen avoimessa tutkimuksessa oli mukana 29 potilasta, joista 27 oli lapsipotilaita (ikä: 3–16 vuotta) ja 2 nuoria aikuispotilaita (ikä: 18–19 vuotta). Potilailla oli korkea-asteinen gliooma tai ependymooma. Tutkimus lopetettiin tutkimussuunnitelmaan sisältyneeseen välianalyysiin, koska tauti ei pysynyt hallinnassa. PFS:n mediaani oli 2,3 kuukautta korkea-asteisen gliooman ryhmässä ja 2,7 kuukautta ependymoomaryhmässä. Kokonaiseloönjäämisen mediaani oli 5,1 kuukautta korkea-asteisen gliooman ryhmässä ja 12,3 kuukautta ependymoomaryhmässä. Yhdistettäessä em. ryhmien potilaiden tulokset yleisimmin ($\geq 10\%$) raportoidut hoitoon liittyneet haittatapahtumat olivat

neutrofiilimäärän pieneneminen (6 potilaalla [20,7 %]) ja kallon sisäinen verenvuoto (3 potilaalla [10,3 %]) (ks. kohta 4.8).

Näyttö ensimmäisen/toisen vaiheen tutkimuksesta, jossa oli mukana 6 pediatria GIST-potilasta (ikä: 13–16 vuotta; sunitinibin annostus 15–30 mg/m² vuorokaudessa suun kautta hoito-ohjelmalla 4/2), sekä saatavilla olleista julkaistuista tiedoista (20 pediatria tai nuorta aikuista GIST-potilasta) osoitti, että sunitinibihoito johti taudin stabiloitumiseen 18 potilaalla 26:sta (69,2 %) joko imatinibihoiton epäonnistumisen tai intoleranssin kehittymisen jälkeen (16 potilaalla 21:stä stabiili tauti) tai uuden taudin kehittymisen (*de novo*) / leikkauksen jälkeen (2 potilaalla 5:stä stabiili tauti). Tässä ensimmäisen/toisen vaiheen tutkimuksessa stabiili tauti todettiin 3 potilaalla 6:sta (1 potilas oli saanut imatinibia neoadjuvanttihoitona) ja taudin eteneminen 3 potilaalla 6:sta (1 potilas oli saanut imatinibia adjuvanttihoitona). Samassa tutkimuksessa 4 potilaalla 6:sta (66,7 %) ilmeni hoitoon liittyneitä vaikeusasteen 3–4 haittatapahtumia (vaikeusasteen 3 hypofosfatemiaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa kutakin yhdellä potilaalla ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa yhdellä potilaalla). Lisäksi julkaisuissa raportoitiin seuraavia vaikeusasteen 3 haittavaikutuksia viidellä potilaalla: väsymys (2 tapahtumaa), ruoansulatuskanavan haittavaikutukset (mukaan lukien ripuli) (2), hematologiset haittavaikutukset (mukaan lukien anemia) (2), sappirakkotulehdus (1), kilpirauhasen liikatoiminta (1) ja limakalvotulehdus (1).

Populaatiofarmakokineettisen ja farmakokineettisen/farmakodynaamisen analyysin tarkoituksena oli ekstrapoloida sunitinibin farmakokinetiikkaa sekä tärkeimpiä turvallisuuteen ja tehoon liittyviä päätapahtumia pediatriassa GIST-potilailla (ikä: 6–17 vuotta). Analyysi perustui tietoihin, jotka oli kerätty aikuisilta GIST-potilailta sekä aikuisilta ja lapsipotilailta, joilla oli kiinteitä kasvaimia. Mallinusanalyysien perusteella nuorempi ikä ja pienempi kehon koko eivät näyttäneet vaikuttavan negatiivisesti turvallisuus- ja tehovasteisiin suhteessa sunitinibialtistukseen plasmassa. Nuorempi ikä ja pienempi kehon koko eivät näyttäneet vaikuttavan negatiivisesti sunitinibin riski-hyötysuhteeseen vaan tähän vaikutti pääasiassa lääkeaineen altistus plasmassa.

EMA on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Sutent-valmisteen käytöstä munuais- tai munuaisallaskarsinooman hoidossa (lukuunottamatta nefroblastoomaa, nefroblastomatoosia, kirkassolusarkoomaa, mesoblastista nefroomaa, munuaisen medullaarista karsinoomaa ja munuaisen rabdoidista tuumoria) kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohta 4.2).

EMA on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Sutent-valmisteen käytöstä gastroenteropankreaalisten neuroendokriinisten kasvainten hoidossa (lukuunottamatta neuroblastoomaa, neuroganglioblastomaa ja feokromosytoomaa) kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Sunitinibin farmakokinetiikkaa tutkittiin 135 terveellä vapaaehtoisella tutkimushenkilöllä ja 266 potilaalla, joilla oli kiinteä kasvain. Farmakokinetiikka oli samankaltainen kaikissa tutkituissa potilasryhmissä, joilla oli kiinteitä kasvaimia, ja terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä.

AUC- ja C_{max}-arvot suurenevät suhteessa annokseen annosvälillä 25–100 mg. Toistuvassa päivittäisessä annostelussa sunitinibin pitoisuus 3–4-kertaistuu ja sen päämetaboliitin pitoisuus 7–10-kertaistuu. Sunitinibin ja sen aktiivisen päämetaboliitin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 10–14 päivässä. Päivään 14 mennessä sunitinibin ja sen aktiivisen päämetaboliitin yhdistetty pitoisuus plasmassa on 62,9–101 ng/ml: se on prekliinisten tutkimustulosten perusteella arvioitu tavoitepitoisuusalue, joka estää reseptoreiden fosforylaation *in vitro* ja johtaa kasvaimen kasvun pysähtymiseen/vähentymiseen *in vivo*. Aktiivisen päämetaboliitin osuus kokonaispitoisuudesta on 23–37 %. Toistuva päivittäinen anto tai toistuvat hoitosykli testatuissa hoito-ohjelmissa eivät muuttaneet sunitinibin tai sen aktiivisen päämetaboliitin farmakokinetiikkaa merkittävästi.

Imeytyminen

Sunitinibin C_{max} saavutetaan yleensä 6–12 tunnin kuluttua (aika enimmäispitoisuuden saavuttamiseen, T_{max}) suun kautta annosta.

