

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sutent 12,5 mg kõvakapslid
Sutent 25 mg kõvakapslid
Sutent 37,5 mg kõvakapslid
Sutent 50 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

12,5 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 12,5 mg sunitiniibi (malaadina).

25 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 25 mg sunitiniibi (malaadina).

37,5 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 37,5 mg sunitiniibi (malaadina).

50 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 50 mg sunitiniibi (malaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Sutent 12,5 mg kõvakapslid

Oranži kapslikaane ja oranži kapslikehaga želatiinkapslid, mis sisaldavad kollaseid kuni oranže graanuleid; kapslikaanele on trükitud valge trükivärviga “Pfizer”, kapslikehale “STN 12,5 mg”.

Sutent 25 mg kõvakapslid

Karamellivärvi kapslikaane ja oranži kapslikehaga želatiinkapslid, mis sisaldavad kollaseid kuni oranže graanuleid; kapslikaanele on trükitud valge trükivärviga “Pfizer”, kapslikehale “STN 25 mg”.

Sutent 37,5 mg kõvakapslid

Kollase kapslikaane ja kollase kapslikehaga želatiinkapslid, mis sisaldavad kollaseid kuni oranže graanuleid; kapslikaanele on trükitud valge trükivärviga “Pfizer”, kapslikehale “STN 37,5 mg”.

Sutent 50 mg kõvakapslid

Karamellivärvi kapslikaane ja karamellivärvi kapslikehaga želatiinkapslid, mis sisaldavad kollaseid kuni oranže graanuleid; kapslikaanele on trükitud valge trükivärviga “Pfizer”, kapslikehale “STN 50 mg”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gastrointestinaalne strooma kasvaja (GIST)

Sutenti kasutatakse mitteopereeritava ja/või metastaatilise pahaloomulise gastrointestinaalse stromaaltuumori (GIST) ravimiseks täiskasvanutel pärast seda, kui ravi imatiniibiga on resistentsuse või talumatuse tõttu ebaõnnestunud.

Metastaatiline neerurakuline vähk (MRCC)

Sutent on näidustatud kauglearenenud/metastaatilise neerurakulise vähi (*metastatic renal cell carcinoma*, MRCC) raviks täiskasvanutel.

Pankrease neuroendokriinsed tuumorid (*pancreatic neuroendocrine tumours*, pNET)

Sutent on näidustatud mitteopereeritava või metastaatiliste kõrgelt diferentseerunud pankrease neuroendokriinsete kasvajate (pNET) raviks progresseeruva haiguskuluga täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Sutentiga peab alustama vähivastaste ravimite kasutamise kogemusega arst.

Annustamine

GIST ja MRCC raviks on täieliku kuuenädalase ravitsükli korral soovitatav Sutenti annus 50 mg suukaudselt üks kord päevas nelja järjestikuse nädala jooksul, millele järgneb kahe nädalane paus ravimi võtmises (skeem 4/2).

pNETi korral on Sutenti soovitatav annus 37,5 mg suukaudselt üks kord päevas ilma planeeritud pausita ravimi võtmise raviskeemis.

Annuse kohandamine

Ohutus ja talutavus

GIST ja MRCC raviks sõltuvalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib annust kohandada 12,5 mg kaupa. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 75 mg ja seda ei tohi vähendada alla 25 mg.

pNETi korral võib annust kohandada 12,5 mg kaupa, lähtudes individuaalsest ohutusest ja ravimi talutavusest. pNETi III faasi kliinilises uuringus oli maksimaalne manustatud annus 50 mg päevas.

Lähtudes individuaalsest ohutusest ja ravimi talutavusest võib olla vajalik ravi katkestamine.

CYP3A4 inhibiitorid/indutseerijad

Koosmanustamist tugevate CYP3A4 induutseerijatega nagu rifampitsiin tuleb vältida (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui see ei ole võimalik, võib osutada vajalikuks sunitiniibi annust suurendada 12,5 mg kaupa (kuni 87,5 mg päevas GISTi ja MRCC või 62,5 mg päevas pNETi korral), jälgides hoolikalt ravimi talutavust.

Sunitiniibi manustamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega nagu ketokonasool tuleb vältida (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui see ei ole võimalik, võib osutada vajalikuks sunitiniibi annust vähendada minimaalse annuseni 37,5 mg ööpäevas GISTi ja MRCC või 25 mg päevas pNETi korral, jälgides hoolikalt ravimi talutavust.

Tuleb kaaluda mõne teise ravimi kasutamist, millel puuduvad või on minimaalsed CYP3A4 induutseerivad või inhibeerivad toimed.

Eri patsientide rühmad

Lapsed

Sutenti ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 eluaasta ei ole tõestatud.

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Eakad

Ligikaudu kolmandik kliinilistes ravimiuuringutes sunitiniibi saanud patsientidest olid 65-aastased või vanemad. Nooremate ja vanemate patsientide vahel ei täheldatud olulisi erinevusi ohutuses ja efektiivsuses.

Maksakahjustus

Sunitiniibi manustamisel kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' A ja B klass) patsientidele ei soovitata esialgset annust kohandada.

Sunitiniibi ei ole raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel uuritud ja seega ei soovitata seda raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega (kerge kuni mõõdukas) patsientidel või hemodialüüsravi saavatel terminaalstaadiumis neeruhaigusega (ESRD) patsientidel ei ole vaja sunitiniibi algannust kohandada. Edasine annuse kohandamine peab põhinema patsiendi individuaalsel ohutusel ja taluvusel (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Sutent on suukaudseks manustamiseks. Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui patsient unustab annuse võtmata, ei tohi ta täiendavat annust võtta. Patsient peab võtma oma tavalise määratud annuse järgmisel päeval.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegset manustamist tuleb vältida, sest sunitiniibi kontsentratsioon plasmas võib selle tagajärjel väheneda (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegset manustamist tuleb vältida, sest sunitiniibi kontsentratsioon plasmas võib selle tagajärjel suureneda (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Nahk ja koed

Patsientidele tuleb öelda, et sunitiniibravi ajal võib esineda juuste või naha depigmentatsiooni. Teised võimalikud dermatoloogilised toimed võivad olla naha kuivus, paksenemine või naha lõhenemine, villid või lööve peopesadel ja jalataldadel.

Ülalmainitud kõrvaltoimed ei olnud kumulatiivsed, olid tavaliselt pöörduvad ja üldiselt ei olnud vaja ravi katkestada. Teatatud on gangrenoosset püodermiast, mis kadus tavaliselt pärast sunitiniibi kasutamise lõpetamist. Teatatud on rasketest nahareaktsioonidest, sealhulgas multiformse erüteemi (*erythema multiforme*, EM) juhtudest, juhtudest, mis viitavad Stevensi-Johnsoni sündroomile (SJS) ning epidermise toksilisele nekrolüüsile (*toxic epidermal necrolysis*, TEN), millest mõned lõppesid surmaga. Stevensi-Johnsoni sündroomi, epidermise toksilise nekrolüüsi või multiformse erüteemi nähtude ja sümptomite (nt progresseeruv nahalööve, sageli koos villide või limaskesta kahjustustega) esinemisel tuleb ravi sunitiniibiga katkestada. SJSi või TENi diagnoosi kinnitamisel ei tohi ravi uuesti alustada. Mõnedel kahtlustatava EMI juhtudel talusid patsiendid ravi taasalustamist sunitiniibiga väiksemas annuses pärast reaktsiooni lahenemist; mõned neist patsientidest said ka kaasnevat ravi kortikosteroidide või antihistamiinikumidega (vt lõik 4.8).

Hemorraagia ja kasvaja veritsemine

Sunitiniibi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelevalve käigus on teatatud hemorraagilistest sündmustest, millest mõned on lõppenud surmaga, nende sündmuste hulgas on olnud seedetrakti, hingamisteede, kuseteede ja aju verejookse (vt lõik 4.8).

Verejooksude rutiinne hindamine peab hõlmama täielikku verepilti ja arstlikku läbivaatust.

Ninaverejooks oli kõige sagedasem hemorraagiline kõrvaltoime, millest on teatanud ligikaudu pool soliidskasvajatega patsientidest, kellel esines verejookse. Mõned ninaverejooksu juhud olid tõsised, kuid väga harva surmaga lõppevad.

Teatatud on tuumori hemorraagiajuhtudest, mis olid mõnikord seotud tuumori nekroosiga; mõned nendest hemorraagiajuhtudest lõppesid surmaga.

Kasvaja hemorraagia võib tekkida ootamatult ja kopsukasvajate puhul võivad esineda nii tõsine kui ka eluohtlik verikõha või kopsuverejooks. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes kogemustes on sunitiniibiga ravitud MRCC, GISTi ja kopsuvähiga patsientidel täheldatud kopsuhemorraagia juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. Sutent ei ole heaks kiidetud kasutamiseks kopsuvähiga patsientidel.

Samal ajal antikoagulantravi (nt varfariini, atsenokumarooli) saavatel patsientidel võib perioodiliselt jälgida täisverepilti (vereliistakuid), hüübimisfaktoreid (PT/INR) ja teha arstliku läbivaatuse.

Seedetrakti häired

Kõhulahtisus, iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, düspepsia ja stomatiit/suuvalu olid kõige sagedamini esinevad seedetrakti kõrvaltoimed, samuti on teatatud ösofagiidi juhtumitest (vt lõik 4.8).

Ravi vajavate seedetrakti kõrvaltoimete korral võib toetavaks raviks kasutada oksendamis-, kõhulahtisusevastase toimega ravimeid või antatsiide.

Sunitiniibiga ravitud kõhuõõne pahaloomuliste kasvajatega patsientidel teatati tõsiseid, vahel surmaga lõppevaid seedetrakti tüsistusi, sealhulgas seedetrakti perforatsiooni.

Hüpertensioon

Sunitiniibi kasutamisega seoses on teatatud hüpertensioonist, sealhulgas rasket hüpertensiooni (süstoolne rõhk > 200 mmHg või diastoolne rõhk 110 mmHg). Patsiente tuleb jälgida hüpertensiooni suhtes ja vajadusel seda reguleerida. Tõsise, medikamentoosle ravile allumatu hüpertensiooniga patsientidel soovitatakse ravi ajutiselt katkestada. Ravi võib uuesti jätkata, kui hüpertensiooni üle on saavutatud kontroll (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised häired

Sunitiniibi kasutamisega seoses on teatatud neutrofiilide absoluutarvu vähenemisest ning trombotsüütide arvu vähenemisest (vt lõik 4.8). Üldalmainitud kõrvaltoimed ei olnud kumulatiivsed, olid tavaliselt pöörduvad ja üldiselt ei olnud vaja ravi katkestada. Mitte ükski nendest III faasi uuringutes esinenud juhtumitest ei lõppenud surmaga, kuid turuletulekujärgse järelvalve käigus on teatatud harvaesinevatest letaalse lõppega hematoloogilistest nähtudest, nagu verevalumid, mida seostati trombotsütopeenia ja neutropeeniliste infektsioonidega.

Aneemiat on täheldatud nii varases kui ka hilises ravifaasis sunitiniibiga.

Igal sunitiniibravi saaval patsiendil tuleb iga ravitsükli algul määrata täielik verepilt (vt lõik 4.8).

Südame häired

Sunitiniibiga ravitavatel patsientidel on täheldatud ka kardiovaskulaarseid nähte, sh südamepuudulikkust, kardiomiopaatia, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) väärtus alla normi alumise piiri, müokardiiti, südamelihase isheemiat ning müokardiinfarkti, millest mõned lõppesid surmaga. Need andmed viitavad sellele, et sunitiniib suurendab kardiomiopaatia riski. Ravitud patsientidel ei ole tuvastatud muid sunitiniibi poolt indutseeritud kardiomiopaatia riskitegureid peale ravimispetsiifilise toime. Patsientidel, kellel on nende seisundite tekkeoht või need esinevad anamneesis, tuleb sunitiniibi kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.8).

Patsiendid, kellel esines 12 kuu jooksul enne sunitiniibi manustamist südamehaigust, näiteks müokardiinfarkti (sealhulgas tõsine/ebastabiilne stenokardia), koronaar-/perifeersete arterite šundilõikust, sümptomaatilist kongestiivset südamepuudulikkust (*congestive heart failure*, CHF), tserebrovaskulaarset haigust, transitoorset isheemilist atakki või kopsuembooliat, jäeti kõigist sunitiniibi kliinilistest uuringutest välja. Ei ole teada, kas nende kaasuvate haigustega patsientidel võib olla suurem risk sunitiniibi kasutamiseiga seotud vasaku vatsakese talitlushäire tekkimiseks.

Arstid peavad kaaluma sunitiniibi kasutamisest saadava kasu ja võimaliku riski suhet, patsiente tuleb sunitiniibravi ajal hoolikalt jälgida CHF-i kliiniliste nähtude ja sümptomite tekkimise suhtes, seda eriti juhul, kui on tegemist kaasuvate kardiaalsete riskiteguritega ja/või südame isheemiatõve anamneesiga. Patsientidel tuleb sunitiniibi kasutamisel kontrollida LVEFi enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi käigus. Ilma kardiaalsete riskifaktoriteta patsientidel tuleb hinnata enne ravi alustamist väljutusfraktsiooni.

CHF-i kliiniliste ilmingute esinemisel soovitatakse sunitiniib-ravi lõpetada. Sunitiniibi annustamine tuleb lõpetada ja/või annust vähendada patsientidel, kellel ei esine CHF-i kliinilisi sümptomeid, kuid kellel väljutusfraktsioon on < 50% ja > 20% alla algtaseme väärtuse.

QT-intervalli pikenedamine

QT intervalli pikenedamist ja *torsade de pointes*'i on leitud sunitiniibiga kokkupuutunud patsientidel. QT intervalli pikenedamine võib viia suurenenud ventrikulaarsete arütmiate, sealhulgas *torsade de pointes*'i tekkeriskile.

Sunitiniibi tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on teadaolevalt esinenud QT intervalli pikenedamist, patsientidel, kes kasutavad arütmiaavastaseid ravimeid või ravimeid, mis võivad pikendada QT intervalli või eelnevalt olemasoleva südamehaiguse, bradükardia või elektrolüütide tasakaalu häiretega patsientidel. Sunitiniibi manustamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb piirata, sest sunitiniibi kontsentratsioon plasmas võib suurened (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 4.8).

Venoossed trombemboolilised sündmused

Raviga seotud venoosse trombemboolia sündmuseid on täheldatud patsientidel, kes on saanud ravi sunitiniibiga, sealhulgas süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombembooliat (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgsel jälgimisel on täheldatud surmaga lõppenud kopsuemboolia juhtumeid.

Arteriaalsed trombemboolilised sündmused

Sunitiniibi saanud patsientidel on täheldatud arteriaalseid trombemboolilisi sündmuseid (*arterial thromboembolic events*, ATE), mis mõnikord lõppesid surmaga. Kõige sagedamini esinenud sündmuste hulka kuulusid tserebrovaskulaarne atakk, mööduv isheemiline atakk ja peaaegu insult. ATEga seotud riskitegurite hulka kuulusid peale kaasuva pahaloomulise haiguse ja vanuse ≥ 65 aastat ka hüpertensioon, suhkurtõbi ja eelnev trombembooliline haigus.

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

Veresoonte endoteeli kasvufaktori (VEGF) raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne Sutenti kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA)

TMA diagnoosi, sealhulgas trombootilist trombotsütopeenilist purpurit (*Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, TTP) ja hemolüütilis-ureemilist sündroomi (*Haemolytic Uraemic Syndrome*, HUS), mis on mõnel juhul põhjustanud neerupuudulikkust või lõppenud surmaga, tuleb kaaluda hemolüütilise aneemia, trombotsütopeenia, väsimuse, neuroloogiliste nähtude kõikumise, neerukahjustuse ja palaviku korral. TMA tekkimisel tuleb patsiendi ravi sunitiniibiga lõpetada ning alustada viivitamatult TMA ravi. Pärast ravi lõpetamist on täheldatud TMA nähtude taandumist (vt lõik 4.8).

