

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SUTENT 12,5 mg harde capsules
SUTENT 25 mg harde capsules
SUTENT 37,5 mg harde capsules
SUTENT 50 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

12,5 mg harde capsules
Elke capsule bevat sunitinibmalaat overeenkomend met 12,5 mg sunitinib.

25 mg harde capsules
Elke capsule bevat sunitinibmalaat overeenkomend met 25 mg sunitinib.

37,5 mg harde capsules
Elke capsule bevat sunitinibmalaat overeenkomend met 37,5 mg sunitinib.

50 mg harde capsules
Elke capsule bevat sunitinibmalaat overeenkomend met 50 mg sunitinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

SUTENT 12,5 mg harde capsules

Gelatine capsules met oranje bovenste en oranje onderste capsulehelft, met witte opdruk "Pfizer" op de bovenste en "STN 12,5 mg" op de onderste capsulehelft, die geel tot oranje granulaat bevatten.

SUTENT 25 mg harde capsules

Gelatine capsules met caramelleurige bovenste en oranje onderste capsulehelft, met witte opdruk "Pfizer" op de bovenste en "STN 25 mg" op de onderste capsulehelft, die geel tot oranje granulaat bevatten.

SUTENT 37,5 mg harde capsules

Gelatine capsules met gele bovenste en gele onderste capsulehelft, met zwarte opdruk "Pfizer" op de bovenste en "STN 37,5 mg" op de onderste capsulehelft, die geel tot oranje granulaat bevatten.

SUTENT 50 mg harde capsules

Gelatine capsules met caramelleurige bovenste en caramelleurige onderste capsulehelft, met witte opdruk "Pfizer" op de bovenste en "STN 50 mg" op de onderste capsulehelft, die geel tot oranje granulaat bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gastro-intestinale stromatumor (GIST)

SUTENT is geïndiceerd voor de behandeling van niet operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde maligne gastro-intestinale stromatumoren (GIST) bij volwassenen na het falen van behandeling met imatinib als gevolg van resistentie of intolerantie.

Gemetastaseerd niercelcarcinoom (MRCC)

SUTENT is geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd/gemetastaseerd niercelcarcinoom (MRCC) bij volwassenen.

Neuro-endocriene tumoren van de pancreas (pancreasNET)

SUTENT is geïndiceerd voor de behandeling van niet operatief te verwijderen of gemetastaseerde goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas (pancreasNET) met ziekteprogressie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met SUTENT dient te worden gestart door een arts met ervaring in de toediening van antikankermiddelen.

Dosering

Voor GIST en MRCC is de aanbevolen dosering van SUTENT eenmaal daags oraal 50 mg, gedurende vier opeenvolgende weken, gevolgd door een rustperiode van twee weken (schema 4/2). Samen vormt dit een complete cyclus van zes weken.

Voor pancreasNET is de aanbevolen dosering van SUTENT eenmaal daags oraal 37,5 mg zonder geprogrammeerde rustperiode.

Dosisaanpassingen

Veiligheid en verdraagbaarheid

Voor GIST en MRCC kunnen de dosisaanpassingen worden doorgevoerd in stappen van 12,5 mg op basis van de individuele veiligheid en tolerantie. De dagdosis mag niet hoger zijn dan 75 mg en niet lager dan 25 mg.

Voor pancreasNET kan de dosisaanpassing worden doorgevoerd in stappen van 12,5 mg op basis van de individuele veiligheid en tolerantie. De maximale dosis die tijdens de fase III-pancreasNET-studie werd toegediend, was 50 mg dagelijks.

Dosisonderbrekingen kunnen vereist zijn op basis van de individuele veiligheid en tolerantie.

CYP3A4-remmers/-inductoren

Gelijktijdige toediening van sunitinib met krachtige CYP3A4-inductoren, zoals rifampicine, dient te worden vermeden (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Indien dit niet mogelijk is, kan het nodig zijn de dosering van sunitinib in stappen van 12,5 mg (tot maximaal 87,5 mg per dag voor GIST en MRCC of 62,5 mg per dag voor pancreasNET) te verhogen, waarbij er zorgvuldig op wordt toegezien hoe dit wordt verdragen.

Gelijktijdige toediening van sunitinib met krachtige CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol, dient te worden vermeden (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Indien dit niet mogelijk is, kan het nodig zijn de dosering van sunitinib te verlagen tot een minimum van 37,5 mg per dag voor GIST en MRCC of 25 mg per dag voor pancreasNET, waarbij er zorgvuldig op wordt toegezien hoe dit wordt verdragen.

De keuze voor een alternatief gelijktijdig toegediend geneesmiddel, dat geen of minimale CYP3A4-inducerende of remmende eigenschappen heeft, dient in overweging te worden genomen.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van SUTENT bij patiënten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare, beperkte, gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Ouderen

Ongeveer een derde van de patiënten in klinische onderzoeken die sunitinib kregen, was 65 jaar of ouder. Er werden geen significante verschillen gevonden met betrekking tot veiligheid of werkzaamheid tussen jongere en oudere patiënten.

Leverstoornis

Aanpassing van de startdosis wordt niet aanbevolen bij toediening van sunitinib aan patiënten met een milde of matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh Class A en B). Sunitinib is niet onderzocht bij personen met een ernstige (Child-Pugh Class C) verminderde leverfunctie en daarom wordt het gebruik van sunitinib bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Nierstoornis

Aanpassing van de startdosis wordt niet vereist bij toediening van sunitinib aan patiënten met een verminderde nierfunctie (mild-ernstig) of met terminaal nierfalen (ESRD) die hemodialyse ondergaan. De volgende dosisaanpassingen dienen te worden gebaseerd op de individuele veiligheid en tolerantie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

SUTENT is voor orale toediening en kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Indien een dosis wordt vergeten, mag de patiënt geen extra dosis innemen. De patiënt dient de gebruikelijke voorgeschreven dosering de volgende dag in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-inductoren dient te worden vermeden, omdat dit de plasmaconcentratie van sunitinib kan verlagen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden, omdat dit de plasmaconcentratie van sunitinib kan verhogen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Huid- en weefselaandoeningen

Huidverkleuring, mogelijk het gevolg van de kleur van het actieve bestanddeel (geel), is een zeer vaak voorkomende bijwerking die bij ongeveer 30% van de patiënten optreedt. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat ook depigmentatie van haar of huid tijdens de behandeling met sunitinib kan optreden. Andere mogelijke effecten op de huid kunnen omvatten: droogheid, verdikking of scheuren van de huid, blaren of incidentele gevallen van huiduitslag op de handpalmen en de voetzolen.

De eerder genoemde reacties waren niet cumulatief, kenmerkend reversibel en leidden over het algemeen niet tot het staken van de behandeling.

Gevalen van pyoderma gangrenosum, gewoonlijk reversibel na het stoppen van sunitinib, zijn gemeld.

Ernstige huidreacties zijn gemeld, waaronder gevallen van erythema multiforme (EM) en gevallen wijzend op Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), waarvan sommige fataal. Als verschijnselen of symptomen van SJS, TEN of EM (bijvoorbeeld progressieve huiduitslag, vaak gepaard gaande met blaren of mucosale laesies) aanwezig zijn, dient de behandeling met sunitinib gestopt te worden. Als de diagnose van SJS of TEN wordt bevestigd, dient de behandeling niet opnieuw gestart te worden. In sommige gevallen van vermoede EM verdroegen patiënten de hernieuwde behandeling met sunitinib bij een lagere dosis na het verdwijnen van de reactie; sommigen van deze patiënten kregen ook gelijktijdig behandeling met corticosteroiden of antihistaminica.

Bloedingen en tumorbloedingen

Voorvallen van bloedingen, waarvan enkele fataal, die gemeld werden door post-marketing ervaring, omvatten gastro-intestinale, respiratoire, urineweg- en hersenbloedingen.

Bloedingen kwamen voor bij 18% van de patiënten die in een fase III-GIST-studie sunitinib kregen in vergelijking met 17% van de patiënten die placebo kregen. Van de patiënten die sunitinib kregen voor niet eerder behandeld MRCC had 39% bloedingen, vergeleken met 11% van de patiënten die IFN- α kregen. Zeventien (4,5%) van de patiënten die sunitinib gebruikten, kregen graad 3 of ernstigere bloedingen, *versus* 5 (1,7%) van de patiënten die IFN- α kregen. Van de patiënten die sunitinib kregen voor cytokine-refractair MRCC, kreeg 26% bloedingen. Bloedingen, met uitzondering van epistaxis, kwamen voor bij 21,7% van de patiënten die in de fase III-pancreasNET-studie sunitinib kregen tegen 9,85% van de patiënten die placebo kregen. Een volledige telling van de bloedcellen en een lichamenlijk onderzoek dienen onderdeel uit te maken van een routineonderzoek van dit voorval.

Neusbloeding was de meest frequent gemelde hemorragische bijwerking en werd gemeld bij ongeveer de helft van de patiënten met solide tumoren die hemorragische voorvallen vertoonden. Sommige van deze voorvallen van neusbloeding waren ernstig, maar zeer zelden waren deze fataal.

Voorvallen van tumorbloeding, soms geassocieerd met tumornecrose, zijn gerapporteerd; sommige van deze bloedingen waren fataal.

Tijdens klinische studies traden bij ongeveer 2% van de patiënten met GIST bloedingen van de tumor op. Deze voorvallen kunnen plotseling optreden en kunnen zich, in het geval van longtumoren, voordoen als ernstige en levensbedreigende haemoptysis of longbloeding. Longbloedingen, waarvan sommige fataal, zijn waargenomen in klinische studies en zijn post-marketing gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met sunitinib voor MRCC, GIST en longkanker.

SUTENT is niet geregistreerd voor het gebruik bij patiënten met longkanker.

Patiënten die een gelijktijdige behandeling met antistollingsmiddelen (bijv. warfarine, acenocoumarol) toegediend krijgen, dienen eventueel periodiek te worden gecontroleerd door middel van volledige telling van de bloedcellen (bloedplaatjes), stollingsfactoren (PT/INR) en lichamenlijk onderzoek.

Gastro-intestinale aandoeningen

Diarree, misselijkheid/braken, buikpijn, dyspepsie en stomatitis/orale pijn waren de meest gemelde gastro-intestinale bijwerkingen; gevallen van oesofagitis zijn ook gemeld (zie rubriek 4.8).

Ondersteunende zorg bij gastro-intestinale bijwerkingen die dienen te worden behandeld, kan bestaan uit geneesmiddelen met anti-emetische, anti-diarretische of zuurbindende eigenschappen.

Ernstige, soms fatale gastro-intestinale complicaties, waaronder gastro-intestinale perforatie, deden zich voor bij patiënten met intra-abdominale maligniteiten die met sunitinib behandeld werden. Fatale gastro-intestinale bloedingen traden op bij 0,98% van de patiënten die placebo kregen tijdens de fase III-GIST-studie.

Hypertensie

Hypertensie was een zeer vaak voorkomende bijwerking in klinische studies. De dosering van sunitinib werd verlaagd of de toediening ervan tijdelijk uitgesteld bij ongeveer 2,7% van de patiënten bij wie hypertensie optrad. Bij geen van deze patiënten werd de behandeling met sunitinib definitief beëindigd. Ernstige hypertensie (> 200 mmHg systolisch of 110 mmHg diastolisch) trad op bij 4,7% van de patiënten met solide tumoren. Hypertensie werd gemeld bij ongeveer 33,9% van de patiënten die sunitinib kregen voor niet-eerder behandeld MRCC vergeleken met 3,6% van de patiënten die IFN- α kregen. Ernstige hypertensie trad op bij 12% van de niet eerder met sunitinib behandelde patiënten en bij <1% van de patiënten die IFN- α kregen. Hypertensie werd gerapporteerd bij 26,5% van de patiënten die in de fase III-pancreasNET-studie sunitinib kregen tegen 4,9% van de patiënten die een placebo kregen. Ernstige hypertensie kwam voor bij 10% van de met sunitinib behandelde

pancreasNET-patiënten en bij 3% van de met placebo behandelde patiënten. Patiënten dienen gescreend te worden op hypertensie en hiervoor adequaat te worden behandeld. Tijdelijke stopzetting wordt aangeraden bij patiënten met een ernstige hypertensie die medisch niet onder controle kan worden gehouden. De behandeling kan worden hervat, zodra de hypertensie adequaat onder controle is.

Hematologische aandoeningen

Graad 3 en 4 verminderde absolute aantallen neutrofielen werden gemeld bij respectievelijk 10% en 1,7% van de patiënten in de fase III-GIST-studie, bij 16% en 1,6% van de patiënten in de fase III-MRCC-studie, en bij 13% en 2,4% van de patiënten in de fase III-pancreasNET-studie. Graad 3 en 4 verminderde aantallen bloedplaatjes werden gemeld bij respectievelijk 3,7% en 0,4% van de patiënten in de fase III-GIST-studie, bij 8,2% en 1,1% van de patiënten in de fase III-MRCC-studie, en bij 3,7% en 1,2% van de patiënten in de fase III-pancreasNET-studie. Bovenstaande voorvallen waren niet cumulatief, waren kenmerkend reversibel en leidden in het algemeen niet tot het beëindigen van de behandeling. Geen van deze voorvallen in de fase III-studies was fataal, maar zeldzame fatale hematologische voorvallen, waaronder met trombocytopenie geassocieerde bloedingen en neutropene infecties, werden post-marketing gemeld.

Anemie is zowel vroegtijdig als later geobserveerd gedurende de behandeling met sunitinib; Graad 3 en 4 gevallen zijn gerapporteerd.

Bij patiënten die een behandeling met sunitinib krijgen, dient aan het begin van elke behandelingscyclus een volledige telling van de bloedcellen te worden uitgevoerd.

Hartaandoeningen

Cardiovasculaire voorvallen, inclusief hartfalen, cardiomyopathie, myocardischemie en myocardinfarct, waarvan enkele fataal, werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met sunitinib. Deze gegevens suggereren dat sunitinib het risico op cardiomyopathie verhoogt. Behalve de geneesmiddelspecifieke effecten werden geen specifieke additionele risicofactoren voor sunitinib-geïnduceerde cardiomyopathie bij de behandelde patiënten geïdentificeerd. Sunitinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een risico op of een voorgeschiedenis van dergelijke voorvallen.

Tijdens klinische studies trad een afname van de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) van $\geq 20\%$ en beneden de ondergrens van de normaalwaarde op bij ongeveer 2% van de met sunitinib behandelde GIST-patiënten, bij 4% van de cytokine-refractaire MRCC-patiënten en bij 2% van de GIST-patiënten die een placebo kregen. Deze LVEF-afname bleek niet in ernst toe te nemen en vaak verbeterde de LVEF bij het voortzetten van de behandeling. In het onderzoek bij niet eerder behandeld MRCC hadden 27% van de sunitinib-patiënten en 15% van de IFN- α -patiënten een LVEF-waarde beneden de ondergrens van de normaalwaarde. Bij twee patiënten (<1%) die sunitinib kregen, werd de diagnose congestief hartfalen (CHF) gesteld.

