

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sutent 12,5 mg kietosios kapsulės
Sutent 25 mg kietosios kapsulės
Sutent 37,5 mg kietosios kapsulės
Sutent 50 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

12,5 mg kietosios kapsulės

Vienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 12,5 mg sunitinibo.

25 mg kietosios kapsulės

Vienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 25 mg sunitinibo.

37,5 mg kietosios kapsulės

Vienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 37,5 mg sunitinibo.

50 mg kietosios kapsulės

Vienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 50 mg sunitinibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Sutent 12,5 mg kietosios kapsulės

Želatinos kapsulės, kurių dangtelis ir korpusas oranžinės spalvos. Ant dangtelio baltais dažais užrašyta „Pfizer“, o ant korpuso – „STN 12.5 mg“. Kapsulėje yra geltonos ir oranžinės spalvos granulės.

Sutent 25 mg kietosios kapsulės

Želatinos kapsulės, kurių dangtelis karamelės spalvos, o korpusas – oranžinis. Ant dangtelio baltais dažais užrašyta „Pfizer“, o ant korpuso – „STN 25 mg“. Kapsulėje yra geltonos ir oranžinės spalvos granulės.

Sutent 37,5 mg kietosios kapsulės

Želatinos kapsulės, kurių dangtelis ir korpusas geltonos spalvos. Ant dangtelio juodais dažais užrašyta „Pfizer“, o ant korpuso – „STN 37.5 mg“. Kapsulėje yra geltonos ir oranžinės spalvos granulės.

Sutent 50 mg kietosios kapsulės

Želatinos kapsulė, kurios dangtelis ir korpusas karamelės spalvos. Ant dangtelio baltais dažais užrašyta „Pfizer“, o ant korpuso – „STN 50 mg“. Kapsulėje yra geltonos ir oranžinės spalvos granulės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Virškinimo trakto stromos navikas (VTSN)

Sutent skirtas neoperuojamo ir (arba) metastazavusio virškinimo trakto stromos naviko (VTSN) gydymui suaugusiems, kuriems gydymas imatinibu buvo neveiksmingas dėl atsparumo ar netoleravimo.

Metastazavęs inkstų ląstelių vėžys (MILV)

Sutent skirtas progresavusio arba metastazavusio inkstų ląstelių vėžio (MILV) gydymui suaugusiesiems.

Kasos neuroendokrininiai navikai (kNEN)

Sutent skirtas neoperuojamų arba metastazavusių, gerai diferencijuotų kasos neuroendokrininių navikų (kNEN) gydymui suaugusiesiems, kurių liga progresuoja.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą su Sutent turi pradėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniaisiais preparatais nuo vėžio patirties.

Dozavimas

VTSN ir MILV atvejais rekomenduojama 4 savaites iš eilės per burną vartoti 50 mg Sutent dozę vieną kartą per parą, tada daryti dviejų savaičių pertrauką (4/2 planas), kad susidarytų 6 savaičių ciklas.

Gydant kNEN, rekomenduojama per burną vartoti 37,5 mg Sutent dozę vieną kartą per parą, nedarant planuotos pertraukos.

Dozės keitimas

Saugumas ir toleravimas

Gydant VTSN ir MILV, atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, dozę galima palaipsniui keisti po 12,5 mg. Didesnės kaip 75 mg arba mažesnės kaip 25 mg paros dozės vartoti negalima.

Gydant kNEN, atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, dozę galima palaipsniui keisti po 12,5 mg. Didžiausia dozė, kuri buvo vartota III fazės pNET tyrimo metu, buvo 50 mg per parą.

Atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, gali prireikti dozavimo pertraukimų.

CYP3A4 inhibitoriai/induktoriai

Sunitinibą vartoti kartu su stipriai CYP3A4 izofermentus sužadinančiais vaistiniaisiais preparatais, pavyzdžiui, rifampicinu, negalima (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Jeigu minėtų vaistinių preparatų kartu vartoti būtina, gali tekti palaipsniui didinti sunitinibo dozę po 12,5 mg (iki 87,5 mg per parą VTSN ir MILV atvejais arba iki 62,5 mg per parą kNEN atveju) atidžiai stebint, kaip ligonis toleruoja tokį gydymą.

Sunitinibą vartoti kartu su stipriais CYP3A4 izofermentų inhibitoriais, pavyzdžiui, ketokonazolu, negalima (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Jeigu minėtų vaistinių preparatų kartu vartoti būtina, atidžiai stebint, kaip ligonis toleruoja tokį gydymą, sunitinibo dozę gali tekti sumažinti VTSN ir MILV atvejais iki mažiausios 37,5 mg arba kNEN atveju iki 25 mg paros dozės.

Kartu reikia skirti kitokių vaistinių preparatų, kurie nesužadina ir neslopina arba tik šiek tiek sužadina ar slopina CYP3A4 izofermentus.

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

Sutent saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų pacientams neištirti.

Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Senyvi asmenys

Maždaug vienas trečdalis klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų, kurie vartojo sunitinibą, buvo 65 metų ar vyresni. Nei saugumo, nei veiksmingumo skirtumų, gydant jaunesnius ir senesnius ligonius, nenustatyta.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Skiriant sunitinibą vartoti pacientams, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (A ir B klasės pagal Child-Pugh), pradinės dozės rekomenduojama nekeisti. Sunitinibo vartojimas pacientams, sergantiems sunkiu (C klasės pagal Child-Pugh) kepenų funkcijos sutrikimu, netirtas ir todėl pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduoti vartoti sunitinibą negalima (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Skiriant vartoti sunitinibą pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu (nuo lengvo iki sunkaus) arba galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kuriems atliekamos hemodializės, pradinės dozės keisti nebūtina. Toliau dozė turi būti keičiama, atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Sutent reikia vartoti per burną. Vaistinį preparatą galima gerti valgant ar nevalgius. Jei dozė praleidžiama, papildomos dozės gerti negalima. Ligonis turi išgerti paskirtą įprastinę dozę kitą dieną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Šio vaistinio preparato negalima vartoti kartu su smarkiai CYP3A4 izofermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais, nes gali sumažėti sunitinibo koncentracija plazmoje (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Šio vaistinio preparato negalima vartoti kartu su stipriais CYP3A4 izofermentų inhibitoriais, nes gali padidėti sunitinibo koncentracija plazmoje (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Reikia nurodyti pacientui, kad gydantis sunitinibu, gali išnykti plaukų ar odos pigmentai (pasireiškia depigmentacija). Galimi ir kiti odos bei poodinio audinio sutrikimai: odos sausmė, sustorėjimas arba sutrūkinėjimas, pūslių arba delnų ir pėdų išbėrimas.

Anksčiau paminėtų reakcijų nedaugėjo, paprastai jos buvo laikinos ir dažniausiai gydymo dėl jų nutraukti neprisiekė. Buvo pranešta apie gangreninės piodermos, kuri paprastai yra laikina ir išnyksta, nutraukus sunitinibo vartojimą, atvejus. Buvo pranešta apie sunkias odos reakcijas, įskaitant daugiaformės eritemos (DE) atvejus, atvejus, kai buvo įtarti *Stevens-Johnson* sindromas (SJS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN); kai kurie iš jų buvo mirtini. Jeigu pasireiškia SJS, TEN arba DE požymiai ar simptomai (pvz.: progresuojantis odos išbėrimas, kuris dažnai pasireiškia kartu su pūslėmis arba gleivinių pažeidimais), gydymą sunitinibu reikia nutraukti. Patvirtinus SJS arba TEN diagnozę, gydymo atnaujinti negalima. Kai kuriais atvejais, kai buvo įtarta DE, pacientai toleravo gydymo sunitinibu atnaujinimą mažesne doze po to, kai reakcija išnyko. Kai kurie iš šių pacientų taip pat kartu buvo gydyti kortikosteroidais arba antihistamininiais vaistiniais preparatais (žr. 4.8 skyrių).

Kraujavimas ir kraujavimas iš naviko

Klinikinių sunitinibo tyrimų ir po vaistinio preparato patekimo į rinką stebėjimo metu nustatyta kraujavimo atvejų, kartais mirtinų, įskaitant kraujavimą iš virškinimo trakto, kvėpavimo organų, šlapimo takų ir į smegenis (žr. 4.8 skyrių).

Įprastas kraujavimo reiškinių įvertinimas turi apimti visų kraujo ląstelių kiekio nustatymą ir medicininių patikrinimų.

Maždaug pusei solidiniais navikais sirgusių pacientų, patyrusių kraujavimo sutrikimų, kraujavimas iš nosies buvo dažniausia su gydymu susijusi nepageidaujama kraujavimo reakcija. Kai kurie šių kraujavimo iš nosies atvejai buvo sunkūs, bet tik labai retais atvejais mirtini.

Buvo pranešta apie kraujavimo iš naviko atvejus, kartais susijusius su naviko nekroze, kai kurie atvejai buvo mirtini.

Kraujavimas iš naviko gali prasidėti staigiai, o plaučių naviko atveju būti sunkus ir sukelti gyvybei pavojingą skrepliavimą krauju ar kraujavimą iš plaučių. Kraujavimo iš plaučių atvejai, kai kurie iš jų buvo mirtini, buvo stebėti klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie tokius atvejus pacientams, gydytiems sunitinibu dėl MILV, VTSN ir plaučių vėžio. Kad plaučių vėžį galima gydyti Sutent, nepatvirtinta.

Galima periodiškai nustatyti visų kraujo ląstelių (trombocitų) kiekį ir krešėjimo faktorius (protrombino laiką / tarptautinį normalizuotą santykį, PL / INR) bei atlikti medicininį patikrinimą pacientams, kurie kartu yra gydomi antikoagulantais (pvz.: varfarinu, acenokumaroliu).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažniausiai pasireiškusios virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, pykinimas / vėmimas, pilvo skausmas, dispepsija ir stomatitas / burnos skausmas. Buvo pranešta ir apie ezofagito atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos gydomos pagalbinėmis priemonėmis, įskaitant vaistinius preparatus, kurie pasižymi vėmimą, viduriavimą ar rūgštingumą slopinančiomis savybėmis.

Piktybinėmis pilvo organų ligomis sergantiems ligoniams, gydytiems sunitinibu, pasitaikė sunkių, kartais mirtinų virškinimo trakto sutrikimų, įskaitant virškinimo trakto prakiurimą.

Hipertenzija

Sunitinibo vartojimo metu gauta pranešimų apie pasireiškusią hipertenziją, įskaitant sunkią hipertenziją (sistolinis kraujospaudis – 200 mm Hg arba diastolinis – 110 mm Hg). Reikia tikrinti, ar nedidėja paciento kraujospūdis, o hipertenziją tinkamai gydyti. Jei hipertenzija sunki ir jos sureguliuoti vaistiniais preparatais nepavyksta, rekomenduojama laikinai gydymą nutraukti. Gydymą galima atnaujinti tik tada, kai hipertenzija tinkamai valdoma (žr. 4.8 skyrių).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nustatytas bendrojo neutrofilų kiekio sumažėjimas ir trombocitų kiekio sumažėjimas susijęs su sunitinibu (žr. 4.8 skyrių). Minėtų reiškinų nedaugėjo, paprastai jie buvo laikini ir dažniausiai gydymo dėl jų nutraukti neprireikė. Trečios fazės tyrimų duomenimis, nei vienas šių reiškinų nebuvo mirtinas, bet po vaistinio preparato patekimo į rinką retais atvejais pasireiškė mirtinų kraujo sutrikimų, įskaitant kraujavimą, susijusį su trombocitopenija, ir su neutropenija susijusias infekcijas.

Gydymo sunitinibu pradžioje ir vėliau pasireiškė anemija.

Pradedant kiekvieną gydymo sunitinibu ciklą, ligoniams būtina nustatyti visų kraujo ląstelių kiekį (žr. 4.8 skyrių).

Širdies sutrikimai

Buvo pranešta, kad sunitinibu gydytiems pacientams pasireiškė širdies ir kraujagyslių reiškiniai, įskaitant širdies nepakankamumą, kardiomiopatiją, kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimą žemiau nuo apatinės normos ribos, miokarditą, miokardo išemiją ir miokardo infarktą, kai kurie iš jų buvo mirtini. Šie duomenys rodo, kad sunitinibas didina kardiomiopatijos riziką. Specifinių papildomų sunitinibo sukeltos kardiomiopatijos rizikos veiksnių, kitokių nei specifinis vaistinio preparato poveikis, gydytiems pacientams nenustatyta. Pacientus, kuriems yra šių reiškinų pasireiškimo rizika arba kuriems jie buvo pasireiškę anksčiau, sunitinibu gydykite atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

Iš visų klinikinių sunitinibo tyrimų pašalinti ligoniai, kuriems per 12 mėnesių prieš pradedant gydyti sunitinibu buvo širdies funkcijos sutrikimų, pavyzdžiui, patirtas miokardo infarktas (įskaitant sunkią ar nestabilią krūtinės anginą), atlikta vainikinių ar periferinių arterijų nuosrūvio operacija, pasireiškė stazinio širdies nepakankamumo (SŠN) simptomų, smegenų kraujotakos sutrikimas ar praeinantysis

smegenų išemijos priepuolis, plaučių embolija. Nežinoma, ar tokiomis aplinkybėmis yra didesnė rizika, kad pacientams pasireikš su sunitinibo vartojimu susijęs kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas. Rekomenduojama, kad gydytojas įvertintų tokios rizikos ir vaistinio preparato vartojimo naudos santykį. Sunitinibo vartojimo laikotarpiu reikia atidžiai stebėti, ar ligoniams neryškėja klinikinių SŠN požymių ir simptomų, ypač pacientams, turintiems su širdimi susijusių rizikos veiksnių ir (arba) vainikinių širdies arterijų ligos anamnezę. Prieš pradėdant gydymą sunitinibu ir reguliariai gydymo metu reikia vertinti KSIF. Prieš pradėdant gydymą, reikia ištirti išstūmimo frakciją ligoniams, neturintiems širdies funkcijos sutrikimų rizikos veiksnių.

Pasireiškus SŠN, rekomenduojama nutraukti sunitinibo vartojimą. Jeigu SŠN simptomų nėra, bet išstūmimo frakcija mažesnė nei 50 % ir sumažėjusi daugiau nei 20 %, palyginti su buvusiu prieš gydymą, sunitinibo vartojimą reikia pristabdyti ir (arba) sumažinti dozę.

QT intervalo pailgėjimas

Sunitinibą vartojusiems pacientams buvo nustatytas QT intervalo pailgėjimas ir *Torsade de pointes*. Dėl QT intervalo pailgėjimo gali padidėti skilvelinių aritmijų, įskaitant *Torsade de pointes*, rizika.

Jeigu ligoniui praeityje buvo diagnozuotas QT intervalo pailgėjimas, pacientams, vartojantiems antiaritminių preparatų, arba vaistinius preparatus, kurie pailgina QT intervalą, arba tiems, kuriems prieš pradėdant vartoti vaistinį preparatą yra svarbių širdies ligų, bradikardija arba elektrolitų pusiausvyros sutrikimų, sunitinibą reikia vartoti atsargiai. Reikia vengti vartoti sunitinibą kartu stipriais CYP3A4 inhibitoriais, nes gali padidėti sunitinibo koncentracija plazmoje (žr. 4.2, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Venų tromboembolijos reiškiniai

Buvo nustatyti su gydymu susijusių venų tromboembolijos reiškiniai pacientams, vartojusiems sunitinibą, įskaitant giliųjų venų trombozę ir plaučių emboliją (žr. 4.8 skyrių). Po vaistinio preparato patekimo į rinką nustatyta mirtimi pasibaigusiu plaučių embolijos atveju.