Kilpnäärme talitluse häired

Enne ravi alustamist on soovitatav kontrollida kilpnäärmetalitlust kõikidel patsientidel. Olemasoleva hüpotüreooosi või hüpertüreosiga patsiente tuleb enne ravi alustamist sunitiniibiga ravida standardsete meditsiiniliste tavade järgi. Ravi ajal sunitiniibiga tuleb kilpnäärmetalitlust kontrollida regulaarselt iga 3 kuu järel. Peale selle tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida kõiki patsiente kilpnäärme talitlushäire nähtude ja sümptomite suhtes ning kilpnäärme talitlushäirele viitavate nähtude ja/või sümptomitega patsientidel tuleb kliinilise näidustuse alusel teha kilpnäärmetalitluse laboratoorne kontroll. Kilpnäärme talitlushäirega patsiente tuleb ravida standardsete meditsiiniliste tavade järgi.

Hüpotüreoidismi on ravi ajal sunitiniibiga täheldatud nii varajases kui ka hilises faasis (vt lõik 4.8).

Pankreatiit

Mitmesuguste soliidtuumoritega patsientidel, kes said sunitiniibi, täheldati lipaasi- ja amülaasisalduse aktiivsuse suurenemist seerumis. Lipaasi aktiivsuse suurenemine oli ajutine ja tavaliselt ei kaasnenud sellega pankreatiidinähtusid või sümptomeid nendel mitmesuguste soliidtuumoritega patsientidel (vt lõik 4.8).

On teatatud rasketest pankreatiidi juhtudest, millest osa on lõppenud surmaga. Kui esinevad pankreatiidi sümptomid, tuleb patsientide ravi sunitiniibiga katkestada ja tagada neile sobiv toetav ravi.

Hepatotoksilisus

Sunitiniibravi saanud patsientidel on täheldatud hepatotoksilisust. Vähem kui 1%-l sunitiniibravi saanud soliidtuumoriga patsientidest on täheldatud maksapuudulikkust, mis mõnikord lõppes surmaga. Maksafunktsiooni teste [alaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT), bilirubiini sisaldus] tuleb jälgida enne ravi alustamist, iga ravitsükli ajal ja siis, kui see on kliiniliselt näidustatud. Kui esinevad maksapuudulikkuse nähud või sümptomid, tuleb patsientide ravi sunitiniibiga katkestada ja tagada neile sobiv toetav ravi (vt lõik 4.8).

Neerufunktsioon

Mõnikord on täheldatud neerukahjustust ja/või -puudulikkust, mis mõnel juhul lõppes surmaga (vt lõik 4.8).

Riskitegurite hulka, mida seostatakse neerukahjustuse/-puudulikkusega, võivad lisakspõhihaigusele neerurakulisele kartsinoomile (*renal cell carcinoma*, RCC) kuuluda ka kõrge iga, suhkurtõbi, juba olemasolev neerukahjustus, südamepuudulikkus, hüpertensioon, sepsis, dehüdratsioon/hüповoleemia ja rabdomüolüüs.

Sunitiniibiga ravi jätkamise ohutust mõõduka või raske proteiinuuriaga patsientidel ei ole süstemaatiliselt hinnatud.

On täheldatud proteiinuuria ja harva ka nefrootilise sündroomi juhte. Enne ravi alustamist on soovitatav teha uriinianalüüs ja ravi ajal tuleb patsiente jälgida proteiinuuria tekke või süvenemise suhtes. Nefrootilise sündroomiga patsientidel on soovitatav sunitiniibi kasutamine katkestada.

Fistul

Fistuli tekkimisel on vajalik katkestada ravi sunitiniibiga. Sunitiniibi jätkuvast kasutamisest fistuliga patsientidel on vähe teavet (vt lõik 4.8).

Kirurgia

Ravi ajal sunitiniibiga on täheldatud haavade paranemise halvenemist.

Ametlikke kliinilisi uuringuid sunitiniibi mõju kohta haavade paranemisele ei ole läbi viidud. Sunitiniibravi ajutine katkestamine on ettevaatusabinõuna soovitatav patsientidele, kellel seisavad ees suuremad kirurgilised protseduurid. Kliiniline kogemus ravi taasalustamise ajastamiseks pärast suuri kirurgilisi operatsioone on piiratud. Seetõttu tuleb kliiniline otsus ravi taasalustamiseks sunitiniibiga pärast suurt kirurgilist operatsiooni langetada operatsioonist taastumise protsessi põhjal.

Lõualuu osteonekroos (ONJ)

Sutentiga ravitud patsientidel on teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest. Enamik juhtudest teatati patsientidel, kes olid saanud varasemat või kaasuvat ravi intravenoosete bisfosfonaatidega, mille puhul on lõualuu osteonekroos tuvastatud risk. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui Sutenti ja intravenoosseid bisfosfonaate kasutatakse kas samal ajal või järjestikku.

Invasiivsed stomatoloogilised protseduurid on samuti tuvastatud riskitegurid. Enne ravi Sutentiga tuleb kaaluda hammaste kontrollimist ja sobivat ennetavat hambaravi. Patsientidel, kes on varem saanud või saavad intravenoosseid bisfosfonaate, tuleb võimaluse korral vältida invasiivseid stomatoloogilisi protseduure (vt lõik 4.8).

Ülitundlikkus/Angioödeem

Ülitundlikkusest tingitud angioödeemi tekkimisel on vajalik katkestada ravi sunitiniibiga ja jätkata konventsionaalse raviga (vt lõik 4.8).

Krambid

Sunitiniibi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsest järelvalvest on teatatud krampide esinemisest. Patsiendid, kellel esinevad krambid ja posterioorse reversiibelse leukoentsefalopaatia sündroomile (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS*) viitavad nähud ning sümptomid nagu hüpertensioon, peavalu, vähenenud erksus, vaimsete funktsioonide muutused ja nägemise halvenemine, sealhulgas kortikaalne pimedus, peavad saama medikamentooset ravi, sealhulgas hüpertensiooni ravi. Sunitiniib-ravi soovitatakse sellisel juhul ajutiselt katkestada, ravi võib pärast raviarsti otsusel uuesti alustada (vt lõik 4.8).

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsest järelvalvest on sunitiniibiga ravitud patsientidel harva täheldatud TLS-i juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. TLS-i riskitegurid on suur kasvajakoomus, olemasolev krooniline neerupuudulikkus, oliguuria, dehüdratsioon, hüpotsensioon ja happeline uriin. Selliseid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravida kliinilise näidustuse alusel ning kaaluda profülaktilist hüdratsiooni.

Infektsioonid

Teatatud on rasketest infektsioonidest koos neutropeeniaga või ilma selleta, sealhulgas mõnest surmaga lõppenud infektsioonist. Aeg-ajalt on teatatud nekrotiseeriva fastsiidi, sh perineumil, juhtudest, mis vahel on surmaga lõppenud (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel tekib nekrotiseeriv fastsiit, tuleb sunitiniibravi katkestada ning viivitamatult alustada asjakohase raviga.

Hüoglükeemia

Ravi ajal sunitiniibiga on teatatud vere glükoosisisalduse vähenemisest, mis mõnel juhul on olnud kliiniliste sümptomitega ja teadvusekaotuse tõttu haiglaravi vajav. Sümptomaatilise hüoglükeemia korral tuleks sunitiniibravi ajutiselt katkestada. Diabeediga patsientidel tuleb vere glükoosisisaldust regulaarselt kontrollida, et hinnata diabeediravimi annuse kohandamise vajadust hüoglükeemia riski vähendamiseks (vt lõik 4.8).

Abiaine

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Ravimid, mis võivad suurendada sunitiniibi kontsentratsiooni plasmas

CYP3A4 inhibiitorite toime

Tervetel vabatahtlikel suurenesid sunitiniibi ühekordse annuse manustamisel koos tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga kombineeritud (sunitiniib + esmane metaboliit) maksimaalse kontsentratsiooni (C_{\max}) ja kõveraaluse pindala ($AUC_{0-\infty}$) väärtused vastavalt 49% ja 51%.

Sunitiniibi manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ritonaviir, itrakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, greipfruudimahl) võib suurendada sunitiniibi kontsentratsiooniplasmas.

Kombineerimist CYP3A4 inhibiitoritega tuleb vältida või kaaluda teise ravimi valimist, millel ei ole või on minimaalne CYP3A4 inhibeeriv toime.

Kui see ei ole võimalik, võib osutada vajalikuks Sutenti annust vähendada minimaalse annuseni 37,5 mg ööpäevas, GISTi ja MRCC ning kuni 25 mg päevas pNETi korral, jälgides hoolikalt ravimi talutavust (vt lõik 4.2).

Rinnanäärmevähi resistentsusvalgu (BCRP) inhibiitorid

Sunitiniibi ja BCRP inhibiitorite koostoimete kohta on kliinilisi andmeid piiratud hulgal ning sunitiniibi ja teiste BCRP inhibiitorite koostoimet ei saa välistada (vt lõik 5.2).

Ravimid, mis võivad vähendada sunitiniibi kontsentratsiooni plasmas

CYP3A4 indutseerijate toime

Tervetel vabatahtlikel vähenesid sunitiniibi ühekordse annuse manustamisel koos CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga kombineeritud (sunitiniib + esmane metaboliit) C_{\max} ja $AUC_{0-\infty}$ väärtused vastavalt 23% ja 46%.

Sunitiniibi manustamine koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid) võib vähendada sunitiniibi kontsentratsiooni plasmas. Kombineerimist CYP3A4 indutseerijatega tuleb vältida või kaaluda teise ravimi valimist, millel ei ole või on minimaalne CYP3A4 indutseeriv toime. Kui see ei ole võimalik, võib osutada vajalikuks Sutenti annust suurendada 12,5 mg kaupa (kuni 87,5 mg päevas GISTi ja MRCC ning kuni 62,5 mg päevas pNETi korral), jälgides hoolikalt ravimi talutavust (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Viljakas eas naised tuleb nõustada, et nad kasutaksid ravi ajal Sutentiga tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ja väldiks rasestumist.

Rasedus

Sunitiniibiga ei ole rasedatel uuringuid läbi viidud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas loote väärarenguid (vt lõik 5.3). Sutenti ei tohi kasutada rasedad naised ja need, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu õigustab võimalikku riski lootele. Kui Sutenti kasutatakse raseduse ajal või patsient rasestub ravi ajal Sutentiga, tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Sunitiniib ja/või selle metaboliidid erituvad roti rinnapiima. Ei ole teada, kas sunitiniib või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Et toimeained tavaliselt erituvad rinnapiima ja et imikute toitmisel rinnaga on tõsiste kõrvaltoimete tekkimise oht, ei tohi Sutent-ravi ajal last imetada.

Fertiilsus

Mittekliiniliste tulemuste põhjal võib arvata, et ravi sunitiniibiga võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sudent mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidele tuleb öelda, et neil võib sunitiniibravi ajal esineda uimasust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige tõsisemad, mõnikord surmaga lõppenud sunitiniibiga seotud kõrvaltoimed on neerupuudulikkus, südamepuudulikkus, kopsuemboolia, seedetrakti perforatsioon ja verejooksud (nt hingamisteede, seedetrakti, tuumori, kuseteede ja aju hemorraagiad). Kõige sagedasemad ükskõik millise raskusastmega kõrvaltoimed (esines RCC, GISTi ja pNETi registreerimisuuringutes osalenud patsientidel) olid söögiisu vähenemine, maitsetundlikkuse häire, hüpertensioon, väsimus, seedetrakti häired (nt kõhulahtisus, iiveldus, stomatiit, düspepsia ja oksendamine), naha värvuse muutus ning palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom. Need sümptomid võivad ravi jätkudes leeveneda. Ravi ajal võib tekkida hüpotüreoidism. Kõige sagedasemate ravimi kõrvaltoimete hulka kuuluvad hematoloogilised häired (nt neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia).

Fataalsed kõrvaltoimed (va need, mis on nimetatud eelpool lõigus 4.4 või lõigus 4.8 allpool), mille seost sunitiniibiga peeti võimalikuks, olid hulgiorganpuudulikkus, dissemineerunud intravaskulaarne koagulatsioon, kõhuõõnesisene verejooks, neerupealiste puudulikkus, pneumotooraks, šokk ja äkksurm.

Kõrvaltoimete koondtabel

Allpool on loetletud organsüsteemi klasside, esinemissageduste ja raskusastmete (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE) kaupa kõrvaltoimed, millest teatati GIST, MRCC ja pNET patsientidel 7115 patsienti koondava andmekogu alusel. Samuti on hõlmatud kliinilistes uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed, mida on leitud turuletulekujärgselt. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

| Organsüsteemi klass | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Teadmata |
|---|---|---|---|---|----------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | | Viirusinfektsioonid ^a Hingamisteede infektsioonid ^{b,*} Abstsess ^{c,*} Seeninfektsioonid ^d Kuseteede infektsioon Nahainfektsioonid ^e Sepsis ^{f,*} | Nekrotiseeriv fastsiit* Bakteriaalsed infektsioonid ^g | | |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Neutropeenia Trombotsütopeenia Aneemia Leukopeenia | Lümfopeenia | Pantsütopeenia | Trombootiline mikroangiopaatia ^{h,*} | |
| Immuunsüsteemi häired | | | Ülitundlikkus | Angioödem | |
| Endokriinsüsteemi häired | Hüpotüreoidism | | Hüpertüreoidism | Türeoidiit | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Söögiisu vähenemine ⁱ | Dehüdratsioon Hüpoglükeemia | | Tuumori lüüsi sündroom* | |
| Psühhiaatrilised häired | Unetus | Depressioon | | | |

| Organsüsteemi klass | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Teadmata |
|---|---|---|---|--|-------------------------------------|
| Närvisüsteemi häired | Peeringlus Peavalu Maitsetundlikkuse häire ^j | Perifeerne neuropaatia Paresteesia Hüpesteesia Hüperesteesia | Aju verejooks* Tserebrovaskulaarne atakk* Transitoorne isheemiline atakk | Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom* | |
| Silma kahjustused | | Periorbitaalne turse Silmalau ödeem Pisaravoolu suurenemine | | | |
| Südame häired | | Südamelihase isheemia ^{k,*} Väljutusfraktsiooni vähenemine ^l | Südame paispuudulikkus Müokardiinfarkt ^{m,*} Südamepuudulikkus* Kardiomüopaatia* Perikardi efusioon QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil | Vasaku vatsakese puudulikkus* <i>Torsade de pointes</i> | |
| Vaskulaarsed häired | Hüpertensioon | Süvaveenitromboos Kuumahood Nahaõhetus | Kasvaja veritsemine* | | Aneurüsmid ja arteridissektsioonid* |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Düspnoe Ninaverejooks Kõha | Kopsuarteri trombemboolia* Pleura efusioon* Verikõha Pingutusdüspnoe Orofarüngeaalne valu ⁿ Ninakinnisus Ninakuivus | Kopsu-hemorraagia* Hingamispuudulikkus* | | |
| Seedetrakti häired | Stomatiit ^o Kõhuvalu ^p Oksendamine Kõhulahtisus Düspepsia Iiveldus Kõhukinnisus | Gastroösofageaalne reflukshaigus Düsfaagia Seedetrakti verejooks* Ösofagiit* Kõhu paisumine Ebamugavustunne kõhus Rektaalne hemorraagia Igeme veritsemine Haavandid suus Proktalgia Keiliit Hemorroidid Keelevalu Suuvalu Suukuivus Meteorism Ebamugavustunne suus Rõhitsemine | Seedetrakti perforatsioon ^{q,*} Pankreatiit Anaalfistul Koliit ^r | | |
| Maksa ja sapiteede häired | | | Maksapuudulikkus* Koletsüstiit ^{s,*} Ebanormaalne maksafunktsioon | Hepatiit | |

| Organsüsteemi klass | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Teadmata |
|--|--|--|--|--|----------|
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Naha värvimuutus ^l Palmaar-plantaarse erütrodüesteesia sündroom Nahalööve ^u Juuste värvimuutused Kuiv nahk | Naha koorumine Nahareaktsioon ^v Ekseem Villid Erüteem Alopeetsia Akne Sügelus Naha hüperpigmentatsioon Nahakahjustus Hüperkeratoos Dermatiit Küünte kahjustus ^w | | Multiformne erüteem* Stevensi-Johnsoni sündroom* Gangrenoosne püodermia Toksiline epidermaal-nekrolüüs* | |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Valu jäsemes Artralgia Seljavalu | Lihaskramplikus Lihasspasmid Müalgia Lihasnõrkus | Lõualuu osteonekroos Fistul* | Rabdomüolüüs* Müopaatia | |
| Neerude ja kuseteede häired | | Neerupuudulikkus* Äge neerupuudulikkus* Kromatuuria Proteinuuria | Kuseteede verejooks | Nefrootiline sündroom | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Limaskesta põletik Väsimus ^x Turse ^y Püreksia | Valu rinnus Valu Gripilaadne haigus Külmavärinad | Haavade hilinenud paranemine | | |
| Uuringud | | Kehakaalu vähenemine Valgete vereliblede arvu vähenemine Lipaaasisalduse suurenemine Trombotsüütide arvu vähenemine Hemoglobiinisalduse vähenemine Amülaasisalduse suurenemine ^z Aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine Alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine Suurenenud kreatiniinisaldus veres Vererõhu tõus Suurenenud kusi happesaldus veres | Kreatiinfosfokinaasi suurenenud sisaldus veres Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenenud sisaldus veres | | |

* Sh surmaga lõppevad juhud.