Bij GIST-patiënten werd 'hartfalen', 'congestief hartfalen' of 'linkerventrikelfalen' gemeld bij 1,2% van de patiënten, die behandeld werden met sunitinib, en 1% van de patiënten, die met placebo werden behandeld. Tijdens de pivotale fase III-GIST-studie (n = 312) traden behandelingsgerelateerde fatale cardiale bijwerkingen op bij 1% van de patiënten in elke studie-arm (d.w.z. de sunitinib- en placebo-armen). Tijdens een fase II-studie bij cytokine-refractaire MRCC-patiënten kreeg 0,9% van de patiënten een behandelingsgerelateerd fataal myocardinfarct en tijdens de fase III-studie bij niet eerder behandelde MRCC-patiënten, ondervonden 0,6% van de patiënten van de IFN- α -arm en 0% van de patiënten van de sunitinib-arm fatale cardiale voorvallen. In de fase III-pancreasNET-studie had één (1%) patiënt die sunitinib kreeg behandelingsgerelateerd fataal hartfalen. De relatie, voor zover die er is, tussen de remming van receptortyrosinasekinase (RTK) en de hartfunctie blijft onduidelijk.

Patiënten bij wie zich binnen 12 maanden voorafgaand aan de toediening van sunitinib cardiale voorvallen voordeden, zoals myocardinfarct (waaronder ernstige/onstabiele angina), coronaire/perifere bypass-operatie, symptomatische CHF, cerebrovasculair accident, TIA of longembolie, werden van de klinische studies met sunitinib uitgesloten. Het is niet bekend of patiënten met deze concomiterende

aandoeningen een groter risico lopen om sunitinib-gerelateerde linkerventrikeldisfunctie te ontwikkelen.

Klinische signalen en symptomen van CHF dienen nauwgezet gevolgd te worden, in het bijzonder bij patiënten met cardiale risicofactoren en/of een voorgeschiedenis van coronaire arteriële aandoeningen. Artsen wordt aangeraden om dit risico af te wegen tegen de potentiële voordelen van sunitinib. Deze patiënten dienen tijdens behandeling met sunitinib zorgvuldig te worden gecontroleerd op klinische verschijnselen en symptomen van CHF. Uitgangswaarde- en periodieke evaluaties van de LVEF dienen eveneens te worden overwogen tijdens behandeling met sunitinib. Bij patiënten zonder cardiale risicofactoren dient een uitgangswaarde-evaluatie van de ejectiefractie te worden overwogen.

Bij het zich klinisch manifesteren van CHF wordt beëindiging van de behandeling met sunitinib aanbevolen. De toediening van sunitinib dient te worden onderbroken en/of de dosis verlaagd bij patiënten zonder klinisch bewijs voor CHF, maar met een ejectiefractie <50% en >20% onder de uitgangswaarde.

QT-intervalverlenging

Gegevens uit niet-klinische (*in-vitro* en *in-vivo*) studies bij hogere doses dan de aanbevolen humane dosis wijzen er op dat sunitinib een potentiële remmer is van het repolarisatieproces van de cardiale actiepotentiaal (bijv. verlenging van het QT-interval).

Verlengingen van het QTc-interval tot meer dan 500 msec kwamen voor bij 0,5% en veranderingen van uitgangswaarde boven 60 msec kwamen voor bij 1,1% van de 450 patiënten met solide tumoren; beide parameters zijn erkend als potentieel significante veranderingen. Bij ongeveer tweemaal de therapeutische concentraties bleek sunitinib het QTcF-interval (Frederica's Correction) te verlengen.

QTc-intervalverlenging werd onderzocht in een studie bij 24 patiënten van 20 – 87 jaar met gevorderde maligniteiten. De resultaten van deze studie wezen uit dat sunitinib een effect had op de QTc (gedefinieerd als gemiddelde voor placebo gecorrigeerde verandering van >10 msec met een 90% bovenste BI grens >15 msec) bij therapeutische concentratie (Dag 3) met gebruikmaking van de binnen-de-dag uitgangswaarde correctiemethode, en bij hogere dan therapeutische concentratie (Dag 9) met gebruikmaking van beide uitgangswaarde correctiemethoden. Geen enkele patiënt had een QTc-interval >500 msec. Hoewel een effect op het QTcF-interval werd waargenomen op dag 3 op 24 uur na dosis (dat wil zeggen bij de verwachte therapeutische plasmaconcentratie na de aanbevolen startdosis van 50 mg) met de binnen-de-dag uitgangswaarde correctiemethode, is de klinische betekenis hiervan onduidelijk.

Bij gebruik van uitgebreide seriële ECG onderzoeken op tijdstippen die overeenkwamen met hetzij therapeutische of groter dan therapeutische blootstelling werd er bij geen enkele patiënt in de evalueerbare of ITT-populaties ontwikkeling van QTc-interval verlenging waargenomen die als “ernstig” (dat wil zeggen gelijk aan of groter dan graad 3 volgens CTCAE versie 3.0) dient te worden beschouwd.

Bij therapeutische plasmaconcentraties was de maximale gemiddelde afwijking van het QTcF-interval (Frederica's Correction) ten opzichte van de uitgangswaarde 9,6 msec (90% BI: 15,1 msec). Bij ongeveer tweemaal de therapeutische concentraties was de maximale QTcF-interval afwijking ten opzichte van de uitgangswaarde 15,4 msec (90% BI: 22,4 msec). Moxifloxacin (400 mg) dat als positieve controle werd gebruikt, liet een maximale gemiddelde QTcF-interval afwijking ten opzichte van de uitgangswaarde zien van 5,6 msec. Geen enkele persoon ondervond een effect op het QTc-interval groter dan graad 2 (CTCAE versie 3.0).

QT-intervalverlenging kan leiden tot een verhoogd risico van ventriculaire aritmieën, waaronder Torsade de pointes. Torsade de pointes is waargenomen bij <0,1% van de aan sunitinib blootgestelde patiënten.

Sunitinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging, bij patiënten die anti-aritmica gebruiken of

geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen, of bij patiënten met een relevante reeds bestaande hartziekte, bradycardie of elektrolytstoornissen. Gelijktijdige toediening van sunitinib met krachtige CYP3A4-remmers dient beperkt te worden vanwege de mogelijke verhoging van de plasmaspiegels van sunitinib (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Veneuze trombo-embolische voorvallen

Behandelingsgerelateerde veneuze trombo-embolische voorvallen werden gemeld bij ongeveer 1,0% van de patiënten met solide tumoren die in klinische studies sunitinib kregen, waaronder GIST en MRCC.

In een fase III-GIST-studie kregen zeven sunitinib-patiënten (3%) en geen van de placebopatiënten veneuze trombo-embolische voorvallen; bij vijf van de zeven patiënten trad er een graad 3 diepveneuze trombose (DVT) op en bij twee een graad 1 of 2 DVT. Vier van deze zeven GIST-patiënten stopten met de behandeling na de eerste waarneming van DVT.

Bij dertien patiënten (3%) die sunitinib kregen in de fase III-niet eerder behandeld MRCC-studie en bij vier patiënten (2%) uit de twee studies bij cytokine-refractair MRCC werden veneuze trombo-embolische voorvallen gerapporteerd. Negen van deze patiënten hadden een longembolie, één van graad 2 en acht van graad 4, terwijl acht van deze patiënten DVT hadden, één van graad 1, twee van graad 2, vier van graad 3 en één van graad 4. Bij één patiënt met longembolie in de studie bij cytokine-refractair MRCC werd de dosis onderbroken.

Bij de niet eerder behandelde MRCC-patiënten die IFN- α kregen, traden zes (2%) veneuze trombo-embolische voorvallen op; één patiënt (<1%) kreeg een graad 3 DVT en vijf patiënten (1%) hadden een longembolie, allemaal van graad 4.

In de fase III-pancreasNET-studie werden veneuze trombo-embolische voorvallen gerapporteerd bij 1 patiënt (1,2%) in de sunitinib-arm en bij 5 patiënten (6,1%) in de placebo-arm. Twee van deze patiënten die placebo kregen, hadden DVT: één van graad 2 en één van graad 3.

In de GIST, MRCC en pancreasNET registratie-studies werden géén voorvallen met fatale afloop gemeld. Voorvallen met fatale afloop werden waargenomen onder post-marketing omstandigheden (zie Ademhalingsstelselvoorvallen en rubriek 4.8).

Arteriële trombo-embolische voorvallen

Gevallen van, soms fatale, arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE) werden gemeld bij met sunitinib behandelde patiënten. De meest frequente voorvallen betreffen cerebrovasculair accident, transiënte ischemische aanval en herseninfarct. Naast de onderliggende maligne ziekte en een leeftijd ≥ 65 jaar omvatten de met ATE geassocieerde risicofactoren hypertensie, diabetes mellitus en een eerdere trombo-embolische ziekte.

Trombotische microangiopathie (TMA)

TMA, waaronder trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en hemolytisch-uremisch syndroom (HUS), hetgeen soms leidt tot nierfalen of een fatale afloop, is gemeld in klinische studies en tijdens post-marketingervaring met sunitinib als monotherapie en in combinatie met bevacizumab. De diagnose van TMA dient te worden overwogen indien hemolytische anemie, trombocytopenie, vermoeidheid, fluctuerende neurologische manifestatie, nierstoornis en koorts optreden. Het gebruik van sunitinib dient te worden gestopt bij patiënten die TMA ontwikkelen. Dergelijke patiënten dienen direct behandeld te worden. De effecten van TMA bleken reversibel nadat de behandeling was gestopt (zie rubriek 4.8).

Ademhalingsstelselvoorvallen

Patiënten bij wie zich in de achterliggende 12 maanden longembolie had voorgedaan, werden uitgesloten van deelname aan klinische studies met sunitinib. Bij patiënten die sunitinib kregen in fase III-registratie-studies werden longvoorvallen gemeld (dat wil zeggen dyspnoe, pleurale effusie, longembolie of longoedeem): bij ongeveer 17,8% van de patiënten met GIST, bij ongeveer 26,7% van de patiënten met MRCC, en bij 12% van de patiënten met pancreasNET.

Ongeveer 22,2% van de patiënten met solide tumoren, waaronder GIST en MRCC, die sunitinib kregen in klinische studies, ondervonden longvoorvallen.

Gevalen van longembolie werden waargenomen bij ongeveer 3,1% van de patiënten met GIST en bij ongeveer 1,2% van de patiënten met MRCC die in fase III-studies sunitinib kregen (zie rubriek 4.4 – Veneuze trombo-embolische voorvallen). Geen longembolie werd gemeld voor patiënten met pancreasNET die in de fase III-studie sunitinib kregen. Post-marketing werden er zeldzame gevallen met fatale afloop waargenomen (zie rubriek 4.8).

Schildklierdisfunctie

Een nulmeting van de schildklierfunctie d.m.v. een laboratoriumbepaling wordt aanbevolen bij alle patiënten. Patiënten met vooraf bestaande hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie dienen volgens de standaard medische praktijk te worden behandeld vóór de behandeling met sunitinib wordt gestart. Tijdens de behandeling met sunitinib dient routinematige controle van de schildklierfunctie iedere drie maanden uitgevoerd te worden. Bovendien dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op verschijnselen of symptomen van schildklierdisfunctie gedurende de behandeling, en bij patiënten die verschijnselen en/of symptomen ontwikkelen die wijzen op schildklierdisfunctie dient de schildklierfunctie in het laboratorium te worden onderzocht op geleide van klinische noodzaak. Patiënten die schildklierdisfunctie ontwikkelen, dienen volgens de standaard medische praktijk te worden behandeld.

Hypothyreoïdie werd zowel vroeg als laat tijdens de behandeling met sunitinib waargenomen.

Hypothyreoïdie werd als bijwerking gemeld bij 7 met sunitinib behandelde patiënten (4%) in de twee studies bij cytokine-refractair MRCC, en in de studie bij niet eerder behandeld MRCC bij 61 sunitinib-patiënten (16%) en drie patiënten (<1%) in de IFN- α -arm. Daarnaast werd een toename van het TSH gemeld bij 4 cytokine-refractaire MRCC-patiënten (2%). Over het geheel genomen was er bij 7% van de MRCC-populatie klinisch bewijs of bewijs op grond van laboratoriumonderzoek voor tijdens de behandeling optredende hypothyreoïdie. Verworven hypothyreoïdie werd gezien bij 6,2% van de GIST-patiënten die sunitinib kregen, *versus* 1% van de placebopatiënten.

In de fase III-pancreasNET-studie werd hypothyreoïdie gemeld bij 6 patiënten (7,2%) die sunitinib kregen en bij één patiënt (1,2%) die placebo kreeg.

De schildklierfunctie is prospectief gemonitord in twee studies bij patiënten met borstkanker; SUTENT is niet goedgekeurd voor gebruik bij borstkanker. Bij de ene studie werd hypothyreoïdie gerapporteerd bij 15 (13,6%) proefpersonen die sunitinib kregen en bij 3 (2,9%) proefpersonen die standaardzorg kregen. Een verhoging van TSH in het bloed is gerapporteerd bij 1 (0,9%) proefpersoon die sunitinib kreeg en bij geen van de proefpersonen die standaardzorg kregen. Hyperthyreoïdie is gerapporteerd bij geen van de proefpersonen die werden behandeld met sunitinib en bij 1 (1,0%) proefpersoon die standaardzorg kreeg. Bij de andere studie is hypothyreoïdie gerapporteerd bij in totaal 31 (13%) proefpersonen die sunitinib kregen en bij 2 (0,8%) capecitabine-proefpersonen. Een verhoging van TSH in het bloed is gerapporteerd bij 12 (5,0%) sunitinib-proefpersonen en bij geen van de capecitabine-proefpersonen. Hyperthyreoïdie is gerapporteerd bij 4 (1,7%) sunitinib-proefpersonen en bij geen van de capecitabine-proefpersonen. Een verlaging van TSH in het bloed is gerapporteerd bij 3 (1,3%) sunitinib-proefpersonen en bij geen van de capecitabine-proefpersonen. Een verhoging van T4 is gerapporteerd bij 2 (0,8%) sunitinib-proefpersonen en bij 1 (0,4%) capecitabine-proefpersoon. Een verhoging van T3 is gerapporteerd bij 1 (0,8%) sunitinib-proefpersoon en bij geen van de capecitabine-proefpersonen. Alle schildkliergerelateerde gebeurtenissen die zijn gerapporteerd, waren graad 1–2.

Gevalen van hyperthyreoïdie, sommige gevolgd door hypothyreoïdie, en gevallen van thyreoïditis zijn soms gemeld in klinische studies en door post-marketing ervaring.

Pancreatitis

Een verhoogde activiteit van het serumlipase en amylase werd waargenomen bij patiënten met diverse solide tumoren die sunitinib kregen toegediend. De toename van de lipase-activiteit was van

voorbijgaande aard en ging over het algemeen bij personen met diverse solide tumoren niet gepaard met verschijnselen of symptomen van pancreatitis. Pancreatitis is soms (<1%) waargenomen bij patiënten die sunitinib kregen voor GIST of MRCC.