Ruokailu ei vaikuta sunitinibin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

In vitro -kokeissa sunitinibi sitoutui ihmisen plasman proteiineihin 95-prosenttisesti ja sen aktiivinen päämetaboliitti 90-prosenttisesti ilman ilmeistä riippuvuutta pitoisuudesta. Sunitinibin jakautumistilavuus (V_d) oli suuri (2 230 l), mikä viittaa siihen, että sunitinibi jakautuu kudoksiin.

Metaboliset interaktiot

Kaikille testatuille sytokromi P450 (CYP) -isoformeille (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ja CYP4A9/11) lasketut *in vitro* Ki-arvot osoittavat, etteivät sunitinibi ja sen aktiivinen päämetaboliitti todennäköisesti indusoi kliinisesti merkittävästi sellaisten lääkeaineiden metaboliaa, jotka saattavat metaboloitua edellä mainittujen entsyymien välityksellä.

Biotransformaatio

Sunitinibi metaboloituu ensisijaisesti CYP-isoformin CYP3A4:n välityksellä aktiiviseksi päämetaboliitiksi, desetyylisunitinibiksi, jonka sama isoentsyymi metaboloii edelleen.

Sunitinibin samanaikaista antoa vahvojen CYP3A4:n induktorien tai estäjien kanssa on vältettävä, koska se voi muuttaa plasman sunitinibipitoisuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Eliminaatio

Sunitinibi ja sen metaboliitit kulkeutuvat pääasiassa ulosteeseen (61 %). Annetusta annoksesta 16 % eliminoituu munuaisten kautta. Sunitinibi ja sen aktiivinen päämetaboliitti olivat tärkeimmät tunnistetut yhdisteet, joiden radioaktiiviset osuudet yhdistetyissä näytteissä olivat 91,5 % plasmassa, 86,4 % virtsassa ja 73,8 % ulosteessa. Vähemmän tärkeitä metaboliitteja tunnistettiin myös virtsasta ja ulosteesta mutta ei yleensä plasmasta. Kokonaispuhdistuma (CL) suun kautta annossa oli 34–62 l/h. Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin sunitinibia suun kautta, sen eliminaation puoliintumisaika oli noin 40–60 h ja sen tärkeimmän aktiivisen desetyylimetaboliitin 80–110 h.

Samanaikainen anto BCRP:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa

Sunitinibi on effluksitransportteri BCRP:n substraatti *in vitro*. Tutkimuksessa A6181038 gefitinibin (BCRP:n estäjä) samanaikainen anto ei johtanut kliinisesti merkittävään vaikutukseen sunitinibin eikä sunitinibin + metaboliitin C_{max} - ja AUC-arvoihin (ks. kohta 4.5). Tämä tutkimus oli avoin vaiheen 1/2 monikeskustutkimus, jossa selvitettiin sunitinibin turvallisuutta/siedettävyyttä, suurinta siedettyä annosta ja tuumorin kasvua ehkäisevää vaikutusta MRCC-potilailla yhdistettäessä sunitinibi gefitinibiin. Tutkimuksen toissijaisena tavoitteena oli tutkia gefitinibin (250 mg vuorokaudessa) ja sunitinibin (37,5 mg [kohortti 1, n = 4] tai 50 mg [kohortti 2, n = 7] vuorokaudessa 4 viikon ajan, jonka jälkeen 2 viikon tauko) yhdistelmän farmakokinetiikkaa. Sunitinibin farmakokineettisten parametrien muutokset eivät olleet kliinisesti merkittäviä eivätkä viitanneet lääkkeiden yhteisvaikutuksiin. Koska tutkimushenkilöitä oli suhteellisen vähän (n = 7 + 4) ja farmakokineettisten parametrien vaihtelu tutkimushenkilöiden välillä oli kohtalaista tai suurta, tämän tutkimuksen löydöksiä lääkkeiden farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista on tulkittava varoen.

Erityisryhmät

Maksan toimintahäiriö

Sunitinibi ja sen päämetaboliitti metaboloituvat pääasiassa maksassa. Systeminen altistus sunitinibin kerta-annoksen jälkeen oli samankaltainen tutkimushenkilöillä, joilla oli lievä tai keskivaikea (Child-Pughin luokat A ja B) maksan vajaatoiminta, kuin tutkimushenkilöillä, joiden maksan toiminta oli normaali. Sudent-valmistetta ei ole tutkittu tutkimushenkilöillä, joilla maksan vajaatoiminta on vaikea (Child-Pughin luokka C).

Syöpäpotilailla tehdyistä tutkimuksista poissuljettiin ne potilaat, joiden ALAT- tai ASAT-arvo oli > 2,5 x normaali yläraja-arvo tai > 5,0 x normaali yläraja-arvo, jos syynä oli maksan etäpesäke.

Munuaisten toimintahäiriö

Populaatiofarmakokineettiset analyysit ovat osoittaneet, että sunitinibin arvioidulla kreatiniinipuhdistuman (CL_{Cr}) vaihteluvälillä (42–347 ml/min) mitattuna sunitinibin näennäinen puhdistuma (CL/F) ei muuttunut. Yksittäisen sunitinibiannoksen jälkeen systeeminen altistus oli samankaltainen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma CL_{Cr} < 30 ml/min) sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaali (CL_{Cr} > 80 ml/min). Vaikka sunitinibi ja sen päämetaboliitti eivät eliminoituneet loppuvaiheessa olevaa munuaissairautta sairastavien potilaiden hemodialyysissä, näillä potilailla systeeminen kokonaisaltistus sunitinibilille oli 47 % pienempi ja sen päämetaboliitille 31 % pienempi verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaali.

Paino, suorituskyky

Demografisten tietojen populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, ettei annosta tarvitse muuttaa potilaan ruumiinpainon tai suorituskykyä ilmaisevan ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -asteen mukaan.

Sukupuoli

Saatavilla olevat tutkimustulokset viittaavat siihen, että sunitinibin näennäinen puhdistuma (CL/F) naisilla voi olla 30 % pienempi kuin miehillä. Tämä ero ei kuitenkaan vaadi annoksen muuttamista.

Pediatriiset potilaat

Sunitinibin käytöstä pediatriisilla potilailla on vain vähän kokemusta (ks. kohta 4.2). Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä käytettiin yhdistettyjä tietoja aikuisista GIST-potilaista sekä aikuisista ja pediatriisista potilaista, joilla oli kiinteitä kasvaimia. Iän ja kehon koon (paino tai pinta-ala) sekä muiden selittävien muuttujien vaikutusta sunitinibin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokineettiin parametreihin arvioitiin askeltavan kovariaattien mallinnusanalyysin avulla. Ikään ja kehon kokoon liittyvien testattujen muuttujien joukossa ikä oli merkittävä sunitinibin näennäiseen puhdistumaan vaikuttava muuttuja (mitä nuorempi pediatriinen potilas, sitä pienempi näennäinen puhdistuma). Samoin kehon pinta-ala oli merkittävä aktiivisen metaboliitin näennäiseen puhdistumaan vaikuttava muuttuja (mitä pienempi kehon pinta-ala, sitä pienempi näennäinen puhdistuma).