Järgnevad terminid on ühendatud:

^a Nasofarüingit ja suuherpes.

^b Bronhiit, alumiste hingamisteede nakkused, kopsupõletik ja hingamisteede nakkused.

^c Abstess, jäsemeabstsess, anaalabstsess, igemeabstsess, maksaabstsess, pankrease abstsess, lahkliha abstsess, perirektaalne abstsess, pärakuabstsess, nahaalune abstsess ja hambaabstsess.

^d Söögitoru kandidiaas ja suu kandidiaas.

^e Tselluliit ja nahainfektsioon.

^f Sepsis ja septiline šokk.

^g Kõhuõõne abstsess, abdominaalne sepsis, divertikuliit ja osteomüeliit.

- h Trombootiline mikroangiopaatia, trombootiline trombotsütopeeniline purpur ja hemolüütilis-ureemiline sündroom.
- i Vähenenud söögiisu ja anoreksia.
- j Maitsetundlikkuse häired, maitsetundetus ja maitsmishäired.
- k Äge koronaarsündroom, stenokardia, ebastabiilne stenokardia, koronaararteri oklusioon ja südamelihase isheemia.
- l Väljutusfraktsiooni langus / normist erinev.
- m Äge müokardiinfarkt, müokardiinfarkt ja tumm ehk valuta müokardiinfarkt.
- n Suu-neelu- ja kõri-neeluvalu.
- o Stomatiit ja aftoosne stomatiit.
- p Kõhuvalu, valu alakõhus ja valu ülakõhus.
- q Seedetrakti perforatsioon ja sooleperforatsioon.
- r Koliit ja isheemiline koliit.
- s Koletsüstiit ja akalkuloosne koletsüstiit.
- t Kollane nahk, naha värvuse muutus ja pigmenteerumishäire.
- u Psoriasisiformne dermatiit, eksfoliatiivne lööve, nahalööve, erütematoosne lööve, follikulaarne lööve, generaliseerunud lööve, makulaarne lööve, makulopapulaarne lööve, papulaarne lööve ja pruriitiline lööve.
- v Nahareaktsioon ja nahahaigus.
- w Kүүunte kahjustus ja värvimuutus
- x Väsimus ja astenia.
- y Näo turse, ödeem ja perifeerne turse.
- z Amülaasi ja amülaasi sisalduse suurenemine.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid ja infestatsioonid

On teatatud tõsistest infektsiooni juhtudest (koos neutropeeniaga või ilma), mõned neist on olnud fataalsed. On teatatud nekrotiseeriva fastsiidi juhtudest, sealhulgas perineumil, mõned on lõppenud surmaga (vt ka lõik 4.4).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Neutrofiilide absoluutarvu vähenemist 3. ja 4. raskusastmeni esines vastavalt 10%-l ning 1,7%-l GISTi III faasi kliinilise ravimiuuringu patsientidest; 16%-l ja 1,6%-l MRCC III faasi kliinilise ravimiuuringu patsientidest ning 13%-l ja 2,4%-l pNETi III faasi kliinilise ravimiuuringu patsientidest. Trombotsüütide arvu vähenemist 3. ja 4. raskusastmeni esines vastavalt III faasi GISTi uuringus 3,7%-l ja 0,4%-l patsientidest ning III faasi MRCC uuringus vastavalt 8,2%-l ja 1,1%-l patsientidest ning 3,7%-l ja 1,2% pNETi III faasi kliinilise ravimiuuringu patsientidest (vt lõik 4.4).

Verejooksudest teatati III faasi GISTi uuringus 18%-l sunitiniibi saavatest patsientidest, võrreldes 17%-ga platseebot saavatest patsientidest. Patsientidest, kes said sunitiniibi varem mitteravitatud MRCC tõttu, esines 39%-l verejookse, võrreldes 11%-ga α -interferooni (IFN-alfa) saavatest patsientidest. 17 (4,5%) sunitiniibi saaval patsiendil *versus* viiel (1,7%) IFN-alfa-t saaval patsiendil esines 3. või kõrgema astme verejooks. 26%-l tsütokiin-refraktoorse MRCC tõttu sunitiniibi saanud patsientidest esines verejooks. Verejooksud, v.a ninaverejooks, esinesid III faasi pNETi uuringus 21,7%-l sunitiniibi saavatest patsientidest, võrreldes 9,85%-ga platseebot saavatest patsientidest (vt lõik 4.4).

Kasvaja hemorraagiast teatati kliinilistes uuringutes ligikaudu 2%-l GISTiga patsientidest.

Immuunsüsteemi häired

Esinenud on ülitundlikkusreaktsioone, sh angioödeemi (vt lõik 4.4).

Endokriinsüsteemi häired

Hüpötüreoidismi täheldati kõrvaltoimena seitsmel sunitiniibi saanud patsiendil (4%) kahes tsütokiin-refraktoorse MRCC uuringus, 61-l sunitiniibi saanud patsiendil (16%) ja kolmel IFN-alfa-t saanud patsiendil (< 1%) varem mitteravitatud MRCC uuringus.

Lisaks esines neljal tsütokiin-refraktoorse MRCC patsiendil (2%) kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) sisalduse suurenemine. Üldse esines MRCC

uuringupopulatsioonis 7%-l ravist tingitud hüpötüreoidismi kliinilisi või laboratoorseid leide. Omandatud hüpötüreoidismi täheldati 6,2%-l sunitiniibi saanud GISTiga patsientidest võrreldes 1%-ga platseebot saanud patsientidest. pNETi III faasi kliinilises ravimiuuringus teatati hüpötüreoidismist kuuel patsiendil (7,2%) sunitiniibi saanute seas ja ühel platseebot saanud patsiendil (1,2%).

Kilpnäärme funktsiooni jälgiti prospektiivselt kahes rinnavähiga patsientide uuringus; Sutent ei ole heaks kiidetud kasutamiseks rinnavähi korral. Ühes uuringus teatati hüpötüreoidismist 15 patsiendil (13,6%), kes kasutasid sunitiniibi, ja kolmel patsiendil (2,9%), kes said tavapäraselt ravi. Vere TSH sisalduse tõusust teatati ühel sunitiniibi saanud patsiendil (0,9%) ja mitte ühelgi tavapäraselt ravi saanud patsiendil. Hüpertüreoidismist sunitiniibiga ravitud patsientidel ei teatatud, kuid see tekkis ühel patsiendil (1,0%), kes sai tavapäraselt ravi. Teises uuringus teatati hüpötüreoidismi kokku 31 patsiendil (13%), kes kasutasid sunitiniibi, ja kahel patsiendil (0,8%), kes kasutasid kapetsitabiini. Vere TSH sisalduse tõusust teatati 12-l sunitiniibi saanud patsiendil (5,0%) ja mitte ühelgi kapetsitabiini saanud patsiendil. Hüpertüreoidismist teatati neljal sunitiniibi saanud patsiendil (1,7%) ja mitte ühelgi kapetsitabiini saanud patsiendil. Vere TSH sisalduse langusest teatati kolmel sunitiniibi saanud patsiendil (1,3%) ja mitte ühelgi kapetsitabiini saanud patsiendil. T4 sisalduse suurenemisest teatati kahel patsiendil (0,8%), kes kasutasid sunitiniibi, ja ühel patsiendil (0,4%), kes kasutas kapetsitabiini. T3 sisalduse suurenemisest teatati ühel sunitiniibi saanud patsiendil (0,8%) ja mitte ühelgi kapetsitabiini saanud patsiendil. Kõik tekkinud kilpnäärmega seotud nähud olid 1...2. raskusastmega (vt lõik 4.4).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Hüpooglükeemia juhtude suuremat esinemissagedust registreeriti pNETiga patsientidel võrreldes MRCC ja GISTiga patsientidega. Enamikku neist kliinilistes uuringutes leitud kõrvaltoimetest ei peetud siiski uuringuraviga seonduvaks (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi häired

Sunitiniibi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsest järelvalvest on mõnedel juhtudel teatatud krampide ja radioloogiliselt tõestatud pöörduva posterioorse reversiibelse leukoentsefalopaatia sündroomi RPLSi esinemisest, millest mõned on lõppenud surmaga. Krampe on täheldatud sõltumata sellest, kas patsiendil on radioloogiliselt kinnitatud ajumetastaaside diagnoos või mitte (vt lõik 4.4).

Südame häired

Kliinilistes uuringutes teatati LVEFi vähenemist $\geq 20\%$ -l ja alla normväärtuse alumise piiri ligikaudu 2% -l sunitiniibiga ravitud GISTiga patsientidest, 4% -l tsütokiin-refraktoorse MRCCga patsientidest ja 2% -l platseebot saanud GISTiga patsientidest. Need LVEFi vähenemised ei näi olevat progresseeruvad ja paranevad sageli ravi jätkamisel. Varem mitteravitud MRCC uuringus oli 27% -l sunitiniibi saavatest ja 15% -l IFN-alfa-t saavatest patsientidest LVEFi väärtus alla normväärtuse alumise piiri. Kahel sunitiniibi saanud patsiendil ($< 1\%$) diagnoositi CHF.

Südamepuudulikkusest, südame paispuudulikkusest või vasaku vatsakese puudulikkusest teatas $1,2\%$ sunitiniibiga ravitud GISTiga patsientidest ja 1% platseebot saanud patsientidest. Pöördelise tähtsusega III faasi GISTi uuringus (N = 312) teatati raviga seotud fataalseid südame häireid mõlemas uuringurühmas (st sunitiniibi ja platseeborühmas) 1% -l patsientidest. II faasi uuringus tsütokiin-refraktoorse MRCCga patsientidel täheldati raviga seotud fataalset müokardiinfarkti $0,9\%$ -l patsientidest ja III faasi uuringus varem mitteravitud MRCCga patsientidel täheldati fataalseid südame häireid $0,6\%$ -l patsientidest IFN-alfa grupis ning 0% -l sunitiniibirühma patsientidest. Ühel sunitiniibi saanud patsiendil (1%) tekkis pNETi III faasi kliinilises ravimiuuringus raviga seotud fataalne südamepuudulikkus.

Vaskulaarsed häired

Hüpertensioon

Hüpertensioon oli kliinilistes uuringutes väga sageli teatatud kõrvaltoime. Sunitiniibi annust vähendati või manustamine katkestati ajutiselt ligikaudu $2,7\%$ -l patsientidest, kellel tekkis hüpertensioon. Mitte ühelgi neist patsientidest ei katkestatud ravi sunitiniibiga lõplikult. Raske hüpertensioon (süstoolne rõhk > 200 mmHg või diastoolne rõhk 110 mmHg) tekkis $4,7\%$ -l soliidkasvajatega patsientidest. Varem mitteravitud MRCC tõttu sunitiniibi saanud patsientidest teatati hüpertensioonist ligikaudu

33,9%-l võrreldes 3,6%-ga IFN-alfa-t saanud patsientidest. Raskest hüpertensioonist teatati 12%-l varem mitteravitatud sunitiniibi saanud patsientidest ja < 1%-l IFN-alfa-t saanud patsientidest. Hüpertensioonist teatati pNETi III faasi kliinilises ravimiuuringus 26,5%-l sunitiniibi saanud patsientidest võrreldes 4,9%-ga platseeborühmas. Raskest hüpertensioonist teatati 10%-l sunitiniibi saanud pNETiga patsientidest ja 3%-l platseebot saanutest.

Venoossed trombembooliad

Raviga seotud venoosse trombemboolia juhtudest teatati ligikaudu 1,0%-l soliidkasvajatega patsientidest, kes said kliinilistes uuringutes, sealhulgas GISTi ja RCC uuringutes ravi sunitiniibiga.

Seitsmel (3%) sunitiniibi ja mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil tekkisid III faasi GISTi uuringus venoossed trombembooliad; viis seitsmest olid III staadiumi ja kaks olid I või II staadiumi süvaveeni tromboosid (*deep venous thrombosis*, DVT). Neli neist seitsmest GISTiga patsiendist jätkasid ravi pärast DVT esmast avastamist.

III faasi MRCC uuringus täheldati sunitiniibi rühmas venoosset trombembooliat 13-l (3%) varem ravi mittedaanud patsiendil ning kahes tsütokiinide suhtes resistentse MRCCga patsientidel tehtud uuringus neljal (2%) patsiendil. Neist üheksal patsiendil oli kopsuemboolia (ühel II staadiumi ja kaheksal IV staadiumi kopsuemboolia). Neist kaheksal patsiendil oli DVT (ühel I staadiumi, kahel II staadiumi, neljal III staadiumi ja ühel IV staadiumi DVT). Tsütokiinide suhtes resistentse MRCCga patsientidel tehtud uuringus katkestati manustamine ühel kopsuembooliaga patsiendil.

Varem mitteravitatud MRCCga patsientidel, kes said IFN-alfa-t, teatati kuuest (2%) venoosse trombemboolia juhust; ühel (< 1%) patsiendil oli III staadiumi DVT ja viiel (1%) patsiendil kopsuemboolia (kõigil IV staadium).

III faasi pNETi uuringus teatati venoossest trombembooliast ühel (1,2%) sunitiniibirühma patsiendil ja viiel (6,1%) platseeborühma patsiendil. Neist kahel platseeborühma patsiendil oli DVT, ühel II staadiumi ja teisel III staadiumi DVT.

Surmaga lõppenud juhtudest ei ole teatatud GISTi, MRCC ega pNETi registreeritud kliinilistes ravimiuuringutes. Turuletulekujärgse järelvalve käigus on täheldatud surmaga lõppenud juhte.

Kopsuembooliat täheldati ligikaudu 3,1%-l GISTiga patsientidest ja ligikaudu 1,2%-l MRCCga patsientidest, kes said III faasi uuringutes sunitiniibi. III faasi kliinilises ravimiuuringus ei teatatud sunitiniibi saanud pNETiga patsientidel ühestki kopsuemboolia juhust. Turuletulekujärgse järelvalve käigus on täheldatud harva esinenud surmaga lõppenud juhte.

Sunitiniibi kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli viimase 12 kuu vältel kopsuemboolia.

III faasi registreerimisuuringutes täheldati sunitiniibiga ravitud patsientidel kopsudega seotud kõrvaltoimeid (st hingeldus, pleuraefusioon, kopsuemboolia või kopsuturse) ligikaudu 17,8%-l GISTiga patsientidest, ligikaudu 26,7%-l MRCCga patsientidest ja 12%-l pNETiga patsientidest.

Ligikaudu 22,2%-l soliidkasvajatega patsientidest (sealhulgas GISTiga ja MRCCga patsiendid), kes said kliinilistes uuringutes sunitiniibi, täheldati kopsudega seotud kõrvaltoimeid.

Seedetrakti häired

Pankreatiiti on GISTi või MRCC raviks sunitiniibi saavatel patsientidel täheldatud aeg-ajalt (< 1%). Raviga seotud pankreatiidist ei ole pNETi III faasi kliinilises ravimiuuringus teatatud (vt lõik 4.4). Fataalsest seedetrakti verejooksust teatati GISTi III faasi uuringus 0,98%-l platseebot saanud patsientidest.

Maksa ja sapiteede häired

Teatatud on maksafunktsiooni häiretest, sealhulgas maksafunktsiooni testide häired, hepatiit või maksapuudulikkus (vt lõik 4.4).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

On teatatud gangrenoosse püodermia juhtudest, mis olid pärast sunitiniibiga ravi katkestamist tavaliselt pöörduvad (vt ka lõik 4.4).