Er zijn gevallen van ernstige pancreasvoorvallen gemeld, sommige met fatale afloop.

Indien zich symptomen van pancreatitis voordoen, dienen patiënten te stoppen met het gebruik van sunitinib en te worden voorzien van adequate ondersteunende zorg.

Geen behandelingsgerelateerde pancreatitis werd gemeld in de fase III-pancreasNET-studie.

Levertoxiciteit

Levertoxiciteit werd waargenomen bij met sunitinib behandelde patiënten. Gevallen van leverfalen, waarvan sommige met fatale afloop, werden waargenomen bij <1% van met sunitinib behandelde patiënten met solide tumoren. Voer leverfunctietests (alanine transaminase [ALAT], aspartaat transaminase [ASAT], bilirubinewaarden) uit vóór de start van de behandeling, gedurende elke behandelingscyclus en wanneer klinisch aangewezen. Indien zich verschijnselen of symptomen van leverfalen voordoen, dient het gebruik van sunitinib te worden gestopt en dient adequate ondersteunende zorg te worden verleend.

Lever- en galaandoeningen

Behandeling met sunitinib kan gepaard gaan met cholecystitis, inclusief acalculuze cholecystitis en emfysemateuze cholecystitis. In klinische registratiestudies was de incidentie van cholecystitis 0,5%. Post-marketinggevallen van cholecystitis zijn gemeld.

Nierfunctie

Gevallen van nierstoornis, nierfalen en/of acuut nierfalen, waarvan sommige met fatale afloop, werden gemeld.

Naast de onderliggende niercelkanker betreffen de met nierstoornis/-falen geassocieerde risicofactoren bij met sunitinib behandelde patiënten hoge leeftijd, diabetes mellitus, onderliggende nierstoornis, hartfalen, hypertensie, sepsis, dehydratie/hypovolemie en rabdomyolyse.

De veiligheid van doorgezette behandeling met sunitinib bij patiënten met milde tot ernstige proteïnurie is niet systematisch onderzocht.

Er zijn gevallen van proteïnurie en zeldzame gevallen van nefrotisch syndroom gemeld.

Uitgangswaarde-urinalyse wordt aanbevolen, en patiënten dienen te worden gevolgd ten aanzien van de ontwikkeling of verergering van proteïnurie. Behandeling met sunitinib dient te worden gestaakt bij patiënten met nefrotisch syndroom.

Fistel

Indien fistelvorming optreedt, dient de behandeling met sunitinib te worden onderbroken. Beperkte informatie is beschikbaar over het continue gebruik van sunitinib bij patiënten met fistels.

Verstoorde wondheling

Gevallen van verstoorde wondheling werden tijdens de behandeling met sunitinib gemeld.

Er werden geen formele klinische studies naar het effect van sunitinib op de wondheling uitgevoerd.

Een tijdelijke onderbreking van de sunitinibbehandeling wordt aanbevolen als voorzorgsmaatregel bij patiënten die grote chirurgische ingrepen ondergaan. Er bestaat beperkte klinische ervaring betreffende het tijdstip om na een grote chirurgische ingreep de therapie te herstarten. Daarom dient de beslissing om de therapie met sunitinib na een grote chirurgische ingreep te herstarten gebaseerd te zijn op de klinische beoordeling van het herstel na de chirurgische ingreep.

Osteonecrose van de kaak

Gevalen van osteonecrose van de kaak werden bij met SUTENT behandelde patiënten gemeld. De meeste gevallen traden op bij patiënten die eerder of gelijktijdig met intraveneuze bisfosfonaten behandeld werden, waarvoor osteonecrose van de kaak een bekend risico is. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht indien SUTENT en intraveneuze bisfosfonaten gelijktijdig of opeenvolgend gebruikt worden.

Invasieve tandingrepen zijn ook een bekende risicofactor.

Vóór behandeling met SUTENT dient een gebitsonderzoek en geschikte preventieve tandheelkunde overwogen te worden.

Bij patiënten die eerder intraveneuze bisfosfonaten hebben ontvangen of nu nog ontvangen, dienen invasieve tandingrepen, indien mogelijk, vermeden te worden (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Indien angio-oedeem optreedt als gevolg van overgevoeligheid, dient de behandeling met sunitinib te worden onderbroken en standaard medische zorg te worden verleend.

Zenuwstelselaandoeningen

Dysgeusie werd gemeld bij ongeveer 28% van de patiënten die in klinische studies sunitinib kregen toegediend.

Convulsies

In klinische studies met sunitinib en in post-marketing ervaring werden convulsies waargenomen bij patiënten met of zonder radiologisch aangetoonde hersenmetastasen. Tevens waren er enkele (<1%) meldingen, sommige fataal, van patiënten met convulsies en radiologisch bewijs voor het ‘reversible posterior leukoencephalopathy syndrome’ (RPLS). Patiënten met convulsies en met verschijnselen of symptomen die wijzen op RPLS, zoals hypertensie, hoofdpijn, verminderde alertheid, veranderingen in het mentaal functioneren, en visusverlies, waaronder corticale blindheid, dienen medisch gecontroleerd te worden, met inbegrip van controle van de hypertensie. Tijdelijke opschorting van de behandeling met sunitinib wordt aanbevolen; na herstel kan de behandeling worden hervat op basis van het oordeel van de behandelende arts.

Tumorlyssyndroom (TLS)

Gevalen van TLS, sommige fataal, zijn in zeldzame gevallen waargenomen in klinische studies en zijn post-marketing gerapporteerd bij patiënten behandeld met sunitinib. Risicofactoren voor TLS omvatten een hoge tumorlast, reeds bestaande chronische nierinsufficiëntie, oligurie, dehydratie, hypotensie en zure urine. Deze patiënten dienen nauwkeurig gevolgd te worden en behandeld op klinische indicatie. Profylactische hydratatie dient overwogen te worden.

Infecties

Ernstige infecties, met of zonder neutropenie, waaronder sommige met een fatale uitkomst, zijn gerapporteerd. De vaakst waargenomen infecties bij sunitinibbehandeling zijn infecties typisch voor kankerpatiënten, bijv. ademhalingsstelsel-, urineweg- en huidinfecties en sepsis.

Er werden zeldzame gevallen gemeld van necrotiserende fasciitis, waaronder van het perineum, die soms fataal waren. De behandeling met sunitinib dient te worden gestaakt bij patiënten die necrotiserende fasciitis ontwikkelen en er dient onmiddellijk een adequate behandeling te worden gestart.

Hypoglykemie

Verlagingen van bloedglucose, in sommige gevallen met klinische symptomen waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk is vanwege bewustzijnsverlies, zijn gerapporteerd tijdens behandeling met sunitinib. In het geval van symptomatische hypoglykemie dient de toediening van sunitinib tijdelijk te worden onderbroken. Bloedglucosespiegels bij diabetische patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd om te bepalen of de dosering van diabetes-geneesmiddelen aangepast dient te worden ter vermindering van de kans op hypoglykemie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van sunitinib kunnen verhogen:

Effect van CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis sunitinib met de krachtige CYP3A4-remmer ketoconazol leidde bij gezonde vrijwilligers tot een verhoging van de gecombineerde [sunitinib + primaire metaboliet] C_{\max} en $AUC_{0-\infty}$ van respectievelijk 49% en 51%.

Toediening van sunitinib in combinatie met krachtige CYP3A4-remmers (zoals ritonavir, itraconazol, erytromycine, claritromycine, grapefruitsap) kan de concentratie van sunitinib verhogen.

Combinatie met CYP3A4-remmers dient daarom te worden vermeden, of er dient een alternatief geneesmiddel te worden gekozen die geen of minimale CYP3A4-remmende eigenschappen heeft.

Indien dit niet mogelijk is kan het nodig zijn de dosis van SUTENT te verlagen tot een minimum van 37,5 mg per dag voor GIST en MRCC of 25 mg per dag voor pancreasNET, waarbij er zorgvuldig op wordt toegezien hoe dit wordt verdragen (zie rubriek 4.2).

Effect van borstkankerresistentie-eiwitremmers (BCRP-remmers, BCRP: Breast Cancer Resistance Protein)

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over de interactie tussen sunitinib en BCRP-remmers en de mogelijkheid van een interactie tussen sunitinib en andere BCRP-remmers kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.2).

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van sunitinib kunnen verlagen:

Effect van CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis sunitinib met de CYP3A4-inductor rifampicine leidde bij gezonde vrijwilligers tot een verlaging van de gecombineerde [sunitinib + primaire metaboliet] C_{\max} en $AUC_{0-\infty}$ van respectievelijk 23% en 46%.

Toediening van sunitinib met krachtige CYP3A4-inductoren (zoals dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital of kruidenpreparaten die St.-Janskruid /*Hypericum perforatum* bevatten) kan de concentratie van sunitinib verlagen. Combinatie met CYP3A4-inductoren dient daarom te worden vermeden, of er dient een alternatieve co-medicatie te worden gekozen die geen of minimale CYP3A4-inducerende eigenschappen heeft. Indien dit niet mogelijk is, kan het nodig zijn de dosering van SUTENT te verhogen in stappen van 12,5 mg (tot 87,5 mg per dag voor GIST en MRCC of 62,5 mg per dag voor pancreasNET), waarbij er zorgvuldig op wordt toegezien hoe dit wordt verdragen (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen te worden geadviseerd effectieve anticonceptie toe te passen en niet zwanger te worden tijdens de behandeling met SUTENT.

Zwangerschap

Er zijn geen onderzoeken gedaan bij zwangere vrouwen die sunitinib gebruiken. In dierstudies is voortplantingstoxiciteit aangetoond, waaronder foetale misvormingen (zie rubriek 5.3). SUTENT dient niet te worden gebruikt gedurende de zwangerschap of bij vrouwen die geen effectieve anticonceptie toepassen, tenzij het potentiële voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. Indien SUTENT tijdens de zwangerschap gebruikt wordt, of indien de patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van SUTENT, dient de patiënte op de hoogte te worden gesteld van het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Sunitinib en/of zijn metabolieten worden uitgescheiden in rattenmelk. Het is niet bekend of sunitinib of zijn primaire actieve metaboliet worden uitgescheiden in menselijke melk. Omdat werkzame bestanddelen vaak worden uitgescheiden in menselijke melk en omdat dit mogelijk tot ernstige ongewenste voorvallen kan leiden bij zuigelingen, dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met SUTENT.

Vruchtbaarheid

Op basis van niet-klinische bevindingen kunnen er risico's optreden voor de mannelijke en de vrouwelijke fertiliteit door behandeling met sunitinib (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

SUTENT heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat ze duizeligheid kunnen ervaren tijdens de behandeling met sunitinib.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerkingen geassocieerd met sunitinib, sommige fataal, zijn nierfalen, hartfalen, longembolie, gastro-intestinale perforatie en bloedingen (o.a. luchtweg-, gastro-intestinale, tumor-, urineweg- en hersenbloedingen). De meest voorkomende bijwerkingen van welke graad ook (door patiënten in RCC, GIST en pancreasNET registratiestudies ervaren) omvatten verminderde eetlust, smaakstoornissen, hypertensie, vermoeidheid, gastro-intestinale stoornissen (d.w.z. diarree, misselijkheid, stomatitis, dyspepsie en braken), huidverkleuring en palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom. Deze symptomen kunnen verminderen indien de behandeling voortduurt. Hypothyreoïdie kan ontstaan tijdens de behandeling. Bloedstoornissen (bijv. neutropenie, trombocytopenie en anemie) vallen onder de meest voorkomende bijwerkingen.

Andere fatale bijwerkingen dan genoemd in bovenstaande rubriek 4.4 of in onderstaande rubriek 4.8 waarvan wordt verondersteld dat ze mogelijk te wijten zijn aan sunitinib omvatten multi-systeem orgaanfalen, verspreide intravasculaire coagulatie, peritoneale bloeding, bijnierschorsinsufficiëntie, pneumothorax, shock en plotselinge dood.

Tabulair overzicht van bijwerkingen

Bijwerkingen die gemeld werden bij patiënten met GIST, MRCC en pancreasNET in een gemeenschappelijke gegevensverzameling van 7.115 patiënten worden hieronder opgesomd, per systeem/orgaanklasse, frequentie en ernst (NCI-CTCAE). Bijwerkingen die post-marketing optraden in klinische onderzoeken worden tevens vermeld. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 - Bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Virale infecties ^a Respiratoire infecties ^{b,*} Abces ^{c,*} Schimmelinfecties ^d Urineweginfectie Huidinfecties ^e Sepsis ^{f,*}	Necrotiserende fasciitis* Bacteriële infecties ^g	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie Trombocytopenie Anemie Leukopenie	Lymfopenie	Pancytopenie	Trombotische microangiopathie ^{h,*}
Immuunsysteem aandoeningen			Overgevoeligheid	Angio-oedeem
Endocriene aandoeningen	Hypothyreoïdie		Hyperthyreoïdie	Thyreoïditis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust ⁱ	Dehydratie Hypoglykemie		Tumorlyssyndroom*
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Depressie		
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn Smaakstoornis ^j	Perifere neuropathie Paresthesie Hypo-esthesie Hyperesthesie	Hersenvloeding* Cerebrovasculair accident* Voorbijgaande ischemische aanval	Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom*
Oogaandoeningen		Periorbitaal oedeem Ooglidooedeem Toegenomen traanproductie		
Hartaandoeningen		Myocardischemie ^{k,*} Ejectiefraction verlaagd ^l	Congestief hartfalen Myocardinfarct ^{m,*} Hartfalen* Cardiomyopathie* Pericardiale effusie QT verlengd op electrocardiogram	Linkerventrikelfalen* Torsade de pointes
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Diepveneuze trombose Opvliegers Blozen	Tumorbloeding*	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspnoe Bloedneus Hoesten	Longembolie* Pleurale effusie* Hemoptyse Ademnood bij inspanning Orofaryngeale pijn ⁿ Verstopte neus Droge neus	Longbloeding* Respiratoir falen*	

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Stomatitis ^o Buikpijn ^p Braken Diarree Dyspepsie Misselijkheid Constipatie	Gastro-oesofageale reflux Dysfagie Gastro-intestinale bloeding* Oesofagitis* Abdominale distensie Abdominaal ongemak Rectale bloeding Bloedend tandvlees Zweertjes in de mond Proctalgie Cheilitis Hemorroiden Glossodynie Orale pijn Droge mond Flatulentie Oraal ongemak Oprisping	Gastro-intestinale perforatie ^{q,*} Pancreatitis Anale fistel	
Lever- en galaandoeningen			Leverfalen* Cholecystitis ^{r,*} Abnormale leverfunctie	Hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huidverkleuring ^s Palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom Huiduitslag ^t Haarkleurveranderingen Droge huid	Schilfering van de huid Huidreactie ^u Eczeem Blaren Erytheem Alopecia Acne Pruritus Hyperpigmentatie van de huid Lesie van de huid Hyperkeratose Dermatitis Nagelafwijking ^v		Erythema multiforme* Stevens-Johnson-syndroom* Pyoderma gangrenosum Toxische epidermale necrolyse*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Pijn in extremiteit Artralgie Rugpijn	Pijn inde skeletspieren Spierspasmen Myalgie Spierzwakte	Osteonecrose van de kaak Fistel*	Rabdomyolyse* Myopathie
Nier- en urineweg-aandoeningen		Nierfalen* Acuut nierfalen* Chromaturie Proteïnurie	Urinewegbloeding	Nefrotisch syndroom
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Slijmvliesontsteking Vermoeidheid ^w Oedeem ^x Pyrexie	Pijn op de borst Pijn Griepachtige verschijnselen Koude rillingen	Verstoorde genezing	