Lisäksi 3 pediatriisen tutkimuksen (2 tutkimuksessa potilailla oli kiinteitä kasvaimia ja 1 tutkimuksessa GIST; ikä: 6–11 vuotta ja 12–17 vuotta) yhdistettyjen tietojen integroidun populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lähtötilanteen kehon pinta-ala (BSA) oli merkittävä sunitinibin ja sen aktiivisen metaboliitin näennäiseen puhdistumaan vaikuttava muuttuja. Tämän analyysin perusteella pediatriisille potilaille, joiden BSA on 1,10–1,87 m², annetun noin 20 mg/m² vuorokausiannoksen odotetaan johtavan vastaavaan (75–125 % AUC-arvosta) plasma-altistukseen sunitinibilille ja sen aktiiviselle metaboliitille kuin aikuisilla GIST-potilailla, jotka saavat sunitinibia 50 mg vuorokaudessa hoito-ohjelmalla 4/2 (AUC 1233 ng.h/ml). Pediatriisissa tutkimuksissa sunitinibin aloitusannos oli 15 mg/m² (perustuen ensimmäisen vaiheen annosmääritystutkimuksessa tunnistettuun MTD:hen, ks. kohta 5.1), jota suurennettiin pediatriisilla GIST-potilailla ensin annokseen 22,5 mg/m² ja sitten annokseen 30 mg/m² (kokonaisannos 50 mg vuorokaudessa ei saanut ylittyä) yksilöllisen turvallisuuden ja sietokyvyn perusteella. Lisäksi pediatriisia GIST-potilaita koskevissa julkaisuissa laskennallinen aloitusannos oli 16,6–36 mg/m² ja annosta suurennettiin jopa annokseen 40,4 mg/m² (kokonaisannos 50 mg vuorokaudessa ei ylittynyt).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja apinoilla tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa, jotka kestivät pisimmillään 9 kuukautta, sunitinibilla tunnistettiin seuraavia vaikutuksia tärkeimmissä kohde-elimissä: ruoansulatuskanava (oksentelu ja ripuli apinoilla); lisämunuainen (kortikaalinen kongestio ja/tai verenvuoto rotilla ja apinoilla ja rotilla lisäksi kuolio, jota seurasi fibroosi); hemolymfopoeittinen järjestelmä (luuytimen hyposellulaarisuus ja imunestevaje kateenkorvassa, pernassa ja imusolmukkeissa); eksokriininen haima (rauhasrakkulasolujen degranulaatio, johon liittyi yksittäisten solujen kuolio); sylkirauhanen (rauhasrakkuloiden hypertrofia); nivelet (kasvulevyjen paksuneminen); kohtu (atrofia) ja munasarjat (follikkelikehityksen heikkeneminen). Kaikki löydökset ilmenivät

kliinisesti merkittäväillä plasman sunitinibipitoisuuksilla. Muissa tutkimuksissa todettuja muita vaikutuksia olivat QT_c-ajan piteneminen, sydämen vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen, kivesten siementiehyiden atrofia, munuaisten mesangiaalisten solujen lisääntyminen, verenvuoto ruoansulatuskanavassa ja suun limakalvoilla ja aivolisäkkeen etuosan solujen hypertrofia. Kohdun (endometriumin atrofia) ja luiden kasvulevyjen (fyysinen paksuneminen tai ruston dysplasia) muutosten arvellaan liittyvän sunitinibin farmakologiseen vaikutukseen. Useimmat näistä löydöksistä korjaantuivat 2–6 viikon kuluttua ilman hoitoa.

Genotoksisuus

Sunitinibin mahdollista genotoksisuutta on arvioitu *in vitro* ja *in vivo*. Sunitinibi ei ollut mutageeninen bakteereille, jotka oli aktivoitu metabolisesti rotan maksalla. Sunitinibi ei aiheuttanut kromosomirakenteen poikkeavuuksia ihmisen ääreisverenkierron lymfosyyttisoluisissa *in vitro*. Sen sijaan niissä todettiin *in vitro* polyploidiaa (moninkertaisia kromosomipoikkeavuuksia), johon joko liittyi metabolinen aktivaatio tai ei. Sunitinibi ei ollut klastogeeninen rotan luuytimessä *in vivo*. Aktiivisen päämetaboliitin mahdollista genotoksisuutta ei ole arvioitu.

Karsinogeenisuus

Kuukauden kestoisessa annosmääritystutkimuksessa suun kautta letkulla annetut toistuvat vuorokausiannokset (0, 10, 25, 75 tai 200 mg/kg/vrk) rasH2-siirtogeenisille hiirille aiheuttivat karsinoomaa ja pohjukais-suolen Brunnerin rauhasen hyperplasiaa suurimmalla tutkitulla annoksella (200 mg/kg/vrk).

Kuuden kuukauden kestoisen karsinogeenisuustutkimus suoritettiin rasH2-siirtogeenisillä hiirillä, joille annettiin suun kautta letkulla toistuvia vuorokausiannoksia (0, 8, 25, 75 [pienennettiin 50:een] mg/kg/vrk). Maha-pohjukais-suolikarsinoomia, taustalla olevan hemangiosarkooman ilmaantuvuuden lisääntymistä ja/tai mahan limakalvon hyperplasiaa havaittiin annoksilla ≥ 25 mg/kg/vrk 1 tai 6 kuukauden hoidon jälkeen ($\geq 7,3$ -kertainen AUC suositeltuja vuorokausiannoksia saaneisiin potilaisiin verrattuna).