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

On teatatud müopaatia ja/või rabdomüolüüsi tekkest, mõnikord koos ägeda neerupuudulikkusega. Patsiente, kellel tekivad lihastoksilisuse nähud või sümptomid, tuleb käsitleda tavalise kliinilise praktika kohaselt (vt lõik 4.4).

On teatatud fistuli väljakujunemisest, mida vahel on seostatud kasvaja nekroosi ja taandarenguga ning millest mõned juhud lõppesid surmaga (vt lõik 4.4).

Sutentiga ravitud patsientidel on teatatud ONJi juhtudest. Enamik neist esines patsientidel, kellel olid tuvastatud lõualuu nekroosi riskitegurid, eriti kokkupuude intravenoosete bisfosfonaatidega ja/või varasemad hambahaigused, mis vajasisid invasiivseid stomatoloogilisi protseduure (vt ka lõik 4.4).

Uuringud

Inimestele soovitatavast annusest suuremate annustega tehtud mittekliiniliste (*in vitro* ja *in vivo*) uuringute tulemused näitavad, et sunitiniib võib inhibeerida südame aktsioonipotentsiaali repolarisatsiooniprotsessi (nt pikendada QT intervalli).

QTc intervalli pikenemist üle 500 millisekundi täheldati 450-st soliidtuumoriga patsiendist 0,5%-l ja ravieelse näitajaga võrreldes enam kui 60-millisekundilist QT intervalli muutust 1,1%-l. Mõlemat muutust peeti potentsiaalselt oluliseks. Terapeutilisest kontsentratsioonist ligikaudu kaks korda suurema kontsentratsiooni korral pikendas sunitiniib QTcF intervalli (Fridericia meetodil korrigeeritud QT intervall).

QTc intervalli pikenemist uuriti 24-l kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsiendil vanuses 20...87 aastat. Uuringu tulemused näitasid, et sunitiniib mõjutas nii terapeutilise kontsentratsiooni juures (3. manustamispäeval) päevase lähtetaseme suhtes korrigeerimise meetodi alusel kui ka terapeutilisest kontsentratsioonist suurema kontsentratsiooni juures (9. manustamispäeval) mõlema ravieelse näitaja suhtes korrigeerimise meetodi alusel QTc intervalli (defineeritud kui keskmine platseebo suhtes kohandatud muutus > 10 millisekundit 90% usaldusintervalli (*confidence interval*, CI) ülempiiriga > 15 millisekundit). Mitte ühelgi patsiendil ei täheldatud QTc intervalli > 500 millisekundi. Ehkki 24 tundi pärast 3. manustamispäeva annust (st terapeutilise plasmakontsentratsiooni juures, mida on oodata soovitatava algannuse 50 mg korral) täheldati päevase ravieelse näitaja suhtes korrigeerimise meetodi alusel mõju QTcF intervallile, ei ole selle leiu kliiniline tähendus selge.

Komplekssetes seeriaviisilises EKG uuringus, mis tehti ajahetkedel, mis vastasid terapeutilisele või sellest suuremale plasmakontsentratsioonile, ei täheldatud mitte ühelgi patsiendil hinnatavas ega ravikavatsuslikus (*intent-to-treat*, ITT) populatsioonis QTc intervalli pikenemist, mida oleks võinud klassifitseerida „tõsiseks“ (st ≥ 3 . aste kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) versiooni 3.0 järgi).

Terapeutiliste plasmakontsentratsioonide juures oli QTcF intervalli (Fridericia meetodil korrigeeritud QT intervall) keskmine suurim muutus võrreldes ravieelsete näitajatega 9 millisekundit (90% usaldusintervall: 15,1 millisekundit). Terapeutilisest plasmakontsentratsioonist ligikaudu kaks korda suurema kontsentratsiooni korral oli QTcF intervalli suurim muutus võrreldes ravieelsete näitajatega 15,4 millisekundit (90% usaldusintervall: 22,4 millisekundit). 400 mg moksifloksatsiini manustamisel, mida kasutati positiivse kontrollina, oli QTcF intervalli keskmine suurim muutus võrreldes ravieelsete näitajatega 5,6 millisekundit. Mitte ühelgi patsiendil ei täheldatud suuremat kui 2. astme (CTCAE versiooni 3.0 järgi) QTc intervalli pikenemist (vt lõik 4.4).

Pikaajaline ohutus MRCC ravis

Sunitiniibi pikaajalist ohutust MRCCga patsientidel analüüsiti üheksa lõpuleviidud kliinilise uuringu põhjal, kus sunitiniibi hinnati esmavalikuravina ning bevatsizumabile ja tsütokiinile raskesti alluvate haigusvormide ravis 5739 patsiendil, kellest 807 (14%) raviti ≥ 2 aastat kuni 6 aastat. 807 pikaajalist

sunitiniibravi saanud patsiendil tekkis enamik raviga seotud kõrvaltoimetest esmakordselt esimese kuue kuu kuni ühe aasta jooksul, seejärel nende esinemissagedus stabiliseerus või vähenes aja jooksul. Erandiks oli hüpotüreoidism, mille esinemissagedus suurenes järk-järgult aja jooksul ning kuue aasta kestel esines uusi avaldumisjuhte. Pikaajalist sunitiniibravi ei seostatud uut tüüpi raviga seotud kõrvaltoimetega.

Lapsed

Sunitiniibi ohutusprofiil on koostatud allkirjeldatud annusesuurendamise I faasi uuringu, II faasi avatud uuringu, I/II faasi ühe rühmaga uuringu ja publikatsioonide põhjal.

Suukaudse sunitiniibi annusesuurendamise I faasi uuring viidi läbi 35 refraktoorse soliidtuumoriga, peamiselt ajukasvaja esmase diagnoosiga patsiendil, kellest 30 olid lapsed (vanuses 3...17 aastat) viis olid noored täiskasvanud (vanuses 18...21 aastat). Kõigil uuringus osalejatel esines kõrvaltoimeid; enamik kõrvaltoimeid olid tõsised (toksilisuse aste ≥ 3) ja hõlmasid kardiotoksilisust. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid seedetrakti toksilisus, neutropeenia, väsimus ja ALAT-i väärtuste suurenemine. Südamega seotud kõrvaltoimete tekkerisk lastel, kellel on anamneesis eelnev südame kiiritus või antratsükliini kasutamine, näis olevat suurem kui lastel, kellel eelnev kokkupuude puudus. Nendel lastel, kelle anamneesis puudus eelnev kokkupuude antratsükliinidega või südame kiiritusega, on välja selgitatud maksimaalne talutav annus (*maximum tolerated dose*; MTD) (vt lõik 5.1).

II faasi avatud uuring viidi läbi 29 retsidiveerunud/progresseeruva/refraktoorse kõrgmaliigse glioomi (*high-grade glioma*; HGG) või ependümoomiga patsiendil, kellest 27 olid lapsed (vanuses 3...16 aastat) ja 2 olid noored täiskasvanud (vanuses 18...19 aastat). Uuringurühmades ei esinenud 5. astme kõrvaltoimeid. Kõige sagedamini esinenud raviga seotud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) olid neutrofiilide arvu vähenemine (6 patsiendil [20,7%]) ja intrakraniaalne hemorraagia (3 patsiendil [10,3%]).

I/II faasi ühe rühmaga uuring viidi läbi kuuel kaugelarenenud mitteresekteeritava GISTiga lapsel (vanuses 13...16 aastat). Kõige sagedamini esinenud, peamiselt 1. või 2. astme kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, iiveldus, leukotsüütide arvu vähenemine, neutropeenia ja peavalu, millest igaüht esines 3 patsiendil (50%). Neljal patsiendil 6-st (66,7%) esines raviga seotud 3. kuni 4. astme kõrvaltoimeid (3. astme hüpofosfateemiat, neutropeeniat ja trombotsütopeeniat igaüht 1 patsiendil ja 4. astme neutropeeniat 1 patsiendil). Uuringus ei teatatud tõsistest kõrvaltoimetest ega 5. astme kõrvaltoimetest. Nii kliinilises uuringus kui ka publikatsioonides oli ohutusprofiil kooskõlas täiskasvanutel teadaoleva ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sutenti üleannustamise puhul ei ole spetsiifilist antidooti ja üleannustamise ravi peab hõlmama üldisi toetavaid meetmeid. Kui näidustatud, võib imendumata toimeaine eritumise esile kutsuda oksendamise või maoloputusega. Täheldatud on üleannustamist; mõningaid juhtumeid seostati kõrvaltoimetega, mis olid kooskõlas sunitiniibi teadaoleva ohutusprofiiliga.

5. FARMAKOKINEETILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antineoplastilised ained, proteiinkinaasi inhibiitorid; ATC-kood: L01EX01

Toimemehhanism

Sunitiniib inhibeerib paljusid retseptori türosiini kinaase, mis on seotud kasvaja kasvamise, neoangiogeneesi ja metastaatilise progresseerumisega. Sunitiniib identifitseeriti kui vereliistakute pärit kasvufaktori retseptori (PDGFR- α ja PDGFR- β), VEGF retseptori (VEGFR1, VEGFR2 ja VEGFR3), tüvirakkude faktori retseptori (KIT), Fms-sarnase türosiini kinaas-3 (FLT3), koloniaid stimuleeriva faktori retseptori (CSF-1R) ja gliiarakkude rakuliinist pärit neurotroofse faktori retseptori (RET) inhibiitor. Tema põhilisel metaboliidil on biokeemilistes ja rakkudega tehtud testides samasugune toimetugevus kui sunitiniibil.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Sunitiniibi kliinilist ohutust ja tõhusust on uuritud GISTi patsientide ravis, kes olid imatiniibi suhtes resistentsed (st need, kellel esines haiguse progresseerumine imatiniibravi ajal või pärast seda) või kes ei talunud imatiniibi (st need, kellel tekkis märkimisväärne toksilisus imatiniibravi ajal, mis välistas edasise ravi), MRCC patsientide ravis ning mitteopereeritava pNETiga patsientide ravi käigus.

Tõhusus põhineb vastavalt ajal kasvaja progresseerumiseni (*Time To Tumour Progression*, TTP) ja elulemuse suurenemisel GISTi puhul ning progressioonivabal elulemusel (*Progression Free Survival*, PFS) ja objektiivsetel vastuse tasemetel (*Objective Response Rates*, ORR) varem mitteravitud ja tsütokiin-refraktoorse MRCC puhul, ning pNETi korral PFSil.

Gastrointestinaalsed stromaaltuumorid

GISTiga patsientidel viidi pärast imatiniibravi (mediaanne maksimaalne ööpäevane annus 800 mg) ebaõnnestumist kas resistentsuse või talumatuse tõttu läbi esialgne avatud suureneva annusega uuring. Erinevate annuserühmade ja manustamisskeemidega uuringusse hõlmati 97 patsienti, 55 patsienti sai 50 mg Sutenti soovitatud 4-nädalase raviskeemi järgi, seejärel oli 2-nädalane vahe ("skeem 4/2").

Selles uuringus oli mediaanaeg TTP 34,0 nädalat (95% CI (usaldusvahemik): 22,0; 46,0).

Sunitiniibi III faasi randomiseeritud topeltpime platseeboga kontrollitud uuring viidi läbi GISTiga patsientidel, kes ei talunud imatiniibi (mediaanne maksimaalne ööpäevane annus 800 mg) või kelle haigus imatiniibravi ajal või pärast seda progresseerus. Selles uuringus randomiseeriti 312 patsienti (2:1) saama suukaudselt kas 50 mg sunitiniibi või platseebot üks kord ööpäevas 4/2 raviskeemi järgi kuni haiguse progresseerumiseni või uuringust lahkumiseni teistel põhjustel (207 patsienti said sunitiniibi ja 105 patsienti said platseebot). Esmase tõhususe tulemusnäitaja oli uuringus TTP, mis määratleti ajana, mis kulus alates randomiseerimisest kuni kasvaja objektiivse progresseerumise esimese dokumenteerimiseni. Varem kindlaksmääratud vahepealse analüüsi ajal oli TTP-i mediaan uurija hinnangul sunitiniibi puhul 28,9 nädalat (95% CI: 21,3; 34,1) ja sõltumatu läbivaataja hinnangul 27,3 nädalat (95% CI: 16,0; 32,1). See oli statistiliselt märkimisväärselt pikem kui platseebo TTP, mis oli uurija hinnangul 5,1 nädalat (95% CI: 4,4; 10,1) ja sõltumatu läbivaataja hinnangul 6,4 nädalat (95% CI: 4,4; 10,0). Erinevus üldises elulemuses oli statistiliselt sunitiniibi kasuks [riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR): 0,491; (95% CI: 0,290; 0,831)]; risk surra oli platseeborühma patsientidel 2 korda suurem kui sunitiniibrühma patsientidel.

Pärast vahepealse tõhususe ja ohutuse analüüsi tulemust, muudeti uuring sõltumatu andmeohutuse jälgimise nõukogu (*Data and Safety Monitoring Board*, DSMB) soovitusel avatuks ja platseebogrupi patsientidele pakuti avatud menetlusel ravi sunitiniibiga.

Kokku sai preparaati sunitiniib uuringu avatud faasis 255 patsienti, sh 99 patsienti, kellele oli esialgu manustatud platseebot.

Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate analüüs uuringu avatud faasis kinnitas veel kord vahepealse analüüsis saadud tulemusi, nagu näidatud tabelis 2:

Tabel 2. GISTi uuringu tõhususe tulemusnäitajate kokkuvõte (ravikavatsusega populatsioonis)

| Tulemusnäitaja | Topeltpime menetlus ^a | | | | Platseebo ristuv grupp Ravi ^b |
|----------------------------|----------------------------------|-------------------|--|-----------|--|
| | Mediaan (95% usaldusvahemik) | Platseebo | Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) | p-väärtus | |
| Esmane | | | | | |
| TTP (nädalad) | | | | | |
| Vahepealne | 27,3 (16,0; 32,1) | 6,4 (4,4; 10,0) | 0,329 (0,233; 0,466) | < 0,001 | – |
| Lõplik | 26,6 (16,0; 32,1) | 6,4 (4,4; 10,0) | 0,339 (0,244; 0,472) | < 0,001 | 10,4 (4,3; 22,0) |
| Teisene | | | | | |
| PFS (nädalad) ^c | | | | | |
| Vahepealne | 24,1 (11,1; 28,3) | 6,0 (4,4; 9,9) | 0,333 (0,238; 0,467) | < 0,001 | - |
| Lõplik | 22,9 (10,9; 28,0) | 6,0 (4,4; 9,7) | 0,347 (0,253; 0,475) | < 0,001 | - |
| ORR (%) ^d | | | | | |
| Vahepealne | 6,8 (3,7; 11,1) | 0 (-) | NA | 0,006 | - |
| Lõplik | 6,6 (3,8; 10,5) | 0 (-) | NA | 0,004 | 10,1 (5,0; 17,8) |
| OS (nädalad) ^e | | | | | |
| Vahepealne | - | - | 0,491 (0,290; 0,831) | 0,007 | - |
| Lõplik | 72,7 (61,3; 83,0) | 64,9 (45,7; 96,0) | 0,876 (0,679; 1,129) | 0,306 | - |

Lühendid: NA – ei kohaldata (*not applicable*); ORR – objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*); OS – üldine elulemus (*overall survival*); PFS – progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*); TTP – aeg kasvaja progresseerumiseni (*time-to-tumour progression*).

^a Topeltpimeda ravi tulemused ravikavatsusega populatsioonis, kus kasutati sobivat tsentraalset radioloogilist määramist, vastavalt nõuetele.

^b Tõhususe tulemused uuringus osalejate (99 isikut) puhul, kes hakkasid Sudenti saama pärast seda, kui uuring viidi üle avatud menetlusele. Algtasemeks loeti sel puhul üleviimise hetke ja tõhususe analüüsid põhinesid uurija hinnangul.

^c Vahepealseid PFSi numbreid uuendati algandmete põhjal tehtud uutest arvutustest.

^d ORRi tulemused on esitatud protsendina kinnitatud ravivastusega uuringus osalejatest – koos 95%-lise usaldusvahemikuga (CI).

^e Mediaani ei leitud, sest andmed ei olnud veel lõplikud.

Üldise elulemuse mediaan ITT populatsioonis oli sunitiniibi ja platseebogruppides vastavalt 72,7 nädalat ja 64,9 nädalat (HR: 0,876; 95% CI: 0,679; 1,129; p = 0,306). Selles analüüsis kuulusid platseebogrussi patsiendid, kes randomiseeriti platseebot saama ja kes said hiljem avatud menetlusel sunitiniibi.