Systeem/orgaan klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Onderzoeken		Gewichtsverlies Witte bloedceltelling verlaagd Lipase verhoogd Plaatjstelling verlaagd Hemoglobine verlaagd Amylase verhoogd ^y Aspartaataminotransferase verhoogd Alanine-aminotransferase verhoogd Bloed creatinine verhoogd Bloeddruk verhoogd Bloed urinezuur verhoogd	Bloed creatinefosfokinase verhoogd Bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd	

De volgende termen zijn gecombineerd:

- ^a Nasofaryngitis en orale herpes
- ^b Bronchitis, infectie van de onderste luchtwegen, pneumonie en luchtweginfectie
- ^c Abces, abces in de ledemaat, anaal abces, gingivaal abces, leverabces, pancreasabces, perineaal abces, perirectaal abces, rectaal abces, subcutaan abces en tandabces
- ^d Oesofageale candidiasis en orale candidiasis
- ^e Cellulitis en huidinfectie
- ^f Sepsis en septische shock
- ^g Abdominaal abces, abdominale sepsis, diverticulitis en osteomyelitis
- ^h Trombotische microangiopathie, trombotische trombocytopenische purpura, hemolytisch-uremisch syndroom
- ⁱ Verminderde eetlust en anorexie
- ^j Dysgeusie, ageusie en smaakstoornis
- ^k Acuut coronairyndroom, angina pectoris, instabiele angina, kransslagaderocclusie, myocardischemie
- ^l Ejectiefractie verlaagd/abnormaal
- ^m Acuut myocardinfarct, myocardinfarct, stil myocardinfarct
- ⁿ Orofaryngeale en faryngolaryngeale pijn
- ^o Stomatitis en afteuze stomatitis
- ^p Buikpijn, lage buikpijn en hoge buikpijn
- ^q Gastro-intestinale perforatie en intestinale perforatie
- ^r Cholecystitis en acalculieuze cholecystitis
- ^s Gele huid, huidverkleuring en pigmentatiestoornis
- ^t Psoriasiforme dermatitis, exfoliatieve uitslag, uitslag, erythemateuze uitslag, folliculaire uitslag, gegeneraliseerde uitslag, maculaire uitslag, maculo-papulaire uitslag, papulaire uitslag en pruritische uitslag
- ^u Huidreactie en huidaandoening
- ^v Nagelafwijking en -verkleuring
- ^w Vermoeidheid en asthenie
- ^x Gezichtsedeem, oedeem en perifeer oedeem
- ^y Amylase en verhoogde amylase
- ^{*} Gebeurtenis kan een fatale afloop hebben

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen

Gevalen van ernstige infectie (met of zonder neutropenie), waaronder gevallen met fatale afloop, zijn gemeld. Gevalen van necrotiserende fasciitis, waaronder die van het perineum, en in sommige gevallen fataal, zijn gerapporteerd (zie ook rubriek 4.4).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Er zijn gevallen van trombotische microangiopathie, in sommige gevallen met fatale afloop, gemeld (zie ook rubriek 4.4).

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheidsreacties, inclusief angio-oedeem, zijn gemeld.

Zenuwstelselaandoeningen

Er zijn enkele meldingen, sommige fataal, van patiënten met convulsies en radiologisch bewijs van RPLS (zie ook rubriek 4.4).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Er is een hogere incidentie van hypoglykemie gemeld bij patiënten met pancreasNET in vergelijking tot MRCC en GIST. Desalniettemin werden de meeste van deze in klinische onderzoeken geobserveerde bijwerkingen niet als gerelateerd beschouwd aan de onderzoeksbehandeling.

Lever- en galaandoeningen

Leverdisfunctie werd gemeld en kan leverfunctietestafwijkingen, hepatitis of leverfalen betreffen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Gevalen van pyoderma gangrenosum, gewoonlijk reversibel na het stoppen van sunitinib, zijn gemeld (zie ook rubriek 4.4).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Gevalen van myopathie en/of rhabdomyolyse zijn gemeld, waarvan sommige met acuut nierfalen. Patiënten met verschijnselen of symptomen van spiertoxiciteit dienen te worden behandeld volgens de standaard medische praktijk.

Gevalen van fistelvorming, soms geassocieerd met tumor necrose en regressie, in sommige gevallen met fatale uitkomsten, zijn gemeld.

Gevalen van osteonecrose van de kaak werden gemeld bij patiënten behandeld met SUTENT, waarvan het merendeel plaatsvond bij patiënten die bekende risicofactoren voor osteonecrose van de kaak hadden, in het bijzonder blootstelling aan intraveneuze bisfosfonaten en/of een voorgeschiedenis van gebitsziekte welke invasieve tandheelkundige procedures vereiste (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Een fase I dosis-escalatieonderzoek met orale sunitinib werd uitgevoerd bij 35 pediatrische en jong volwassen patiënten (leeftijd van 2–21 jaar) met refractaire solide tumoren. De meeste patiënten hadden een hersentumor als primaire diagnose. Alle deelnemers aan het onderzoek hadden bijwerkingen en bij die patiënten die eerder waren blootgesteld aan antracyclines of cardiale bestraling waren de meeste bijwerkingen ernstig (toxiciteitsgraad ≥ 3) en omvatten cardiale toxiciteit. De kans op cardiale bijwerkingen blijkt groter te zijn bij pediatrische patiënten die eerder zijn blootgesteld aan cardiale bestraling en antracycline, in vergelijking met pediatrische patiënten zonder eerdere blootstelling. Vanwege dosisbeperkende toxiciteiten is er voor deze patiëntenpopulatie geen maximaal verdraagbare dosis van sunitinib geïdentificeerd (zie rubriek 5.1). Bij pediatrische patiënten die niet eerder waren blootgesteld aan antracyclines of cardiale bestraling bestonden de meest voorkomende bijwerkingen uit GI-toxiciteit, neutropenie, vermoeidheid en ALAT-verhoging.

Op basis van een populatiefarmacokinetiek (PK) en -farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD)-analyse wordt voorspeld dat sunitinib met doseringen van 25 mg/m²/dag in een 4/2 schema bij

pediatrische patiënten (leeftijden van 6-11 en 12-17 jaar) met GIST zal leiden tot sunitinib-blootstellingen in plasma en vervolgens veiligheids- en werkzaamheidsprofielen die vergelijkbaar zijn met die bij volwassen patiënten met GIST die worden behandeld met 50 mg/dag in een 4/2 schema.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifiek antidotum voor overdosering met SUTENT en behandeling van overdosering dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen. Indien nodig kan niet-geresorbeerd werkzaam bestanddeel worden verwijderd door middel van braken of maagspoelingen. Gevallen van overdosering zijn gemeld; sommige gevallen waren geassocieerd met bijwerkingen die met het bekende veiligheidsprofiel van sunitinib overeenkomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01XE04

Werkingsmechanisme

Sunitinib remt meerdere receptortyrosinekinasen (RTK's), die betrokken zijn bij de tumorgroei, neoangiogenese en metastatische progressie van kanker. Sunitinib werd geïdentificeerd als een remmer van "platelet-derived growth factor"-receptoren (PDGFR α en PDGFR β), "vascular endothelial growth factor"-receptoren (VEGFR1, VEGFR2 en VEGFR3), de stamcellfactorreceptor (KIT), Fms-achtige tyrosinekinase-3 (FLT3), de kolonie-stimulerende-factor receptor (CSF-1R) en de van de gliacellijn afkomstige neurotrofische factorreceptor (RET). De primaire metaboliet vertoont een vergelijkbare potentie als sunitinib in biochemische en cellulaire bepalingen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische veiligheid en werkzaamheid van sunitinib zijn onderzocht bij de behandeling van GIST-patiënten die resistent waren voor imatinib (d.w.z. dat de ziekte zich verder ontwikkelde tijdens of na afloop van behandeling met imatinib) of die imatinib niet konden verdragen (d.w.z. dat ze significante toxiciteit ervoeren tijdens de behandeling met imatinib, waardoor verdere behandeling was uitgesloten), de behandeling van patiënten met MRCC en de behandeling van patiënten met niet operatief te verwijderen pancreasNET.

De werkzaamheid is gebaseerd op de tijd-tot-tumorprogressie (TTP) en een toename van de overleving bij GIST, op progressievrije overleving en objectieve responspercentages voor respectievelijk niet eerder behandeld en cytokine-refractair MRCC en op progressievrije overleving voor pancreasNET.

Gastro-intestinale stromatumoren

Een initiële open-label dosis-escalatiestudie werd uitgevoerd bij patiënten met GIST na falen van de behandeling met imatinib (mediane maximale dagdosis 800 mg) wegens resistentie of intolerantie. Zevenennegentig patiënten werden ingedeeld volgens diverse doseringen en schema's; 55 patiënten kregen 50 mg sunitinib volgens het aanbevolen behandelingschema van 4 weken behandelen en 2 weken rust ("4/2 schema").

Bij dit onderzoek was de mediane TTP 34,0 weken (95% BI = 22,0 – 46,0 weken).

Een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met sunitinib werd uitgevoerd bij patiënten met GIST die imatinib niet verdroegen of bij wie tijdens of na afloop van de behandeling met imatinib progressie van de ziekte was opgetreden (mediane maximale dagdosis 800 mg). Tijdens dit onderzoek kregen 312 patiënten gerandomiseerd (2:1) eenmaal daags ofwel 50 mg sunitinib of een placebo oraal toegediend in een 4/2 schema, tot de ziekte zich verder ontwikkelde of tot deelname aan de studie om een andere reden werd beëindigd (207 patiënten kregen sunitinib en 105 patiënten kregen placebo). Het primaire eindpunt van het onderzoek naar de werkzaamheid was de TTP, gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot aan de eerste objectieve vaststelling van progressie van de tumor. Ten tijde van de geprespecificeerde interim-analyse was de mediane TTP bij gebruik van sunitinib 28,9 weken (95% BI = 21,3 – 34,1), zoals vastgesteld door de onderzoeker en 27,3 weken (95% BI = 16,0 – 32,1 weken), zoals vastgesteld door de onafhankelijke beoordelaar, hetgeen statistisch significant langer was dan de TTP bij placebo van 5,1 weken (95% BI = 4,4 – 10,1 weken), zoals vastgesteld door de onderzoeker en 6,4 weken (95% BI = 4,4 – 10,0 weken) zoals vastgesteld door de onafhankelijk beoordelaar. Het verschil in totale overleving (OS) was statistisch gezien in het voordeel van sunitinib [hazard ratio: 0,491 (95% BI = 0,290 – 0,831)]; in vergelijking met de sunitinib-arm was het risico van overlijden in de placebo-arm 2 maal zo hoog.

Na de interim-analyse van de werkzaamheid en veiligheid, op aanbeveling van de onafhankelijke DSMB, werd het onderzoek gedebindeerd en kregen patiënten in de placebogroep open-label sunitinib-behandeling. Een totaal aantal van 255 patiënten kregen sunitinib in de open-label behandelingsfase van het onderzoek, inclusief 99 patiënten die aanvankelijk behandeld werden met placebo. De analyses van de primaire en secundaire eindpunten in de open-labelfase van het onderzoek herbevestigden de resultaten die verkregen waren ten tijde van de interim analyses. Zie ook de tabel hieronder:

Tabel 2 - Samenvatting van de werkzaamheidseindpunten (ITT-populatie)

Eindpunt	Dubbelblinde behandeling ^a				Placebo cross-over groep behandeling ^b
	Mediaan (95% BI)		Hazard ratio	p	
	SUTENT	Placebo	(95% BI)		
Primair: TTP (weken)					
Interim	27,3 (16,0 tot 32,1)	6,4 (4,4 tot 10,0)	0,329 (0,233 tot 0,466)	<0,001	-
Finaal	26,6 (16,0 tot 32,1)	6,4 (4,4 tot 10,0)	0,339 (0,244 tot 0,472)	<0,001	10,4 (4,3 tot 22,0)
Secundair					
PFS (weken) ^c					
Interim	24,1 (11,1 tot 28,3)	6,0 (4,4 tot 9,9)	0,333 (0,238 tot 0,467)	<0,001	-
Finaal	22,9 (10,9 tot 28,0)	6,0 (4,4 tot 9,7)	0,347 (0,253 tot 0,475)	<0,001	-
ORR (%) ^d					
Interim	6,8 (3,7 tot 11,1)	0 (-)	n.v.t.	0,006	-
Finaal	6,6 (3,8 tot 10,5)	0 (-)	n.v.t.	0,004	10,1 (5,0 tot 17,8)
OS (weken) ^e					
Interim	-	-	0,491 (0,290 tot 0,831)	0,007	-
Finaal	72,7 (61,3 tot 83,0)	64,9 (45,7 tot 96,0)	0,876 (0,679 tot 1,129)	0,306	-

a Resultaten van de dubbelblinde behandeling zijn van de ITT-populatie waarbij, waar nodig, centrale radiologische metingen zijn gebruikt.

b Resultaten van werkzaamheid voor de 99 patiënten, die van placebo naar SUTENT overstapten (na deblindering). De uitgangswaarde werd teruggezet tijdens cross-over en

- werkzaamheidsanalyses werden gebaseerd op de vaststelling van de onderzoekers.
- c De interim PFS-aantallen zijn ge-updated op basis van hercalculatie van de originele gegevens.
 - d Resultaten voor ORR worden gegeven als percentage patiënten met een bevestigd respons binnen het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI).
 - e Mediaan niet verkregen omdat de gegevens nog niet volledig waren.

De mediane OS binnen de ITT-populatie was 72,7 weken en 64,9 weken (HR 0,876, 95% BI: 0,679 – 1,129 $p = 0,306$) in de sunitinib- en placebo-arm respectievelijk. De placebo-arm in deze analyse includeerde de patiënten die gerandomiseerd waren naar placebo en die vervolgens een open-label sunitinib-behandeling kregen.

Niet eerder behandeld gemetastaseerd niercelcarcinoom

Er werd een gerandomiseerde, multicenter, internationale fase III-studie uitgevoerd waarin de werkzaamheid en veiligheid werden geëvalueerd van sunitinib ten opzichte van interferon IFN- α bij niet eerder behandelde MRCC-patiënten. Zevenhonderdvijftig patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar de behandelingsarmen; zij werden behandeld met ofwel sunitinib in herhaalde cycli van 6 weken, bestaande uit 4 weken waarin dagelijks oraal 50 mg werd toegediend, gevolgd door 2 weken rust (schema 4/2), ofwel IFN- α toegediend als een subcutane injectie van 3 miljoen eenheden (ME) in de eerste week, 6 ME in de tweede week en 9 ME in de derde week en daarna wekelijks op 3 niet-openvolgende dagen.