Rotilla tehdyssä kahden vuoden kestoisessa karsinogeenisuustutkimuksessa (0, 0,33, 1 tai 3 mg/kg/vrk) sunitinibin anto 28 vuorokauden jaksoina, joita seurasi 7 vuorokauden kestoisen lääkkeetön jakso, lisäsi annoksia 3 mg/kg/vrk saavilla urosrotilla feokromosytoomien ja lisämunuaissytimen hyperplasian ilmaantumista > 1 vuoden kuluttua annostelun aloittamisesta ($\geq 7,8$ -kertainen AUC suositeltuja vuorokausiannoksia saaneisiin potilaisiin verrattuna). Pohjukais-suolen Brunnerin rauhasen karsinoomaa ilmeni naarailla annoksella ≥ 1 mg/kg/vrk ($\geq 0,9$ -kertainen AUC suositeltuja vuorokausiannoksia saaneisiin potilaisiin verrattuna) ja uroksilla annoksella 3 mg/kg/vrk ($\geq 7,8$ -kertainen AUC suositeltuja vuorokausiannoksia saaneisiin potilaisiin verrattuna), ja uroksilla esiintyi limasolujen hyperplasiaa rauhasmahassa annoksella 3 mg/kg/vrk ($\geq 7,8$ -kertainen AUC suositeltuja vuorokausiannoksia saaneisiin potilaisiin verrattuna). rasH2-siirtogeenisillä hiirillä todettujen kasvainlöydösten ja rotilla tehtyjen karsinogeenisuuslöydösten merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei todettu vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Rotille ja apinoille tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa havaittiin, että kliinisesti merkittävä systeeminen altistus ilmeni naaraan hedelmällisyydessä follikkelin atresiana, keltarauhasen rappeutumisena, kohdun endometriumin muutoksina ja kohdun ja munasarjojen painon pienenemisenä. Kun plasman sunitinibipitoisuus oli 25-kertainen ihmisen systeemiseen altistukseen verrattuna, urosrottien hedelmällisyydessä ilmeni seuraavia vaikutuksia: kivesten siementiehyiden atrofia, lisäkivesten siittömäärän väheneminen ja eturauhasen ja siemenrakkuloiden kolloidivaje.

Kun plasman sunitinibipitoisuus oli 5,5-kertainen ihmisen systeemiseen altistukseen verrattuna, alkio-/sikiökuolleisuus naarasrotilla ilmeni elävien sikiöiden lukumäärän merkittävänä vähenemisenä, resorptioiden lukumäärän ja implantaation jälkeisten menetysten lisääntymisenä sekä koko poikueen menetyksenä kahdeksalla tiineellä naaraalla 28:sta. Kun plasman sunitinibipitoisuus oli 3-kertainen ihmisen systeemiseen altistukseen verrattuna, tiineiden kaniinien kohdun paino pieneni ja elävien sikiöiden määrä väheni, mikä johtui resorptioiden ja implantaation jälkeisten menetysten lukumäärän

lisääntymisestä sekä koko poikueen menetyksestä neljällä tiineellä naaraalla kuudesta. Rotille organogeneesin aikana annettu ≥ 5 mg/kg/vrk sunitinibihoito aiheutti kehitysvaikutuksia, kuten sikiön selkärangan epämuodostumien ilmaantuvuuden lisääntymistä. Epämuodostumat ilmenivät pääasiassa rintarangan/lannerangan luutumisen viivästymisenä ja niitä ilmeni, kun plasman sunitinibipitoisuus oli 5,5-kertainen ihmisen systeemiseen altistukseen verrattuna. Kaniineilla kehitysvaikutuksiin kuului huulihalkioiden ilmaantuvuuden lisääntyminen, kun plasman sunitinibipitoisuus oli suurin piirtein sama kuin ihmisellä havaittu. Niillä ilmeni myös huulihalkioita ja suulakihalkioita, kun plasman sunitinibipitoisuus oli 2,7-kertainen ihmisen systeemiseen altistukseen verrattuna.

Sunitinibin (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg/vrk) vaikutuksia pre- ja postnataaliseen kehitykseen arvioitiin tiineillä rotilla tehdyssä tutkimuksessa. Emon painonnousu väheni tiineyden ja imetyksen aikana annoksilla ≥ 1 mg/kg/vrk, mutta emoon kohdistuvaa lisääntymistoksisuutta ei havaittu annoksilla 3 mg/kg/vrk saakka (arvioitu altistus $\geq 2,3$ -kertainen suositeltuja vuorokausiannoksia saaneiden potilaiden AUC:hen verrattuna). Jälkeläisen painon alenemista havaittiin ennen vieroitusta ja vieroituksen jälkeen annoksella 3 mg/kg/vrk. Kehitystoksisuutta ei havaittu annoksella 1 mg/kg/vrk (arvioitu altistus $\geq 0,9$ -kertainen suositeltuja vuorokausiannoksia saaneiden potilaiden AUC:hen verrattuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

12,5 mg kovat kapselit

Kapselin ydin

Mannitoli (E421)

Kroskarmelloosinatrium

Povidoni (K-25)

Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Liivate

Punainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

Painoväri

Shellakka

Propyleeniglykoli

Natriumhydroksidi

Povidoni

Titaanidioksidi (E171)

25 mg kovat kapselit

Kapselin ydin

Mannitoli (E421)

Kroskarmelloosinatrium

Povidoni (K-25)

Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Liivate

Punainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Painoväri
Shellakka
Propyleeniglykoli
Natriumhydroksidi
Povidoni
Titaanidioksidi (E171)

37,5 mg kovat kapselit

Kapselin ydin
Mannitoli (E421)
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni (K-25)
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Painoväri

Shellakka
Propyleeniglykoli
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E172)

50 mg kovat kapselit

Kapselin ydin
Mannitoli (E421)
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni (K-25)
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

Painoväri

Shellakka
Propyleeniglykoli
Natriumhydroksidi
Povidoni
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-tablettipurkki, jossa on polypropeeninen suljin, sisältää 30 kovaa kapselia.

Läpinäkyvä, lävistetty unit dose -läpipainoliуска [poly(klorotrifluoroetyleni)/PVC], jonka alumiinifoliotausta on kuumasaumattu ja lakattu, sisältää 28 x 1 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Sutent 12,5 mg kovat kapselit

EU/1/06/347/001

EU/1/06/347/004

Sutent 25 mg kovat kapselit

EU/1/06/347/002

EU/1/06/347/005

Sutent 37,5 mg kovat kapselit

EU/1/06/347/007

EU/1/06/347/008

Sutent 50 mg kovat kapselit

EU/1/06/347/003

EU/1/06/347/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. heinäkuuta 2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. marraskuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

HDPE-PURKIN ULKOPAKKAUS – 12,5 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sutent 12,5 mg kovat kapselit
sunitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kussakin kapselissa on sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 12,5 mg:aa sunitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/347/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sutent 12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
HDPE-PURKKI – 12,5 MG KAPSELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Sutent 12,5 mg kovat kapselit
sunitinibi
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 kapselia