Varem mitteravitud metastaatiline neerurakuline vähk

Viidi läbi III faasi randomiseeritud mitmekeskuseline rahvusvaheline uuring, mis hindas sunitiniibi ohutust ja tõhusust võrreldes interferoon IFN-alfa-ga varem mitteravitud MRCCga patsientidel. Seitsesada viiskümmend patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 ravirühmade vahel. Nad said ravi kas sunitiniibiga korduvate kuuenädalaste tsüklitena, mis koosnesid neljast nädalast 50 mg annustena

päevas suukaudsest manustamisest, millele järgnes kahenädalane puhkus (skeem 4/2), või IFN-alfa-ga, mida manustati subkutaanse süstina 3 miljonit ühikut (MÜ) esimesel nädalal, 6 MÜ teisel nädalal ja 9 MÜ kolmandal nädalal; seejärel igal nädalal kolmel mittejärjestikusel päeval.

Ravi kestuse mediaan oli sunitiniibravi puhul 11,1 kuud (vahemikus 0,4...46,1) ja ravi puhul IFN-alfa-ga 4,1 kuud (vahemikus 0,1...45,6 kuud). Raviga seotud tõsistest kõrvaltoimetest (*Treatment-Related Serious Adverse events*, TRSAE) teatati 23,7%-l sunitiniibi saavatest patsientidest ja 6,9%-l IFN-alfa-d saavatest patsientidest. Siiski oli ravi katkestamise sagedus kõrvaltoimete tõttu 20% sunitiniibi ja 23% IFN-alfa puhul. Ravimiannuste manustamise katkestasid 202 (54%) sunitiniibi kasutanud patsienti ja 141 (39%) IFN-alfa-t kasutanud patsienti. Ravimiannuseid vähendati 194-l (52%) sunitiniibi kasutanud patsiendil ja 98-l (27%) IFN-alfa-t kasutanud patsiendil. Patsiente raviti haiguse progresseerumise või uuringus osalemise katkestamiseni. Esmaseks tulemusnäitajaks oli PFS. Plaanitud vaheanalüüs näitas sunitiniibi statistiliselt olulist paremust võrreldes IFN-alfa-ga, selles uuringus oli PFS-i mediaan sunitiniibiga ravitud rühmas 47,3 nädalat võrreldes 22,0 nädalaga IFN-alfa-ga ravitud rühmas; HR oli 0,415 (95% CI: 0,320; 0,539, p-väärtus < 0,001). Teiste tulemusnäitajate hulka kuulusid ORR, üldine elulemus (*Overall Survival*, OS) ja ohutus. Põhilised radioloogilised hindamised lõpetati pärast esmase tulemusnäitaja avaldumist. Lõplikus analüüsis oli ORR uurijate hinnangul sunitiniibrühmas 46% (95% CI: 41%, 51%) ja IFN-alfa-ravi saanute rühmas 12,0% (95% CI: 9%, 16%) (p < 0,001).

Sunitiniibravi seostati pikema elulemusega kui ravi IFN-alfa-ga. OS-i mediaan oli sunitiniibravi rühmas 114,6 nädalat (95% CI: 100,1; 142,9) ja IFN-alfa-t saanute rühmas 94,9 nädalat (95% CI: 77,7; 117,0), kusjuures HR oli 0,821 (95% CI: 0,673; 1,001; p = 0,0510 stratifitseerimata logaritmilise astaktesti puhul).

Ravikavatsusega (ITT) populatsioonis esinenud üldine PFS ja OS, määratuna radioloogilise laboratoorse hinnangu alusel, on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Varem mitteravitatud MRCC uuringu tõhususe tulemusnäitajate kokkuvõte (ravikavatsusega populatsioon)

| Progressioonivaba elulemuse kokkuvõte | Sunitiniib (N = 375) | IFN-alfa (N = 375) |
|--|---------------------------------|-------------------------------|
| Osalejale ei esinenud progressiooni või ta ei surnud [n (%)] | 161 (42,9) | 176 (46,9) |
| Osalejale täheldati progressiooni või ta suri [n(%)] | 214 (57,1) | 199 (53,1) |
| PFS (nädalat) | | |
| Kvartiil (95% CI) | | |
| 25% | 22,7 (18,0; 34,0) | 10,0 (7,3; 10,3) |
| 50% | 48,3 (46,4; 58,3) | 22,1 (17,1; 24,0) |
| 75% | 84,3 (72,9; 95,1) | 58,1 (45,6; 82,1) |
| Stratifitseerimata analüüs | | |
| Riskitiheduste suhe (sunitiniib vs. IFN-alfa) | 0,5268 | |
| 95% CI riskitiheduste suhte jaoks | (0,4316; 0,6430) | |
| p-väärtus ^a | <0,0001 | |
| Üldise elulemuse kokkuvõte | | |
| Pole teada, et osaleja oleks surnud [n (%)] | 185 (49,3) | 175 (46,7) |
| Osaleja suri [n (%)] | 190 (50,7) | 200 (53,3) |
| OS (nädalat) | | |
| Kvartiil (95% CI) | | |
| 25% | 56,6 (48,7; 68,4) | 41,7 (32,6; 51,6) |
| 50% | 114,6 (100,1; 142,9) | 94,9 (77,7; 117,0) |
| 75% | NA (NA, NA) | NA (NA, NA) |
| Stratifitseerimata analüüs | | |
| Riskitiheduste suhe (sunitiniib vs. IFN-alfa) | 0,8209 | |
| 95% CI riskitiheduste suhte jaoks | (0,6730; 1,0013) | |
| p-väärtus ^a | 0,0510 | |

Lühendid: CI – usaldusintervall; INF-alfa – alfa-interferoon (*interferon-alfa*); N – patsientide arv; NA – ei kohaldata; OS – üldine elulemus; PFS – progressioonivaba elulemus.

^a Kahepoolsest logaritmilisest astaktestist.

Tsütokiinravile allumatu metastaatiline neerurakk-kartsinoom

Patsientidel, kes ei allunud varasemale tsütokiinravile interleukiin-2 ja α -interferooniga, viidi läbi sunitiniibi II faasi uuring. 63 patsienti said suukaudselt sunitiniibi algannuse 50 mg, manustatuna üks kord ööpäevas 4 järjestikuse nädala jooksul, seejärel oli 2-nädalane puhkeperiood, mis lõpetab 6-nädalase tsükli (skeem 4/2). Esmane tõhususe tulemusnäitaja oli ORR, mis põhines RECISTi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) kriteeriumitel.

Selles uuringus oli objektiivne ravivastuse määr 36,5% (95% CI: 24,7%; 49,6%) ja TTPi mediaan 37,7 nädalat (95% CI: 24,0; 46,4).

Kinnitav avatud ühe rühmaga mitmekeskuseline uuring sunitiniibi ohutuse ja tõhususe hindamiseks viidi läbi MRCCga patsientidel, kes ei allunud varasemale tsütokiinravile. 106 patsienti said sunitiniibi vähemalt ühe 50 mg annuse 4/2 raviskeemi järgi.

Esmane tõhususe tulemusnäitaja oli selles uuringus ORR. Teiseks tulemusnäitajaks oli TTP, ravivastuse kestus (*Duration of Response*, DR) ja OS.

Selles uuringus oli ORR 35,8% (95% CI: 26,%; 47,5%), mediaanne DR ja OS ei olnud veel saanud.

Pankrease neuroendokriinsed kasvaja

Toetavas II faasi avatud mitmekeskuselises uuringus hinnati ainsa toimeainena annuses 50 mg ööpäevas võetud sunitiniibi efektiivsust ja ohutust, skeem 4/2 mitteopereeritava pNETiga patsientidel.

Kohordis, mis hõlmas 66 patsienti pankrease saarekeste rakkudest pärit kasvajaga, oli esmase tulemusnäitaja ravivastuse määr 17%.

Otsustava tähtsusega III faasi mitmekeskuseline, rahvusvaheline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud, ainsa toimeainena sunitiniibi kasutatav kliiniline ravimiuuring viidi läbi mitteopereeritava pNETiga patsientidel.

Patsientidel pidi eelneva 12 kuu jooksul olema dokumenteeritud haiguse progressioon soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumide ehk RECISTi kriteeriumide järgi ning nad randomiseeriti (1:1) saama kas 37,5 mg sunitiniibi üks kord päevas ilma planeeritud pausita ravimi võtmises (N = 86) või platseebot (N = 85).

Esmaseks eesmärgiks oli võrrelda PFSi sunitiniibi või platseebot saavate patsientide vahel. Muud tulemusnäitajad olid OS, ORR, patsiendi teatatud ravitulemused (*Patient-Reported Outcomes*, PRO) ja ohutus.

Demograafilised näitajad olid sunitiniibi- ja platseeborühmas võrreldavad. Lisaks esinesid 49%-l sunitiniibrühma patsientidest võrreldes 52%-ga platseeborühmas mittefunktsioneerivad kasvajakud ning 92%-l mõlemas uuringurühmas olid maksametastaasid.

Somatostatiini analoogide kasutamine oli uuringus lubatud.

Sunitiniibrühma patsientidest olid kokku 66% varem saanud süsteemset ravi võrreldes 72%-ga platseeborühmas. Lisaks said 24% sunitiniibrühma patsientidest somatostatiini analooge võrreldes 22%-ga platseeborühmas.

Uurija poolt hinnatud PFSi korral täheldati, et sunitiniibil on kliiniliselt oluline eelis võrreldes platseeboga. Progressioonivaba elumise mediaan oli sunitiniibrühmas 11,4 kuud võrreldes 5,5 kuuga platseeborühmas [HR: 0,418 (95% usaldusvahemik: 0,263; 0,662), p-väärtus = 0,0001]; nagu on näidatud tabelis 4, saadi samasugused tulemused, kui kasvajate ravivastuse hindamisel kasutati uurija mõõdetud kasvaja suhtes RECISTi kriteeriume haiguse progressiooni määramiseks. HR oli sunitiniibi kasuks kõigis hinnatud lähtenäitajate alarühmades, sh ka eelnevate süsteemsete teraapiate arvu analüüsis. Kokku ei olnud sunitiniibrühmas varem saanud mingit süsteemset ravi 29 ja platseeborühmas 24 patsienti; nende patsientide seas oli PFSi HR 0,365 (95% usaldusvahemik: 0,156; 0,857), p = 0,0156. Samamoodi oli 57 sunitiniibrühma patsiendi (sh 28, kes olid varem saanud ühe süsteemse ravi kuuri, ja 29, kes olid saanud kaks või enam süsteemset ravi kuuri) ning 61 platseeborühma patsiendi (sh 25, kes olid varem saanud ühe süsteemse ravi kuuri, ja 36, kes olid saanud kaks või enam süsteemset ravi kuuri) seas PFSi HR 0,456 (95% usaldusvahemik: 0,264; 0,787), p = 0,0036.

PFSi tundlikkust analüüsi juhul, kui progressioon põhines uurija poolt teatatud kasvaja mõõtmetel ja kui kõiki muudel põhjustel (v.a uuringu lõppemine) osalejaid käsitleti PFSi sündmustena. Analüüs andis sunitiniibi ravitoimele konservatiivse hinnangu ja toetas esmast analüüsi HRiga 0,507 (95% usaldusvahemik: 0,350; 0,733), p-väärtusega 0,000193. See, et pNETi otsustava tähtsusega kliiniline ravimiuuring katkestati enne tähtaja lõppu sõltumatu ravimijärelevalve komitee algatusel (*drug monitoring committee*) ning esmane tulemusnäitaja põhines uurija hinnangul, võisid mõlemad mõjutada hinnangut ravitoimele.

Et välistada uuringutulemuste kallutatust uurija poolt hinnatud PFSis, viidi läbi radioloogiliste kujutiste sõltumatu tsentraliseeritud pimemeetodil ülevaatamine (*blinded independent central review*, BICR), mis toetas uurija hinnangut, nagu on näidatud tabelis 4.

Tabel 4 – III faasi kliinilise ravimiuuringu efektiivsuse tulemused pNETi suhtes

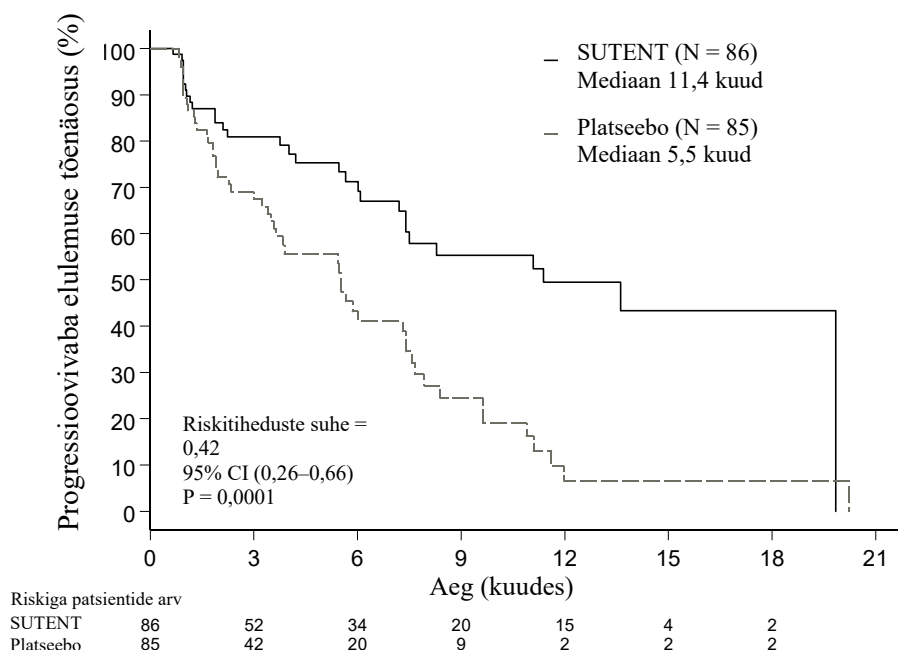
| Efektiivsuse näitaja | Sutent (N = 86) | Platseebo (N = 85) | Riskitihe- duste suhe (95% CI) | p-väärtus |
|---|----------------------|----------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Uurija hinnatud progressioonivaba elulemus [mediaan, kuud (95% CI)] | 11,4 (7,4; 19,8) | 5,5 (3,6; 7,4) | 0,418 (0,263; 0,662) | 0,0001 ^a |
| Kasvaja ravivastuse hinnangu järgi, mis põhineb RECISTi kriteeriumide kasutamisel uurija poolt tehtud hinnangule kasvaja kohta, tuletatud progressioonivaba elulemus [mediaan, kuud (95% CI)] | 12,6 (7,4; 16,9) | 5,4 (3,5; 6,0) | 0,401 (0,252; 0,640) | 0,000066 ^a |
| Progressioonivaba elulemus [mediaan, kuud (95% CI)] sõltumatu tsentraliseeritud pimemeetodil kasvaja ülevaatamise järgi tehtud hinnangu alusel | 12,6 (11,1; 20,6) | 5,8 (3,8; 7,2) | 0,315 (0,181; 0,546) | 0,000015 ^a |
| Üldine elulemus [5 aasta järelkontroll] [mediaan, kuud (95% CI)] | 38,6 (25,6; 56,4) | 29,1 (16,4; 36,8) | 0,730 (0,504; 1,057) | 0,0940 ^a |
| Objektiivse ravivastuse määr [%; (95% CI)] | 9,3 (3,2; 15,4) | 0 | NA | 0,0066 ^b |

Lühendid: CI – usaldusintervall (*Confidence Interval*), N – patsientide arv; NA – ei kohaldata; pNET – pankrease neuroendokriinsed tuumorid (*pancreatic neuroendocrine tumours*); RECIST – soliidtuumori ravivastuse hindamise kriteeriumid (*response evaluation criteria in solid tumours*).

^a kahepoolne stratifitseerimata logaritmiline astaktest

^b Fisheri test

Joonis 1 - PFSi Kaplani-Meieri graafik pNETi III faasi kliinilises ravimiuuringus



Lühendid: CI – usaldusintervall; N – patsientide arv; PFS – progressioonivaba elulemus; pNET – pankrease neuroendokriinsed tuumorid.