De mediane behandelingsduur was 11,1 maanden (bereik: 0,4 – 46,1) voor de behandeling met sunitinib en 4,1 maanden (bereik: 0,1 – 45,6) voor de behandeling met IFN- α . De met de behandeling geassocieerde ernstige bijwerkingen (TRSAEs) werden gemeld bij 23,7% van de patiënten die sunitinib kregen en bij 6,9% van de patiënten die IFN- α kregen. De cijfers voor het stoppen met de behandeling vanwege ernstige bijwerkingen waren 20% voor sunitinib en 23% voor IFN- α . Dosisonderbrekingen kwamen voor bij 202 patiënten (54%) onder sunitinib en bij 141 patiënten (39%) onder IFN- α . Dosisverminderingen kwamen voor bij 194 patiënten (52%) onder sunitinib en bij 98 patiënten (27%) onder IFN- α . De patiënten werden behandeld tot de ziekte zich verder ontwikkelde of tot beëindiging van hun deelname aan de studie. Het primaire eindpunt met betrekking tot de werkzaamheid was progressievrije overleving (PFS). Een geplande interim-analyse toonde een statistisch significant voordeel voor sunitinib vergeleken met IFN- α , in deze studie bedroeg de mediane PFS voor de met sunitinib behandelde groep 47,3 weken, vergeleken met 22,0 weken voor de met IFN- α behandelde groep; de hazard ratio was 0,415 (95% BI: 0,320 – 0,539, p -waarde $<0,001$). Andere eindpunten waren de objectieve response rate (ORR), de OS en de veiligheid. De voornaamste radiologische beoordeling werd stopgezet nadat het primaire eindpunt was bereikt. Bij de eindanalyse was de ORR zoals bepaald door beoordeling van de onderzoekers 46% (95% BI: 41 – 51) voor de sunitinib-arm en 12,0% (95% BI: 9 – 16) voor de IFN- α -arm ($p < 0,001$).

De behandeling met sunitinib werd geassocieerd met een langere overleving vergeleken met IFN- α . De mediane OS was 114,6 weken voor de sunitinib-arm (95% BI: 100,1 – 142,9 weken) en 94,9 weken voor de IFN- α -arm (95% BI: 77,7 – 117,0 weken) met een hazard ratio van 0,821 (95% BI: 0,673 – 1,001; $p = 0,0510$ met niet-gestratificeerde log-rank).

De totale PFS en OS, die in de ITT-populatie opgemerkt werden, zoals bepaald door de voornaamste radiologische laboratoriumbeoordeling, worden in de onderstaande tabel samengevat:

Tabel 3 - Samenvatting van de werkzaamheidseindpunten (ITT populatie)

Samenvatting van de progressievrije overleving	Sunitinib (N = 375)	IFN-α (N = 375)
Geen progressie of overlijden van patiënt [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Waargenomen progressie of overlijden van patiënt [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (weken)		
Kwartiel (95% BI)		
25%	22,7 (18,0 tot 34,0)	10,0 (7,3 tot 10,3)
50%	48,3 (46,4 tot 58,3)	22,1 (17,1 tot 24,0)
75%	84,3 (72,9 tot 95,1)	58,1 (45,6 tot 82,1)
Niet-gestratificeerde analyse		
Hazard ratio (sunitinib versus IFN- α)		0,5268
95% BI voor hazard ratio		(0,4316 tot 0,6430)
p-waarde ^a		<0,0001

^a van een 2-zijdige log-rank test.

Samenvatting van de totale overleving	Sunitinib (N = 375)	IFN-α (N = 375)
Patiënt van wie overlijden niet bekend is [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Patiënt van wie overlijden vastgesteld is [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (weken)		
Kwartiel (95% BI)		
25%	56,6 (48,7 tot 68,4)	41,7 (32,6 tot 51,6)
50%	114,6 (100,1 tot 142,9)	94,9 (77,7 tot 117,0)
75%	NB (NB tot NB)	NB (NB tot NB)
Niet-gestratificeerde analyse		
Hazard ratio (sunitinib tegen IFN- α)		0,8209
95% BI voor hazard ratio		(0,6730 tot 1,0013)
p-waarde ^a		0,0510

^a van een 2-zijdige log-rank test.

NB: niet beschikbaar (niet bereikt)

Cytokine-refractair gemetastaseerd niercelcarcinoom

Een fase-II onderzoek met sunitinib werd uitgevoerd bij patiënten die refractair waren voor een eerdere cytokinetherapie met interleukine-2 of IFN- α . Drieënzestig patiënten kregen eenmaal per dag oraal een startdosering sunitinib van 50 mg, gedurende vier achtereenvolgende weken, gevolgd door een rustperiode van twee weken. Samen vormt dit een complete cyclus van zes weken (schema 4/2). Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de ORR, gebaseerd op de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST).

In dit onderzoek was de objectieve response rate 36,5% (95% BI: 24,7 – 49,6) en de mediane TTP was 37,7 weken (95% BI: 24,0 – 46,4 weken).

Een bevestigend, open-label, single-arm multicenter onderzoek waarbij de werkzaamheid en veiligheid van sunitinib werden geëvalueerd, werd uitgevoerd bij patiënten met MRCC die refractair waren voor een eerdere cytokinebehandeling. Honderdenzes patiënten kregen tenminste een dosis sunitinib van 50 mg in een 4/2-schema.

Het primaire eindpunt van dit onderzoek naar de werkzaamheid was ORR. Secundaire eindpunten waren onder meer TTP, duur van respons (duration of response, DR) en OS.

De ORR van dit onderzoek was 35,8% (95% BI: 26,8 – 47,5%). De mediane DR en OS waren nog niet bereikt.

Neuro-endocriene tumoren van de pancreas

Een ondersteunende open-label, multicenter, fase II-studie evalueerde de werkzaamheid en veiligheid van sunitinib 50 mg monotherapie per dag in een 4/2-schema [4 weken behandeling, 2 weken rustperiode] bij patiënten met niet operatief te verwijderen pancreasNET. In een tumor van de eilandjes van Langerhans cohort dat 66 patiënten omvatte, was het primaire eindpunt van de respons rate 17%.

Een belangrijke, multicenter, internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde fase III-studie van sunitinib monotherapie werd uitgevoerd bij patiënten met niet operatief te verwijderen pancreasNET.

De patiënten moesten een op RECIST gebaseerde gedocumenteerde progressie binnen de voorafgaande 12 maanden hebben en werden gerandomiseerd (1:1) om hetzij 37,5 mg sunitinib eenmaal daags zonder geprogrammeerde rustperiode (n = 86), hetzij placebo (n = 85) te krijgen.

Het primaire doel was de PFS bij patiënten die sunitinib kregen te vergelijken met patiënten die placebo kregen. Andere eindpunten omvatten OS, ORR, door de patiënt gerapporteerde resultaten (PRO) en veiligheid.

De demografische gegevens tussen de sunitinib- en placebogroepen waren vergelijkbaar. Daarenboven had 49% van de sunitinibpatiënten niet-functionele tumoren tegen 52% van de placebopatiënten en 92% van de patiënten in beide armen hadden levermetastasen.

Het gebruik van somatostatine-analogen was in de studie toegestaan.

Een totaal van 66% van de sunitinibpatiënten kreeg voorafgaand een systemische behandeling tegen 72% van de placebopatiënten. Daarenboven had 24% van de sunitinibpatiënten somatostatine-analogen gekregen tegen 22% van de placebopatiënten.

Er werd een klinisch significant voordeel in de door de onderzoeker vastgestelde PFS voor sunitinib tegenover placebo waargenomen. De mediane PFS was 11,4 maanden voor de sunitinib-arm tegenover 5,5 maanden voor de placebo-arm [hazard ratio: 0,418 (95% BI: 0,263, 0,662), p-waarde = 0,0001]; vergelijkbare resultaten werden waargenomen wanneer afgeleide tumorresponsvaststellingen gebaseerd op de toepassing van RECIST voor de tumormetingen van de onderzoeker, werden gebruikt om de ziekteprogressie te bepalen, zoals getoond in tabel 4. Een hazard ratio ten gunste van sunitinib werd opgemerkt in alle geëvalueerde subgroepen van uitgangswaarde-kenmerken, inclusief een analyse op basis van het aantal voorafgaande systemische behandelingen. Een totaal van 29 patiënten in de sunitinib-arm en 24 in de placebo-arm hadden geen voorafgaande systemische behandeling gekregen; bij deze patiënten was de hazard ratio voor PFS 0,365 (95% BI: 0,156, 0,857), p = 0,0156. Op dezelfde manier was de hazard ratio voor PFS bij de 57 patiënten in de sunitinib-arm (inclusief 28 met 1 voorafgaande systemische behandeling en 29 met 2 of meer voorafgaande systemische behandelingen) en 61 in de placebo-arm (inclusief 25 met 1 voorafgaande systemische behandeling en 36 met 2 of meer voorafgaande systemische behandelingen) 0,456 (95% BI: 0,264, 0,787), p = 0,0036.

Een gevoeligheidsanalyse van PFS werd uitgevoerd waarin de progressie was gebaseerd op door de onderzoeker gemelde tumormetingen en waarbij alle proefpersonen die om andere redenen dan studiestopzetting werden gecensureerd, als PFS-voorvallen werden behandeld. Deze analyse leverde een conservatieve schatting van het behandelingseffect van sunitinib en steunde de primaire analyse met een hazard ratio van 0,507 (95% BI: 0,350, 0,733), p = 0,000193. De voornaamste studie van NET van de pancreas werd voortijdig stopgezet op aanbeveling van een onafhankelijk

Geneesmiddelcontrolecomité en het primaire eindpunt was gebaseerd op de vaststelling van de onderzoeker. Beide kunnen de schattingen van het behandelingseffect beïnvloed hebben.

Om beïnvloeding in de op de onderzoeker gebaseerde vaststelling van PFS uit te sluiten, werd een blinde onafhankelijke centrale revisie van de scans uitgevoerd die de vaststelling van de onderzoeker ondersteunde zoals in tabel 4 getoond.

Tabel 4 - pancreasNET werkzaamheidsresultaten van de fase III-studie

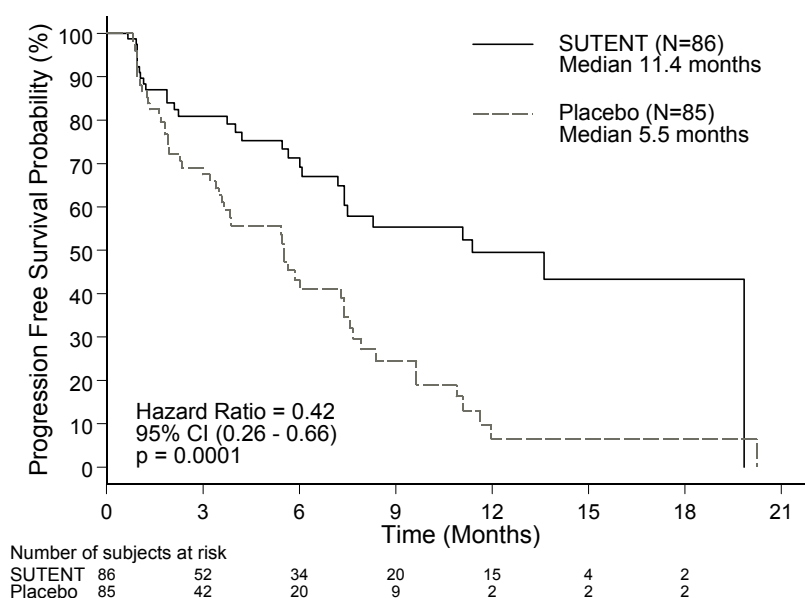
Werkzaamheidsparameter	SUTENT (n = 86)	Placebo (n = 85)	HR (95% BI)	P-waarde
Progressievrije overleving [mediaan, maanden (95% BI)] door vaststelling van onderzoeker	11,4 (7,4, 19,8)	5,5 (3,6, 7,4)	0,418 (0,263, 0,662)	0,0001 ^a
Progressievrije overleving [mediaan, maanden (95% BI)] door afgeleide tumorresponsvaststellingen gebaseerd op de toepassing van RECIST voor de tumorvaststellingen van de onderzoeker	12,6 (7,4, 16,9)	5,4 (3,5, 6,0)	0,401 (0,252, 0,640)	0,000066 ^a
Progressievrije overleving [mediaan, maanden (95% BI)] door blinde onafhankelijke centrale revisie van tumorvaststellingen	12,6 (11,1, 20,6)	5,8 (3,8, 7,2)	0,315 (0,181, 0,546)	0,000015 ^a
Totale overleving [5 jaar follow-up] [mediaan, maanden (95% BI)]	38,6 (25,6, 56,4)	29,1 (16,4, 36,8)	0,730 (0,504, 1,057)	0,0940 ^a
Objectief responspercentage [% (95% BI)]	9,3 (3,2, 15,4)	0	n.v.t.	0,0066 ^b

BI=Betrouwbaarheidsinterval, HR=Hazard ratio, n.v.t.=Niet van toepassing

^a niet-gestratificeerde 2-zijdige log-rank test

^b Fisher's Exact test

Figuur 1 - Kaplan-Meier curve van PFS in de pancreasNET fase III-studie



X as = Tijd (Maanden); Y as = Progressievrije overlevingsprobabiliteit (%);
— Sunitinib (N=86) Mediaan 11.4 maanden; -
----- Placebo (N=85) Mediaan 5.5 maanden; Hazard Ratio = 0,42 95% BI (0,26 – 0,66) p = 0,0001
Number of subjects at risk: Aantal patiënten die een risico lopen

De OS-gegevens waren niet volledig op het ogenblik van de studiestopzetting [20,6 maanden (95% BI: 20,6, NB) voor de sunitinib-arm in vergelijking met NB (95% BI: 15,5, NB) voor de placebo-arm, hazard ratio: 0,409 (95% BI: 0,187, 0,894), p-waarde = 0,0204]. Er waren 9 sterfgevallen in de sunitinib-arm en 21 sterfgevallen in de placebo-arm.

Bij ziekteprogressie werd de studiemedicatie ontblind en kregen placebopatiënten de mogelijkheid om open-label sunitinib in een afzonderlijke extensiestudie te gebruiken. Ten gevolge van de vroegtijdige studiestopzetting werd de studiemedicatie van de overblijvende patiënten ontblind en kregen zij de mogelijkheid om open-label sunitinib in een extensiestudie te gebruiken. In totaal 59 van de 85 (69,4%) patiënten in de placebo-arm stapten over op open-label sunitinib na ziekteprogressie of deblinding bij studiestopzetting. Uit de OS zoals waargenomen na 5 jaar follow-up in de extensiestudie bleek een hazard ratio van 0,730 (95% BI: 0,504, 1,057).