Arterijų tromboembolijos reiškiniai

Sunitinibu gydytiems pacientams buvo nustatyti arterijų tromboembolijos (ATE) reiškiniai, kartais mirtini. Dažniausi reiškiniai buvo cerebravaskulinis priepuolis, praeinantis smegenų išemijos priepuolis ir smegenų infarktas. Be pagrindinės piktybinės ligos ir amžiaus ≥ 65 metų, su ATE susiję rizikos veiksniai yra hipertenzija, cukrinis diabetas ir anksčiau pasireikšusi tromboembolinė liga.

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradėdant gydyti sunitinibu reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau nustatyta aortos aneurizma.

Mikroangiopatinė trombozė (MAT)

Pasireiškus hemolizinei anemijai, trombocitopenijai, nuovargiui, nepastoviai neurologinei būsenai, inkstų sutrikimui ir karščiavimui, reikia ištirti MAT diagnozės galimybę, įskaitant trombinę trombocitopeninę purpurą (TTP) ir hemolizinį ureminį sindromą (HUS), kurie kartais sukelia inkstų nepakankamumą ar mirtį. Pacientams, kuriems pasireiškia MAT, reikia nutraukti sunitinibo vartojimą ir skubiai pritaikyti gydymą. Nutraukus vartojimą, MAT reiškiniai išnyko (žr. 4.8 skyrių).

Skyd liaukės funkcijos sutrikimas

Prieš pradėdant gydymą, rekomenduojama visiems pacientams atlikti laboratorinius skyd liaukės funkcijos tyrimus. Pacientams, kuriems prieš pradėdant gydymą diagnozuojama hipotirozė arba hipertirozė, prieš pradėdant gydyti sunitinibo malatu, reikia skirti medicinos praktikoje įprastą gydymą. Gydymo sunitinibu metu kas 3 mėnesius reikia įprastai stebėti skyd liaukės funkciją. Be to, pacientus gydymo metu reikia atidžiai stebėti ir pacientams, kuriems atsiranda kokių nors skyd liaukės funkcijos sutrikimą rodančių požymių ir (arba) simptomų, reikia pagal klinikoje indikacijas atlikti

laboratorinius skydliaukės funkcijos tyrimus. Pacientams, kuriems pasireiškia skydliaukės funkcijos sutrikimas, reikia skirti medicinos praktikoje įprastą gydymą.

Vartojant sunitinibą, gydymo pradžioje ir vėliau pasireiškė hipotirozė (žr. 4.8 skyrių).

Pankreatitas

Sunitinibą vartojusiems ligoniams, kuriems buvo diagnozuota įvairių solidinių navikų, nustatytas lipazės ir amilazės aktyvumo padidėjimas. Ligoniams, kuriems buvo diagnozuota įvairių solidinių navikų, lipazės aktyvumas padidėjo laikinai, pankreatito požymių ir simptomų beveik nebuvo (žr. 4.8 skyrių).

Nustatyta sunkių kasos funkcijos sutrikimo, kartais mirtino, atvejų. Jeigu atsiranda pankreatito simptomų, pacientui turi būti nutraukiamas sunitinibo vartojimas ir taikomas atitinkamas palaikomasis gydymas.

Hepatotoksinis poveikis

Sunitinibu gydytiems pacientams pasireiškė hepatotoksinis poveikis. Kepenų funkcijos nepakankamumas pasireiškė mažiau kaip 1 % sunitinibu gydytų pacientų, kuriems buvo diagnozuoti solidiniai navikai, kai kurie atvejai buvo mirtini. Prieš pradedant gydymą, kiekvieno gydymo ciklo metu ir atsiradus klinikinėms indikacijoms, reikia stebėti kepenų funkcijos tyrimų rodmenis (alanino transaminazės [ALT] ir aspartato transaminazės [AST] aktyvumą bei bilirubino koncentraciją). Jeigu atsiranda kepenų funkcijos nepakankamumo simptomų, pacientui turi būti nutraukiamas sunitinibo vartojimas ir taikomas atitinkamas palaikomasis gydymas (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų funkcija

Pranešta apie inkstų funkcijos sutrikimą, inkstų funkcijos nepakankamumą ir (arba) ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą, kai kurie atvejai buvo mirtini (žr. 4.8 skyrių).

Be pagrindinės ligos ILV, su inkstų funkcijos sutrikimu/nepakankamumu susiję rizikos veiksniai sunitinibą vartojantiems pacientams buvo senyvas amžius, cukrinis diabetas, esamas inkstų funkcijos sutrikimas, širdies nepakankamumas, hipertenzija, sepsis, dehidracija/hipovolemija ir rabdomiolizė.

Išsamių ilgalaikio pacientų, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo ar sunki proteinurija, gydymo sunitinibu saugumo tyrimų neatlikta.

Nustatyta proteinurijos ir retų nefrozinio sindromo atvejų. Prieš pradedant gydymą, rekomenduojama atlikti šlapimo tyrimus ir reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia arba nesunkėja proteinurija. Pacientams, kuriems pasireiškia nefrozinis sindromas, sunitinibo vartojimą reikia nutraukti.

Fistulė

Jeigu susiformuoja fistulė, gydymą sunitinibu reikia pertraukti. Duomenys apie ilgalaikį sunitinibo vartojimą fistulę turintiems pacientams yra riboti (žr. 4.8 skyrių).

Žaizdos gijimo sutrikimas

Pranešta apie žaizdos gijimo sutrikimo gydant sunitinibu atvejus.

Oficialių klinikinių sunitinibo poveikio žaizdos gijimui tyrimų neatlikta. Dėl atsargumo, prieš dideles chirurgines operacijas gydymą sunitinibu rekomenduojama laikinai pertraukti. Klinikinė patirtis, susijusi su gydymo atnaujinimu po didelės chirurginės operacijos, yra ribota. Todėl sprendimą atnaujinti gydymą sunitinibu po didelės chirurginės intervencijos reikia priimti, atsižvelgiant į sveikimą po operacijos.

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)

Pranešta apie ŽON atvejus Sutent gydytiems pacientams. Dauguma atvejų pasireiškė pacientams, kurie anksčiau arba kartu buvo gydyti bisfosfonatais į veną (tokiems pacientams ŽON rizika yra nustatyta). Todėl jeigu Sutent vartojamas kartu su bisfosfonatais į veną arba po jų, gydyti reikia atsargiai.

Invazinės dantų procedūros irgi yra nustatyti rizikos veiksniai. Prieš gydymą Sutent, reikia apgalvotai patikrinti dantis ir taikyti atitinkamas dantų profilaktikos priemones. Pacientams, kurie anksčiau arba šiuo metu gydomi bisfosfonatais į veną, jeigu įmanoma, reikia vengti invazinių dantų procedūrų (žr. 4.8 skyrių).

Padidėjęs jautrumas/angioneurozinė edema

Jeigu dėl padidėjusio jautrumo pasireiškia angioneurozinė edema, gydymą sunitinibu reikia pertraukti ir taikyti įprastas medicininės priežiūros priemones (žr. 4.8 skyrių).

Priepuoliai

Klinikinių sunitinibo tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką pranešta apie priepuolius. Jeigu ligoniui prasideda priepuoliai ir atsiranda laikino užpakalinės leukoencefalopatijos sindromo (LULS) požymių ar simptomų, pavyzdžiui, hipertenzija, galvos skausmas, budrumo susilpnėjimas, psichikos sutrikimas ir apakimas, įskaitant žievinį aklumą, jį reikia nedelsiant gydyti, įskaitant hipertenzijos reguliavimą. Rekomenduojama laikinai pristabdyti sunitinibo vartojimą. Tokiai būklei praėjus, gydytojo nuožiūra gydymą galima atnaujinti (žr. 4.8 skyrių).

Naviko lizės sindromas (NLS)

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie retus NLS atvejus sunitinibu gydytiems pacientams, kai kurie iš jų buvo mirtini. NLS rizikos veiksniai yra labai išvešėjęs navikas, prieš pradedant gydymą esantis inkstų lėtinis nepakankamumas, oligurija, dehidracija, hipotenzija ir rūgšti šlapimo terpė. Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti ir gydyti, jeigu yra klinikinių indikacijų, ir jiems turi būti apgalvotai skiriami skysčiai.

Infekcinės ligos

Buvo pranešta apie sunkias infekcines ligas su neutropenija arba be neutropenijos, įskaitant kai kuriuos mirtinus atvejus. Pranešta apie kelis, kartais mirtinus nekrozuojančio fascito, įskaitant tarpvietės, nedažnus atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia nekrozuojantis fascitas, gydymą sunitinibu reikia nutraukti ir nedelsiant pradėti atitinkamą gydymą.

Hipoglikemija

Gydant sunitinibu buvo gauta pranešimų apie sumažėjusį gliukozės kiekį kraujyje, dėl kurio kartais pasireiškė klinikinių simptomų ir dėl sąmonės praradimo atsiradusį poreikį hospitalizacijai. Simptominės hipoglikemijos atveju gydymą sunitinibu reikia laikinai pertraukti. Reikia reguliariai tikrinti diabetu sergančių pacientų gliukozės kiekį kraujyje, kad būtų galima įvertinti, ar siekiant sumažinti hipoglikemijos pavojų nereikia koreguoti diabetui gydyti skiriamo vaistinio preparato dozės (žr. 4.8 skyrių).

Hiperamoneminė encefalopatija

Vartojant sunitinibą pasireiškė hiperamoneminė encefalopatija (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems ima reikštis nepaaiškinama letargija ar psichikos būklės pokyčiai, reikia nustatyti amoniako koncentraciją kraujyje ir pradėti tinkamą klinikinį gydymą.

Pagalbinės medžiagos

Natris

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

Vaistiniai preparatai, kurie gali **didinti** sunitinibo koncentraciją plazmoje

CYP3A4 inhibitorių poveikis

Vienkartinę sunitinibo dozę kartu su stipriu CYP3A4 izofermentų inhibitoriumi ketokonazolu išgėrusių sveikų savanorių organizme bendrieji [sunitinibo ir jo svarbiausiojo metabolito] rodikliai maksimali koncentracija ($C_{\max}$) ir sritis po kreive ($AUC_{0-\infty}$) padidėjo atitinkamai 49 % ir 51 %.

Sunitinibą vartojant kartu su stipriais CYP3A4 izofermentų inhibitoriais (pvz.: ritonaviru, itraconazolu, eritromicinu, klaritromicinu, greipfrutų sultimis) sunitinibo koncentracija gali padidėti.

Taigi vaistinio preparato vartoti kartu su CYP3A4 izofermentų inhibitoriais negalima. Kartu turėtų būti skiriama vartoti tik tų vaistinių preparatų, kurie neslopina arba tik šiek tiek slopina CYP3A4 izofermentus.

Jeigu tai neįmanoma, atidžiai stebint, kaip pacientas toleruoja vaistinį preparatą, gali tekti sumažinti Sutent paros dozę iki mažiausios 37,5 mg dozės VTSN ir MILV atvejais arba iki 25 mg per parą kNEN atveju (žr. 4.2 skyrių).

Krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) inhibitorių poveikis

Klinikinių duomenų apie sunitinibo ir KVAB inhibitorių sąveiką nepakanka, ir sunitinibo ir kitų KVAB inhibitorių sąveikos galimybės negalima atmesti (žr. 5.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurie gali **sumažinti** sunitinibo koncentraciją plazmoje

CYP3A4 induktorių poveikis

Vienkartinę sunitinibo dozę kartu su CYP3A4 izofermentus sužadinančiu vaistiniu preparatu rifampicinu išgėrusių sveikų savanorių organizme bendrieji [sunitinibo ir jo svarbiausiojo metabolito] $C_{\max}$ ir $AUC_{0-\infty}$ sumažėjo atitinkamai 23 % ir 46 %.

Sunitinibą vartojant kartu su smarkiai CYP3A4 izofermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: deksametazonu, fenitoinu, karbamazepinu, rifampicinu, fenobarbitaliu ar vaistažolių preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), sunitinibo koncentracija gali sumažėti. Taigi vaistinį preparatą vartoti kartu su CYP3A4 izofermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais negalima. Kartu turėtų būti skiriama vartoti tik tų vaistinių preparatų, kurie nesužadina arba tik šiek tiek sužadina CYP3A4 izofermentus. Jeigu tai neįmanoma, atidžiai stebint, kaip pacientas toleruoja vaistinį preparatą, gali tekti po 12,5 mg didinti Sutent paros dozę iki didžiausios 87,5 mg paros dozės VTSN ir MILV atvejais arba iki 62,5 mg per parą kNEN atveju (žr. 4.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Kontracepcija vyrams ir moterims

Vaisingas moteris būtina perspėti, kad gydymo Sutent laikotarpiu naudotų veiksmingą kontracepcijos metodą ir nepastotų.

Nėštumas

Sunitinibo tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant vaisiaus apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Sutent nei nėščiosioms, nei nenaudojančioms veiksmingo kontracepcijos metodo moterims vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai laukiama nauda persveria galimą riziką vaisiui. Jeigu nėštumo metu gydoma arba ligonė pastoja besigydydama Sutent, ją būtina perspėti apie galimą kenksmingą poveikį vaisiui.

Žindymas

Sunitinibo ir (arba) jo metabolitų prasiskverbia į žiurkių pieną. Ar sunitinibo ir jo svarbiausiojo veikliojo metabolito patenka į motinos pieną, nežinoma. Daugelis veikliųjų medžiagų prasiskverbia į motinos pieną, taigi dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui Sutent gydomoms motinoms žindyti negalima.

Vaisingumas

Remiantis neklinikinių tyrimų duomenimis, sunitinibu gydomų vyrų ir moterų vaisingumas gali sutrikti (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Sutent gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Sunitinibu gydomus pacientus reikia perspėti, kad gali svaigti galva.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Sunkiausios su sunitinibu vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos, kartais mirtinos, buvo inkstų nepakankamumas, širdies nepakankamumas, plaučių embolija, virškinimo trakto perforacija ir kraujavimai (pvz., kraujavimas iš kvėpavimo takų, virškinimo trakto, naviko, šlapimo takų ir į smegenis). Dažniausios bet kurio sunkumo nepageidaujamos reakcijos (ILV, VTSN ir kNEN registracijos tyrimų duomenimis) buvo apetito sumažėjimas, skonio pojūčio sutrikimas, hipertenzija, nuovargis, virškinimo trakto sutrikimai (pvz.: viduriavimas, pykinimas, stomatitas, dispepsija ir vėmimas), odos spalvos pokyčiai bei delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas. Šie simptomai gali silpnėti tęsiant gydymą. Gydymo metu gali pasireikšti hipotirozė. Vieni iš dažniausių nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų yra kraujo sutrikimai (pvz. neutropenija, trombocitopenija ir anemija).