OS andmed ei olnud uuringu lõpetamise ajaks veel valmis [sunitiniibrühmas 20,6 kuud (95% CI: 20,6, NR) võrreldes NR tulemusega (95% CI: 15,5, NR) platseeborühmas, riskitiheduste suhe: 0,409 (95% CI: 0,187, 0,894), p-väärtus = 0,0204]. Sunitiniibrühmas oli 9 surma ja platseeborühmas 21.

Haiguse progresseerumisel avaldati patsientidele nende võetav preparaat ja platseebot saanutel oli võimalus saada sunitiniibi selleks eraldi laiendatud avatud uuringus. Varajase uuringu lõpetamise tõttu tehti järelejäänud patsientidele teatavaks nende võetav preparaat ja neile pakuti laiendatud avatud uuringus sunitiniibi võtmise võimalust. Kokku läksid 59 patsienti 85-st (69,4%) platseeborühmast üle avatud sunitiniibi uuringusse pärast haiguse progresseerumist või pimemenetluse avamist uuringu lõpus. Pärast 5 aasta järelkontrolli laiendatud uuringus täheldatud üldise elulemuse kohaselt oli HR 0,730 (95% CI 0,504, 1 057).

Euroopa vähi uurimise ja ravi organisatsiooni patsientide elukvaliteedi hindamise küsimustiku (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C-30) tulemused näitasid, et üldine tervisega seotud elukvaliteet ja viis toimetuleku valdkonda (füüsiline, roll, kognitiivne, emotsionaalne ja sotsiaalne) säilisid sunitiniibi saanud patsientidel hoolimata ravi vähestest ebasoovitavatest kõrvaltoimetest võrreldes platseebot saanutega.

Sunitiniibi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks progressiivse kaugelearenenud/metastaatilise kõrgelt diferentseerunud mitteopereeritava pNETiga patsientidel viidi läbi rahvusvaheline mitmekeskuseline ühe ravirühmaga avatud IV faasi uuring.

Ükssada kuus patsienti (61 patsienti varem mitteravitatud kohordis ja 45 patsienti teise valiku ravimi kohordis) said suukaudset sunitiniibravi pideva igapäevase manustamisskeemiga annuses 37,5 mg üks kord ööpäevas.

Uuriija poolt hinnatud PFSi mediaan oli 13,2 kuud nii üldpopulatsioonis (95% CI: 10,9; 16,7) kui varem mitteravitatud kohordis (95% CI: 7,4; 16,8).

Lapsed

Lastel on sunitiniibi kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.2).

Suukaudse sunitiniibi annusesuurendamise I faasi uuring viidi läbi 35 refraktoorse soliidtuumoriga patsiendil, kellest 30 olid lapsed (vanuses 3...17 aastat) ja 5 olid noored täiskasvanud (vanuses 18...21 aastat) ning kellest enamik kaasati uuringusse ajukasvaja esmase diagnoosiga. Uuringu esimeses osas täheldati annust piiravat kardiotsütolüüsi, mistõttu välistati patsiendid, kellel oli anamneesis kokkupuude potentsiaalselt kardiotsütolüüsi ravimeetoditega (sh antratsükliinid) või südame kiiritusega. Uuringu teises osas, mis hõlmas patsiente, kes olid eelnevalt vähivastast ravi saanud, kuid kellel puudusid kardiotsütolüüsi riskitegurid, oli sunitiniib üldiselt talutav ning kliiniliselt juhitav annus 15 mg/m² ööpäevas (MTD) skeemiga 4/2. Täielikku või osalist ravivastust ei saavutatud ühelgi uuringus osalejal. Kuuel patsiendil (17%) täheldati haiguse stabiliseerumist. Ühel GISTiga patsiendil, kellele määrati annus 15 mg/m², puudusid tõendid ravimi kasulikkuse kohta. Täheldatud kõrvaltoimed sarnanesid üldjoontes täiskasvanute omadele (vt lõik 4.8).

II faasi avatud uuring viidi läbi 29 HGGga või ependümoomiga patsiendil, kellest 27 olid lapsed (vanuses 3...16 aastat) ja 2 olid noored täiskasvanud (vanuses 18...19 aastat). Uuring lõpetati planeeritud vaheanalüüsi ajal haigust ohjava toime puudumise tõttu. PFSi mediaan oli HGG rühmas 2,3 kuud ja ependümoomi rühmas 2,7 kuud. Üldise elulemuse mediaan oli HGG rühmas 5,1 kuud ja ependümoomi rühmas 12,3 kuud. Mõlemas rühmas teatatud kõige sagedamad raviga seotud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$, mõlema rühma koondandmeil) olid neutrofiilide arvu vähenemine (6 patsiendil [20,7%]) ja intrakraniaalne hemorraagia (3 patsiendil [10,3%]) (vt lõik 4.8).

Tõendid suukaudse sunitiniibi I/II faasi uuringust, milles sunitiniibi manustati kuuele GISTiga lapsele (vanuses 13...16 aastat) skeemiga 4/2 annustes 15 mg/m² ööpäevas kuni 30 mg/m² ööpäevas, ja saadaolevad publitseeritud andmed (20 GISTiga last või noort täiskasvanut) näitasid, et sunitiniibravi tulemusel stabiliseerus haigus 18 patsiendil 26-st (69,2%), kas pärast imatiniibravi mittetoimimist või talumatust (16 stabiilse haigusega patsiendil 21-st) või *de novo* / pärast operatsiooni (2 stabiilse

haigusega patsiendil 5-st). Kõnealusel I/II faasi uuringus täheldati nii stabiilse haiguse püsimumist kui ka haiguse progressiooni 3 patsiendil 6-st (1 patsient sai imatiniibi neoadjuvantselt ja 1 patsient adjuvantselt). Samas uuringus esines 4 patsiendil 6-st (66,7%) raviga seotud 3. või 4. astme kõrvaltoimeid (3. astme hüpofosfateemiat, neutropeeniat ja trombotsütopeeniat igaüks 1 patsiendil ja 4. astme neutropeeniat 1 patsiendil). Lisaks on publikatsioonides teatatud järgmistest 3. astme kõrvaltoimetest, mida esines 5 patsiendil: väsimus (2), seedetraktiga seotud kõrvaltoimed (sh kõhulahtisus) (2), hematoloogilised kõrvaltoimed (sh aneemia) (2), koletsüstiit (1), hüpertüreoos (1) ja mukosiit (1).

Sunitiniibi farmakokineetika ning peamiste ohutuse ja efektiivsuse tulemusnäitajate ekstrapoleerimiseks teostati GISTiga lastel (vanus: 6...17 aastat) populatsiooni farmakokineetika ja farmakodünaamika/farmakokineetika analüüs. Analüüs põhines GISTi või soliidtuumoritega täiskasvanutel ning soliidtuumoritega lastelt kogutud andmetel. Modelleerimisanalüüside põhjal ei mõjutanud sunitiniibi plasmakontsentratsioonid negatiivselt nooremate ja väiksema kehasuurusega uuritavate ohutuse ja efektiivsuse vastuseid. Noorem vanus ja väiksem kehasuurus ei avaldanud negatiivset mõju sunitiniibi kasu/riski tasakaalule, mis lähtus peamiselt selle plasmakontsentratsioonist.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Sutentiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta neeru või neeruvaagna kartsinoomi (v.a nefroblastoomi, nefroblastomatoosi, selgerakulise sarkoomi, mesoblastilise nefroomi, neeru medullaarse kartsinoomi ja neeru rabdoidtuumori) raviks (vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Sutentiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta gastroenteropankreatiliste neuroendokriinsete kasvajat (v.a neuroblastoom, neuroganglioblastoom ja feokromotsütoom) raviks (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Sunitiniibi ja sunitiniibmalaadi farmakokineetikat hinnati 135 tervel vabatahtlikul ning 266 soliidtuumoriga patsiendil. Farmakokineetika oli sarnane kõigil uuritud soliidtuumoriga patsientide rühmades ja tervetel vabatahtlikel.

Annuste 25...100 mg kasutamisel suureneb plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) ja C_{max} proportsionaalselt annuse suurusega. Igapäevaste korduvate annuste manustamisel kuhjub sunitiniib 3...4-kordselt ja esmane aktiivne metaboliit 7...10-kordselt. Sunitiniibi ja tema esmase metaboliidi püsikontsentratsioon saavutatakse 10...14 päevaga. Ravi 14. päevaks on sunitiniibi ja tema esmase metaboliidi kombineeritud plasmakontsentratsioon 62,9...101 ng/ml, mis on prekliiniliste andmete põhjal tuletatud sihtkontsentratsioon. Selle kontsentratsiooni juures peaks ravim pärssima *in vitro* retseptorite fosforüülimist ja *in vivo* tagama kasvaja staasi/arengu pidurdumise. Esmane aktiivne metaboliit moodustab koguekspositsioonist 23...37%. Sunitiniibi või tema esmase aktiivse metaboliidi farmakokineetikas ei ole täheldatud olulisi muutusi uuritud annuste korduval manustamisel või korduvate ravitsüklike korral.

Imendumine

Pärast sunitiniibi suukaudse annuse manustamist saabub C_{max} tavaliselt 6...12 tunni jooksul (aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni t_{max}).

Toit ei mõjuta sunitiniibi biosaadavust.

Jaotumine

In vitro analüüsidest seonduvad sunitiniib ja esmane aktiivne metaboliit inimese plasmavalkudega vastavalt 95% ja 90% ulatuses, kusjuures kontsentratsioonisõltuvust ei ilmnenu. Sunitiniibi jaotusruumala (V_d) oli suur, 2230 l, mis näitab selle jaotumist kudedes.

Metaboolsed koostoimed

Kõigi uuritud tsütokroomi P450 (CYP) isovormide (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ja CYP4A9/11) arvatud *in vitro* Ki-väärtused näitasid, et sunitiniib ja tema esmane aktiivne metaboliit tõenäoliselt ei indutseeri kliiniliselt olulisel määral teiste nende ensüümide poolt metaboliseeritavate toimeainete metabolismi.

Biotransformatsioon

Sunitiniibi metabolism toimub peamiselt CYP3A4 vahendusel. See CYPi isovorm tekitab sunitiniibi esmase aktiivse metaboliidi desetüülsunitiniibi, mis seejärel sama isoensüümi vahendusel edasi metaboliseerub.

Sunitiniibi manustamist samal ajal tugevate CYP3A4 indutseerijate või inhibiitoritega tuleb vältida, sest sunitiniibisisaldus plasmas võib muutuda (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Eritumine

Eritumine toimub peamiselt väljaheitega (61%). Neerude kaudu erituvad toimeaine ja tema metaboliidid muutumatul kujul 16% ulatuses manustatud annusest. Sunitiniib ja tema esmane aktiivne metaboliit olid peamised ühendid, mis andsid vastavalt 91,5%, 86,4% ja 73,8% proovides mõõdetud radioaktiivsusest plasmas, uriinis ja väljaheites. Totaalne kliirens (CL/F) suukaudsel manustamisel oli 34...62 l tunnis. Tervetel vabatahtlikel on sunitiniibi ja tema esmase aktiivse desetüülmetaboliidi eritumise poolväärtusaeg pärast suukaudset manustamist vastavalt ligikaudu 40...60 tundi ja 80...110 tundi.

Koosmanustamine ravimitega, mis on BCRP inhibiitorid

In vitro on sunitiniib väljavoolu transporteri BCRP substraat. Uuringus A6181038 ei avaldanud koosmanustamine BCRP inhibiitori gefitiniibiga kliiniliselt olulist toimet sunitiniibi ega ravimite (sunitiniib+metaboliit) koond- C_{max} -ile ega AUC-le (vt lõik 4.5). See uuring oli mitmekeskuseline avatud I/II faasi uuring, kus vaadeldi gefitiniibiga kombinatsioonis manustatud sunitiniibi ohutust/taluvust, maksimaalset talutavat annust ja kasvajakavastast toimet MRCC-ga patsientidel. Uuringu teisese eesmärgina hinnati gefitiniibi (250 mg ööpäevas) ja sunitiniibi (37,5 mg [kohort 1, n = 4] või 50 mg [kohort 2, n = 7] ööpäevas 4-nädalat, millele järgneb 2-nädalane ravipaus) koosmanustamise farmakokineetikat. Muudatused sunitiniibi farmakokineetilistes parameetrites ei olnud kliiniliselt olulised ega kutsunud esile ravimite koostoimeid; arvestades aga uuringus osalejate suhteliselt väikest arvu (st n = 7+4) ja farmakokineetiliste parameetrite keskmist kuni suurt erinevust patsientide lõikes, tuleb selle uuringu ravimite koostoimete farmakokineetikaalaseid leide tõlgendades olla ettevaatlik.

Eri patsientide rühmad

Maksakahjustus

Sunitiniib ja tema esmane metaboliit läbivad metabolismi peamiselt maksas. Süsteemne ekspositsioon pärast ühekordset sunitiniibi annust oli kerge või mõõduka (Child-Pugh' klassid A ja B) maksakahjustusega patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega sarnane. Sutenti ei ole uuritud raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel.

Vähipatsientide uuringud on välja jätnud patsiendid, kelle ALAT või ASAT olid > 2,5 korda üle normväärtuse ülemise piiri või kui see oli > 5,0 korda üle normväärtuse ülemise piiri maksametastaasi tõttu.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüs on näidanud, et sunitiniibi totaalne kliirens (CL/F) ei muutunud hinnatud neerufunktsiooni vahemikus, määratuna kreatiniini kliirensi (CLcr) järgi (42...347 ml/min). Süsteemne ekspositsioon pärast sunitiniibi ühekordse annuse manustamist oli raske neerukahjustusega isikutel (CLcr < 30 ml/min) sarnane normaalse neerufunktsiooniga isikute (CLcr > 80 ml/min) omaga. Ehkki sunitiniib ja selle peamine metaboliit ei ole terminaalstaadiumis neeruhaigusega patsientidel hemodialüüsiga elimineeritavad, oli sunitiniibi ning selle peamise

metaboliidi üldine süsteemne ekspositsioon vastavalt 47% ja 31% võrra väiksem kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel.

Kehakaal, sooritusvõime

Rahvastiku demograafiliste andmete farmakokineetika analüüsimisel selgus, et esialgset annust ei ole vaja kohandada kehakaalu ega ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime järgi.

Sugu

Olemasolevad andmed näitavad, et naistel võib sunitiniibi kliirens (CL/F) olla ligikaudu 30% aeglasem kui meestel, kuid selle erinevuse tõttu ei ole vaja esialgset annust kohandada.

Lapsed

Lastel on sunitiniibi kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.2). Populatsiooni farmakokineetika analüüsid, mis hõlmasid GIST-i ja soliidtuumoritega täiskasvanud patsientidelt ning soliidtuumoritega lastelt kogutud andmeid, viidi lõpule. Vanuse ja kehasuuruse (kehakaal või kehapindala) ning teiste, sunitiniibi ja selle aktiivse metaboliidi oluliste farmakokineetiliste parameetrite ühismuutujate hindamiseks viidi läbi järkjärguliste ühismuutujatega modelleerimisanalüüsid. Analüüsitud ühismuutujatest, mis hõlmasid vanust ja kehasuurust, oli sunitiniibi kliirensi olulisemaid ühismuutujaid vanus (mida noorem laps, seda aeglasem kliirens). Sarnaselt oli aktiivse metaboliidi kliirensi oluline ühismuutuja kehapindala (mida väiksem kehapindala, seda aeglasem kliirens).