De resultaten van de European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) toonden dat de totale globale gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en de vijf functionele domeinen (fysiek, rol, cognitief, emotioneel en sociaal) werden behouden voor de patiënten onder sunitinibbehandeling in vergelijking met placebo met beperkte ongewenste symptomatische effecten.

Een multinationalaal, multicenter, single-arm, open-label fase 4-onderzoek is uitgevoerd waarin de werkzaamheid en veiligheid van sunitinib werden geëvalueerd bij patiënten met progressieve, gevorderde/gemetastaseerde, goed gedifferentieerde, niet operatief te verwijderen pancreasNET.

Honderdzes patiënten (61 patiënten in het niet eerder behandelde cohort en 45 patiënten in het laterelijns-cohort) werden behandeld met sunitinib 37,5 mg oraal eenmaal daags in een schema met continue dagelijkse dosering (CDD).

De door de onderzoeker beoordeelde mediane PFS bedroeg 13,2 maanden, zowel in de totale populatie (95% BI: 10,9; 16,7) als in het niet eerder behandelde cohort (95% BI: 7,4; 16,8).

Pediatrische patiënten

Ervaring met het gebruik van sunitinib bij pediatrische patiënten is beperkt (zie rubriek 4.2 Pediatrische patiënten).

Een fase I dosis-escalatie onderzoek met orale sunitinib werd uitgevoerd bij pediatrische en jong volwassen patiënten (leeftijd van 2-21 jaar) met refractaire solide tumoren. De meeste patiënten hadden een hersentumor als primaire diagnose. Dosisbeperkende cardiotoxiciteit werd waargenomen in het eerste deel van het onderzoek die daarom werd aangepast zodat patiënten werden uitgesloten die eerder waren blootgesteld aan potentieel cardiotoxische behandelingen (inclusief antracyclines) of cardiale bestraling. In het tweede deel van het onderzoek met patiënten die eerder voor kanker waren behandeld, maar zonder risicofactoren voor cardiale toxiciteit, was sunitinib in het algemeen verdraagbaar en klinisch te hanteren bij een dosering van 15 mg/m²/dag in een 4/2 schema. Geen van de proefpersonen bereikte een complete of partiële respons. Stabilisatie van de ziekte werd waargenomen bij 6 patiënten (17%). Eén patiënt met GIST die werd behandeld met 15 mg/m² ondervond geen voordeel van de behandeling. De waargenomen bijwerkingen waren in het algemeen vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen (zie rubriek 4.8).

Een PK- en PK/PD-populatieanalyse werd uitgevoerd om de PK en de voornaamste veiligheids- en werkzaamheidseindpunten van sunitinib te extrapoleren naar pediatrische patiënten met GIST (leeftijd van 6-17 jaar). Deze analyse werd uitgevoerd op basis van gegevens van volwassenen met GIST of solide tumoren en van pediatrische patiënten met solide tumoren. Op basis van modelanalyses bleek dat de veiligheids- en werkzaamheidseffecten van de sunitinib-blootstelling in plasma niet negatief

werden beïnvloed door de lagere leeftijd en geringere lichaamsgrootte. De voordeel-risicoverhouding van sunitinib bleek niet negatief te worden beïnvloed door lagere leeftijd of geringere lichaamsgrootte en was vooral afhankelijk van de plasmablootstelling.

Op basis van de simulatieonderzoekresultaten van de PK, veiligheid en werkzaamheid wordt voorspeld dat een startdosering van circa 25 mg/m²/dag in een 4/2 schema bij pediatrische patiënten met GIST (leeftijden van 6-11 en 12-17 jaar) zal leiden tot sunitinib-blootstellingen in plasma en de daarmee samenhangende veiligheid en werkzaamheid die vergelijkbaar zijn met die bij volwassen patiënten met GIST die worden behandeld met 50 mg/dag in een 4/2 schema.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met SUTENT in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met GIST (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met SUTENT in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van nier- en nierbekkencarcinomen (exclusief nefroblastoom, nefroblastomatose, clear cell sarcoom, mesoblastisch nefroom, niermergcarcinoom en rabdoïd tumor van de nier) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met SUTENT in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren (uitgezonderd neuroblastoom, neuroganglioblastoom, feochromocytoom) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van sunitinib werd onderzocht bij 135 gezonde vrijwilligers en bij 266 patiënten met solide tumoren. De farmacokinetiek kwam bij alle onderzochte populaties met solide tumoren overeen met die bij gezonde vrijwilligers.

Bij doseringen tussen 25 en 100 mg nemen het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijd curve (AUC) en de C_{max} proportioneel toe met de dosering. Bij herhaalde dagelijkse toediening accumuleert sunitinib drie- tot viervoudig en de primaire actieve metaboliet zeven- tot tienvoudig. Steady-state concentraties van sunitinib en zijn primaire actieve metaboliet worden binnen 10 tot 14 dagen bereikt. Op Dag 14 zijn de gecombineerde plasmaspiegels van sunitinib en zijn actieve metaboliet 62,9-101 ng/ml. Van deze 'target' concentraties werd verwacht dat ze op grond van preklinische gegevens *in vitro* de receptorfosforylatie remmen, en *in vivo* leiden tot stilstand of vermindering van tumorgroei. De primaire actieve metaboliet neemt 23 tot 37% van de totale blootstelling voor zijn rekening. Er zijn geen significante wijzigingen in de farmacokinetiek van sunitinib of de primaire actieve metaboliet waargenomen bij herhaalde dagelijkse toediening of bij herhaalde cycli in de geteste doseringsregimes.

Absorptie

Na orale toediening van sunitinib worden de maximale concentraties (C_{max}) over het algemeen gezien 6 tot 12 uur (T_{max}) na de toediening.

Voedsel heeft geen effect op de biologische beschikbaarheid van sunitinib.

Distributie

De *in vitro* binding van sunitinib en zijn primaire actieve metaboliet aan menselijk plasmaproteïne was respectievelijk 95% en 90%, waarbij geen duidelijke afhankelijkheid van de concentratie werd waargenomen. Het schijnbaar verdelingsvolume (V_d) voor sunitinib was groot – 2230 l - hetgeen wijst op weefseldistributie.

Metabolisme-interacties

De berekende *in-vitro* Ki-waarden voor alle geteste cytochroom (CYP) isovormen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 en CYP4A9/11) toonden aan dat het onwaarschijnlijk is dat sunitinib en zijn primaire actieve metaboliet in enige klinisch relevante mate het metabolisme induceren van andere werkzame bestanddelen die door deze enzymen kunnen worden gemetaboliseerd.

Biotransformatie

Sunitinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4, de cytochroom P450-isovorm, die zijn primaire actieve metaboliet, desethylsunitinib, produceert. Deze primaire actieve metaboliet wordt vervolgens verder gemetaboliseerd door hetzelfde isoënzym.

Gelijktijdige toediening van sunitinib met krachtige CYP3A4-inductoren of remmers dient te worden vermeden, omdat de plasmaspiegels van sunitinib kunnen veranderen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Eliminatie

Uitscheiding vindt voornamelijk plaats via de feces (61%), waarbij 16% van de toegediende dosis als onveranderde werkzame bestanddeel en metabolieten renaal wordt uitgescheiden. Sunitinib en zijn primaire actieve metaboliet waren de belangrijkste verbindingen die in plasma, urine en feces werden geïdentificeerd; zij namen respectievelijk 91,5%, 86,4% en 73,8% van de radioactiviteit in gepoolde monsters voor hun rekening. Minder belangrijke metabolieten werden geïdentificeerd in urine en feces, maar werden over het algemeen niet gevonden in plasma.

De totale orale klaring (CL/F) was 34 – 62 l/uur. Na orale toediening bij gezonde vrijwilligers is de eliminatiehalfwaardetijd voor sunitinib en zijn primaire actieve desethylmetaboliet respectievelijk ongeveer 40 – 60 uur en 80 – 110 uur.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die BCRP-remmers zijn

In vitro is sunitinib een substraat van de effluxtransporter BCRP. In onderzoek A6181038 resulteerde de gelijktijdige toediening van gefitinib, een BCRP-remmer, niet in een klinisch relevant effect op de C_{max} en AUC voor sunitinib of het totale geneesmiddel (sunitinib + metaboliet) (zie rubriek 4.5). Dit was een multicenter, open-label, fase I/II-onderzoek waarin de veiligheid/verdraagbaarheid, de maximaal verdraagbare dosis en de antitumoractiviteit van sunitinib in combinatie met gefitinib werden onderzocht bij proefpersonen met MRCC. De PK van gefitinib (250 mg per dag) en sunitinib (37,5 mg [cohort 1, n=4] of 50 mg [cohort 2, n=7] per dag volgens een behandelingsschema van 4 weken behandelen en 2 weken rust) bij gelijktijdige toediening werd geëvalueerd als secundair onderzoeksdoel. Veranderingen in de farmacokinetische parameters van sunitinib waren niet klinisch significant en duiden niet op geneesmiddeleninteracties; echter, gezien het relatief lage aantal proefpersonen (d.w.z. N=7+4) en de matig-grote interindividuele variabiliteit in de farmacokinetische parameters is voorzichtigheid geboden bij het beoordelen van de bevindingen over farmacokinetische geneesmiddeleninteractie uit dit onderzoek.

Speciale populaties

Verminderde leverfunctie

Sunitinib en zijn primaire metaboliet worden voornamelijk door de lever gemetaboliseerd. Systemische blootstelling na een eenmalige dosis sunitinib was vergelijkbaar bij personen met een milde of matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh Class A en B) in vergelijking met personen met een normale leverfunctie. SUTENT is niet onderzocht bij personen met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh Class C). Patiënten met ALAT of ASAT >2,5 x ULN (bovengrens van de normaalwaarde) of >5,0 x ULN, indien te wijten aan levermetastasen, waren van de studies bij kankerpatiënten uitgesloten.

Verminderde nierfunctie

Farmacokinetische populatieanalyses toonden aan dat de schijnbare klaring van sunitinib (CL/F) niet gewijzigd werd door de creatinineklaring in de geëvalueerde nierfunctierange (42 – 347 ml/min). Systemische blootstellingen na een enkele dosis sunitinib waren gelijk bij proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie (CL_{cr} <30ml/min) vergeleken met proefpersonen met een normale

nierfunctie (CL_{cr} >80ml/min). Hoewel sunitinib en zijn voornaamste metaboliet niet door hemodialyse werden geëlimineerd bij proefpersonen met ESRD, waren de totale systemische blootstellingen 47% lager voor sunitinib en 31% lager voor zijn voornaamste metaboliet vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie.

Gewicht, conditie

Farmacokinetische populatieanalyses van demografische gegevens geven aan dat de startdosis niet hoeft te worden aangepast op basis van gewicht of conditie volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Geslacht

Beschikbare gegevens wijzen uit dat vrouwen een ongeveer 30% lagere schijnbare klaring (CL/F) van sunitinib zouden kunnen hebben dan mannen: dit verschil is echter geen reden voor aanpassing van de startdosis.

Pediatrische patiënten

Ervaring met het gebruik van sunitinib bij pediatrische patiënten is beperkt (zie rubriek 4.2 Pediatriche patiënten). PK-populatieanalyses van samengenomen gegevens van volwassen patiënten met GIST en solide tumoren en pediatriche patiënten met solide tumoren werden voltooid. Stapsgewijze covariabele-modelanalyses werden uitgevoerd om het effect van leeftijd en lichaamsgrootte (totaal lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak), alsmede andere covariabelen op belangrijke PK-parameters te bepalen voor sunitinib en zijn actieve metaboliet. Onder de geteste leeftijd- en lichaamsgrootte-gerelateerde covariabelen was leeftijd een significante covariabele voor de schijnbare klaring van sunitinib (hoe lager de leeftijd van de pediatriche patiënt, hoe lager de schijnbare klaring). Op dezelfde manier was het lichaamsoppervlak een significante covariabele voor de schijnbare klaring van de actieve metaboliet (hoe kleiner het lichaamsoppervlak, hoe lager de schijnbare klaring). Op basis van de eindresultaten van het PK-modelsimulatieonderzoek en met inachtneming van alle effecten van covariabelen, wordt voorspeld dat een sunitinib-dosering van 25 mg/m²/dag bij pediatriche patiënten (leeftijden van 6-11 en 12-17 jaar) met GIST zal leiden tot sunitinib-blootstellingen in plasma die vergelijkbaar zijn met die bij volwassen patiënten met GIST die worden behandeld met 50 mg/dag in een 4/2 schema.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In tot 9 maanden durende toxiciteitstudies met herhaalde toediening bij ratten en apen werden de “primary target organ”-effecten vastgesteld in het maagdarmkanaal (braken en diarree bij apen); de bijniere (corticale congestie en/of bloeding bij ratten en apen, inclusief necrose gevolgd door fibrose bij ratten); het hemolymfopoiëtisch systeem (beenmerghypocellulariteit, en lymfoïde depletie van de thymus, de milt en de lymfeknoop); de exocriene pancreas (acineuze celdegranulatie met enkelvoudige celnecrose); de speekselklier (acineuze hypertrofie); het botgewricht (verdikking van de groeischijf); de baarmoeder (atrofie) en de ovaria (afname van de follikelontwikkeling). Al deze bevindingen deden zich voor bij blootstelling aan klinisch relevante plasmaspiegels van sunitinib. Aanvullend zijn effecten waargenomen in andere studies, waaronder verlenging van het QTc-interval, LVEF-reductie en tubulaire atrofie van de testes, toename van de mesangiale cellen in de nier, bloedingen in het maagdarmkanaal en het mondslijmvlies en hypertrofie van de cellen van de hypofysevoorkwab. Van veranderingen in de uterus (endometriumatrofie) en de groeischijf (verdikking van de epifysairschijf of kraakbeendysplasie) wordt aangenomen dat ze verband houden met de farmacologische werking van sunitinib. De meeste bevindingen waren reversibel na 2 tot 6 weken zonder behandeling.

Genotoxiciteit

De potentiële genotoxiciteit van sunitinib werd *in vitro* en *in vivo* bepaald. Sunitinib was niet mutageen bij bacteriën, waarbij gebruik gemaakt werd van metabole activatie uit rattenlever. Sunitinib induceerde *in vitro* geen structurele chromosomale afwijkingen in lymfocyten in menselijk perifeer bloed. Polyploidie (numerieke chromosomale afwijkingen) werd *in vitro* waargenomen in lymfocyten in menselijk perifeer bloed, zowel met als zonder metabole activatie.

Sunitinib was *in vivo* niet clastogeen in beenmerg van ratten. De belangrijkste primaire actieve metaboliet is niet onderzocht op mogelijke genotoxiciteit.

Carcinogeniciteit

In een 1 maand durende dosisbereikbepalingsstudie werd 0, 10, 25, 75 of 200 mg/kg/dag met CDD via een maagsonde toegediend aan rasH2 transgene muizen. Bij de hoogste geteste dosis (200 mg/kg/dag) zijn carcinomen en hyperplasie van brunnerklieren in het duodenum waargenomen.