Mirtini reiškiniai, kitokie nei išvardyti anksčiau 4.4 skyriuje arba toliau 4.8 skyriuje, ir manoma, kad jie galėjo būti susiję su sunitinibu, buvo šie: įvairių organų sistemų funkcijos nepakankamumas, diseminuota intravaskulinė koaguliacija, kraujavimas į pilvaplėvės ertmę, antinksčių nepakankamumas, pneumotoraksas, šokas ir staigi mirtis.

Nepageidaujamos reakcijos lentelėje

Toliau pagal organų sistemų klases, dažnumą ir sunkumo laipsnį (angl. *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE]* – nacionalinio vėžio instituto įprastiniai nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai [NVI-INRTK]) išvardytos su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios VTSN, MILV ir kNEN sergantiems pacientams, remiantis 7115 pacientų duomenimis. Taip pat įtrauktos nepageidaujamos reakcijos nustatytos klinikinių tyrimų metu, vaistiniui preparatui esant rinkoje. Kiekvienoje grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas pagal jo sunkumo pobūdį mažėjančio sunkumo tvarka.

Dažnumo apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Lentelė Nr. 1. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klasės	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Virusinės infekcinės ligos ^a Kvėpavimo takų infekcinės ligos ^{b,*} Abscesas ^{c,*} Grybelių sukeltos infekcinės ligos ^d Šlapimo takų infekcinės ligos Odos infekcinės ligos ^e Sepsis ^{f,*}	Nekrozinis fascitas* Bakterijų sukeltos infekcinės ligos ^g		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija Trombocitopenija Anemija Leukopenija	Limfopenija	Pancitopenija	Mikroangio patinė trombozė ^{h,*}	
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas	Angioneurozinė edema	
Endokrininiai sutrikimai	Hipotirozė		Hipertirozė	Tiroiditas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas ⁱ	Dehidracija Hipoglikemija		Naviko lizės sindromas*	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Depresija			
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys Galvos skausmas Skonio pojūčio sutrikimas ^j	Periferinė neuropatija Parestezija Hipesteziya Hiperesteziya	Cerebrinis kraujavimas* Cerebrovaskulinis priepuolis* Pacientas smegenų išemijos priepuolis	Laikinas užpakalinės encefalopatijos sindromas*	Hiperamoneminė encefalopatija
Akių sutrikimai		Periorbitalinė edema Akių vokų edema Ašarojimo sustiprėjimas			

Organų sistemų klasės	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija ^{k,*} Sumažėjusi išstūmimo frakcija ^l	Stazinis širdies nepakankamumas Miokardo infarktas ^{m,*} Širdies nepakankamumas [*] Kardiomiopatija [*] Skystis perikardo ertmėje QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje	Kairiojo skilvelio nepakankamumas [*] <i>Torsade de pointes</i>	
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija	Giliųjų venų trombozė Karščio pylimas Kraujo samplūdis į veidą ir kaklą	Kraujavimas iš naviko [*]		Aneurizmas ir arterijų disekacijos [*]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys Kraujavimas iš nosies Kosulys	Plaučių embolija [*] Skystis pleuros ertmėje [*] Atsikosėjimas krauju Dusulys fizinio krūvio metu Burnos ir ryklės skausmas ⁿ Nosies gleivinės paburkimas Nosies sausumas	Kraujavimas iš plaučių [*] Kvėpavimo nepakankamumas [*]		

Organų sistemų klasės	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas ^o Pilvo skausmas ^p Vėmimas Viduriavimas Dispepsija Pykinimas Vidurių užkietėjimas	Gastroeozofaginio reflukso liga Disfagija Kraujavimas iš virškinimo trakto* Ezofagitas* Pilvo tempimas Diskomfortas pilvo srityje Kraujavimas iš tiesiosios žarnos Kraujavimas iš dantenu Burnos išopėjimas Proktalgija Lūpų uždegimas Hemorojus Liežuvio skausmas Burnos skausmas Burnos džiūvimas Dujų kaupimasis virškinimo trakte Burnos diskomfortas Atsirūgimas	Virškinimo trakto prakiurimas ^{q,*} Pankreatitas Išangės fistulė Kolitas ^r		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Kepenų nepakankamumas* Cholecistitas ^{s,*} Nenormali kepenų funkcija	Hepatitis	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos spalvos pokyčiai ^t Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas Bėrimas ^u Plaukų spalvos pokyčiai Odos sausmė	Odos lupimasis Odos reakcija ^v Egzema Pūslės Eritema Alopecija Spuogai Niežulys Odos pigmentacijos padidėjimas Odos pažeidimas Hiperkeratozė Dermatitas Nagų sutrikimas ^w		Daugiaformė eritema* Stevens-Johnson sindromas* Gangreninė pioderma Toksinė epidermio nekrolizė*	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Galūnių skausmas Artralgija Nugaros skausmas	Skeleto ir raumenų skausmas Raumenų spazmai Mialgija Raumenų silpnumas	Žandikaulio osteonekrozė Fistulė*	Rabdomioli zė* Miopatija	

Organų sistemų klasės	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Inkstų nepakankamumas* Ūminis inkstų nepakankamumas* Šlapimo spalvos pokytis Proteinurija	Kraujavimas iš šlapimo takų	Nefrozinis sindromas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Gleivinės uždegimas Nuovargis ^x Edema ^y Karščiavimas	Krūtinės skausmas Skausmas Į gripą panaši liga Šaltkrėtis	Pablogėjęs gijimas		
Tyrimai		Kūno masės sumažėjimas Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas Lipazės suaktyvėjimas Trombocitų kiekio sumažėjimas Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas Amilazės suaktyvėjimas ^z Aspartataminotransferazės suaktyvėjimas Alaninaminotransferazės suaktyvėjimas Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas Kraujospūdžio padidėjimas Šlapimo rūgšties kiekio kraujyje padidėjimas	Kreatinfosfokinazės suaktyvėjimas Skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentracijos kraujyje padidėjimas		

* Įskaitant mirtinus atvejus.

Buvo sujungti išvardyti apibūdinimai:

- ^a Nazofaringitas ir burnos pūslelinė.
- ^b Bronchitas, apatinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, pneumonija ir kvėpavimo takų infekcinės ligos.
- ^c Abscesas, galūnių abscesas, išangės abscesas, dantenų abscesas, kepenų abscesas, kasos abscesas, tarpvietės abscesas, perirektinis abscesas, tiesiosios žarnos abscesas, poodžio abscesas ir danties abscesas.
- ^d Stemplės kandidozė ir burnos kandidozė.
- ^e Celiulitas ir odos infekcinės ligos.
- ^f Sepsis ir sepsinis šokas.
- ^g Pilvo srities abscesas, pilvo sepsis, divertikulitas ir osteomielitas.
- ^h Mikroangiopatinė trombozė, trombinė trombocitopeninė purpura ir hemolizinis ureminis sindromas.
- ⁱ Apetito sumažėjimas ir anoreksija.
- ^j Disgeuzija, ageuzija ir skonio pojūčio sutrikimai.
- ^k Ūminis vainikinių arterijų sindromas, krūtinės angina, nestabili angina, vainikinių arterijų okliuzija ir miokardo išemija.

l	Sumažėjusi / nenormali išstūmimo frakcija.
m	Ūminis miokardo infarktas, miokardo infarktas ir tylus miokardo infarktas.
n	Burnos ir ryklės bei gerklų skausmas.
o	Stomatitas ir aftinis stomatitas.
p	Pilvo skausmas, skausmas apatinėje pilvo dalyje ir skausmas viršutinėje pilvo dalyje.
q	Virškinimo trakto prakiurimas ir žarnos prakiurimas.
r	Kolitas, išeminis kolitas.
s	Cholecistitas ir akalkuliozinis cholecistitas.
t	Odos pageltimas, odos spalvos pokytis ir pigmentacijos sutrikimas.
u	I psoriazė panašus dermatitas, eksfoliacinis bėrimas, bėrimas, eriteminis bėrimas, folikulinis bėrimas, generalizuotas bėrimas, makulinis bėrimas, makulopapulinis bėrimas, papulinis bėrimas ir niežintis bėrimas.
v	Odos reakcija ir odos sutrikimai.
w	Nagų sutrikimas ir spalvos pakitimai.
x	Nuovargis ir astenija.
y	Veido edema, edema ir periferinė edema.
z	Amilazė ir amilazės suaktyvėjimas.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Infekcijos ir infestacijos

Nustatyta sunkių infekcijos (pasireiškusių su neutropenija arba be neutropenijos) atvejų, įskaitant mirtinus atvejus. Buvo pranešta apie kartais mirtinus nekrozinio fascito, įskaitant tarpvietės, atvejus (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

3 fazės klinikinių tyrimų duomenimis, 3 ir 4 sunkumo laipsnio bendrojo neutrofilų kiekio sumažėjimas nustatytas atitinkamai 10 % ir 1,7 % VTSN tyrime, 16 % ir 1,6 % MILV tyrime bei 13 % ir 2,4 % kNEN tyrime dalyvavusių pacientų. 3 fazės klinikinių tyrimų duomenimis, 3 ir 4 sunkumo laipsnio trombocitų kiekio sumažėjimas nustatytas atitinkamai 3,7 % ir 0,4 % VTSN tyrime, 8,2 % ir 1,1 % MILV tyrime bei 3,7 % ir 1,2 % kNEN tyrime dalyvavusių pacientų (žr. 4.4 skyrių).

3 fazės VTSN tyrimo metu kraujavimas pasireiškė 18 % sunitinibą vartojusių pacientų, palyginti su 17 % pacientų, vartojusių placebo. Gydant anksčiau negydytą MILV, kraujavimas pasireiškė 39 % sunitinibą vartojusių pacientų, palyginti su 11 % pacientų, kurie gydyti interferonu α (IFN- α). Septyniolikai (4,5 %) sunitinibą vartojusių pacientų, palyginti su 5 (1,7 %) pacientais, vartojusiais IFN- α , pasireiškė 3-o laipsnio ar sunkesni kraujavimo reiškiniai. Kraujavimas pasireiškė 26 % sunitinibą vartojusių pacientų, kuriems buvo diagnozuotas citokinams atsparus MILV. Kraujavimo reiškiniai, išskyrus kraujavimą iš nosies, pasireiškė 21,7 % pacientų, vartojusių sunitinibą 3-os fazės kNEN tyrimo metu, palyginti su 9,85 % pacientų, kurie vartojo placebo (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 2 % pacientų, kuriems diagnozuota VTSN, pasireiškė kraujavimas iš naviko.

Imuninės sistemos sutrikimai

Pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant angioneurozinę edemą (žr. 4.4 skyrių).

Endokrininiai sutrikimai

2 citokinams atsparus MILV tyrimų metu 7 ligoniams (4 %), vartojant sunitinibo, nustatyta nepageidaujama reakcija – hipotirozė; hipotirozė nustatyta 61 (16 %) sunitinibo vartojusių anksčiau negydyto MILV tyrimo pacientų ir 3 (< 1 %) pacientams IFN- α grupėje.

Be to, 4 citokinams atsparus MILV ligoniams (2 %) padaugėjo tirotropinio hormono (TTH). MILV tyrimų metu iš viso 7 % tiriamųjų klinikiniais simptomais pasireiškė arba laboratoriniais tyrimais buvo nustatyta hipotirozė, kurią reikėjo nedelsiant gydyti. Įgyta hipotirozė pasireiškė 6,2 % VTSN sirgusių ligonių, kurie buvo gydomi sunitinibu, palyginti su 1 % placebo vartotojų. 3 fazės kNEN tyrimo metu hipotirozė pasireiškė 6 pacientams (7,2 %), vartojusiems sunitinibą, ir 1 pacientui (1,2 %), vartojusiam placebo.

Skyd liaukės funkcija buvo perspektyviai stebima 2 tyrimų, kuriuose dalyvavo krūties vėžiu sergantys pacientai, metu. Sutent vartojimas krūties vėžiui gydyti nėra įteisintas. 1 tyrimo duomenimis pranešta, kad hipotirozė pasireiškė 15 (13,6 %) sunitinibo grupės tiriamųjų ir 3 (2,9 %) standartinės priežiūros grupės tiriamiesiems. TSH kiekis kraujyje pagal pranešimus padidėjo 1 pacientui (0,9 %), vartojusiam sunitinibą, ir nei vienam pacientui, kuriam buvo taikyta standartinė priežiūra. Hipertirozė pagal pranešimus nepasireiškė nei vienam sunitinibu gydytam pacientui, bet pasireiškė 1 pacientui (1,0 %), kuriam buvo taikyta standartinė priežiūra. Kito tyrimo duomenimis pranešta, kad hipotirozė pasireiškė iš viso 31 pacientui (13 %), vartojusiam sunitinibą, ir 2 pacientams (0,8 %), vartojusiems kapecitabiną. TSH kiekis kraujyje pagal pranešimus padidėjo 12 pacientų (5,0 %), vartojusių sunitinibą, ir nei vienam pacientui, vartojusiam kapecitabiną. Hipertirozė pagal pranešimus pasireiškė 4 pacientams (1,7 %), vartojusiems sunitinibą, ir nei vienam pacientui, vartojusiam kapecitabiną. TSH kiekis kraujyje pagal pranešimus sumažėjo 3 pacientams (1,3 %), vartojusiems sunitinibą, ir nei vienam pacientui, vartojusiam kapecitabiną. T4 kiekis kraujyje pagal pranešimus padidėjo 2 pacientams (0,8 %), vartojusiems sunitinibą, ir 1 pacientui (0,4 %), vartojusiam kapecitabiną. T3 kiekis pagal pranešimus padidėjo 1 pacientui (0,8 %), vartojusiam sunitinibą, ir nei vienam pacientui, vartojusiam kapecitabiną. Visi su skyd liauke susiję reiškiniai, apie kuriuos buvo pranešta, buvo 1–2 sunkumo laipsnio (žr. 4.4 skyrių).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Buvo pranešta apie dažnesnius hipoglikemijos atvejus kNEN pacientams lyginant su MILV ir VTSN. Vis dėlto daugelis nepageidaujamų reiškinių, kurie pasireiškė klinikinių tyrimų metu, nebuvo susiję su gydymu. (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

Sunitinibo klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką gauta keletas pranešimų (<1 %) apie tiriamiesiems pasireiškusių priepuolių ir radiologiniais tyrimais diagnozuotus LULES atvejus (kai kurie buvo mirtini). Priepuolių pasireiškė pacientams, kuriems radiologiniais tyrimais buvo arba nebuvo diagnozuota metastazių galvos smegenyse (žr. 4.4 skyrių).

Širdies sutrikimai

Klinikinių tyrimų duomenimis, maždaug 2 % sunitinibą vartojusių ligonių, kuriems buvo diagnozuota VTSN, 4 % ligonių, kuriems buvo diagnozuotas citokinams atsparus MILV, bei 2 % placebo vartojusių VTSN ligonių kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) sumažėjo ≥ 20 % ar daugiau nuo apatinės normos ribos. Daugiau KSIF nemažėjo, sutrikimas dažnu atveju pagerėdavo tęsiant gydymą. Anksčiau negydyto MILV tyrimo duomenimis, 27 % pacientų, vartojusių sunitinibą, ir 15 % pacientų, kurie gydyti IFN- α , nustatyta mažesnė už apatinę normos ribą KSIF reikšmė. Dviem pacientams (<1 %), kurie vartojo sunitinibą, diagnozuotas SSN.