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

HDPE-PURKIN ULKOPAKKAUS – 25 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sutent 25 mg kovat kapselit
sunitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kussakin kapselissa on sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 25 mg:aa sunitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/347/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sutent 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
HDPE-PURKKI – 25 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Sutent 25 mg kovat kapselit
sunitinibi
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 kapselia

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

HDPE-PURKIN ULKOPAKKAUS – 37,5 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sutent 37,5 mg kovat kapselit
sunitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kussakin kapselissa on sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 37,5 mg:aa sunitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/347/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sutent 37,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
HDPE-PURKKI – 37,5 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Sutent 37,5 mg kovat kapselit
sunitinibi
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 kapselia

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

HDPE-PURKIN ULKOPAKKAUS – 50 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sutent 50 mg kovat kapselit
sunitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kussakin kapselissa on sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 50 mg:aa sunitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/347/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sutent 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
HDPE-PURKKI – 50 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Sutent 50 mg kovat kapselit
sunitinibi
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 kapselia

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO LÄPIPAINOLIUSKOILLE – 12,5 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sutent 12,5 mg kovat kapselit
sunitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kussakin kapselissa on sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 12,5 mg:aa sunitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/347/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sutent 12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLIUSKA – 12,5 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sutent 12,5 mg kovat kapselit
sunitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO LÄPIPAINOLIUSKOILLE – 25 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sutent 25 mg kovat kapselit
sunitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kussakin kapselissa on sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 25 mg:aa sunitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/347/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sutent 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLIUSKA – 25 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sutent 25 mg kovat kapselit
sunitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO LÄPIPAINOLIUSKOILLE – 37,5 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sutent 37,5 mg kovat kapselit
sunitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kussakin kapselissa on sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 37,5 mg:aa sunitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/347/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sutent 37,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOLIUSKA – 37,5 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sutent 37,5 mg kovat kapselit
sunitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO LÄPIPAINOLIUSKOILLE – 50 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sutent 50 mg kovat kapselit
sunitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kussakin kapselissa on sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 50 mg:aa sunitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/347/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Sutent 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLIUSKA – 50 MG KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sutent 50 mg kovat kapselit
sunitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Sutent 12,5 mg kovat kapselit

Sutent 25 mg kovat kapselit

Sutent 37,5 mg kovat kapselit

Sutent 50 mg kovat kapselit

sunitinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Sutent on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sutent-valmistetta
3. Miten Sutent-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sutent-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sutent on ja mihin sitä käytetään

Sutent-valmisteen vaikuttava aine, sunitinibi, on proteiinikinaasin estäjä, jolla hoidetaan syöpää estämällä tietyn valkuaisaineryhmän toimintaa. Tämän valkuaisaineryhmän tiedetään osallistuvan syöpäsolujen kasvuun ja leviämiseen.

Sutent-valmistetta käytetään seuraavien syöpätyyppien hoitoon aikuisilla:

- gastrointestinaalinen stroomakasvain (GIST), joka on mahalaukun ja suoliston syöpä. Sutent-valmistetta käytetään, kun imatinibi (toinen syöpälääke) ei enää tehoa tai sitä ei voida käyttää.
- metastasoitunut munuaissolukarsinooma (MRCC), joka on muualle elimistöön levinnyt munuaissyöpä.
- haiman neuroendokriininen kasvain (haiman NET) (haiman hormoneja erittävien solujen kasvain), joka on edennyt eikä ole leikattavissa.

Jos sinulla on kysyttävää Sutent-valmisteen vaikutustavasta tai siitä, miksi lääkettä on määrätty sinulle, käänny lääkärisi puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sutent-valmistetta

Älä käytä Sutent-valmistetta

- jos olet allerginen sunitinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Sutent-valmistetta:

- **Jos sinulla on korkea verenpaine.** Sutent voi nostaa verenpainetta. Lääkäri saattaa tarkistaa verenpaineesi Sutent-hoidon aikana, ja saatat tarvittaessa saada lääkehoitoa verenpaineen alentamiseksi.
- **Jos sinulla on tai on ollut verisairaus, verenvuoto-ongelmia tai mustelmia.** Sutent-hoito saattaa suurentaa verenvuotojen vaaraa tai muuttaa tiettyjen verisolujen määrää, mikä voi aiheuttaa anemiaa tai vaikuttaa veren hyytymiseen. Jos käytät varfariinia tai asenokumarolia, jotka ovat veren hyytymisen estoon käytettäviä verenhennuslääkkeitä, verenvuotojen vaara saattaa olla suurentunut. Kerro lääkärille, jos saat verenvuodon Sutent-hoidon aikana.
- **Jos sinulla on sydänvaivoja.** Sutent voi aiheuttaa sydänvaivoja. Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy voimakasta väsymystä, hengästyneisyyttä tai jalkaterien ja nilkkojen turpoamista.
- **Jos sinulla on epätavallisia muutoksia sydänrytmissä.** Sutent voi aiheuttaa sydänrytmin poikkeavuuksia. Lääkäri saattaa ottaa sinulta sydänsähkökäyrän näiden vaivojen arvioimiseksi Sutent-hoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy huimausta, pyörtymistä tai epätavallista sydämen sykettä Sutent-hoidon aikana.
- **Jos sinulla on äskettäin ilmennyt verihyytymiä verisuonissa (laskimoissa tai valtimoissa), mukaan lukien aivohalvaus, sydänkohtaus, veritulppa tai verisuonitukos.** Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy Sutent-hoidon aikana mm. seuraavia oireita: kipua tai puristuksen tunnetta rinnassa, kipua käsivarsissa, selässä, niskassa tai leuassa, hengenahdistusta, tunnottomuutta tai heikkoutta toisella puolella kehoa, puhevaikeuksia, päänsärkyä tai heitehuimausta.
- **Jos sinulla on tai on ollut aneurysma** (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeämä.
- **Jos sinulla on tai on ollut pienten verisuonten vaurioita; tätä kutsutaan tromboottiseksi mikroangiopatiaksi (TMA).** Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy kuumetta, uupumusta, väsymystä, mustelmia, verenvuotoa, turvotusta, sekavuutta, näönmenetystä ja kouristuskohotuksia.
- **Jos sinulla on kilpirauhasen sairaus.** Sutent voi aiheuttaa kilpirauhasvaivoja. Ota yhteys lääkäriin, jos väsyät aiempaa helpommin, palelet muita ihmisiä herkemmin tai äänesi madaltuu Sutent-hoidon aikana. Kilpirauhasen toiminta on tarkistettava ennen Sutent-valmisteen käytön aloittamista ja säännöllisin väliajoin käytön aikana. Jos kilpirauhanen ei tuota riittävästi kilpirauhashormonia, sinulle saatetaan antaa kilpirauhashormonin korvaushoitoa.
- **Jos sinulla on tai on ollut haima- tai sappirakkosairaus.** Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista tai löydöksistä: kipua vatsan alueella (ylävatsassa), pahoinvointia, oksentelua ja kuumetta. Nämä voivat johtua haima- tai sappirakkotulehduksesta.
- **Jos sinulla on tai on ollut maksavaivoja.** Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu Sutent-hoidon aikana jokin seuraavista maksan toimintahäiriöön viittaavista merkeistä tai oireista: kutinaa, silmien tai ihon keltaisuutta, tummaa virtsaa ja kipua tai epämiellyttäviä tuntemuksia mahaneudun oikeassa yläosassa. Lääkärin on otettava verikokeita ennen Sutent-hoitoa ja sen aikana tarpeen mukaan tarkistaakseen maksasi toiminnan.
- **Jos sinulla on tai on ollut munuaisvaivoja.** Lääkäri tarkkailee munuaistesi toimintaa.