Lisaks, tuginedes 3 pediaatrilisest uuringust (2 pediaatrilist soliidtuumori uuringut ja 1 pediaatriline GISTi uuring; vanus: 6...11 aastat ja 12...17 aastat) saadud koondandmete integreeritud populatsiooni farmakokineetika analüüsile oli ravieelne kehapindala (*body surface area*, BSA) sunitiniibi ja selle aktiivse metaboliidi kliirensi oluline ühismuutuja. Selle analüüsi põhjal eeldatakse, et annusega ligikaudu 20 mg/m² ööpäevas (BSA vahemik 1,10...1,87 m²) saavutatakse lastel sunitiniibi ja selle aktiivse metaboliidi selline plasmakontsentratsioon, mis on võrreldav (vahemikus 75...125% AUC-st) GISTiga täiskasvanutel skeemi 4/2 kohaselt 50 mg ööpäevas manustatava sunitiniibiga saavutatava kontsentratsiooniga (AUC 1233 ng.h/ml). Pediaatrilistes uuringutes oli sunitiniibi algannus 15 mg/m² (lähtudes annuse suurendamise I faasi uuringus identifitseeritud MTD-st; vt lõik 5.1), mida GISTiga lastel suurendati patsiendi individuaalsest ohutusest/talutavusest lähtuvalt annuseni 22,5 mg/m² ja seejärel annuseni 30 mg/m² (ületamata koguannust 50 mg/ööpäevas). GISTiga laste kohta publitseeritud andmete kohaselt varieerus arvutatud algannus vahemikus 16,6...36 mg/m², suurendatuna kuni annuseni 40,4 mg/m² (ületamata koguannust 50 mg/ööpäevas).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja ahvidel hinnati kuni 9 kuud kestnud korduva manustamise toksilisuse uuringutes ravimi toimet seedetrakti märklaudorganitele (oksendamine ja kõhulahtisus ahvidel), neerupealisele (neerupealise koore kongestioon ja/või hemorraagia rottidel ja ahvidel, koos fibroosile järgneva nekroosiga rottidel), hemolümfopoetilisele süsteemile (rakkude vähesus luuüdis ja lümfisüsteemis), tüümuses, põrnas ja lümfisõlmedes), eksokriinsele pankreasele (atsinaarrakkude degranulatsioon koos üksikute rakkude nekroosiga), süljenäärmetele (atsinaarne hüpertroofia), luuühendustele (kasvuplaadi paksenemine), emakale (atroofia) ja munasarjadele (folliikulite arengu pidurdumine). Kõik need leiud esinesid sunitiniibi kliiniliselt oluliste plasmatasemetes juures. Täiendavad toimed, mida täheldati teistes uuringutes, hõlmavad QTc-intervalli pikenemist, LVEFi vähenemist ja seemnejuhade atroofiat, neerude mesangiaalrakkude suurenemist, seedetrakti ja suulimaskesta verejookse ning hüpfüüsi eessagara rakkude hüpertroofiat. Muutusi emakas (endomeetriumi atroofia) ja luu kasvuplaadis (kasvuplaadi paksenemine või kõhre düsplaasia) seostatakse sunitiniibi farmakoloogilise toimega. Enamik nendest leidudest taandusid ravi katkestamisel 2...6 nädalaks.

Genotoksilisus

Sunitiniibi genotoksilisuse potentsiaali hinnati *in vitro* ja *in vivo*. Sunitiniib ei olnud mutageenne bakteritel testides, kus kasutati metaboolset aktivatsiooni roti maksas. Sunitiniib ei kutsunud esile struktuurseid kromosoomi aberratsioone inimese perifeerse vere lümfotsüütides *in vitro*. Polüploidiat (arvuline kromosoomi aberratsioon) täheldati inimese perifeerse vere lümfotsüütides *in vitro* nii

metaboolse aktivatsiooni esinemisel kui ka puudumisel. Sunitiniib ei olnud klastogeenne roti luuüdis *in vivo*. Põhilise aktiivse metaboliidi genotoksilisuse potentsiaali ei hinnatud.

Kartsinogeensus

1-kuulises suukaudse kunstliku toitmisega annustamisvahemiku leidmise uuringus (0, 10, 25, 75 või 200 mg/kg päevas) ravimi pideval igapäevasel manustamisel täheldati rasH2 transgeensetel hiirtel kõige suurema uuritud annuse puhul (200 mg/kg päevas) kaksteistsõrmiksoole Brunneri näärmete kartsinoomi ja hüperplaasiat.

rasH2 transgeensetel hiirtel viidi läbi 6-kuuline suukaudse kunstliku toitmisega kartsinogeensusu uuring [0, 8, 25, 75 (vähendati 50-le) mg/kg päevas] igapäevase annustamisega. Annuste puhul ≥ 25 mg/kg päevas täheldati pärast 1- või 6-kuulist ravi [AUC $\geq 7,3$ korda suurem kui patsientidel, kellele manustati soovituslik ööpäevane annus (RDD)] gastroduodenaalseid kartsinome, taustaks olevate hemangiosarkoomide suurenenud esinemust ja/või mao limaskesta hüperplaasiat.

2-aastases rottidega tehtud kartsinogeensusu uuringus (0, 0,33, 1 või 3 mg/kg päevas) põhjustas sunitiniibi manustamine 28-päevaste tsüklikena, millele järgnes 7-päevane annustamisvaba periood, feokromotsütoomide ja neerupealiste säsi hüperplaasia esinemissageduse suurenemist isastel rottidel, kui seda anti annuses 3 mg/kg päevas > 1 aasta jooksul (AUC $\geq 7,8$ korda suurem kui patsientidel, kellele manustati RDD-d). Brunneri näärmete kartsinoomi esines kaksteistsõrmiksooles emastel rottidel annustega ≥ 1 mg/kg päevas ja isastel annustega 3 mg/kg päevas. Limaskestarakkude hüperplaasia mao näärmelises osas ilmnes isastel annustega 3 mg/kg päevas, AUC-d olid vastavalt $\geq 0,9$, 7,8 ja 7,8 korda suuremad kui patsientidel, kellele manustati RDD-d. Hiirte (rasH2 transgeensed) ja rottide kartsinogeensusu uuringutes sunitiniibiga täheldatud neoplastiliste leidude tähtsus inimesele ei ole selge.

Reproduktiivne ja arengutoksilisus

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud ei ole näidanud toimet meeste või naiste fertiilsusele. Kuid korduva manustamise toksilisuse uuringutes rottidel ja ahvidel täheldati toimeid emaste fertiilsusele folliikulite atreesia, kollaskeha degeneratsiooni, emaka endomeetriumi muutuste ja emaka ning munasarjade massi vähenemise näol kliiniliselt olulise süsteemse biosaadavuse korral. Rottidel täheldati toimeid isaste fertiilsusele seemnejuhade atroofia, munandimanustes spermatoosidide vähenemise ja koloidi vähenemise näol esnäärmes ning seemnepõiekestes plasmatasemete puhul, mis olid 25 korda suuremad kui süsteemne ekspositsioon inimestel.

Rottidel esines embrüo/loote suremust elusloodete arvu märkimisväärse vähenemisena, resorptsioonide arvu suurenemisena implantatsioonijärgse loote suremuse suurenemisena ja järglaste üldise suremisena kaheksal tiinel emasel 28-st plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid 5,5 korda suuremad kui süsteemne ekspositsioon inimestel. Küülikutel oli tiinuse ajal emaka massi ja elusloodete arvu vähenemine tingitud resorptsioonide arvu suurenemisest, implantatsioonijärgsest loote suremuse suurenemisest ja järglaste üldisest suremisest neljal tiinel küülikul kuuest plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid 3 korda suuremad kui süsteemne ekspositsioon inimestel. Rottide ravimisel sunitiniibiga ≥ 5 mg/kg ööpäevas organogeneesi ajal täheldati toimeid arengule, mis ilmnes loote skeleti väärarengute suurenenud esinemissageduses. Seda iseloomustab eeskätt lülisamba rinna-/nimmeosa luustumise pidurdumisega ja see esines plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid 5,5 korda suuremad kui süsteemne ekspositsioon inimestel. Küülikutel hõlmasid toimed arengule huulelõhe suurenenud esinemissagedust plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid ligikaudu samasugused kui kliinilistes tingimustes ja huulelõhe ning suulaelõhe suurenenud esinemissagedust plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid 2,7 korda suuremad kui süsteemne ekspositsioon inimestel.

Sunitiniibi (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg päevas) hinnati pre- ja postnataalse arengu uuringus tiinetel rottidel. Emaslooma kehakaalu tõus vähenes gestatsiooni ja imetamise ajal annustega ≥ 1 mg/kg päevas, kuid emaslooma reproduktiivtoksilisust ei täheldatud annustega kuni 3 mg/kg päevas (hinnanguline ekspositsioon $> 2,3$ korda suurem kui AUC patsientidel, kellele manustati RDD-d). Annustega 3 mg/kg päevas täheldati järglaste kehakaalu vähenemist võõrutamisele eelneva ja järgneva perioodi jooksul. Arengutoksilisust ei täheldatud annustega 1 mg/kg päevas (ligikaudne ekspositsioon $\geq 0,9$ korda suurem kui AUC patsientidel, kellele manustati RDD-d).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

12,5 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Mannitool (E421)
Naatriumkroskarmelloos
Povidoon (K-25)
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin
Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)

Trükivärv

Šellak
Propüleenglükool
Naatriumhüdroksoid
Povidoon
Titaandioksiid (E171)

25 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Mannitool (E421)
Naatriumkroskarmelloos
Povidoon (K-25)
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin
Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

Trükivärv

Šellak
Propüleenglükool
Naatriumhüdroksoid
Povidoon
Titaandioksiid (E171)

37,5 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Mannitool (E421)
Naatriumkroskarmelloos
Povidoon (K-25)
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

Trükivärv
Šellak
Propüleenglükool
Kaaliumhüdroksiid
Must raudoksiid (E172)

50 mg kõvakapslid

Kapsli sisu
Mannitool (E421)
Naatriumkroskarmelloos
Povidoon (K-25)
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

Trükivärv
Šellak
Propüleenglükool
Naatriumhüdroksiid
Povidoon
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudelid polüpropüleenist korgiga, mis sisaldavad 30 kõvakapslit.

Kuumlakitud läbipaistev polü (klorotrifluoroetüleen)/PVC ühekordse annusega perforeeritud blister kaetud alumiiniumfooliumiga, sisaldavad 28 x 1 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Sutent 12,5 mg kõvakapslid
EU/1/06/347/001
EU/1/06/347/004

Sutent 25 mg kõvakapslid
EU/1/06/347/002
EU/1/06/347/005

Sutent 37,5 mg kõvakapslid
EU/1/06/347/007
EU/1/06/347/008

Sutent 50 mg kõvakapslid
EU/1/06/347/003
EU/1/06/347/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. juuli 2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. november 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HDPE PUDELI VÄLINE KARP – 12,5 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sutent 12,5 mg kõvakapslid
sunitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 12,5 mg sunitiniibi (malaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/06/347/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

sutent 12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

HDPE PUDEL – 12,5 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Sutent 12,5 mg kõvakapslid
sunitiniib
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 kapslit

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HDPE PUDELI VÄLINE KARP – 25 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sutent 25 mg kõvakapslid
sunitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 25 mg sunitiniibi (malaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEKOHAS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/06/347/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

sutent 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöotкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

HDPE PUDEL – 25 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Sutent 25 mg kõvakapslid
sunitiniib
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 kapslit

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HDPE PUDELI VÄLINE KARP – 37,5 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sutent 37,5 mg kõvakapslid
sunitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 37,5 mg sunitiniibi (malaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEKOHAS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/06/347/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

sutent 37,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöotкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

HDPE PUDEL – 37,5 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Sutent 37,5 mg kõvakapslid
sunitiniib
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 kapslit

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HDPE PUDELI VÄLINE KARP – 50 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sutent 50 mg kõvakapslid
sunitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 50 mg sunitiniibi (malaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/06/347/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

sutent 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

HDPE PUDEL – 50 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Sutent 50 mg kõvakapslid
sunitiniib
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 kapslit

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERI KARP – 12,5 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sutent 12,5 mg kõvakapslid
sunitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 12,5 mg sunitiniibi (malaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 x 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/06/347/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

sutent 12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöotкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER – 12,5 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sutent 12,5 mg kõvakapslid
sunitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERI KARP – 25 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sutent 25 mg kõvakapslid
sunitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 25 mg sunitiniibi (malaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 x 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/06/347/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

sutent 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

BLISTER – 25 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sutent 25 mg kõvakapslid
sunitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERI KARP – 37,5 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sutent 37,5 mg kõvakapslid
sunitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 37,5 mg sunitiniibi (malaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 x 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/06/347/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

sutent 37,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöotкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

BLISTER – 37,5 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sutent 37,5 mg kõvakapslid
sunitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERI KARP – 50 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sutent 50 mg kõvakapslid
sunitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 50 mg sunitiniibi (malaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 x 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/06/347/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

sutent 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

BLISTER – 50 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Sutent 50 mg kõvakapslid
sunitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Sutent 12,5 mg kõvakapslid

Sutent 25 mg kõvakapslid

Sutent 37,5 mg kõvakapslid

Sutent 50 mg kõvakapslid

sunitiniib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sutent ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sutenti võtmist
3. Kuidas Sutenti võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sutenti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sutent ja milleks seda kasutatakse

Sutenti toimeaine sunitiniib on proteiini kinaasi inhibiitor. Seda kasutatakse vähi raviks, sest see väldib spetsiaalse valkude rühma aktiivsust, mis osalevad teadaolevalt vähirakkude kasvus ja levikus.

Sutenti kasutatakse täiskasvanutel järgmiste vähitüüpide raviks:

- Gastrointestinaalne stromaalne tuumor (GIST) on mao ja soolestiku vähi tüüp, mille puhul imatiniib (üks teine vähivastane ravim) ei toimi enam või te ei saa imatiniibi võtta.
- Metastaatiline neerurakuline vähk (MRCC) on neeruvähi tüüp, mis on levinud teistesse kehaosadesse.
- Pankrease neuroendokriinsed tuumorid (pNET) (pankrease hormoone tootvate rakkude tuumorid), mis on progresseerunud või mida ei saa kirurgiliselt eemaldada.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Sutent toimib või miks see ravim on teile kirjutatud, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne Sutenti võtmist

Sutenti ei tohi võtta

- kui olete sunitiniibi või Sutenti mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Sutenti võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Kui teil on kõrge vererõhk.** Sutent võib vererõhku tõsta. Teie arst võib ravi ajal Sutentiga kontrollida teie vererõhku ja vajaduse korral võidakse teid ravida vererõhku langetavate ravimitega;

- **Kui teil on praegu või varem esinenud verehaigus, veritsemisprobleeme või verevalumite tekkimist.** Sutentiga ravimine võib suurendada verejooksu ohtu või muuta mõnede vererakkude arvu, mis võib põhjustada aneemiat või mõjutada verehüübivust. Kui te võtate varfariini või atsenokumarooli, mis vedeldavad verd verehüüvete vältimiseks, võib teil esineda suurenenud verejooksu risk. Kui teil esineb ravi ajal Sutentiga verejooks, teatage sellest oma arstile;
- **Kui teil on südameprobleemid.** Sutent võib põhjustada südameprobleeme. Kui te tunnete end väga väsinuna, hingeldate või kui teie jalalabad ja pahklud on turses, teatage sellest oma arstile;
- **Kui teil esinevad ebanormaalsed südamerütmi muutused.** Sutent võib põhjustada südamerütmi kõrvalekaldeid. Ravi ajal Sutentiga võib teie arst teha elektrokardiogramme nende probleemide hindamiseks. Kui teil esineb Sutenti võtmise ajal pearinglust, jõuetust või ebanormaalseid südamelööke, teatage sellest oma arstile;
- **Kui teil on hiljuti olnud probleeme verehüüvetega veenides ja/või arterites (veresoonte tüübid), sealhulgas insult, südamerabandus, emboolia või tromboos.** Helistage kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Sutentiga sellised sümptomid, nagu valu või survetunne rinnus, valu käsivartes, seljas, kaelas või lõuas, hingeldamine, ühe kehapoole tuimus või nõrkus, raskused kõnelemisega, peavalu või pearinglus;
- **Kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm** (veresoone seina laienemine ja nõrgenemine) või arteriseina rebend;
- **Kui teil on või on olnud väikseimate veresoonte vigastus, mida nimetatakse trombootiliseks mikroangiopaatiaks (TMA).** Teatage oma arstile, kui teil tekivad palavik, kurnatus, väsimus, verevalumid, verejooks, turse, segasus, nägemise kaotus ja krambihood;
- **Kui teil on probleeme kilpnäärmega.** Sutent võib põhjustada kilpnäärmeprobleeme. Teatage oma arstile, kui te Sutenti võtmise ajal väsite kiiremini, tajute üldiselt rohkem külma kui teised inimesed või kui teie hääl muutub madalamaks. Teie kilpnäärmetalitlust tuleb kontrollida enne Sutenti võtmist ja regulaarselt selle võtmise ajal. Kui teie kilpnääre ei tooda piisavalt kilpnäärme hormooni, võite te saada kilpnäärme hormooni asendusravi;
- **Kui teil on praegu või varem esinenud kõhunäärme- või sapipõie häireid.** Teatage oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline järgnevatest nähtudest ja sümptomitest: valu mao piirkonnas (ülakõhus), iiveldus, oksendamise ja palavik. Need võivad olla põhjustatud kõhunäärme- või sapipõie põletikust;
- **Kui teil on praegu või varem esinenud maksaprobleeme.** Teatage oma arstile, kui teil tekib Sutentiga ravimise ajal ükskõik milline järgnevatest maksaprobleemide nähtudest ja sümptomitest: sügelus, naha või silmade kollasus, tume uriin ja valu või ebamugavustunne paremal ülakõhus. Teie arst peab kliiniliste näidustuste alusel tegema vereanalüüse teie maksatalitluse kontrollimiseks nii enne ravi alustamist Sutentiga kui ka ravi ajal;
- **Kui teil on praegu või varem esinenud neeruprobleeme.** Teie arst jälgib teie neerutalitlust;
- **Kui te lähete operatsioonile või kui teile on hiljuti tehtud operatsioon.** Sutent võib mõjutada haavade paranemist. Tavaliselt peate te Sutenti võtmise katkestama, kui te lähete operatsioonile. Teie arst otsustab, millal te Sutenti uuesti võtma hakkate;
- **Enne ravi algust Sutentiga võidakse teil soovitada lasta oma hambaid kontrollida.**
 - Kui teil on praegu või on varem esinenud valu suus, hammastes ja/või lõualuus, paistetust või haavandid suus, lõualuu tuimus või raskustunne või hamba logisemine, teatage sellest kohe oma arstile ja hambaarstile;