Iš pacientų, kuriems buvo diagnozuoti VTSN, 1,2 % sunitinibą vartojusių ligonių ir 1 % placebo vartojusių ligonių pasireiškė širdies nepakankamumas, stazinis širdies nepakankamumas ar kairiojo skilvelio funkcijos nepakankamumas. Patvirtinamojo 3 fazės VTSN tyrimo (N = 312) duomenimis, su gydymu susijusių mirtinų širdies reakcijų pasireiškė 1 % ligonių kiekvienoje gydymo grupėje (t. y. sunitinibo ir placebo grupėse). 2 fazės tyrimo, kuriame dalyvavo citokinams atspariu MILV sergantys ligoniai, duomenimis, 0,9 % pacientų pasireiškė su gydymu susijęs mirtinas miokardo infarktas, o 3 fazės tyrimo, kuriame dalyvavo negydyti MILV pacientai, duomenimis, mirtinų širdies reiškinių pasireiškė 0,6 % pacientų, vartojusių IFN- α , ir 0 % pacientų sunitinibo grupėje. 3 fazės kNEN tyrimo duomenimis, 1 (1 %) pacientui, vartojusiam sunitinibą, pasireiškė su gydymu susijęs mirtinas širdies nepakankamumas.

Kraujagyslių sutrikimai

Hipertenzija

Hipertenzija buvo labai dažnas nepageidaujamas reiškinys, praneštas klinikinių tyrimų metu. Maždaug 2,7 % ligonių, kuriems pasireiškė hipertenzija, sunitinibo dozė buvo sumažinta arba laikinai nutrauktas jo vartojimas. Nė vienam šių pacientų sunitinibo vartojimas nenutrauktas visam laikui. 4,7 % pacientų, kuriems diagnozuota solidinių navikų, hipertenzija buvo sunki (sistolinis kraujospūdis – >200 mm Hg arba diastolinis – 110 mm Hg). Hipertenzija pagal pranešimus pasireiškė maždaug 33,9 % sunitinibą vartojančių anksčiau negydytų ligonių, sergančių MILV, palyginti su 3,6 % pacientų, vartojančių IFN- α . Pagal pranešimus, sunki hipertenzija pasireiškė 12 % anksčiau negydytų pacientų, vartojusių

sunitinibą, ir <1% pacientų, vartojusių IFN- α . Pagal 3 fazės kNEN tyrimo pranešimus hipertenzija pasireiškė 26,5 % pacientų, vartojusių sunitinibą, palyginti su 4,9 % pacientų, vartojusių placebo. Pagal pranešimus sunki hipertenzija pasireiškė 10 % kNEN tyrime dalyvavusių pacientų, vartojusių sunitinibą, ir 3 % pacientų, vartojusių placebo.

Venų tromboembolijos reiškiniai

Klinikinių tyrimų, įskaitant VTSN ir ILV, metu vartojant sunitinibą, maždaug 1,0 % pacientų, kuriems diagnozuota solidinių navikų, patyrė su gydymu susijusių venų tromboembolijos reiškinių.

3 fazės VTSN tyrimo metu septyni sunitinibą vartoję pacientai (3 %) patyrė venų tromboembolijos reiškinių, jų nepatyrė nei vienas placebo vartojęs pacientas. 5 iš 7 nustatyta 3 laipsnio giliųjų venų trombozė (GVT), o 2 pacientams – 1 arba 2 laipsnio. Keturiems iš šių 7 VTSN pacientų gydymas nutrauktas, pastebėjus pirmuosius GVT požymius.

Trylikai (3 %) sunitinibą vartojusių anksčiau negydyto MILV 3 fazės tyrimo pacientų ir 4 (2 %) pacientams, dalyvausiems 2 citokinams atsparaus MILV tyrimuose, nustatyta venų tromboembolijos reiškinių. Devyniems šių pacientų diagnozuota plaučių embolija (1 pacientui 2-ojo, 8 pacientams – 4-ojo laipsnio) ir aštuoniems iš šių pacientų – GVT (1 pacientui – 1-ojo, 2 pacientams – 2-ojo, 4 pacientams – 3-ojo ir 1 pacientui – 4-ojo laipsnio). Vienam pacientui su plaučių embolija, kuris dalyvavo citokinams atsparaus MILV tyrime, reikėjo laikinai nutraukti dozavimą.

Pagal negydyto MILV tyrimo pranešimus 6 pacientams (2%), vartojusiems IFN- α , pasireiškė venų tromboembolijos reiškiniai; 1 pacientas (<1 %) patyrė 3-ojo laipsnio GVT, o 5 pacientai (1 %) – plaučių emboliją; visi reiškiniai buvo 4-ojo laipsnio.

Pagal 3 fazės kNEN tyrimo pranešimus, venų tromboembolijos reiškinių patyrė 1 sunitinibo grupės pacientas (1,2 %) ir 5 placebo grupės (6,1 %) pacientai. Dviem iš šių pacientų, vartojusių placebo, buvo GVT, 1 pacientui 2-ojo laipsnio ir 1 pacientui – 3-ojo laipsnio.

Registracijos VTSN, MILV ir kNEN tyrimų duomenimis, mirtinų atvejų nebuvo. Mirtimi pasibaigusiu įvykių nustatyta poregistraciniu laikotarpiu.

Maždaug 3,1 % pacientų, sergančių VTSN, ir maždaug 1,2 % pacientų, sergančių MILV, kurie vartojo sunitinibą 3 fazės klinikinių tyrimų metu, pasireiškė plaučių embolija. Apie plaučių embolijos atvejus pacientams, sergantiems kNEN, kurie vartojo sunitinibą 3 fazės tyrimo metu, nepranešta. Poregistraciniu laikotarpiu nustatyta retų mirtimi pasibaigusiu įvykių.

Pacientų, kurie per 12 mėnesių prieš tyrimą patyrė plaučių emboliją, nebuvo galima įtraukti į sunitinibo klinikinius tyrimus.

Vartojant sunitinibą 3 fazės registracijos tyrimų metu, maždaug 17,8 % pacientų, kurie sirgo VTSN, maždaug 26,7 % pacientų, kurie sirgo MILV, ir maždaug 12 % pacientų, kurie sirgo kNEN, diagnozuota plaučių reiškiniai (pvz., dusulys, skystis pleuros ertmėje, plaučių embolija ar plaučių edema).

Maždaug 22,2 % pacientų, kuriems diagnozuota solidinių navikų, įskaitant VTSN ir MILV, kurie vartojo sunitinibą klinikinių tyrimų metu, patyrė plaučių reiškiniai.

Virškinimo trakto sutrikimai

Nustatyta sunkių kasos funkcijos sutrikimo, kartais mirtino, atvejų. VTSN ir MILV sergantiems pacientams, vartojusiems sunitinibą, pankreatitas diagnozuotas nedažnai (<1 %). 3 fazės kNEN tyrimo metu apie su gydymu susijusio pankreatito atvejus nepranešta (žr. 4.4 skyrių).

Mirtinas kraujavimas iš virškinimo trakto pagal pranešimus pasireiškė 0,98 % pacientų, vartojusių placebo VTSN 3 fazės tyrimo metu.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Gali būti nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys, pasireikšti hepatitas arba kepenų funkcijos nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai. Buvo pranešta apie gangreninės piodermos atvejus, kurie dažniausiai buvo laikini ir išnyko nutraukus sunitinibo vartojimą (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Buvo pranešta apie miopatijos ir (arba) rabdomiolizės, kartais pasireiškusias kartu su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu, atvejus. Pacientus, kuriems atsiranda toksinio poveikio raumenims požymių ar simptomų, reikia gydyti, kaip įprasta (žr. 4.4 skyrių).

Nustatyta fistulės susiformavimo atvejų, kartais susijusių su naviko nekroze ar nykimu, kai kurie atvejai buvo mirtini (žr. 4.4 skyrių).

Pranešta apie ŽON atvejus Sutent gydytiems pacientams. Dauguma jų pasireiškė pacientams, kuriems buvo nustatyta ŽON rizikos veiksnių, ypač į veną vartojamų bisfosfonatų ekspozicija ir (arba) anksčiau buvusi dantų liga, dėl kurios prireikė invazinių dantų procedūrų (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Tyrimai

Neklinikiniai tyrimai (*in vitro* ir *in vivo*), kurių metu buvo vartojamos didesnės už rekomenduojamą žmogui dozės, parodė, kad sunitinibas gali slopinti širdies veikimo potencialo repoliarizacijos procesą (pvz., ilginti QT intervalą).

Didesnis kaip 500 ms QTc intervalo pailgėjimas pagal pranešimus pasireiškė 0,5 %, o didesnis kaip 60 ms pokytis, palyginti su buvusiu prieš pradedant gydymą, – 1,1 % iš 450 pacientų, kuriems diagnozuota solidinių navikų. Pripažinta, kad abiejų rodmenų pokyčiai gali būti reikšmingi. Maždaug du kartus didesnė sunitinibo koncentracija už tą, kuri susidaro vartojant gydymą sunitinibo dozę, ilgina QTcF intervalą (QT intervalas koreguotas pagal Frideriką).

Atlikti QTc intervalo vertinimo tyrimai, kuriuose dalyvavo 24 pacientai (amžius: 20–87 metais), kuriems diagnozuotas išplitęs vėžys. Šio tyrimo duomenys rodo, kad esant gydomajai (3-iąją parą) (kai naudojamas pradinės korekcijos per parą metodas) bei didesnei nei gydomoji (9-ąją parą) (kai naudojami abu pradinės korekcijos metodai), sunitinibas sukelia poveikį QTc intervalui (nustatytas vidutinis placebo koreguotas pokytis > 10 ms, 90 % pasikliautinasis intervalas [PI] viršutinė riba >15 ms). Nei vieno paciento QTc rodmuo nebuvo didesnis kaip 500 ms. 3-iąją parą praėjus 24 valandoms po dozės suvartojimo (t. y. numatoma gydomoji koncentracija plazmoje po rekomenduojamos pradinės 50 mg dozės suvartojimo), naudojant pradinės korekcijos per parą metodą, poveikis QTcF pasireiškė, vis dėlto šio reiškinio klinikinė reikšmė neaiški.

Išsamių serijinių EKG vertinimų, kai ekspozicija buvo gydomoji arba didesnė už gydomąją, QTc intervalo pailgėjimo, kuris būtų įvertintas kaip „sunkus“ (t. y. 3 ar didesnio laipsnio pagal bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijų [angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE], 3.0 versiją) nenustatyta nei vienam vertinimui tinkamam arba numatytos gydyti (angl. ITT) populiacijos pacientui.

Esant gydomajai koncentracijai plazmoje, didžiausias vidutinis QTcF intervalo (Frideriko pataisa) pokytis, palyginti su buvusiu prieš tyrimą, buvo 9 ms (90 % PI: 15,1 ms). Esant maždaug du kartus didesnei už gydomąją koncentracijai, didžiausias QTcF intervalo pokytis, palyginti su buvusiu prieš tyrimą, buvo 15,4 ms (90 % PI: 22,4 ms). Teigiamai kontrolei vartojant moksifloksaciną (400 mg), vidutinis didžiausias QTcF intervalo pokytis, palyginti su buvusiu prieš tyrimą, buvo 5,6 ms. Nei vienam asmeniui nenustatyta didesnio kaip 2 laipsnio poveikio QTc intervalui (pagal CTCAE 3.0 versiją) (žr. 4.4 skyrių).

Ilgalaikis saugumas sergant MILV

Ilgalaikis sunitinibo saugumas MILV sergantiems pacientams analizuotas pagal 9 baigtų klinikinių tyrimų, atliktų vaistą skiriant kaip pirmojo pasirinkimo preparatą, bevacizumabui atsparios ir

citokinams atsparios ligos atvejais, duomenis su 5 739 pacientais, iš kurių 807 (14%) gydyti ≥ 2 metus ir iki 6 metų. Dauguma su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių (GSNR) 807 pacientams, sunitinibu gydytiems ilgą laiką, pirmą kartą pasireiškė per pirmuosius 6 mėnesius arba 1 metus, o su laiku jų dažnis išliko stabilus arba sumažėjo, išskyrus hipotirozę, kuri su laiku pasireiškė dažniau ir visą 6 metų laikotarpį atsirasdavo naujų atvejų. Ilgalaikis gydymas sunitinibu nesusietas su naujų rūšių GSNR.

Vaikų populiacija

Sunitinibo saugumo savybės nustatytos remiantis 1 fazės dozės eskalavimo tyrimo, 2 fazės atviro tyrimo, 1/2 fazės vienos šakos tyrimo ir straipsnių duomenimis, kaip aprašyta toliau.

1 fazės per burną vartojamo sunitinibo dozės eskalavimo tyrimas atliktas su 35 pacientais, iš kurių 30 pacientų buvo pacientai vaikai (nuo 3 iki 17 metų amžiaus) ir 5 jauni suaugę pacientai (nuo 18 iki 21 metų amžiaus), turintys gydymui rezistentiškų solidinių navikų; daugumai šių pacientų buvo nustatyta pagrindinė galvos smegenų naviko diagnozė. Visiems tyrimo dalyviams vaistas sukėlė nepageidaujamų reakcijų, dauguma reakcijų buvo sunkios (≥ 3 toksiškumo laipsnio) ir apėmė toksinį poveikį širdžiai. Dažniausiai pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, susijusios su toksiniu poveikiu virškinimo traktui (VT), neutropenija, nuovargiu ir nustatytu ALT padidėjimu. Nustatyta, kad nepageidaujamų reakcijų širdžiai rizika buvo didesnė pacientams vaikams, kuriems anksčiau buvo taikyta širdies srities švitinimo arba antraciklinų terapija, palyginti su pacientais vaikais, kuriems tokio gydymo taikyta nebuvo. Tiems pacientams vaikams, kuriems anksčiau nebuvo taikyta širdies srities švitinimo arba antraciklinų terapija, nustatyta maksimali toleruojama dozė (MTD) (žr. 5.1 skyrių).

2 fazės atviras tyrimas atliktas su 29 pacientais, iš kurių 27 pacientai buvo pacientai vaikai (nuo 3 iki 16 metų amžiaus) ir 2 jauni suaugę pacientai (nuo 18 iki 19 metų amžiaus), sergantys atsinaujinusia / progresuojančia / refrakterine didelio laipsnio glioma (DLG) arba ependimoma. Nė vienoje grupėje nenustatyta 5 laipsnio nepageidaujamų reakcijų. Dažniausi ($\geq 10\%$) su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai buvo neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (6 pacientams [20,7 %]) ir intrakranijinis kraujavimas (3 pacientams [10,3 %]).