- **Jos olet menossa leikkaukseen tai sinulle on äskettäin tehty leikkaus.** Sutent saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen. Jos sinulle tehdään leikkaus, Sutent-hoito tavallisesti keskeytetään. Lääkäri päättää, milloin voit jatkaa Sutent-hoitoa.
- **Sinua voidaan pyytää tarkistuttamaan hampaidesi kunto ennen Sutent-hoidon aloittamista.**
 - Ota heti yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkäriin, jos sinulla on tai on aikaisemmin ollut suu-, hammas- ja/tai leukakipua, turvotusta tai haavaumia suun sisällä, tunnottomuutta tai painon tunnetta leuassa, tai hampaiden löystymistä.
 - Jos tarvitset hampaiden hoitotoimenpiteitä tai hammaskirurgiaa, kerro hammaslääkärille, että saat Sutent-hoitoa erityisesti, jos saat tai olet aikaisemmin saanut laskimoon annettavaa bisfosfonaattihoitoa. Bisfosfonaatit ovat lääkkeitä, joita käytetään luuhun liittyvien sairauksien ehkäisyyn ja joita olet voinut saada muiden sairauksien hoitoon.
- **Jos sinulla on tai on ollut ihon ja ihonalaisen kudoksen sairaus.** Tämän lääkkeen käytön aikana voi ilmetä ”pyoderma gangrenosum” (kivulias ihon haavautuminen) tai ”nekrotisoiva faskiitti” (nopeasti leviävä ihon tai pehmytkudoksen infektio, joka voi olla hengenvaarallinen). Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos ihovaurion ympäristössä ilmenee infektion oireita, mukaan lukien kuumetta, kipua, punoitusta, turvotusta, märkävuotoa tai verenvuotoa. Tämä tapahtuma paranee yleensä sunitinibin käytön keskeyttämisen jälkeen. Vakavia ihottumia (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja erythema multiforme) on raportoitu sunitinibin käytön aikana. Ensimmäisenä oireena ovat vartalolla esiintyvät punertavat sisäkkäisiä renkaita sisältävät läiskät tai pyöreät täplät, joiden keskellä on usein rakkula. Ihottuma voi pahentua laaja-alaiseksi ihon rakkulamuodostukseksi tai kuoriutumiseksi, mikä voi olla henkeä uhkaavaa. Jos saat ihottuman tai tällaisia iho-oireita, ota heti yhteys lääkäriin.
- **Jos sinulla esiintyy tai on esiintynyt kouristuskohtauksia.** Ilmoita heti lääkäriin, jos sinulla ilmenee korkeaa verenpainetta, päänsärkyä tai näönmenetystä.
- **Jos sinulla on diabetes.** Diabeetikkojen verensokeriarvo tulee tarkistaa säännöllisesti, jotta diabeteslääkevalmisteen annosta voidaan tarvittaessa muuttaa liian matalan verensokerin riskin minimoimiseksi. Ilmoita mahdollisimman pian lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin matalan verensokerin merkki tai oire (väsymys, sydämentykytykset, hikoilu, näläntunne ja tajunnanmenetys).

Lapset ja nuoret

Sutent-valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille.

Muut lääkevalmisteet ja Sutent

Kerro lääkäriin tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Sutent-valmisteen pitoisuuteen elimistössäsi. Kerro lääkäriin, jos käytät lääkkeitä, jotka sisältävät jotakin seuraavista lääkeaineista:

- ketokonatsoli, itrakonatsoli – sieni-infektioiden hoitoon
- erytromysiini, klaritromysiini, rifampisiini – infektioiden hoitoon
- ritonaviiri – HIV-infektion hoitoon
- deksametasoni – kortikosteroidi, jota käytetään useiden sairauksien hoitoon (kuten allergisiin oireisiin ja hengitys- tai ihosairauksiin)
- fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali – epilepsian ja muiden neurologisten sairauksien hoitoon
- rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) – masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon.

Sutent ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippimehun juomista Sutent-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet hedelmällisessä iässä, käytä luotettavaa raskaudenehkäisyä Sutent-hoidon aikana.

Jos imetät, kerro siitä lääkärillesi. Älä imetä Sutent-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinulla ilmenee huimausta tai tunnet itsesi poikkeuksellisen väsyneeksi, noudata erityistä varovaisuutta ajaessasi tai käyttäessäsi koneita.

Sutent sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Sutent-valmistetta otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Lääkärisi määrää juuri sinulle sopivan annoksen, joka riippuu hoidettavan syövän tyypistä. Jos saat hoitoa

- gastrointestinaaliseen stroomakasvaimen tai munuaissyöpään: tavanomainen annos on 50 mg kerran vuorokaudessa 28 päivän (4 viikon) ajan, minkä jälkeen pidetään 14 päivän (2 viikon) hoitotauko (ei lääkitystä). Tästä muodostuu kuuden viikon hoitosykli.
- haiman neuroendokriiniseen kasvaimen: tavanomainen annos on 37,5 mg vuorokaudessa ilman hoitotaukoa.

Lääkärisi päättää sinulle sopivan annoksen sekä Sutent-hoidon mahdollisesta keskeyttämisestä ja sen ajankohdasta.