In een 6 maanden durende carcinogeniciteitsstudie werd dagelijks 0, 8, 25 of 75 [gereduceerd tot 50] mg/kg/dag via een maagsonde toegediend aan rasH2 transgene muizen. Zowel maagdarmkanker als een verhoogde incidentie van onderliggende hemangiosarcomen en/of gastrische mucosale hyperplasie werden waargenomen bij doses van ≥ 25 mg/kg/dag na een duur van 1 of 6 maanden ($\geq 7,3$ maal de AUC bij patiënten aan wie de aanbevolen dagelijkse dosering (ADD) werd toegediend).

In een tweejarige carcinogeniciteitsstudie met ratten (0, 0,33, 1 of 3 mg/kg/dag), leidde toediening van sunitinib in 28-dagen cycli gevolgd door 7-daagse doseringsvrije periodes tot toenames in de incidentie van feochromocytomen en hyperplasie in het bijniermerg van mannelijke ratten die 3 mg/kg/dag langer dan 1 jaar toegediend hadden gekregen ($\geq 7,8$ maal de AUC bij patiënten aan wie de ADD werd toegediend). Carcinomen in brunnerklieren ontstonden in het duodenum bij doses ≥ 1 mg/kg/dag bij vrouwelijke dieren en 3 mg/kg/dag bij mannelijke dieren, en mucosale celhyperplasie was evident in de klieren van de maag bij doses van 3 mg/kg/dag bij mannetjes ($\geq 0,9$, 7,8 en 7,8 maal, respectievelijk, de AUC bij patiënten aan wie de ADD werd toegediend). De relevantie voor mensen van de neoplastische bevindingen die bij muizen (rasH2-transgeen) en ratten werden waargenomen in carcinogeniciteitsstudies met sunitinib is onduidelijk.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er werden geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke fertiliteit in reproductietoxiciteitstudies waargenomen. In toxiciteitstudies met herhaalde toediening bij ratten en apen werden echter effecten op de vrouwelijke fertiliteit waargenomen in de vorm van folliculaire atresie, degeneratie van de corpora lutea, veranderingen van het endometrium in de baarmoeder en gewichtsvermindering van de baarmoeder en de eierstokken bij blootstelling aan klinisch relevante systemische concentraties. Effecten op de mannelijke fertiliteit bij ratten werden waargenomen in de vorm van een tubulaire atrofie van de testes, een vermindering van het aantal spermatozoa in de bijballen en colloïdale depletie in de prostaat en de zaadblaasjes bij een blootstelling aan plasmaspiegels van 25 keer de systemische blootstelling.

Bij ratten was een embryofetale mortaliteit duidelijk in de vorm van een significante reductie van het aantal levende foetussen, een verhoogd aantal resorpties, een toename van de postimplantatieverliezen en het verlies van alle jongen bij 8 van de 28 zwangere vrouwtjes bij blootstellingen aan plasmaspiegels van 5,5 keer de systemische blootstelling. Bij konijnen waren reducties van het gewicht van de zwangere baarmoeder en van het aantal levende foetussen toe te schrijven aan een toename van het aantal resorpties, een toename van de postimplantatieverliezen en het verlies van alle jongen bij 4 van de 6 zwangere vrouwtjes bij blootstellingen aan plasmaspiegels van 3 keer de systemische blootstelling. Behandeling met sunitinib bij ratten gedurende de organogenese resulteerde in ontwikkelingseffecten. Deze effecten bestonden bij ≥ 5 mg/kg/dag uit een toegenomen incidentie van foetale skeletmisvormingen, meestal in de vorm van een vertraagde botvorming van de thoracale/lumbale wervels. Ze deden zich voor bij blootstellingen aan plasmaspiegels van 5,5 keer de systemische blootstelling. Bij konijnen bestonden de ontwikkelingseffecten uit een verhoogde incidentie van hazenlip bij blootstellingen aan plasmaspiegels die ongeveer gelijk waren als die in de klinische praktijk worden waargenomen, en een verhoogde incidentie van hazenlip en gespleten gehemelte bij blootstellingen van 2,7 keer de systemische blootstelling.

Sunitinib (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg/dag) is geëvalueerd in een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie met zwangere ratten. Maternale lichaamsgewichttoenames waren afgenomen tijdens de zwangerschap en lactatie bij ≥ 1 mg/kg/dag, maar maternale reproductietoxiciteit werd niet waargenomen bij doseringen tot 3 mg/kg/dag (geschatte blootstelling $\geq 2,3$ maal de AUC bij patiënten aan wie de ADD werd

toegediend). Een afgenomen lichaamsgewicht van het nageslacht is waargenomen tijdens periodes vóór en na het spenen bij 3 mg/kg/dag. Ontwikkelingstoxiciteit is niet waargenomen bij 1 mg/kg/dag (blootstelling ongeveer $\geq 0,9$ maal de AUC bij patiënten aan wie de ADD werd toegediend).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

12,5 mg harde capsules

Capsule-inhoud

Mannitol (E421)

Natriumcroscarmellose

Povidon (K-25)

Magnesiumstearaat

Capsuleomhulsel

Gelatine

Rood ijzeroxide (E172)

Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt

Schellak

Propyleenglycol

Natriumhydroxide

Povidon

Titaniumdioxide (E171)

25 mg harde capsules

Capsule-inhoud

Mannitol (E421)

Natriumcroscarmellose

Povidon (K-25)

Magnesiumstearaat

Capsuleomhulsel

Gelatine

Rood ijzeroxide (E172)

Titaniumdioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellak

Propyleenglycol

Natriumhydroxide

Povidon

Titaniumdioxide (E171)

37,5 mg harde capsules

Capsule-inhoud

Mannitol (E421)

Natriumcroscarmellose

Povidon (K-25)

Magnesiumstearaat

Capsuleomhulsel

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol
Kaliumhydroxide
Zwart ijzeroxide (E172)

50 mg harde capsules

Capsule-inhoud

Mannitol (E421)
Natriumcroscarmellose
Povidon (K-25)
Magnesiumstearaat

Capsuleomhulsel

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol
Natriumhydroxide
Povidon
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit product zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) flessen, voorzien van een polypropyleendop, met 30 harde capsules.

Poly(chloortrifluorethyleen)/PVC transparante, geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking met aluminiumfolie, bedekt met hitteverzegelingslak, die 28 x 1 harde capsules bevat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SUTENT 12,5 mg harde capsules
EU/1/06/347/001
EU/1/06/347/004

SUTENT 25 mg harde capsules
EU/1/06/347/002
EU/1/06/347/005

SUTENT 37,5 mg harde capsules
EU/1/06/347/007
EU/1/06/347/008

SUTENT 50 mg harde capsules
EU/1/06/347/003
EU/1/06/347/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juli 2006
Datum van laatste verlenging: 9 november 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN BUITENVERPAKKING VAN HDPE FLES – 12,5 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sutent 12,5 mg harde capsules
sunitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat sunitinibmalaat, overeenkomend met 12,5 mg sunitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/347/001

13. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Sutent 12,5 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

HDPE-FLES - 12,5 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Sutent 12,5 mg harde capsules
sunitinib
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 capsules

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN BUITENVERPAKKING VAN HDPE FLES – 25 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sutent 25 mg harde capsules
sunitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat sunitinibmalaat, overeenkomend met 25 mg sunitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/347/002

13. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Sutent 25 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

HDPE-FLES - 25 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Sutent 25 mg harde capsules
sunitinib
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 capsules

6. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

KARTONNEN BUITENVERPAKKING VAN HDPE FLES – 37,5 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sutent 37,5 mg harde capsules
sunitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat sunitinibmalaat, overeenkomend met 37,5 mg sunitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/347/007

13. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Sutent 37,5 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

HDPE-FLES - 37,5 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Sutent 37,5 mg harde capsules
sunitinib
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 capsules

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN BUITENVERPAKKING VAN HDPE FLES – 50 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sutent 50 mg harde capsules
sunitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat sunitinibmalaat, overeenkomend met 50 mg sunitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/347/003

13. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Sutent 50 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

HDPE-FLES - 50 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Sutent 50 mg harde capsules
sunitinib
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 capsules

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER: KARTONNEN BUITENVERPAKKING – 12,5 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sutent 12,5 mg harde capsules
sunitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat sunitinibmalaat, overeenkomend met 12,5 mg sunitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 x 1 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/347/004

13. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sutent 12,5 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING - 12,5 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sutent 12,5 mg harde capsules
sunitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

5. OVERIGE

MA
DI
WO
DO
VR
ZA
ZO

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

PVC BLISTER: KARTONNEN BUITENVERPAKKING – 25 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sutent 25 mg harde capsules
sunitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat sunitinibmalaat, overeenkomend met 25 mg sunitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 x 1 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/347/005

13. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Sutent 25 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

PVC BLISTERVERPAKKING - 25 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sutent 25 mg harde capsules
sunitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

5. OVERIGE

MA
DI
WO
DO
VR
ZA
ZO

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BLISTER: KARTONNEN BUITENVERPAKKING – 37,5 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sutent 37,5 mg harde capsules
sunitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat sunitinibmalaat, overeenkomend met 37,5 mg sunitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 x 1 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/347/008

13. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Sutent 37,5 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

PVC BLISTERVERPAKKING - 37,5 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sutent 37,5 mg harde capsules
sunitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

5. OVERIGE

MA
DI
WO
DO
VR
ZA
ZO

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

PVC BLISTER: KARTONNEN BUITENVERPAKKING – 50 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sutent 50 mg harde capsules
sunitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat sunitinibmalaat, overeenkomend met 50 mg sunitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 x 1 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/347/006

13. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

Sutent 50 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

PVC BLISTERVERPAKKING - 50 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sutent 50 mg harde capsules
sunitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

<Charge> <Lot>: {nummer}

5. OVERIGE

MA
DI
WO
DO
VR
ZA
ZO

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

SUTENT 12,5 mg harde capsules

SUTENT 25 mg harde capsules

SUTENT 37,5 mg harde capsules

SUTENT 50 mg harde capsules

sunitinib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sutent en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sutent en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Sutent bevat de werkzame stof sunitinib, die een proteïnekinaseremmer is. Het wordt gebruikt bij de behandeling van kanker; het voorkomt de activiteit van een speciale groep van proteïnen waarvan bekend is dat ze een rol spelen in de groei en de verspreiding van kankercellen.

Sutent wordt gebruikt om volwassenen met de volgende vormen van kanker te behandelen:

- Gastro-intestinale stromatumor (GIST), een vorm van kanker van de maag en de darmen, wanneer imatinib (een ander antikankergeneesmiddel) niet langer werkt of wanneer u imatinib niet kunt gebruiken.
- Gemetastaseerd niercelcarcinoom (MRCC), een vorm van nierkanker die zich verspreid heeft naar andere delen van het lichaam.
- Neuro-endocriene tumoren van de pancreas (pancreasNET) (tumoren van de hormoonproducerende cellen in de pancreas), die voortgeschreden zijn of die niet operatief te verwijderen zijn.

Heeft u vragen over hoe Sutent werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, raadpleeg dan uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- **Als u lijdt aan verhoogde bloeddruk.** Sutent kan de bloeddruk verhogen. Uw arts kan tijdens de behandeling met Sutent uw bloeddruk controleren, en u kunt, indien nodig, medicijnen krijgen die de bloeddruk verlagen.
- **Als u bloedingsziekte, bloedingsproblemen of blauwe plekken heeft of heeft gehad.** Behandeling met Sutent kan leiden tot een hoger bloedingsrisico, of tot veranderingen in het aantal van bepaalde cellen in het bloed die kunnen leiden tot bloedarmoede of die de stolling van uw bloed kunnen beïnvloeden. Als u warfarine of acenocoumarol neemt, geneesmiddelen die het bloed verdunnen en bloedstolsels tegengaan, kan er een groter risico op bloedingen zijn. Vertel het uw arts als u een bloeding hebt tijdens de behandeling met Sutent.
- **Als u hartproblemen heeft.** Sutent kan hartproblemen veroorzaken. Vertel het uw arts als u zich erg moe voelt, kortademig bent of als u gezwollen voeten en enkels hebt.
- **Als u ongewone hartritmeveranderingen heeft.** Sutent kan een afwijkend hartritme veroorzaken. Uw arts kan electrocardiogrammen laten maken om deze problemen te onderzoeken tijdens uw behandeling met Sutent. Vertel het uw arts als u zich duizelig voelt, flauwvalt of als u een ongewone hartslag hebt terwijl u Sutent gebruikt.
- **Als u pas geleden een probleem met bloedstolsels in uw aderen en/of slagaderen (type bloedvaten) heeft gehad, waaronder een beroerte, hartaanval, embolie of trombose.** Bel onmiddellijk met uw arts als u klachten heeft zoals pijn of druk op de borst, pijn in uw armen, rug, nek of kaken, kortademigheid, gevoelloosheid of een gevoel van zwakte aan één kant van uw lichaam, moeite met praten, hoofdpijn of duizeligheid tijdens het gebruik van Sutent.
- **Als u schade aan de kleinste bloedvaten heeft of heeft gehad, een aandoening die bekend staat als trombotische microangiopathie (TMA).** Vertel het uw arts als u last krijgt van koorts, vermoeidheid, blauwe plekken, bloedingen, zwellingen, verwardheid, verlies van het gezichtsvermogen en toevallen.
- **Als u problemen heeft met uw schildklier.** Sutent kan schildklierproblemen veroorzaken. Vertel het uw arts als u sneller moe wordt, zich kouder voelt dan andere mensen of als uw stem dieper wordt terwijl u Sutent gebruikt. Uw schildklier moet onderzocht worden voordat u Sutent gebruikt en regelmatig tijdens het gebruik. Als uw schildklier niet voldoende schildklierhormoon aanmaakt, kunt u behandeld worden met een schildklierhormoonvervanger.
- **Als u problemen heeft of heeft gehad met uw alvleesklier (pancreas) of galblaas.** Vertel het uw arts als u een van de volgende verschijnselen of klachten krijgt: pijn in de maagstreek (bovenste deel van de buik), misselijkheid, overgeven en koorts. Deze klachten kunnen veroorzaakt worden door een ontsteking van de alvleesklier of galblaas.
- **Als u leverproblemen heeft of heeft gehad.** Vertel het uw arts als u een van de volgende verschijnselen of klachten van leverproblemen krijgt tijdens de behandeling met Sutent: jeuk, gele ogen of huid, donkere urine en pijn of ongemak rechtsboven in de buik. Uw arts moet bloedtesten doen om uw leverfunctie te onderzoeken vóór en tijdens de behandeling met Sutent, en wanneer dat klinisch nodig is.
- **Als u nierproblemen heeft of heeft gehad.** Uw arts zal uw nierfunctie controleren.
- **Als u een chirurgische ingreep gaat ondergaan of als u recent een operatie heeft ondergaan.** Sutent kan invloed hebben op de wondheling. Gewoonlijk zal u de inname van Sutent dienen stop te zetten wanneer u een operatie ondergaat. Uw arts zal beslissen wanneer u Sutent opnieuw dient in te nemen.