1/2 fazės vienos šakos tyrimas atliktas su 6 pacientais vaikais (nuo 13 iki 16 metų amžiaus), sergančiais pažengusiu neoperuojamu VTSN. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą buvo viduriavimas, pykinimas, leukocitų skaičiaus sumažėjimas, neutropenija ir galvos skausmas, kiekviena jų pasireiškė 3 pacientams (50,0 %), pagal sunkumą jos buvo 1 arba 2 laipsnio. Keturiems iš 6 pacientų (66,7 %) pasireiškė 3–4 laipsnio su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai (3 laipsnio hipofosfatemija, neutropenija ir trombocitopenija, kiekvieną jų atskirai patyrė po 1 pacientą, taip pat 1 pacientui pasireiškė 4 laipsnio neutropenija). Tyrimo metu negauta pranešimų apie sunkius nepageidaujamus reiškinius (SNR) arba 5 laipsnio nepageidaujamą reakciją į vaistinį preparatą. Tiek klinikiniame tyrime, tiek straipsniuose aprašytos vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į saugumo savybes suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus Sutent, specifinio priešnuodžio nėra, vaistinio preparato perdozavimo atveju turi būti taikomas palaikomasis gydymas. Jeigu reikia, neabsorbuotą veikliąją medžiagą galima pašalinti, sukėlus vėmimą arba plaunant skrandį. Pranešta apie perdozavimo atvejus; kai kurie atvejai buvo susiję su nepageidaujamomis reakcijomis, kurios atitiko žinomas sunitinibo saugumo savybes.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EX01.

Veikimo mechanizmas

Sunitinibas slopina daugialypius TKR, nuo kurių priklauso naviko augimas, neoangiogenezė ir vėžio metastazių progresavimas. Sunitinibas slopina iš trombocitų kilusio augimo faktoriaus receptorių (TKAFR alfa ir TKAFR beta), KEAF receptorių (KEAFR 1, KEAFR 2 ir KEAFR 3), kamieninių ląstelių faktoriaus (KLF) receptorių, į Fms panašią tirozino kinazę 3 (FPT 3), kolonijas stimuliuojančio faktoriaus receptorių (KSF-1R) ir iš paraminio nervinio audinio ląstelių kilusio neurotrofinio faktoriaus receptorių (RET). Biocheminiais ir ląstelių tyrimais nustatyta, kad svarbiausiojo metabolito savybės panašios į sunitinibo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atlikti gydymo sunitinibo saugumo ir veiksmingumo klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo ligoniai, kuriems buvo diagnozuotas imatinibui atsparus VTSN (pvz., liga progresavo, gydant arba baigus gydymą imatinibu), jo netoleravę pacientai (pvz., gydant imatinibu, pasireiškė žymus toksinis poveikis, taigi tęsti gydymo juo nebuvo galima), MILV sergantys pacientai ir pacientai, sergantys neoperuojamu kNEN.

Veiksmingumas nustatytas pagal VTSN sergančių pacientų laikotarpį iki naviko progresavimo (LNP) ir išgyvenimo pailgėjimą, anksčiau negydytų ir citokinams atsparių MILV sergančių ligonių išgyvenimo laikotarpį, kurį navikas neprogresavo (INP), ir jų organizmo objektyvaus atsako į gydymą dažnumą (OAD), bei kNEN sergančių pacientų INP.

Virškinimo trakto stromos navikai

Atliktas pradinis atviras dozės didinimo tyrimas su VTSN sergančiais ligoniais, kuriems gydymas imatinibu (didžiausios paros dozės mediana – 800 mg) buvo neveiksmingas dėl atsparumo arba netoleravimo. 97 ligoniai gydyti pagal įvairius planus įvairiomis vaistinio preparato dozėmis. 55 ligoniai pagal rekomenduojamą planą vartojo 50 mg sunitinibo dozę 4 savaites ir darė 2 savaitę pertrauką (4/2 planas).

Šio tyrimo duomenimis, LNP mediana buvo 34,0 savaitės (95 % PI: 22,0; 46,0).

Trečios fazės atsitiktinių imčių dvigubai aklame placebo kontroliuojamajame sunitinibo tyrime dalyvavo VTSN sergantys ligoniai, kurie netoleravo gydymo imatinibu (didžiausios paros dozės mediana – 800 mg) arba gydant ar po gydymo juo liga progresavo. Šio tyrimo metu 312 ligonių atsitiktiniu būdu (2:1) suskirstyti į grupes gerti arba 50 mg sunitinibo dozę, arba placebo pagal 4/2 planą tol, kol bus nustatyta, kad liga progresuoja, arba iki pasitraukimo iš tyrimo dėl kitų priežasčių (207 ligoniai vartojo sunitinibą, 105 - placebo). Tyrimo pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis – laikotarpis iki naviko progresavimo (LNP), t.y. laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki pirmų objektyvių duomenų, kad auglys progresuoja. Iš anksto numatytu išankstinės analizės laiku, vartojant sunitinibą, LNP mediana tyrėjo įvertinimu buvo 28,9 savaitės (95 % PI: 21,3; 34,1), o nepriklausomos peržiūros duomenimis, 27,3 savaitės (95 % PI: 16,0; 32,1). Tyrėjo įvertinimu, jis buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis nei LNP placebo grupėje - 5,1 savaitės (95 % PI: 4,4; 10,1), o nepriklausomos peržiūros duomenimis, 6,4 savaitės (95 % PI: 4,4; 10,0). Bendrasis išgyvenimas (BI) buvo statistiškai reikšmingai geresnis sunitinibo grupėje (santykinė rizika (SR) - 0,491; (95 % PI = 0,290; 0,831)). Mirties rizika placebo grupėje buvo du kartus didesnė nei sunitinibo grupėje.

Po išankstinės veiksmingumo ir saugumo analizės, remiantis nepriklausomos saugumo duomenų stebėjimo komisijos (SDSK) rekomendacijomis, akloji tyrimo fazė buvo baigta ir tyrimas toliau tęsiamas atviru būdu, placebo grupės pacientams atvirai pasiūlius gydymą sunitinibu.

Atviros gydymo fazės tyrimo metu sunitinibą vartojo iš viso 255 pacientai, įskaitant 99 pacientus, kurie iš pradžių vartojo placebo.

Pirminės ir antrinės vertinamosios baigties atviros gydymo fazės tyrimo metu analizė vėl patvirtino rezultatus, kurie buvo gauti išankstinės analizės metu, ir yra parodyti lentelėje Nr. 2.

Lentelė Nr. 2. Veiksmingumo vertinamosios baigties suvestinė sergant VTSN (numatytų gydyti pacientų populiacija)

Vertinamoji baigtis	Dvigubai aklas gydymas ^a				
	Mediana (95% PI)		Santykinė rizika		Placebas grupėse gydymas ^b
	Sutent	Placebas	(95 % PI)	p vertė	
Pirminė					
LNP					
(savaitėmis)					
Išankstinė	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	< 0,001	-
Galutinė	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)
Antrinė					
INP					
(savaitėmis) ^c					
Išankstinė	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	< 0,001	-
Galutinė	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	< 0,001	-
OAD (%)^d					
Išankstinė	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	DN	0,006	-
Galutinė	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	DN	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (savaitės)^e					
Išankstinė	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Galutinė	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679-; 1,129)	0,306	-

Santrumpos: PI = pasikliautinasis intervalas; ITT = numatyta gydyti populiacija; ND = nėra duomenų;

OAD = objektyvaus atsako dažnis, BI = bendrasis išgyvenamumas; INP = išgyvenimas be naviko progresavimo;

LNP = laikotarpis iki naviko progresavimo.

a Dvigubai aklos gydymo fazės duomenys apie numatytų gydyti pacientų populiaciją, naudojant atitinkamus svarbiausius radiologinio tyrimo matavimus.

b 99 tiriamųjų, kuriems užbaigus aklą tyrimo fazę, vietoj placebo buvo pradėtas atviras gydymas Sutent. Pradiniai rodmenys – rodmenys gydymo pakeitimo momentu, o veiksmingumo analizė pagrįsta tyrėjo vertinimu.

c Išankstinės analizės INP rodmenys atnaujinti, remiantis originalių duomenų perskaičiavimais.

d OAD rodmenys pateikti tiriamųjų, kuriems nustatytas atsakas (PI 95 %), dalimi procentais.

e Mediana nepasiekta, nes rodmenys iki šiol nenustatyti.

Numatytų gydyti pacientų BI mediana sunitinibo ir placebo grupėse buvo atitinkamai 72,7 savaitės ir 64,9 savaitės (SR: 0,876; 95 % PI 0,679; 1,129; p = 0,306). Šios analizės metu placebo grupei priskirti ir tie pacientai, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas vartoti placebo, o vėliau atviru būdu buvo taikomas gydymas sunitinibu.

Anksčiau negydytas metastazavęs inkstų ląstelių vėžys

Atliktas trečios fazės klinikinis atsitiktinių imčių daugiacentris tarptautinis tyrimas, kurio metu buvo vertinamas pacientų, kurie sirgo anksčiau negydytu MILV, gydymo sunitinibu veiksmingumas ir saugumas, palyginti su gydymu interferonu IFN- α . Į grupes 1:1 santykiu buvo suskirstyti septyni šimtai penkiasdešimt pacientų. Jiems buvo taikomi arba kartotiniai 6 savaičių gydymo sunitinibu kursai, kurių metu 4 savaites pacientai gėrė po 50 mg vaistinio preparato per parą ir po to buvo daroma 2 savaičių pertrauka (4/2 planas), arba IFN- α , kurio pirmą savaitę buvo švirkščiamą po 3 milijonus vienetų (MV) po oda, antrą savaitę – po 6 MV, trečią savaitę – 9 MV, o po to tris ne iš eilės einančias dienas kiekvieną savaitę.

Gydymas vidutiniškai truko 11,1 mėnesio (ribos: 0,4–46,1) gydymo sunitinibu grupėje ir 4,1 mėnesio (ribos: 0,1–45,6) gydymo IFN- α grupėje. Su gydymu susijusių sunkių nepageidaujamų reiškinių (SGSSNR) pasireiškė 23,7 % pacientų, vartojusių sunitinibą, ir 6,9 % pacientų, vartojusių IFN- α . Vis dėlto gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis sunitinibo grupėje buvo 20 % ir 23 %, vartojant IFN- α . Dozavimą nutraukė 202 pacientai (54 %) sunitinibo ir 141 pacientas (39 %) IFN- α grupėje. Dozė buvo sumažinta 194 pacientams (52 %) sunitinibo ir 98 pacientams (27 %) IFN- α grupėje. Pacientai buvo gydyti, kol liga ėmė progresuoti arba pasitraukė iš tyrimo. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo INP. Planinė išankstinė šio tyrimo analizė parodė statistiškai reikšmingą sunitinibo pranašumą, palyginti su IFN- α , vidutinis LNP sunitinibo grupėje buvo 47,3 savaitės, palyginti su 22,0 savaitėmis IFN- α grupėje. SR – 0,415 (95 % PI: 0,320; 0,539, $p < 0,001$). Kitos vertinamosios baigtys buvo OAD, BI ir saugumas. Pagrindinis radiologinis įvertinimas buvo nutrauktas, pasiekus pirminę vertinamąją baigtį. Galutinės analizės metu pagal tyrėjo duomenis nustatytas OAD sunitinibo grupėje buvo 46 % (95 % PI: 41 %; 51 %), o IFN- α grupėje 12,0 % (95 % PI: 9 %; 16 %) ($p < 0,001$).

Gydymas sunitinibu buvo susijęs su ilgesniu išgyvenimu, palyginti su IFN- α . BI mediana sunitinibo grupėje buvo 114,6 savaičių (95 % PI: 100,1; 142,9), o IFN- α grupėje 94,9 savaitės (95 % PI: 77,7; 117,0), santykinė rizika 0,821 (95 % PI: 0,673; 1,001; $p = 0,0510$ pagal nesluoksniuotąjį logaritminio rango kriterijų).

Bendrųjų INP ir BI, nustatytų numatytų gydyti pacientų populiacijoje (angl., *intent-to-treat [ITT]*) pagal pagrindinį laboratorinį radiologinį įvertinimą, duomenų suvestinė pateikta lentelėje Nr. 3.

Lentelė Nr. 3. Veiksmingumo vertinamosios baigties suvestinė sergant anksčiau negydytu MILV (ITT populiacijos)

Išgyvenimo be naviko progresavimo suvestinė	Sunitinibas (n = 375)	IFN- α (n = 375)
Tiriamąjį būklę negerėjo arba tiriamasis mirė [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Tiriamajam nustatytas ligos progresavimas arba tiriamasis mirė [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
INP (savaitėmis)		
Kvartilis (95 % PI)		
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)
Nesluoksniuotoji analizė		
Santykinė rizika (sunitinibas, palyginti su IFN- α)	0,5268	
Santykinės rizikos 95 % PI	(0,4316; 0,6430)	
p-reikšmė ^a	< 0,0001	
^a Pagal dvipusį logaritminio rango kriterijų.		
Tiriamieji, apie kurių mirtį nežinoma [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Tiriamieji, kurie mirė [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
BI (savaitėmis)		
Kvartilis (95 % PI)		
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 %	DN (DN; DN)	DN (DN; DN)
Nesluoksniuotoji analizė		
Santykinė rizika (sunitinibas, palyginti su IFN- α)	0,8209	
Santykinės rizikos 95 % PI	(0,6730; 1,0013)	
p-reikšmė ^a	0,0510	

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; INF- α = interferonas alfa; ITT = numatyta gydyti populiacija; N = pacientų skaičius; ND = nėra duomenų; BI = bendrasis išgyvenamumas; INP = išgyvenimas be naviko progresavimo.

^a Pagal dvipusį logaritminio rango kriterijų.

Citokinams atsparus metastazavęs inkstų ląstelių vėžys

Atliktas antros fazės sunitinibo tyrimas, kuriame dalyvavo ligoniai, kurių navikas buvo atsparus ankstesnei citokinų terapijai, pavyzdžiui, interleukinu 2 arba IFN- α . 63 ligoniai iš pradžių 4 savaites iš eilės gėrė po 50 mg sunitinibo vieną kartą per parą, po to darė 2 savaitių pertrauką, taigi susidarė pilnas 6 savaitių ciklas (4/2 planas). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OAD pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST*).

Šio tyrimo duomenimis, objektyvaus ligonio organizmo atsako dažnumas buvo 36,5 % (95 % PI = 24,7 %; 49,6 %), o LNP mediana – 37,7 savaitės (95 % PI = 24,0; 46,4).

Atliktas pagrindžiamasis atviras vieno vaistinio preparato daugiacentris tyrimas, kuriuo buvo vertinama, ar veiksminga ir saugu gydyti sunitinibu ligonius, sergančius MILV, atspariu ankstesniam gydymui citokinais. 106 ligoniai gydyti mažiausiai viena 50 mg sunitinibo doze pagal 4/2 planą.

Šio tyrimo pirminė vertinamoji baigtis - OAD. Antrinės vertinamosios baigtys: laikotarpis iki naviko progresavimo (LNP), atsako trukmė (AT) ir BI.

Šio tyrimo OAD buvo – 35 % (95 % PI 26,8 %-47,5 %). AT ir BI mediana iki šiol nepasiekta.