Sutent-valmisteen voi ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jos otat enemmän Sutent-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta kapselia, ota heti yhteys lääkäriisi. Voit tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohtat ottaa Sutent-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy jokin näistä vakavista haittavaikutuksista (ks. myös kohta **Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sutent-valmistetta**):

Sydänvaivat. Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy voimakasta väsymystä, hengästyneisyyttä tai jalkaterien ja nilkkojen turvotusta. Nämä voivat olla oireita sydänsairaudesta, kuten esim. sydämen vajaatoiminnasta ja sydänlihaksen sairaudesta (kardiomyopatiasta).

Keuhko- tai hengitysvaivat. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee yskää, rintakipua, äkillistä hengästyneisyyttä tai veriysköksiä. Nämä voivat olla keuhkoveritulpan oireita. Se on tila, jossa verihyytymä kulkeutuu keuhkoihin.

Munuaisvaivat. Kerro lääkärille, jos virtsaamistiheytesi muuttuu tai virtsaamistarpeesi häviää. Nämä voivat olla munuaisten vajaatoiminnan oireita.

Verenvuoto. Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy jokin näistä oireista tai vakavia verenvuotohäiriöitä Sudent-hoidon aikana: kivulias vatsan turvotus, verioksennus, mustat ja tahmeat ulosteet, verivirtsaisuus, päänsärky tai mielentilan muutokset, veren tai veriyskösten yskiminen keuhkoista tai hengitysteistä.

Kasvaimen tuhoutumisesta johtuva puhkeama ruoansulatuskanavassa. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee vaikeaa vatsakipua, kuumetta, pahoinvointia, oksentelua, verta ulosteissa tai muutoksia suolen toiminnassa.

Muita Sudent-valmisteen käytön yhteydessä ilmeneviä haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä

- Verihiutaleiden, punasolujen ja/tai valkosolujen (esim. neutrofiilien) määrän väheneminen.
- Hengenahdistus.
- Korkea verenpaine.
- Voimakas väsymys, voimattomuus.
- Kudosten turpoaminen, joka johtuu nesteiden kertymisestä ihon alle ja silmien ympärille, syvä allerginen ihotulehdus.
- Suukipu/-ärsytys, suun haavautuminen/tulehdus/kuivuus, makuaistin häiriöt, mahavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, vatsakipu tai vatsan turpoaminen, ruokahalun menetys tai heikkeneminen.
- Kilpirauhasen toiminnan heikkeneminen (kilpirauhasen vajaatoiminta).
- Heitehuimaus.
- Päänsärky.
- Nenäverenvuoto.
- Selkäkipu, nivelkipu.
- Raajakipu.
- Ihon kellertäminen/ihon värjäytyminen, ihon liiallinen pigmentoituminen (tummuminen), hiusten värimuutokset, ihottuma kämmenissä ja jalkapohjissa, ihottuma, ihon kuivuminen.
- Yskä.
- Kuume.
- Nukahtamisvaikeudet.

Yleiset: saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- Verihyytymät verisuonissa.
- Riittämätön verenvirtaus sydänlihakseen, mikä johtuu sepelvaltimoiden tukkeutumisesta tai ahtaumisesta.
- Rintakipu.
- Sydämen pumppaaman verimäärän väheneminen.
- Nesteen kertyminen elimistöön, mukaan lukien keuhkojen ympärille.
- Infektiot.
- Vaikean infektion aiheuttama komplikaatio (verenkierrossa oleva infektio), joka voi johtaa kudonvaurioon, elimen toiminnan häiriöön ja kuolemaan.
- Matala verensokeri (ks. kohta 2).
- Proteiinien erittyminen virtsaan (valkuaisvirtsaaisuus), joka voi joskus aiheuttaa turvotusta.

- Influenssan kaltainen oireisto.
- Epänormaalit verikokeiden tulokset, haima- ja maksaentsyymiarvot mukaan lukien.
- Korkea virtsahappopitoisuus veressä.
- Peräpukamat, peräsuolikipu, verenvuoto ikenistä, nielemisvaikeudet tai -kyvyttömyys.
- Polttava tunne tai kipu kielessä, ruoansulatuskanavan limakalvon tulehdus, ilmavaivat.
- Painonlasku.
- Tuki- ja liikuntaelimistöön liittyvä kipu (kipu lihaksissa ja luissa), lihasheikkous, lihasväsymys, lihaskipu, lihaskouristukset.
- Nenän kuivuminen, nenän tukkoisuus.
- Kyynelnesteen lisääntyminen.
- Epätavalliset ihotuntemukset, kutina, ihon hilseily tai ihotulehdus, rakkulat, akne, kynsien värjäytyminen, hiustenlähtö.
- Epätavalliset tuntemukset raajoissa.
- Epätavallisesti vähentynyt tai lisääntynyt herkkyys, erityisesti tuntoherkkyys.
- Närästys.
- Elimistön kuivuminen.
- Kuumat aallot.
- Epänormaalinen värinen virtsa.
- Masennus.
- Vilunväristykset.

Melko harvinaiset: saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

- Hengenvaarallinen infektio pehmytkudoksessa, mukaan lukien peräaukon ja sukupuolielinten alue (ks. kohta 2).
- Aivohalvaus.
- Sydänkohtaus, joka johtuu verenvirtauksen estymisestä tai vähentymisestä sydämeen.
- Sydämen sähköisen aktiivisuuden muutokset tai rytmihäiriöt.
- Nesteen kertyminen sydänpussiin (perikardiaalinen effusio).
- Maksan vajaatoiminta.
- Vatsakipu, joka johtuu haimatulehduksesta.
- Kasvaimen tuhoutumisesta johtuva puhkeama ruoansulatuskanavassa.
- Sappirakkotulehdus (turvotus ja punoitus), johon voi liittyä sappikiviä.
- Poikkeava yhdystie kehon onkalosta toiseen tai ihoon.
- Suu-, hammas- ja/tai leukakipu, turvotus tai haavaumat suun sisällä, tunnottomuus tai painon tunne leuassa, hampaiden löystyminen. Nämä voivat olla merkkejä tai oireita leukaluun vauriosta (osteonekroosista), ks. kohta 2.
- Kilpirauhashormonien ylituotanto, joka lisää elimistön levossa käyttämän energian kulutusta.
- Vaikeudet haavan paranemisessa leikkauksen jälkeen.
- Suurentunut lihaksen erittämän entsyymien (kreatiinikinaasin) pitoisuus veressä.
- Voimakas yliherkkyysreaktio allergeenille mukaan lukien heinänuha, ihottuma, ihon kutiaminen, nokkosrokko, kehon osien turvotus ja hengitysvaikeudet.
- Paksusuolitulehdus (koliitti, iskeeminen koliitti).