- **U kunt geadviseerd worden om een tandheelkundig onderzoek te laten doen voordat u de behandeling met Sutent start**
 - Indien u pijn in de mond, tanden en/of kaak, zwelling of zweren in de mond, gevoelloosheid of een zwaar gevoel in de kaak, of het loslaten van een tand ervaart of heeft ervaren, vertel het meteen aan uw arts en tandarts
 - Indien u een invasieve tandheelkundige behandeling of gebitsoperatie moet ondergaan, vertel uw tandarts dat u behandeld wordt met Sutent, in het bijzonder als u ook intraveneus bisfosfonaten krijgt of hebt gekregen. Bisfosfonaten zijn geneesmiddelen die gebruikt worden om botcomplicaties te voorkomen en die voor een andere medische aandoening toegediend kunnen zijn.
- **Als u huid- en onderhuidaandoeningen heeft of heeft gehad.** Tijdens het gebruik van dit geneesmiddel kan ‘pyoderma gangrenosum’ (pijnlijke zweren van de huid) of ‘necrotiserende fasciitis’ (infectie van de huid/zachte weefsels die zich snel verspreidt en levensbedreigend kan zijn) optreden. Deze klacht verdwijnt over het algemeen na het stoppen van sunitinib. Ernstige huidreacties (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme) zijn gemeld bij het gebruik van sunitinib. Deze reacties verschijnen aanvankelijk als roodachtige schietschijfachtige vlekken of ronde plekken, vaak met blaren in het midden, op de romp. De uitslag kan zich uitbreiden tot wijdverspreide blaarvorming of afschilferen van de huid en kan levensbedreigend zijn. Vraag uw arts onmiddellijk advies als u huiduitslag of deze huidverschijnselen krijgt.
- **Als u toevallen/stuipen (convulsies) heeft of heeft gehad.** Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u een hoge bloeddruk, hoofdpijn of gezichtsverlies heeft.
- **Als u diabetes heeft.** Bloedsuikerspiegels bij patiënten met diabetes moeten regelmatig worden gecontroleerd om te bepalen of de dosering van diabetesgeneesmiddelen aangepast moet worden om de kans op te lage bloedsuikerspiegels te verminderen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Sutent wordt niet aanbevolen voor mensen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sutent nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen kunnen de concentratie van Sutent in uw lichaam beïnvloeden. U moet uw arts informeren als u geneesmiddelen gebruikt die de volgende werkzame stoffen bevatten:

- ketoconazol, itraconazol - gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties
- erytromycine, claritromycine, rifampicine - gebruikt voor de behandeling van infecties
- ritonavir – gebruikt voor de behandeling van HIV
- dexamethason – een corticosteroïd dat bij diverse aandoeningen wordt gebruikt (zoals allergische aandoeningen/ademhalingsaandoeningen of huidziekten)
- fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital – gebruikt voor de behandeling van epilepsie en andere neurologische aandoeningen
- kruidenpreparaten die sint-janskruid bevatten (*Hypericum perforatum*) – gebruikt voor de behandeling van depressie en angst

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet geen grapefruitsap nemen terwijl u behandeld wordt met Sutent.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gedurende behandeling met Sutent moet u, als u zwanger zou kunnen worden, gebruik maken van effectieve anticonceptie.

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Sutent.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wees extra voorzichtig met het besturen van motorvoertuigen of het gebruik van machines, als u duizelig wordt of als u zich bijzonder moe voelt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Uw arts zal een voor u geschikte dosering voorschrijven afhankelijk van het type te behandelen kanker. Als u voor GIST of MRCC wordt behandeld, is de gebruikelijke dosis éénmaal per dag 50 mg gedurende 28 dagen (4 weken) in te nemen, gevolgd door een rustpauze (geen geneesmiddel) van 14 dagen (2 weken) in 6-wekelijkse cycli. Als u voor pancreasNET wordt behandeld, is de gebruikelijke dosis eenmaal per dag 37,5 mg zonder een rustperiode. Uw arts bepaalt de geschikte dosis die u moet innemen en of en wanneer u moet stoppen met de behandeling met Sutent.

Sutant kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, als u per ongeluk te veel capsules hebt ingenomen. Het kan zijn dat u medische behandeling nodig heeft.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U moet meteen contact opnemen met uw arts als u één van de ernstige bijwerkingen ervaart (zie ook onder **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**).

Hartproblemen. Vertel het uw arts als u zich erg moe voelt, kortademig bent of als u gezwollen voeten en enkels heeft. Dit kunnen symptomen zijn van hartproblemen, zoals hartfalen, en problemen met uw hartspieren (cardiomyopathie).

Long- of ademhalingsproblemen. Vertel het uw arts als u last krijgt van hoesten, pijn op de borst, plotseling opkomende kortademigheid of als u bloed ophoest. Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening die longembolie genoemd wordt en die optreedt als er bloedstolsels in uw longen komen.

Nierproblemen. Vertel het uw arts als u een verandering in de mate van, of niet meer urineren ervaart. Dit kunnen symptomen zijn van nierfalen.

Bloeding. Vertel het uw arts als u één van deze symptomen of een ernstige bloeding hebt tijdens de behandeling met Sutent: pijnlijke, gezwollen maag (buik), braken van bloed, zwarte, plakkerige ontlasting, bloed in de urine, hoofdpijn of een verandering in uw geestelijke toestand, ophoesten van bloed of bloederig slijm uit longen of luchtwegen.

Vernietiging van de tumor met als gevolg darmperforatie. Vertel het uw arts als u ernstige buikpijn, koorts, misselijkheid, braken, bloed in uw ontlasting of veranderingen in uw stoelgang heeft.

Andere bijwerkingen van Sutent kunnen zijn:

Zeer vaak: kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen

- Afname in het aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en/of witte bloedcellen (bv. neutrofielen).
- Kortademigheid.
- Hoge bloeddruk.
- Extreme vermoeidheid, krachtsverlies.
- Zwelling veroorzaakt door vloeistof onder de huid en rond de ogen, diepe allergische uitslag.
- Pijn/irritatie van de mond, pijnlijke zweertjes/ontsteking/droogte in de mond, smaakstoornissen, van streek geraakte maag, misselijkheid, braken, diarree, verstopping, buikpijn/zwelling, verlies/vermindering van eetlust.
- Verminderde activiteit van de schildklier (hypothyroïdie).
- Duizeligheid.
- Hoofdpijn.
- Neusbloeding.
- Rugpijn, gewrichtspijn.
- Pijn in armen en benen.
- Gele huid/huidverkleuring, overmatige pigmentvorming in de huid, verandering van haarkleur, huiduitslag op de handpalmen en de voetzolen, huiduitslag, droogheid van de huid.
- Hoest.
- Koorts.
- Moeilijk in slaap kunnen komen.

Vaak: kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen

- Bloedstolsels in de bloedvaten.
- Verminderde bloedtoevoer naar de hartspier vanwege verstopte of vernauwde kransslagaders.
- Pijn op de borst.
- Verminderde bloedverplaatsing door het hart.
- Vochtophoping, waaronder rond de longen.
- Infecties.
- Verlaagde bloedsuikerspiegel. Als u tekenen of symptomen van een verlaagde bloedsuikerspiegel ervaart: vertel het uw arts zo snel mogelijk als u last krijgt van vermoeidheid, hartkloppingen, zweten, hongergevoel en bewustzijnsverlies.
- Verlies van eiwit in de urine waardoor soms zwelling ontstaat.
- Griepachtig syndroom.
- Abnormale bloedtesten, waaronder pancreas- en leverenzymen.
- Hoge urinezuurspiegel in het bloed.

- Aambeien, pijn in het rectum, bloeding van het tandvlees, moeilijkheden met het slikken of de onmogelijkheid om te slikken.
- Brandend of pijnlijk gevoel in de tong, ontsteking van de spijsverteringsorganen, overmatige gassen in de maag of de darmen.
- Gewichtsverlies.
- Skeletspierpijn (pijn in spieren en botten), spierzwakte, spierversmoeidheid, spierpijn, spierspasmen.
- Droge neus, verstopte neus.
- Overmatige traanafscheiding.
- Abnormaal gevoel van de huid, droge huid, jeuk, schilfering en ontsteking van de huid, blaren, acne, nagelverkleuring, haaruitval.
- Abnormale gewaarwording in extremiteiten.
- Abnormaal afgenomen/toegenomen gevoeligheid, met name bij aanraking.
- Zuurbranden.
- Uitdroging (dehydratie).
- Opvliegers.
- Abnormaal gekleurde urine.
- Depressie.
- Koude rillingen.

Soms: kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen voorkomen

- Levensbedreigende infectie van zachte weefsels, waaronder het gebied van anus en geslachtsdelen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als symptomen van infectie optreden in de buurt van een huidwond, zoals koorts, pijn, roodheid, zwelling of afvloed van etter of bloed.
- Beroerte.
- Hartaanval, veroorzaakt door een onderbroken of verminderde bloedtoevoer naar het hart.
- Veranderingen in de elektrische activiteit of abnormaal ritme van het hart.
- Vloeistof rond het hart (pericardiale effusie).
- Leverfalen.
- Pijn in de maag (onderbuik) veroorzaakt door ontsteking van de alvleesklier.
- Vernietiging van de tumor met als gevolg darmperforatie.
- Ontsteking (zwelling en roodheid) van de galblaas, al dan niet gepaard gaand met galstenen.
- Abnormale kokervormige doorgang vanuit een normale lichaamsholte naar een andere lichaamsholte of de huid.
- Pijn in de mond, tanden en/of kaak, zwelling of zweren in de mond, gevoelloosheid of een zwaar gevoel in de kaak, loslaten van een tand. Dit kunnen klachten en verschijnselen zijn van schade aan het kaakbot (osteonecrose). Vertel het uw arts en tandarts onmiddellijk indien u een van deze bijwerkingen heeft.
- Overmatige productie van schildklierhormonen die de hoeveelheid energie die het lichaam in ruste verbruikt, doet toenemen.
- Problemen met wondgenezing na een operatie.
- Verhoogde enzymspiegel (creatinine-fosfokinase) in het bloed, afkomstig van spierweefsel.
- Ongepaste en overmatige reactie op een allergeen.

Zelden: kunnen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen voorkomen

- Ernstige reactie van de huid en/of slijmvliezen (syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme).
- Tumorlyssyndroom (TLS) – TLS bestaat uit een aantal complicaties van de stofwisseling, die kunnen optreden tijdens de behandeling van kanker. Deze complicaties worden veroorzaakt door de afbraakproducten van afstervende kankercellen en kunnen zijn: misselijkheid, kortademigheid, onregelmatige hartslag, spierkrampen, epileptische aanvallen, troebele urine en vermoeidheid, samenhangend met abnormale, met laboratoriumtests aan te tonen bloedwaarden

(hoge concentraties kalium, urinezuur en fosfor, en lage concentraties calcium) die kunnen leiden tot veranderingen in de nierfunctie en tot acuut nierfalen.

- Abnormale spieraftbraak die kan leiden tot nierproblemen (rhabdomyolyse).
- Abnormale veranderingen in de hersenen, die kunnen leiden tot een reeks verschijnselen, zoals hoofdpijn, verwardheid, epileptische aanvallen en verlies van gezichtsvermogen (reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom).
- Pijnlijke zweren van de huid (pyoderma gangrenosum).
- Ontsteking van de lever (hepatitis).
- Ontsteking van de schildklier.
- Schade aan de kleinste bloedvaten, een aandoening die bekend staat als trombotische microangiopathie (TMA).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de buitenverpakking, fles en blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of als er zichtbaar mee geknoeid is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Sutent 12,5 mg harde capsule

De werkzame stof in dit middel is sunitinib. Elke capsule bevat sunitinibmalaat overeenkomend met 12,5 mg sunitinib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- *Inhoud van de capsule:* mannitol (E421), natriumcroscarmellose, povidon (K-25) en magnesiumstearaat.
- *Capsulehuls:* gelatine, rood ijzeroxide (E172) en titaandioxide (E171).
- *Drukinkt:* schellak, propyleenglycol, natriumhydroxide, povidon en titaandioxide (E171).

Sutent 25 mg harde capsule

De werkzame stof in dit middel is sunitinib. Elke capsule bevat sunitinibmalaat overeenkomend met 25 mg sunitinib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- *Inhoud van de capsule:* mannitol (E421), natriumcroscarmellose, povidon (K-25) en magnesiumstearaat.

- *Capsulehuls*: gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172) en zwart ijzeroxide (E172).
- *Drukinkt*: schellak, propyleenglycol, natriumhydroxide, povidon en titaandioxide (E171).

Sutent 37,5 mg harde capsule

De werkzame stof in dit middel is sunitinib. Elke capsule bevat sunitinibmalaat overeenkomend met 37,5 mg sunitinib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- *Inhoud van de capsule*: mannitol (E421), natriumcroscarmellose, povidon (K-25) en magnesiumstearaat.
- *Capsulehuls*: gelatine, titaandioxide (E171) en geel ijzeroxide (E172).
- *Drukinkt*: schellak, propyleenglycol, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172).

Sutent 50 mg harde capsule

De werkzame stof in dit middel is sunitinib. Elke capsule bevat sunitinibmalaat overeenkomend met 50 mg sunitinib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- *Inhoud van de capsule*: mannitol (E421), natriumcroscarmellose, povidon (K-25) en magnesiumstearaat.
- *Capsulehuls*: gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172) en zwart ijzeroxide (E172).
- *Drukinkt*: schellak, propyleenglycol, natriumhydroxide, povidon en titaandioxide (E171).

Hoe ziet Sutent eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sutent 12,5 mg wordt geleverd als harde gelatine capsules met zowel een oranje bovenste als een oranje onderste capsulehelft, met in witte opdruk "Pfizer" op de bovenste capsulehelft en "STN 12,5 mg" op de onderste capsulehelft, die geel tot oranje korreltjes bevatten.

Sutent 25 mg wordt geleverd als harde gelatine capsules met een karamelkleurige bovenste capsulehelft en een oranje onderste capsulehelft, met in witte opdruk "Pfizer" op de bovenste capsulehelft en "STN 25 mg" op de onderste capsulehelft, die geel tot oranje korreltjes bevatten.

Sutent 37,5 mg wordt geleverd als harde gelatine capsules met zowel een gele bovenste als een gele onderste capsulehelft, met in zwarte opdruk "Pfizer" op de bovenste capsulehelft en "STN 37,5 mg" op de onderste capsulehelft, die geel tot oranje korreltjes bevatten.

Sutent 50 mg wordt geleverd als harde gelatine capsules met een karamelkleurige bovenste capsulehelft en een karamelkleurige onderste capsulehelft, met in witte opdruk "Pfizer" op de bovenste capsulehelft en "STN 50 mg" op de onderste capsulehelft, die geel tot oranje korreltjes bevatten.

Het is beschikbaar in kunststof flacons van 30 capsules en in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen die 28 x 1 capsules bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Pfizer Limited
 Ramsgate Road
 Sandwich, Kent CT13 9NJ
 Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België / Belgique /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

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

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal
Lda
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

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

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).