Kasos neuroendokriniai navikai

Palaikomojo II fazės atviru būdu daugelyje centrų atlikto tyrimo metu buvo įvertintas vienintelio vaistinio preparato 50 mg sunitinibo dozės per parą, vartojamos pagal 4/2 planą, veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems neoperuojamu kNEN. Kasos salelės ląstelių naviko kohortoje buvo 66 pacientai, pirminės vertinamosios baigties atsako dažnis buvo 17 %.

Pagrindiniame III fazės daugelyje centrų dvigubai aklu būdu atliktame tarptautiniame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamajame vienintelio vaistinio preparato sunitinibo tyrime dalyvavo pacientai, sergantys neoperuojamu kNEN.

Pacientai, kuriems remiantis solidinių navikų atsako įvertinimo kriterijais (angl., *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST]*), buvo patvirtintas ligos progresavimas per ankstesnius 12 mėnesių, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes (1:1) ir vartojo arba 37,5 mg sunitinibo vieną kartą per parą be planuotos pertraukos (N = 86), arba placebo (N = 85).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sunitinibą vartojančių pacientų INP, *palyginti* su pacientais, kurie vartojo placebo. Kitos vertinamosios baigtys buvo BI, OAD, BPPs ir saugumas.

Demografiniai duomenys sunitinibo ir placebo grupėse buvo panašūs. Be to, 49 % sunitinibo grupės pacientų buvo diagnozuoti nefunkcionuojantys navikai, *palyginti* su 52 % pacientų, kurie vartojo placebo, ir 92 % abiejų grupių pacientų buvo diagnozuotos metastazės kepenyse.

Tyrimo metu buvo leidžiama vartoti somatostatino analogus.

Iš viso 66 % sunitinibo grupės pacientų anksčiau buvo taikytas sisteminis gydymas, *palyginti* su 72 % placebo grupės pacientų. Be to, 24 % sunitinibo grupės pacientų vartojo somatostatino analogus, *palyginti* su 22 % placebo grupės pacientų.

Tyrėjo įvertintas INP vartojant sunitinibą buvo kliniškai reikšmingai geresnis nei vartojant placebo. Vidutinė INP trukmė sunitinibo grupėje buvo 11,4 mėnesio, *palyginti* su 5,5 mėnesio placebo grupėje (santykinė rizika: 0,418 [95 % PI 0,263, 0,662], p-reikšmė = 0,0001). Kaip parodyta 4 lentelėje, remiantis *RECIST* paraiškos duomenimis, kurie gauti tyrėjui išmatavus naviką, siekiant nustatyti ligos

progresavimą, gauti panašūs naviko atsako rezultatai. Visuose pogrupiuose pagal pradines savybes, įskaitant anksčiau taikyto gydymo analizę, buvo pastebėtas palankesnis SUTENT santykinės rizikos pradinis įvertinimas. Iš viso 29 sunitinibo grupės pacientams ir 24 placebo grupės pacientams anksčiau sisteminis gydymas nebuvo taikytas. Šiems pacientams INP santykinė rizika buvo 0,365 (95 % PI 0,156, 0,857), $p = 0,0156$. Panašiai 57 sunitinibo grupės pacientams (įskaitant 28, kuriems anksčiau buvo taikytas sisteminis gydymas vienu vaistiniu preparatu, ir 29, kuriems anksčiau buvo taikytas sisteminis gydymas 2 ar daugiau vaistinių preparatų) ir 61 placebo grupės pacientui (įskaitant 25 pacientus, kuriems anksčiau buvo taikytas sisteminis gydymas vienu vaistiniu preparatu, ir 36 pacientus, kuriems anksčiau buvo taikytas sisteminis gydymas 2 ar daugiau vaistinių preparatų) INP santykinė rizika buvo 0,456 (95 % PI 0,264, 0,787), $p = 0,0036$.

INP jautrumo analizė atlikta, kai ligos progresavimas buvo pagrįstas tyrėjo atliktais naviko matavimais ir kai visi reiškiniai, cenzūruojami dėl kitokių priežasčių nei tyrimo nutraukimas, buvo laikomi INP reiškiniais. Ši analizė leido preliminariai numatyti gydomąjį sunitinibo poveikį ir parėmė pirminę analizę, įrodžius 0,507 (95 % PI 0,350, 0,733) santykinę riziką, $p = 0,000193$. Pagrindinis kasos NEN tyrimas baigtas pirma laiko, rekomendavus nepriklausomam Vaistinių preparatų stebėjimo komitetui, o pirminę vertinamoji baigtis pagrįsta tyrėjo įvertinimu ir abi šios priežastys gali turėti įtakos gydomojo poveikio įvertinimui.

Siekiant išvengti tyrėjo įvertinto INP poslinkių, aklu būdu buvo atlikta NCMP, kuri parėmė tyrėjo įvertinimą (žr. 4 lentelėje).

Lentelė Nr. 4. Klinikinio III fazės kNEN tyrimo veiksmingumo duomenys

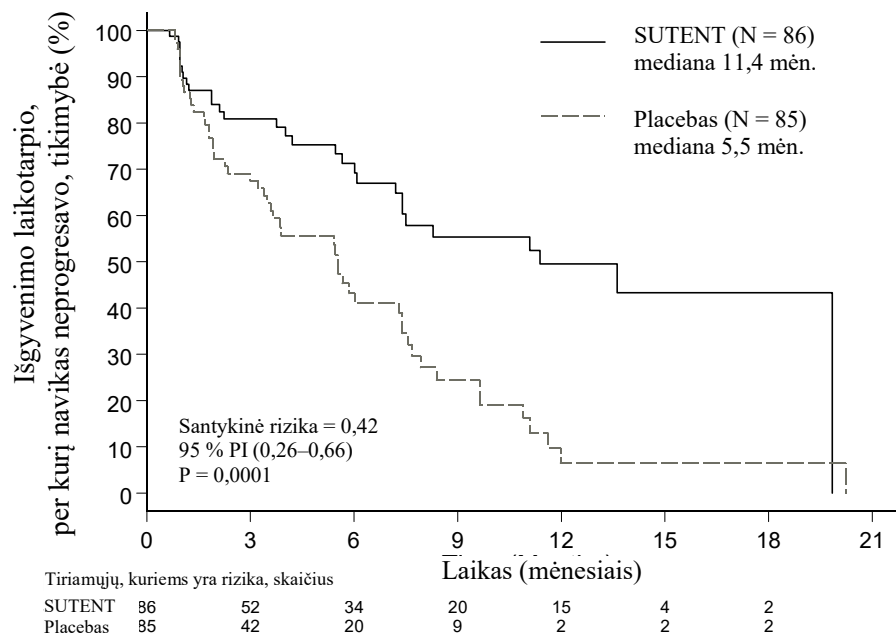
Veiksmingumo parametrai	Sutent (N = 86)	Placebas (N = 85)	Santykinė rizika (95 % PI)	p reikšmė
Išgyvenimo laikotarpį, per kurį navikas neprogresavo (mediana, mėnesiai [95 % PI]), pagal tyrėjo įvertinimą	11,4 (7,4, 19,8)	5,5 (3,6, 7,4)	0,418 (0,263, 0,662)	0,0001 ^a
Išgyvenimo laikotarpį, per kurį navikas neprogresavo (mediana, mėnesiai [95 % PI]) pagal naviko atsako įvertinimą, remiantis RECIST paraiškos duomenimis, kurie gauti tyrėjui išmatavus naviką	12,6 (7,4, 16,9)	5,4 (3,5, 6,0)	0,401 (0,252, 0,640)	0,000066 ^a
Išgyvenimo laikotarpį, per kurį navikas neprogresavo (mediana, mėnesiai [95 % PI]) pagal aklu būdu atliktą naviko įvertinimo nepriklausomą centrinę peržiūrą	12,6 (11,1, 20,6)	5,8 (3,8, 7,2)	0,315 (0,181, 0,546)	0,000015 ^a
Bendras išgyvenimas (5 metų stebėjimas) (mediana, mėnesiai [95 % PI])	38,6 (25,6, 56,4)	29,1 (16,4, 36,8)	0,730 (0,504, 1,057)	0,0940 ^a
Objektyvaus atsako dažnumas (%, [95 % PI])	9,3 (3,2, 15,4)	0	ND	0,0066 ^b

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas, N = pacientų skaičius; ND = nėra duomenų; kNEN = kasos neuroendokrininiai navikai; RECIST = angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, solidinių navikų atsako vertinimo kriterijai.

^a Dvipusis nesluoksniuotasis logaritminio rango kriterijus.

^b Tikslusis chi kvadrato kriterijus.

1 paveikslėlis. Klinikinio III fazės kNEN tyrimo INP Kaplano ir Mejerio diagrama



Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; N = pacientų skaičius; INP = išgyvenimas be naviko progresavimo; kNEN = kasos neuroendokrininiai navikai.

BI duomenys tyrimo baigimo metu buvo negalutiniai [20,6 mėnesių (95 % PI 20,6, NP) sunitinibo grupėje lyginant su NP (95 % PI 15,5, NP) placebo grupėje, santykinė rizika: 0,409 (95 % PI: 0,187, 0,894), p-reikšmė = 0,0204]. Buvo 9 mirčių atvejai sunitinibo grupėje ir 21 mirties atvejis placebo grupėje.

Diagnozavus ligos progresavimą, aklas vaistinio preparato vartojimas nutrauktas ir placebo vartoję pacientai pateko į atskirą sunitinibo vartojimo atviru būdu pratęsimo tyrimą. Dėl ankstyvo tyrimo užbaigimo likusiems pacientams vartojimas aklu būdu buvo nutrauktas ir pasiūlyta dalyvauti atskirame sunitinibo vartojimo atviru būdu pratęsimo tyrime. Iš viso 59 iš 85 (69,4 %) placebo grupės pacientai perėjo prie sunitinibo tyrimo atviru būdu po ligos progresavimo ar atskleidimo tyrimo pabaigoje. BI duomenys po 5 metų stebėjimo pratęsimo tyrime parodė 0,730 santykinę riziką (95 % PI: 0,504, 1,057).

Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacijos gyvenimo kokybės klausimynas (angl., *the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire [EORTC QLQC-30]*) parodė, kad vartojant sunitinibą, palyginti su placebo, 5 veiklos sritims (fizinei, vaidmens, pažinimo, emocinei ir socialinei) buvo daromas ribotas nepalankus simptominis poveikis.

Su progresuojančių pažengusios stadijos (metastazavusių) gerai diferencijuotų neoperuojamų kNEN turinčiais pacientais atliktas 4 fazės tarptautinis daugiacentris vienos grupės atvirasis tyrimas, kuriame vertintas sunitinibo veiksmingumas ir saugumas.

Vienas šimtas šeši pacientai (61 pacientas anksčiau negydytų pacientų grupėje ir 45 pacientai tolesnės terapijos grupėje) per burną vartojo 37,5 mg sunitinibo nuolatinio kasdienio dozavimo (NKD) režimu.

Tyrėjų įvertinta INP mediana buvo 13,2 mėnesių, abeiose grupėse, bendroje populiacijoje (95 % PI: 10,9; 16,7) ir anksčiau negydytų pacientų grupėje (95 % PI: 7,4; 16,8).

Vaikų populiacija

Sunitinibo vartojimo pacientams vaikams patirtis ribota (žr. 4.2 skyrių).

1 fazės per burną vartojamo sunitinibo dozės eskalavimo tyrimas atliktas su 35 pacientais, iš kurių 30 pacientų buvo pacientai vaikai (nuo 3 iki 17 metų amžiaus) ir 5 jauni suaugę pacientai (amžius: 18–21 metai), turintys gydymui rezistentiškų solidinių navikų; daugma šių pacientų buvo įtraukti su pagrindine galvos smegenų naviko diagnoze. Pirmoje tyrimo dalyje pastebėtas toksinis poveikis širdžiai, dėl kurio reikėjo riboti dozę, todėl tyrimo protokolas buvo pakoreguotas ir iš jo pašalinti pacientai, kuriems anksčiau taikytos toksinį poveikį širdžiai galėjusios turėti terapijos (įskaitant antraciklinus) arba švitinta širdies sritis. Antrojoje tyrimo dalyje, kurioje dalyvavo pacientai, kuriems jau taikyta priešvėžinė, tačiau nesusijusi su toksiniu poveikiu širdžiai, terapija, sunitinibą pacientai iš esmės toleravo ir jo poveikis buvo valdomas klinikinėmis priemonėmis, kai 15 mg/m² per parą dozė (MTD) vartota pagal 4/2 planą. Nė vienam tiriamajam nenustatyta pilnutinio arba dalinio atsako. Stabilios būklės liga nustatyta 6 pacientams (17 %). Vienas VTSN sergantis pacientas buvo įtrauktas į 15 mg/m² dozės grupę nesant gydymo naudingumo įrodymų. Stebėtas nepageidaujamas vaisto poveikis iš esmės buvo panašus į nustatytą suaugusiesiems (žr. 4.8 skyrių).

2 fazės atviras tyrimas atliktas su 29 pacientais, iš kurių 27 pacientai buvo pacientai vaikai (nuo 3 iki 16 metų amžiaus) ir 2 jauni suaugę pacientai (nuo 18 iki 19 metų), segantys DLG arba ependimoma. Tyrimas baigtas planuotos tarpinės analizės metu dėl nepakankamos ligos kontrolės. INP mediana buvo 2,3 mėn. DLG grupėje ir 2,7 mėn. ependimomos grupėje. BI mediana buvo 5,1 mėn. DLG grupėje ir 12,3 mėn. ependimomos grupėje. Dažniausi (≥ 10 %) pranešti su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai abiejose tiriamųjų grupėse buvo neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (6 pacientams [20,7 %]) ir intrakranijinis kraujavimas (3 pacientams [10,3 %]) (žr. 4.8 skyrių).

1/2 fazės per burną vartojamo sunitinibo tyrimo, kuriame dalyvavo 6 VTSN sergantys pacientai vaikai nuo 13 iki 16 metų, kuriems sunitinibas buvo skiriamas pagal 4/2 planą, nuo 15 mg/m² per parą iki 30 mg/m² per parą dozėmis, ir prieinami publikuoti (20 pacientų vaikų arba jaunų suaugusiųjų, sergančių VTSN) duomenys rodo, kad liga stabilizavosi 18 iš 26 (69,2 %) sunitinibu gydytų pacientų, anksčiau nesėkmingai gydytų imatinibu arba jo netoleravusių (16 iš 21 paciento liga buvo stabili) arba pacientų de novo / po operacijos (2 iš 5 pacientų liga buvo stabili). Šio 1/2 fazės tyrimo metu 3 iš 6 pacientų buvo stebimas ligos stabilizavimasis ir ligos progresavimas (1 pacientas gavo neo adjuvantą ir 1 pacientas gavo adjuvantinį imatinibą). Tame pačiame tyrime 4 iš 6 pacientų (66,7%) patyrė 3–4 laipsnio su gydymu susijusius nepageidaujamus reiškininius (3 laipsnio hipofosfatemiją, neutropeniją ir trombocitopeniją, kiekvieną jų patyrė po 1 pacientą, taip pat 1 pacientui pasireiškė 4 laipsnio neutropenija). Be to, straipsniuose pranešta apie šias 3 laipsnio nepageidaujamus reakcijas į vaistinių preparatų, kurias patyrė 5 pacientai: nuovargį (2) virškinamojo trakto sutrikimus (įskaitant viduriavimą) (2), hematologines reakcijas (įskaitant anemiją) (2), cholecistitą (1), hipertiroidizmą (1), ir mukozitą (1).