Harvinaiset: saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 1000:sta

- Ihon ja/tai limakalvojen vakavat reaktiot (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme).
- Tuumorilyysioireyhtymä – joukko metabolisia komplikaatioita, joita voi esiintyä syöpähoidon aikana. Komplikaatiot syntyvät tuhoutuvien syöpäsolujen hajoamistuotteiden seurauksena. Oireisiin voivat kuulua pahoinvointi, hengenahdistus, epäsäännöllinen sydämen syke, lihaskouristukset, kouristuskohtaukset, virtsan sameus ja väsymys sekä samanaikaiset laboratoriotutkimusten poikkeavat tulokset (veren suuri kalium-, virtsahappo- ja fosforipitoisuus sekä pieni kalsiumpitoisuus). Oireyhtymä voi johtaa muutoksiin munuaisten toiminnassa ja akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan.
- Epätavallinen lihassolujen vaurioituminen, joka voi johtaa munuaisvaikeuksiin (rabdomyolyyysi).

- Epänormaalit muutokset aivoissa, mistä voi aiheutua joukko oireita, mukaan lukien päänsärky, sekavuus, kouristuskohtaukset ja näön menetys (posteriorinen reversiibeli leukoencefalopatia -oireyhtymä).
- Kivulias ihon haavautuminen (pyoderma gangrenosum).
- Maksatulehdus (hepatiitti).
- Kilpirauhastulehdus.
- Pienten verisuonten vaurioituminen, jota kutsutaan tromboottiseksi mikroangiopatiaksi (TMA).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- Verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot).
- Tarmottomuus, sekavuus, uneliaisuus, tajuttomuus/kooma – nämä oireet voivat olla merkkejä aivotoksisuudesta, joka aiheutuu veren korkeista ammoniakkipitoisuuksista (hyperammoneeminen enkefalopatia).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Sudent-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, purkissa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vaurioitunut tai siinä on merkkejä kajoamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sudent sisältää

Sudent 12,5 mg kovat kapselit

Vaikuttava aine on sunitinibi. Yhdessä kapselissa on sunitinibimalaattia määrä, joka vastaa 12,5 mg sunitinibia.

Muut aineet ovat:

- *Kapselin sisältö:* mannitoli (E421), kroskarmelloosinatrium, povidoni (K-25) ja magnesiumstearaatti.
- *Kapselikuori:* liivate, punainen rautaoksidi (E172) ja titaanidioksidi (E171).
- *Painoväri:* shellakka, propyleeniglykoli, natriumhydroksidi, povidoni ja titaanidioksidi (E171).

Sutent 25 mg kovat kapselit

Vaikuttava aine on sunitinibi. Yhdessä kapselissa on sunitinibimäärä, joka vastaa 25 mg sunitinibia.

Muut aineet ovat:

- *Kapselin sisältö:* mannitoli, kroskarmelloosinatrium, povidoni (K-25) ja magnesiumstearaatti.
- *Kapselikuori:* liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172) ja musta rautaoksidi (E172).
- *Painoväri:* shellakka, propyleeniglykoli, natriumhydroksidi, povidoni ja titaanidioksidi (E171).

Sutent 37,5 mg kovat kapselit

Vaikuttava aine on sunitinibi. Yhdessä kapselissa on sunitinibimäärä, joka vastaa 37,5 mg sunitinibia.

Muut aineet ovat:

- *Kapselin sisältö:* mannitoli, kroskarmelloosinatrium, povidoni (K-25) ja magnesiumstearaatti.
- *Kapselikuori:* liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172).
- *Painoväri:* shellakka, propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi, musta rautaoksidi (E172).

Sutent 50 mg kovat kapselit

Vaikuttava aine on sunitinibi. Yhdessä kapselissa on sunitinibimäärä, joka vastaa 50 mg sunitinibia.

Muut aineet ovat:

- *Kapselin sisältö:* mannitoli, kroskarmelloosinatrium, povidoni (K-25) ja magnesiumstearaatti.
- *Kapselikuori:* liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172) ja musta rautaoksidi (E172).
- *Painoväri:* shellakka, propyleeniglykoli, natriumhydroksidi, povidoni ja titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Sutent 12,5 mg on kova liivatekapseli, jossa on oranssinvärinen kansi- ja pohjaosa. Kapselin kansiosaan on painettu valkoisella 'Pfizer' ja pohjaosaan 'STN 12.5 mg'. Kapselin sisällä on keltaisia ja oranssinvärisiä rakeita.

Sutent 25 mg on kova liivatekapseli, jossa on karamellinruskea kansiosa ja oranssinvärinen pohjaosa. Kapselin kansiosaan on painettu valkoisella 'Pfizer' ja pohjaosaan 'STN 25 mg'. Kapselin sisällä on keltaisia ja oranssinvärisiä rakeita.

Sutent 37,5 mg on kova liivatekapseli, jossa on keltainen kansi- ja pohjaosa. Kapselin kansiosaan on painettu mustalla 'Pfizer' ja pohjaosaan 'STN 37.5 mg'. Kapselin sisällä on keltaisia ja oranssinvärisiä rakeita.

Sutent 50 mg on kova liivatekapseli, jossa on karamellinruskea kansi- ja pohjaosa. Kapselin kansiosaan on painettu valkoisella 'Pfizer' ja pohjaosaan 'STN 50 mg'. Kapselin sisällä on keltaisia ja oranssinvärisiä rakeita.

Sutent-valmistetta on saatavana 30 kapselin muovipurkissa ja lävistetyssä kerta-annosläpipainopakauksessa, jossa on 28 x 1 kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt sunitinibia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean päätelmät ovat seuraavat:

Hyperammoneemisen enkefalopatian riskiä koskevien kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista saatavilla olevien tietojen perusteella, mukaan lukien joissakin tapauksissa altistuksen ja reaktion läheinen ajallinen yhteys sekä oireiden häviäminen altistuksen loputtua ("positive de-challenge") ja/tai uusiutuminen altistusta jatkettaessa ("positive re-challenge"), lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo että sunitinibin ja hyperammoneemisen enkefalopatian välinen syy-yhteys on vähintään kohtalaisen mahdollinen. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli, että sunitinibia sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositusta tarkasteltuaan yhtä mieltä PRAC:n tekemistä kokonaispäätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Sunitinibia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että sunitinibia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.