- Kui teile on vaja teha invasiivset hambaravi või hambaoperatsioon, teatage oma hambaarstile, et teid ravitakse Sutentiga. Eriti oluline on see siis, kui te saate või olete saanud ka intravenoosseid bisfosfonaate. Bisfosfonaadid on ravimid, mida võidakse anda mõne muu meditsiinilise seisundi tõttu luutüüstuste ennetamiseks;
- **Kui teil on praegu või on varem esinenud naha ja nahaaluskoe kahjustusi.** Ravimi kasutamise ajal võib ilmneda gangrenoosne püodermia (valulikum nahahaavandid) või nekrotiseeriv fastsiit (kiiresti leviv naha/pehmete kudede infektsioon, mis võib olla eluohtlik). Pöörduge kohe oma arsti poole, kui nahavigastuse ümber tekivad infektsiooni sümptomid, sealhulgas palavik, valu, punetus, turse või mäda või vere immitsemine. Tavaliselt on see toime pöörduv sunitiniib-ravi lõpetamisel. Sunitiniibi kasutamisel on teatatud rasketest nahalöövetest (Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs, multiformne erüteem), mis avalduvad kehatüvel algul punakate täppide või ümmarguste laikudena, mille keskel on sageli villid. Lööve võib progresseeruda ulatusliku villide tekkimise või naha koorumiseni ja võib olla eluohtlik. Kui teil tekivad lööve või mainitud nahasümptomid, pöörduge kohe arsti poole;
- **Kui teil on praegu või varem esinenud krambid.** Teavitage võimalikult kiiresti oma arsti, kui teil on kõrge vererõhk, peavalu või nägemiskaotus;
- **Kui teil on suhkurtõbi.** Suhkurtõvega patsientidel tuleb veresuhkru taset regulaarselt kontrollida, et hinnata vajadust kohandada diabeediravimi annust veresuhkru madalale langemise riski vähendamiseks. Teavitage võimalikult kiiresti oma arsti, kui teil tekivad madala veresuhkrusisalduse mis tahes nähud ja sümptomid (väsimus, südamepekslemine, higistamine, nälg ning teadvusekaotus).

Lapsed ja noorukid

Sutenti ei soovitata alla 18-aastastele isikutele.

Muud ravimid ja Sutent

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh käsimüügiravimid ja ravimid, mida ei ole teile välja kirjutatud.

Mõned ravimid võivad mõjutada Sutenti sisaldust teie organismis. Teatage oma arstile, kui te kasutate ravimeid, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid:

- ketokonasool, itrakonasool – kasutatakse seennakkuste ravis,
- erütromütsiin, klaritromütsiin, rifampitsiin – kasutatakse nakkuste ravis,
- ritonaviir – kasutatakse HIV ravis,
- deksametasoon – kortikosteroid, mida kasutatakse mitmete seisundite ravis (nt allergia / hingamisprobleemid või nahahaigused),
- fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal – kasutatakse epilepsia ja teiste neuroloogiliste seisundite ravis,
- taimsed vahendid, mis sisaldavad naistepuna (*Hypericum perforatum*) – kasutatakse depressiooni ja ärevuse ravis.

Sutent koos toidu ja joogiga

Greibimahla joomist tuleb ravi ajal Sutentiga vältida.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võite rasestuda, peate te ravi ajal Sutentiga kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.

Kui te toidate rinnaga last, teatage sellest oma arstile. Te ei tohi imetada last ravi ajal Sutentiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil esineb uimasust või ebatavalist väsimust, olge autojuhtimisel või masinatega töötamisel eriti ettevaatlik.

Sutent sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Sutenti võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Teie arst määrab teile sobiva annuse, sõltuvalt vähitüübist mida tuleb ravida. Kui teil ravitakse:

- GIST-i või MRCC-d: tavaline raviannus on 50 mg üks kord ööpäevas 28 päeva jooksul (4 nädalat), millele järgneb 14 päeva (2 nädalat) puhkust (ilma ravimita), seega kokku 6-nädalane tsükkel;
- pNET-i: tavaline annus on 37,5 mg üks kord ööpäevas ilma puhkuseta.

Teie arst otsustab, milline on teile sobiv annus, kas ja millal te peate ravi Sutentiga lõpetama.

Sutenti võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate Sutenti rohkem, kui ette nähtud

Kui olete kogemata võtnud liiga palju kapsleid, pidage kohe nõu oma arstiga. Te võite vajada meditsiinilist abi.

Kui te unustate Sutenti võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, pöörduge kohe arsti poole (vt ka **Mida on vaja teada enne Sutenti võtmist**):

Südameprobleemid. Kui te tunnete end väga väsinuna, hingeldate või kui teie jalalabad ja pahklud on turses, teatage sellest oma arstile. Need võivad olla südameprobleemide, sealhulgas südamepuudulikkuse ja südamelihase probleemide (kardiomiopaatia) sümptomid.

Probleemid kopsude või hingamisega. Teatage oma arstile, kui teil tekib köha, valu rinnus, järsult algav hingeldus või veriköha. Need võivad olla kopsuembooliaks nimetatava haiguse sümptomid. Kopsuemboolia tekib, kui verehüübed liiguvad teie kopsudesse.

Neeruhäired. Teatage oma arstile, kui teie urineerimissagedus muutub või urineerimine lakkab. Need võivad olla neerupuudulikkuse sümptomid.

Veritsus. Teatage oma arstile, kui teil esineb ravi ajal Sutentiga mõni nendest sümptomitest või tõsine veritsusprobleem: valulik, turses kõht, vere oksendamine, must, kleepuv väljaheide, veri uriinis, peavalu või vaimse seisundi muutus, vere või verise röga köhimine kopsust või hingamisteedest.

Kasvaja hävinemine, mis tekitab sooleseina augu. Teatage oma arstile, kui teil esineb tugev kõhuvalu, palavik, iiveldus, oksendamine, veri väljaheites või muutused roojamise sageduses.

Teised kõrvaltoimed Sutentiga on:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Vereliistakute, punaste vereliblede ja/või valgete vereliblede (nt neutrofiilide) arvu vähenemine.
- Hingeldus.
- Kõrge vererõhk.
- Tugev väsimus, jõu kaotus.
- Naha alla ja silmade ümbrusse kogunenud vedelikust põhjustatud tursed, raske allergiline lööve.
- Suuvalu/ärritus, suu haavandid/põletik/kuivus, maitsmishäired, seedehäired, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu/-turse, isukaotus või –langus.
- Kilpnäärme vähenenud aktiivsus (hüpotüreoidism).
- Peeringlus.
- Peavalu.
- Ninaverejooks.
- Seljavalu, liigesevalu.
- Jalgade ja käte valu.
- Naha kollasus/naha värvimuutus, naha liigipigmentatsioon, juuksevärvi muutus, lööve käelabadel ja jalataldadel, lööve, kuiv nahk.
- Köha.
- Palavik.
- Raskused uinumisel.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Trombide teke veresoontes.
- Südamelihase verevarustuse puudulikkus, mida põhjustab südame pärgarterite ummistumine või ahenemine.
- Valu rinnus.
- Südame vähenenud võime pumbata verd.
- Vedelikupeetus, sealhulgas kopsude ümber.
- Infektsioonid.
- Raskest nakkusest (vereringes esinevast infektsioonist) tingitud tüsistus, millega võivad kaasneda koekahjustus, organpuudulikkus ja surm.
- Veresuhkru taseme langus (vt lõik 2).
- Valgu kaotus uriiniga, mis võib põhjustada turseid.
- Gripitaoline sündroom.
- Kõrvalekalded vereanalüüsides, sh pankrease ja maksaensüümide osas.
- Kõrge kusihappetase veres.
- Hemorroidid, valu pärasooles, igeme veritsus, neelamisraskused või neelamisvõimetus.
- Põletav või valulik tunne keelel, seedetrakti limaskestal põletik, rohked gaasid maos või soolestikus.
- Kaalulangus.
- Lihas-skeleti valu (valu luudes ja lihastes), lihasehäired, lihaste väsimus, lihasevalu, lihasespasmid.
- Nina kuivus, ninakinnisus.
- Tugev pisaravoolus.

- Ebatavalised tunded nahal, sügelus, naha ketendus ja põletik, villid, akne, küünte värvimuutus, juustekaotus.
- Ebanormaalsed aistingud jäsemetes.
- Ebanormaalselt vähenenud/suurenenud tundlikkus, eriti puuetundlikkus.
- Kõrvetised.
- Dehüdratsioon.
- Kuumalained.
- Uriini ebanormaalne värv.
- Depressioon.
- Kül mavärinad.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- Eluohtlik pehmekoe infektsioon, sealhulgas anogenitaalpiirkonnas (vt lõik 2).
- Insult.
- Südamelihaseinfarkt, mida põhjustab südame verevarustuse katkemine või vähenemine.
- Muutused südame elektrilises aktiivsuses või südame rütmihäired.
- Vedelik südame ümber (perikardi efusioon).
- Maksapuudulikkus.
- Pankreasepõletikust põhjustatud valu kõhus.
- Kasvaja lagunemine, mis kutsub esile soole mulgustumise (perforatsiooni).
- Sapipõiepõletik (paistetud ja punetus) koos sapikividega või ilma.
- Ebanormaalsed torusarnased ühendused ühest normaalsest kehaõõnest teise kehaõõnde või nahale.
- Suu, hammaste ja/või lõualuu valu, turse või haavandid suus, tuimus või raskustunne lõualuus või hammaste lahtitulek. Need võivad olla lõualuu luukahjustuse (osteonekroosi) sümptomid, vt lõik 2.
- Kilpnäärmehormoonide ületootmine, mis suurendab organismi puhkeolekus tarbitava energia hulka.
- Haavade paranemise halvenemine pärast kirurgilist operatsiooni.
- Ensüümi (kreatiinfosfokinaasi) taseme tõus lihasest verre.
- Ülemäärane reaktsioon allergeenile, muu hulgas heinapalavik, nahalööve, naha sügelus, nõgestõbi, kehaosade turse ja hingamisraskused.
- Käärsoole põletik (koliit, isheemiline koliit).

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- Naha ja/või limaskestade raske reaktsioon (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalnekrolüüs, multiformne erüteem).
- Tuumorilähustussündroom (TLS) – TLS-iga kaasnevad erinevad ainevahetusega seotud tüsistused, mis võivad tekkida vähivahel ajal. Neid tüsistusi põhjustavad hävivate vähivaheliste laguproduktid ja need võivad väljenduda järgmistena: iiveldus, hingeldamine, ebaregulaarsed südamelöögid, lihaskrambid, krambid, hägune uriin ja väsimus, mille põhjuseks on normist kõrvalekaldeid laboratoorse testi tulemustes (kõrge kaaliumi-, kusi- ja fosfori sisaldus ning madal kaltsiumi sisaldus veres), mis võivad põhjustada muutusi neerufunktsioonis ja ägedat neerupuudulikkust.
- Lihaste ebanormaalne lagunemine, mis võib põhjustada probleeme neerudega (rhabdomyolüüs).
- Kõrvalekaldeid aju töös, mille tunnusteks on peavalu, segasus, krambihood ja nägemise halvenemine (pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom).
- Valusad nahahaavandid (gangrenoosne püodermia).
- Maksapõletik (hepatiit).
- Kilpnäärmepõletik.
- Väikseimate veresoonte vigastus, mida nimetatakse trombootiliseks mikroangiopaatiaks (TMA).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Veresoone seinajärgne laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Sutenti säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudeli sildil ning blisterpakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Sutent sisaldab

Sutent 12,5 mg kõvakapslid

Toimeaine on sunitiniib. Üks kapsel sisaldab 12,5 mg sunitiniibi (malaadina).

Teised koostisosad on:

- *Kapsli sisu:* mannitool (E421), naatriumkroskarmelloos, povidoon (K-25) ja magneesiumstearaat.
- *Kapsli kest:* želatiin, punane raudoksiid (E172) ja titaandioksiid (E171).
- *Trükivärv:* šellak, propüleenglükool, naatriumhüdroksiid, povidoon ja titaandioksiid (E171).

Sutent 25 mg kõvakapslid

Toimeaine on sunitiniib. Üks kapsel sisaldab 25 mg sunitiniibi (malaadina).

Teised koostisosad on:

- *Kapsli sisu:* mannitool, naatriumkroskarmelloos, povidoon (K-25) ja magneesiumstearaat.
- *Kapsli kest:* želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).
- *Trükivärv:* šellak, propüleenglükool, naatriumhüdroksiid, povidoon ja titaandioksiid (E171).

Sutent 37,5 mg kõvakapslid

Toimeaine on sunitiniib. Üks kapsel sisaldab 37,5 mg sunitiniibi (malaadina).

Teised koostisosad on:

- *Kapsli sisu:* mannitool, naatriumkroskarmelloos, povidoon (K-25) ja magneesiumstearaat.
- *Kapsli kest:* želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).
- *Trükivärv:* šellak, propüleenglükool, kaaliumhüdroksiid ja must raudoksiid (E172).

Sutent 50 mg kõvakapslid

Toimeaine on sunitiniib. Üks kapsel sisaldab 50 mg sunitiniibi (malaadina).

Teised koostisosad on:

- *Kapsli sisu:* mannitool, naatriumkroskarmelloos, povidoon (K-25) ja magneesiumstearaat.

- *Kapsli kest:* želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).
- *Trükivärv:* šellak, propüleenglükool, naatriumhüdrosiid, povidoon ja titaandioksiid (E171).

Kuidas Sutent välja näeb ja pakendi sisu

Sutent 12,5 mg on saadaval kõvade želatiinkapslitena, mis on oranži kaane ja oranži korpusega ning mille kaanele on valge trükivärviga kirjutatud “Pfizer” ja korpusele “STN 12,5 mg”, kapsel sisaldab kollaseid kuni oranže graanuleid.

Sutent 25 mg on saadaval kõvade želatiinkapslitena, mis on karamellivärvi kaane ja oranži korpusega ning mille kaanele on valge trükivärviga kirjutatud “Pfizer” ja korpusele “STN 25 mg”, kapsel sisaldab kollaseid kuni oranže graanuleid.

Sutent 37,5 mg on saadaval kõvade želatiinkapslitena, mis on karamellivärvi kaane ja oranži korpusega ning mille kaanele on valge trükivärviga kirjutatud “Pfizer” ja korpusele “STN 37,5 mg”, kapsel sisaldab kollaseid kuni oranže graanuleid.

Sutent 50 mg on saadaval kõvade želatiinkapslitena, mis on karamellivärvi kaane ja karamellivärvi korpusega ning mille kaanele on valge trükivärviga kirjutatud “Pfizer” ja korpusele “STN 50 mg”, kapsel sisaldab kollaseid kuni oranže graanuleid.

See on saadaval 30 kapslit sisaldavates plastikpudelites ja 28 kapslit x 1 ühekordse annusega perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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.
Tel: +34 91 490 99 00

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.