Siekiant ekstrapoliuoti sunitinibo farmakokinetikos (Fk) ir pagrindines saugumo ir veiksmingumo vertinamąsias baigtis VTSN sergantiems pacientams vaikams (amžius: nuo 6 iki 17 metų), atlikta populiacijos Fk ir farmakokinetikos / farmakodinamikos (Fk / Fd) analizė. Ši analizė buvo pagrįsta suaugusiųjų, turinčių VTSN arba solidinių navikų, ir vaikų, turinčių solidinių navikų, duomenimis. Remiantis imitavimo analizių duomenimis manoma, kad saugumo ir veiksmingumo reakcijoms į sunitinibo ekspoziciją plazmoje jaunesnis amžius ir smulkesnis kūno sudėjimas neigiamo poveikio neturi. Nenustatyta, kad sunitinibo naudos ir rizikos santykį neigiamai veikia jaunesnis amžius arba smulkesnis kūno sudėjimas; šį santykį stipriausiai veikia vaisto ekspozicija plazmoje.

EMA atleido nuo įpareigojimo pateikti inkstų arba inkstų geldelių vėžio (išskyrus nefroblastomą, nefroblastomatozę, skaidriųjų ląstelių sarkomą, mezoblastinę nefromą, inkstų šerdies vėžį ir rabdoidinį inkstų naviką) gydymo Sutent tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (žr. 4.2 skyrių).

EMA atleido nuo įpareigojimo pateikti virškinimo trakto ir kasos navikų (išskyrus neuroblastomą, neuroganglioblastomą ir feochromocitomą) gydymo Sutent tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sunitinibo Fk įvertinta, ištyrus 135 sveikus savanorius ir 266 ligonius, kuriems buvo diagnozuota solidinių navikų. Fk buvo panaši visų tirtų solidinių navikų populiacijoje ir sveikų savanorių organizme.

Vartojant nuo 25 iki 100 mg vaistinio preparato dozes, plotas po koncentracijos laiko atžvilgiu kreive (AUC) ir $C_{\max}$ didėja proporcingai dozei. Vartojant kartotines vaistinio preparato paros dozes, susikaupė 3-4 kartus daugiau sunitinibo ir 7-10 kartų daugiau svarbiausiojo aktyvaus metabolito. Sunitinibo ir svarbiausiojo aktyvaus metabolito pusiausvyros apykaitos koncentracijos atsirado per 10-14 dienų. Bendroji sunitinibo ir svarbiausiojo aktyvaus metabolito koncentracija 14-tą parą buvo 62,9-101 ng/ml. Tai yra numatytoji koncentracija, apskaičiuota, remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, kuri slopino receptorių fosforilinimą *in vitro* ir sustabdė ar sumažino naviko augimą *in vivo*. Svarbiausias aktyvus metabolitas sudarė 23 % - 37 % bendrosios ekspozicijos. Vartojant kartotines vaistinio preparato dozes arba vaistinių preparatų vartojant kartotinėmis ciklais pagal tiriamuosius gydymo planus, reikšmingų sunitinibo ar svarbiausiojo aktyvaus metabolito Fk pokyčių nepastebėta.

Absorbcija

Sunitinibo $C_{\max}$ dažniausiai susidaro praėjus 6-12 val. laikui iki maksimalios koncentracijos ($T_{\max}$) po vaistinio preparato pavartojimo.

Maistas sunitinibo biologinio prieinamumo neveikia.

Pasiskirstymas

Tyrimų *in vitro* duomenimis, *in vitro* mėginiuose, nepriklausomai nuo koncentracijos, 95 % sunitinibo ir 90 % jo svarbiausio aktyvaus metabolito prisijungė prie žmogaus plazmos baltymų. Sunitinibo pasiskirstymo tūris (V_d) yra didelis – 2230 l. Tai rodo, kad vaistinis preparatas pasiskirsto audiniuose.

Metabolinė sąveika

Visų tirtų citochromo P450 (CYP) izoformų (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ir CYP4A9/11) *in vitro* nustatyta K_i reikšmė parodė, kad sunitinibas ir svarbiausiasis jo aktyvus metabolitas greičiausiai nesužadina (bent jau kliniškai reikšmingai) metabolizmo kitų veikliųjų medžiagų, kurios gali būti metabolizuojamos, veikiant minėtiems izofermentams.

Biotransformacija

Daugiausia sunitinibo metabolizuojama, veikiant CYP3A4 izofermentams. Susidaro svarbiausiasis aktyvus metabolitas dezmetilsunitinibas, kuris toliau metabolizuojamas, veikiant CYP izofermentams.

Sunitinibą vartoti kartu su stipriai CYP3A4 izofermentus sužadinančiais ar slopinančiais vaistiniais preparatais negalima, nes gali pakisti sunitinibo koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Eliminacija

Daugiausia vaistinio preparato pasišalina su išmatomis (61 %). Pro inkstus šalinama 16 % nepakitusios veikliosios medžiagos ir metabolitų pavidalu. Jungtinės radioaktyvių mėginių analizės duomenimis, sunitinibas ir svarbiausiasis jo aktyvus metabolitas sudaro didžiausią dalį su vaistiniu preparatu susijusių medžiagų, kurių nustatoma plazmoje, šlapime ir išmatose (atitinkamai 91,5 %, 86,4 % ir 73,8 %). Nesvarbių metabolitų nustatyta šlapime ir išmatose, bet dažniausia neaptikta plazmoje. Bendrasis išgerto vaistinio preparato tariamasis klirensas (CL/F) - 34-62 l/val. Sunitinibo ir svarbiausiojo aktyvaus metabolito dezmetilsunitinibo pusinės eliminacijos periodas iš sveikų savanorių, išgėrusių vaistinio preparato, organizmo trunka atitinkamai maždaug 40-60 ir 80-110 valandų.

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra KVAB inhibitoriai

Sunitinibas *in vitro* yra eliminacijos nešiklio KVAB substratas. A6181038 studijoje, gefitinibo, KVAB inhibitoriaus, vartojimas kartu neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos sunitinibo arba viso vaistinio preparato kiekio (sunitinibas + metabolitas) C_{max} ir AUC (žr. 4.5 skyrių). Šis tyrimas buvo daugiacentris, atviras 1/2 fazės tyrimas, kuriame buvo tiriamas sunitinibo, skiriamo kartu su gefitinibu, saugumas / toleravimas, maksimali toleruojama dozė ir antinavikinis aktyvumas tiriamiesiems, kuriems diagnozuotas MILV. Kartu skiriamų gefitinibo (250 mg per parą) ir sunitinibo (37,5 mg [1 kohorta, n=4] arba 50 mg [2 kohorta, n=7] per parą, 4 savaites vartojant ir toliau 2 savaites nevartojant) Fk buvo tiriama kaip antrinis tyrimo tikslas. Sunitinibo Fk parametrų pokyčiai buvo kliniškai nereikšmingi ir nerodė jokios vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos; tačiau, atsižvelgiant į santykinai nedidelį tiriamųjų skaičių (t. y. N=7+4) ir vidutinio dydžio arba didelius farmakokinetikos parametrų skirtumus tarp pacientų, šio tyrimo Fk duomenis apie vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką reikia interpretuoti atsargiai.

Specialių grupių pacientai

Kepenų funkcijos sutrikimas

Sunitinibas ir jo svarbiausias metabolitas daugiausia metabolizuojami kepenyse. Sisteminės ekspozicijos po vienos sunitinibo dozės suvartojimo asmenų, sergančių lengvu ar vidutinio sunkumo (A ir B klasės pagal Child-Pugh) kepenų funkcijos sutrikimu, organizme, palyginti su asmenų, kurių kepenų funkcija normali, buvo panašios. Asmenų, sergančių sunkiu (C klasės pagal Child-Pugh) kepenų funkcijos sutrikimu, gydymas sunitinibu netirtas.

Iš vėžiu sergančių pacientų tyrimų pašalinti ligoniai, kurių ALT ar AST buvo $> 2,5 \times \text{VNR}$ (viršutinė normos riba) arba $> 5,0 \times \text{VNR}$ dėl metastazių kepenyse.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Populiacijos Fk tyrimai rodo, kad sunitinibo tariamasis klirensas (CL/F) nepakito, kai kreatinino klirensas (KL_{kr}) buvo 42-347 ml/min. ribose. Sisteminės ekspozicijos po vienkartinės sunitinibo dozės pavartojimo tiriamųjų, kurie sirgo sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu ($KL_{kr} < 30 \text{ ml/min.}$), organizme, palyginti su tiriamųjų, kurių inkstų funkcija buvo normali ($KL_{kr} > 80 \text{ ml/min.}$), organizme buvo panašios. Sunitinibas ir jo svarbiausias metabolitas hemodializės metu iš tiriamųjų, sergančių GSIL, sisteminės kraujotakos neeliminuojami, vis dėlto bendra sunitinibo sisteminė ekspozicija buvo 47 %, o svarbiausiojo metabolito 31 % mažesnė, palyginti su tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali.

Svoris, veiklumo būklė

Populiacijos Fk analizės demografiniai duomenys rodo, kad atsižvelgiant į kūno svorį ar veiklumo būklę pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės skalę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]*) nebūtina.

Lytis

Turimi duomenys rodo, kad menamas sunitinibo klirensas (CL/F) iš moterų organizmo gali būti maždaug 30 % lėtesnis nei iš vyrų. Vis dėlto dozės dėl šio skirtumo keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Sunitinibo vartojimo pacientams vaikams patirtis ribota (žr. 4.2 skyrių). Atlikta populiacijos Fk analizė su jungtiniais suaugusiųjų pacientų, turinčių VTSN ir solidinių navikų, ir vaikų, turinčių solidinių navikų, duomenimis. Siekiant įvertinti amžiaus ir kūno sudėjimo (bendrosios kūno masės ir kūno paviršiaus ploto) bei kitų kovariantų įtaką svarbiems sunitinibo ir jo veikliųjų metabolitų Fk parametrams, atliktos pakopinės kovariantų modeliavimo analizės. Nagrinėjant su amžiumi ir kūno sudėjimu susijusius kovariantus, amžiaus kovarianto įtaka akivaizdžiam sunitinibo klirensui buvo reikšmingiausia (kuo jaunesnis pacientas vaikas, tuo silpnesnis akivaizdusis klirensas). Akivaizdžiam veikliojo metabolito klirensui panašiai reikšmingas buvo kūno paviršiaus ploto kovariantas (kuo mažesnis kūno paviršiaus plotas, tuo silpnesnis akivaizdusis klirensas).

Taip pat, remiantis integruota populiacijos Fk analize naudojant apibendrintus 3 pediatriinių tyrimų duomenis (2 vaikų, sergančių solidiniais tumorais ir 1 vaikų, sergančių VTSN; amžiaus grupės: nuo 6

iki 11 metų ir nuo 12 iki 17 metų), pradinis kūno paviršiaus plotas (KPP) gerokai skyrėsi pagal matomą sunitinibo ir jo aktyvaus metabolito klirensą. Remiantis šia analize prognozuojama, kad 20 mg/m² per parą sunitinibo dozę vartojantiems pacientams vaikams (KPP ribos: 1,10–1,87 m²) plazmoje susidaro sunitinibo ir jo aktyvaus metabolito ekspozicija (tarp 75 ir 125% AUC), panaši į suaugusių VTSN sergančių pacientų, vartojančių 50 mg per parą pagal 4/2 planą (AUC 1233 ng.hr/mL). Tyrimuose su vaikais pradinė sunitinibo dozė buvo 15 mg/m² (remiantis MTD, identifikuota pirmos fazės dozės didinimo tyrime, žr. 5.1 skyrių), kuri pacientams, sergantiems VTSN padidinta iki 22.5 mg/m², o vėliau iki 30 mg/m² (neviršijant bendros 50 mg dozės per parą dozės) atsižvelgiant į individualų paciento saugumą ir vaisto toleravimą. Be to, pagal paskelbtą literatūrą pacientams vaikams sergantiems VTSN, apskaičiuota pradinė dozė svyruojanti nuo 16,6 mg / m² iki 36 mg / m², buvo padidinta iki 40,4 mg / m² (neviršijant bendros 50 mg per parą dozės).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iki 9 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis duomenimis, pagrindiniai organai taikiniai yra virškinimo traktas (beždžionėms nustatytas vėmimas ir viduriavimas), antinksčiai (žiurkėmis ir beždžionėmis nustatytas kraujo priplūdimas į žievinį sluoksnį ir (arba) kraujavimas, o žiurkėms – nekrozė, po to - fibrozė), kraujo ir limfos sistema (kaulų čiulpų slopinimas, limfoidinio audinio sunykimas antrūčio liaukoje, blužnyje ir limfmazgiuose), egzokrininė kasos dalis (kasos salelių degranuliacija ir pavienių ląstelių nekrozė), seilių liauka (liaukos skiltelių hipertrofija), sąnariai (augimo zonos sustorėjimas), gimda (atrofija) ir kiaušidės (mažiau subręsta folikulai). Visi sutrikimai pasireiškė, esant kliniškai reikšmingai sunitinibo koncentracijai plazmoje. Be to, kitais tyrimais nustatyti šie papildomi reiškiniai: QTc intervalo pailgėjimas, KSIF sumažėjimas ir sėklidžių kanalėlių atrofija, inkstų mezenchimos ląstelių padaugėjimas, kraujavimas iš virškinimo trakto ir burnos gleivinės, priekinės hipofizės dalies ląstelių išvešėjimas. Manoma, kad dėl farmakologinio sunitinibo poveikio pakinta gimda (gimdos gleivinės atrofija) ir kaulo augimo zona (kaulo epifizės sustorėjimas arba kremzlės displazija). Dauguma šių reiškinių laikini ir praeina nevartojant vaistinio preparato per 2–6 savaites.

Genotoksiškumas

Genotoksinis sunitinibo poveikis tirtas *in vitro* ir *in vivo*. Mutageninio poveikio bakterijų ląstelėms mėginiai, atlikti taikant žiurkių kepenų metabolinį aktyvinimą, rodo, kad sunitinibas tokio poveikio nedarė. Atliekant žmogaus periferinio kraujo limfocitų mėginius *in vitro*, sunitinibas struktūrinių chromosomų aberacijų nesukėlė. Ir taikant metabolinį aktyvinimą, ir jo netaikant, pastebėta periferinio kraujo limfocitų poliploidija (dažnos chromosomų aberacijos). Sunitinibas klastogeninio poveikio žiurkių kaulų čiulpams *in vivo* nedarė. Svarbiausiojo veikliojo metabolito genotoksinis poveikis netirtas.

Kancerogeniškumas

Vieną mėnesį trukusio dozės ribų nustatymo tyrimo, kurio metu per zondą buvo vartotos 0, 10, 25, 75 arba 200 mg/kg dozės NKD režimu, duomenimis, ilgą laiką vartojant vaistinį preparatą *rasH2* transgeninėms pelėms, vartojant didžiausias tirtas dozes (200 mg/kg paros dozes), pasireiškė dvylikapirštės žarnos *Brunner* liaukų karcinoma ir hiperplazija.

Su *rasH2* transgeninėmis pelėmis buvo atliktas šešis mėnesius trukęs tyrimas, kurio metu per zondą buvo vartotos 0, 8, 25, 75 (sumažinant iki 50) mg/kg paros dozės. Vartojant ≥ 25 mg/kg kūno svorio paros dozes ($\geq 7,3$ kartų didesnis AUC nei rekomenduojamą paros dozę vartojančio paciento organizme), po 1 arba 6 gydymo mėnesių buvo pastebėtas skrandžio ir virškinimo trakto vėžio, gretutinių hemangiosarkomų ir (arba) skrandžio gleivinės hiperplazijos padažnėjimas.

Dvejus metus trukusių kancerogeninio poveikio tyrimo su žiurkėmis (0, 0,33, 1 arba 3 mg/kg paros dozės) duomenimis, vartojant sunitinibą 28 parų ciklais, po kurių buvo daroma 7 parų pertrauka (nevartojama vaistinio preparato), po > 1 metų dozavimo ($\geq 7,8$ kartų didesnis AUC nei rekomenduojamą paros dozę vartojančio paciento organizme) padažnėjo feochromocitomos ir antinksčių šerdinės dalies hiperplazijos atvejai žiurkių patinams, kuriems buvo vartotos 3 mg/kg paros dozės. Dvylikapirštės žarnos *Brunner* liaukų vėžys pasireiškė vartojant ≥ 1 mg/kg paros dozes patelėms ir 3 mg/kg paros dozes patinams, gleivinės ląstelių hiperplazija skrandžio liaukose pasireiškė

vartojant 3 mg/kg paros dozes patinams, kurias vartojant *AUC* buvo atitinkamai $\geq 0,9$, 7,8 ir 7,8 kartų didesni nei rekomenduojamą paros dozę vartojančio paciento organizme. Sunitinibo tyrimuose pelėms (*rasH2* transgeninėms) ir žiurkėms nustatytų navikų reikšmė žmogui yra neaiški.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, poveikio patinų ar patelių vaisingumui nenustatyta. Visgi kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis duomenimis, esant kliniškai reikšmingai vaistinio preparato sisteminei ekspozicijai, pasireiškė toks poveikis patelių vaisingumui: folikulų atrezija, geltonkūnio degeneracija, gimdos gleivinės pakitimai ir gimdos bei kiaušidžių svorio sumažėjimas. Pasireiškė poveikis žiurkių patinų vaisingumui, toks kaip sėklidžių kanalėlių atrofija, spermatozoidų sumažėjimas antisėklidyje ir koloidų išsekimas prostatoje bei sėklinėse pūslelėse, kai ekspozicija plazmoje buvo 25 kartus didesnė lyginant su sisteminės ekspozicijos lygiu žmogaus organizme.

Nustatyta žiurkių embriono ir vaisiaus žūties atvejų, dėl to reikšmingai sumažėjo gyvų vaisių skaičius, padaugėjo rezorbcijų, padaugėjo nėštumo nutrūkimo po implantacijos ir vados žūties atvejų 8 iš 28 vaikingų patelių, kurių ekspozicija plazmoje viršijo 5,5 kartus lyginant su sisteminės ekspozicijos lygiu žmogaus organizme. Trušiai atsivedė mažiau gyvų palikuonių, buvo mažesnis vaikingų patelių gimdos svoris, dėl dažnesnių rezorbcijų, dažnesnio nėštumo nutrūkimo po implantacijos ir visos vados žuvimo 4 iš 6 triušių patelių, kurių ekspozicija plazmoje viršijo 3 kartus lyginant su sisteminės ekspozicijos lygiu žmogaus organizme. Žiurkėms organogenezės laikotarpiu gavusioms ≥ 5 mg/kg sunitinibo paros dozes, kurias vartojant ekspozicija plazmoje viršijo 5,5 kartus lyginant su sisteminės ekspozicijos lygiu žmogaus organizme, pasireiškė poveikis raidai: padaugėjo vaisiaus griaučių apsigimimų, dažniausiai pasireiškiančių krūtinės ir juosmens slankstelių kaulėjimo sulėtėjimu. Poveikis triušių raidai: padaugėjo kiškio lūpos atvejų, kai ekspozicija plazmoje buvo maždaug tokia pati, kaip ligonio organizme, bei kiškio lūpos ir vilko gomurio atvejų, kai ekspozicija plazmoje viršijo 2,7 kartus lyginant su sisteminės ekspozicijos lygiu žmogaus organizme.

Sunitinibas (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg paros dozės) buvo įvertintas prenatalinių ir postnatalinių vystymosi tyrimų su apvaisintomis žiurkėmis metu. Sumažėjo motininės patelės kūno svorio prieaugis gestacijos ir laktacijos laikotarpiais vartojant > 1 mg/kg paros dozes, bet toksinio poveikio patelių reprodukcijai nepastebėta, vartojant iki 3 mg/kg paros dozes (apskaičiuota ekspozicija buvo $> 2,3$ karto didesnė nei rekomenduojamą paros dozę vartojančio paciento organizme). Vartojant 3 mg/kg paros dozes, buvo stebėtas jauniklių kūno masės sumažėjimas laikotarpiu prieš nujunkymą ir po nujunkymo. Vartojant 1 mg/kg paros dozę, toksinio poveikio nepastebėta (ekspozicija maždaug $\geq 0,9$ kartų didesnė už *AUC* rekomenduojamą paros dozę vartojančio paciento organizme).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

12,5 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys

Manitolis (E 421)

Kroskarmeliozės natrio druska

Povidonas (K-25)

Magnio stearatas

Kapsulės korpusas ir dangtelis

Želatina

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Titano dioksidas (E 171)

Rašalas
Šelakas
Propilenglikolis
Natrio hidroksidas
Povidonas
Titano dioksidas (E 171)

25 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys
Manitolis (E 421)
Kroskarameliozės natrio druska
Povidonas (K-25)
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas
Želatina
Raudonasis geležies oksidas (E 172),
Titano dioksidas (E 171)
Geltonasis geležies oksidas (E 172)
Juodasis geležies oksidas (E 172)

Rašalas
Šelakas
Propilenglikolis
Natrio hidroksidas
Povidonas
Titano dioksidas (E 171)

37.5 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys
Manitolis (E 421)
Kroskarameliozės natrio druska
Povidonas (K-25)
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas
Želatina
Titano dioksidas (E 171)
Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Rašalas
Šelakas
Propilenglikolis
Kalio hidroksidas
Juodasis geležies oksidas (E 172)

50 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys
Manitolis (E 421)
Kroskarameliozės natrio druska
Povidonas (K-25)
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas
Želatina
Titano dioksidas (E 171)
Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)
Juodasis geležies oksidas (E 172)

Rašalas
Šelakas
Propilenglikolis
Natrio hidroksidas
Povidonas
Titano dioksidas (E 171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

30 kietųjų kapsulių didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su polipropileno uždoriu.

28 x 1 kietųjų kapsulių permatomos poli(chlorotrifluoroetileno)/PVC perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, padengtos aliuminio folija ir karštyje aplietos laku.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

Sutent 25 mg kietosios kapsulės
EU/1/06/347/002
EU/1/06/347/005

Sutent 37,5 mg kietosios kapsulės

EU/1/06/347/007

EU/1/06/347/008

Sutent 50 mg kietosios kapsulės

EU/1/06/347/003

EU/1/06/347/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2006 m. liepos 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. lapkričio 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DTPE BUTELIUKO KARTONO DĖŽUTĖ – 12,5 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sutent 12,5 mg kietosios kapsulės
sunitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 12,5 mg sunitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/347/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Sutent 12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**DTPE BUTELIUKAI – 12,5 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Sutent 12,5 mg kietosios kapsulės
sunitinibas
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 kapsulių

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DTPE BUTELIUKO KARTONO DĖŽUTĖ – 25 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sutent 25 mg kietosios kapsulės
sunitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 25 mg sunitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/347/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Sutent 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**DTPE BUTELIUKAI – 25 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Sutent 25 mg kietosios kapsulės
sunitinibas
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 kapsulių

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DTPE BUTELIUKO KARTONO DĖŽUTĖ – 37,5 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sutent 37,5 mg kietosios kapsulės
sunitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 37,5 mg sunitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/347/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Sutent 37,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**DTPE BUTELIUKAI – 37,5 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Sutent 37,5 mg kietosios kapsulės
sunitinibas
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 kapsulių

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**DTPE BUTELIUKO KARTONO DĖŽUTĖ – 50 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sutent 50 mg kietosios kapsulės
sunitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 50 mg sunitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/347/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Sutent 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**DTPE BUTELIUKAI – 50 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Sutent 50 mg kietosios kapsulės
sunitinibas
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 kapsulių

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**ACLAR/PVC LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – 12,5 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sutent 12,5 mg kietosios kapsulės
sunitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 12,5 mg sunitinibo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 x 1 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/347/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sutent 12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

ACLAR/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS – 12,5 MG KAPSULĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sutent 12,5 mg kietosios kapsulės
sunitinibas
Vartoti per burną

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

PIR
ANT
TRE
KET
PEN
ŠEŠ
SEK

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**ACLAR/PVC LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – 25 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sutent 25 mg kietosios kapsulės
sunitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 25 mg sunitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 x 1 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (IAI)

EU/1/06/347/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sutent 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

ACLAR/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS – 25 MG KAPSULĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sutent 25 mg kietosios kapsulės
sunitinibas
Vartoti per burną

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

PIR
ANT
TRE
KET
PEN
ŠEŠ
SEK

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**ACLAR/PVC LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – 37,5 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sutent 37,5 mg kietosios kapsulės
sunitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 37,5 mg sunitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 x 1 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/347/008

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sutent 37,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

ACLAR/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS – 37,5 MG KAPSULĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sutent 37,5 mg kietosios kapsulės
sunitinibas
Vartoti per burną

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

PIR
ANT
TRE
KET
PEN
ŠEŠ
SEK

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**ACLAR/PVC LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – 50 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sutent 50 mg kietosios kapsulės
sunitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 50 mg sunitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 x 1 kietosios kapsulės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/347/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sutent 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

ACLAR/PVC LIZDINĖS PLOKŠTELĖS – 50 MG KAPSULĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sutent 50 mg kietosios kapsulės
sunitinibas
Vartoti per burną

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

PIR
ANT
TRE
KET
PEN
ŠEŠ
SEK

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Sutent 12,5 mg kietosios kapsulės

Sutent 25 mg kietosios kapsulės

Sutent 37,5 mg kietosios kapsulės

Sutent 50 mg kietosios kapsulės

sunitinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sutent ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sutent
3. Kaip vartoti Sutent
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sutent
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Sutent ir kam jis vartojamas

Sutent sudėtyje yra veikliosios medžiagos sunitinibo, kuris yra stipraus poveikio proteinkinazės inhibitorius. Tai yra vaistas nuo vėžio, kuris slopina tam tikros grupės baltymų, kurie susiję su vėžio ląstelių augimu ir plitimu, aktyvumą.

Sutent skirtas gydyti suaugusiesiems, kuriems yra diagnozuotas toliau nurodytų rūšių vėžys:

- virškinimo trakto stromos navikas (VTSN) – šiuo vaistu yra gydomas toks skrandžio ir žarnų vėžys, kurio neveikia imatinibas (kitas vaistas vėžiui gydyti) arba pacientas negali vartoti imatinibo;
- metastazavęs inkstų ląstelių vėžys (MILV) – tai yra toks inkstų vėžys, kuris yra išplitęs į kitas kūno vietas;
- kasos neuroendokrininiai navikai (kNEN) (hormonus išskiriančių kasos ląstelių navikai), kurie progresuoja arba jų negalima pašalinti operuojant.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų apie Sutent poveikį arba kodėl šio vaisto skyrė Jums, klauskite gydytojo arba vaistininko.

2. Kas žinotina prieš vartojant Sutent

Sutent vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija sunitinibui arba bet kuriai pagalbinei Sutent medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Sutent.

- **Jeigu yra padidėjęs kraujospūdis.** Sutent gali didinti kraujospūdį. Gydytojas gali matuoti kraujospūdį ir, prireikus, Jums gali būti skiriami vaistai kraujospūdžiui mažinti.
- **Jeigu sergate arba anksčiau Jums buvo diagnozuota kraujo liga, kraujavimo sutrikimai arba buvo kraujosruvų.** Gydydamas Sutent gali didinti kraujavimo riziką arba sukelti kai kurių kraujo ląstelių pokyčius, dėl kurių gali pasireikšti anemija arba pakisti kraujo gebėjimas krešėti. Jeigu vartojate varfariną arba acenokumarolį (vaistų, kurie padeda apsisaugoti nuo kraujo krešulių formavimosi), kraujavimo rizika gali būti didesnė. Pasakykite gydytojui, jeigu vartojant Sutent pasireiškia koks nors kraujavimas.
- **Jeigu sergate širdies liga.** Sutent gali sukelti širdies sutrikimus. Pasakykite gydytojui, jeigu jaučiatės pavargę, pasunkėja kvėpavimas arba patinsta kojos ir kulkšnys.
- **Jeigu atsirado nenormalių širdies plakimo pokyčių.** Sutent gali sukelti nenormalų širdies plakimą. Gydytojas gali užrašyti elektrokardiogramą, kad įvertintų šiuos sutrikimus gydymo Sutent metu. Pasakykite gydytojui, jeigu gydymiesi Sutent, jaučiate galvos svaigimą, alpstate arba yra nenormalus pulsas.
- **Jeigu neseniai buvo susiformavę kraujo krešulių venose ir (arba) arterijose (kraujagyslių rūšis), įskaitant insultą, širdies priepuolį, emboliją arba trombozę.** Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu gydymo Sutent metu atsiranda tokių simptomų, kaip krūtinės skausmas arba spaudimas, rankų, nugaros, kaklo ar žandikaulio skausmas, dusulys, 1 kūno pusės nutirpimas arba silpnumas, sunku kalbėti, pasireiškia galvos skausmas arba svaigulys.
- **Jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas.**
- **Jei Jums yra arba buvo smulkiausių kraujagyslių pažeidimų, vadinamų mikroangiopatine tromboze (MAT).** Pasakykite gydytojui, jei pasireiškia karščiavimas, nuovargis, kraujosruvos, kraujavimas, patinimas, sumišimas, apakimas ir priepuoliai.
- **Jeigu yra skydliaukės sutrikimų.** Sutent gali sukelti skydliaukės sutrikimus. Pasakykite gydytojui, jeigu besigydydami Sutent, greičiau nuvargstate, šąlate labiau nei kiti žmonės arba pažemėja balsas. Jūsų skydliaukės būklė bus ištirta prieš pradedant gydymą Sutent ir reguliariai tiriama gydymo metu. Jeigu skydliaukėje gaminasi per mažai skydliaukės hormonų, gali būti paskirtas pakeičiamasis gydymas hormonais.
- **Jeigu yra arba anksčiau buvo kasos ar tulžies pūslės funkcijos sutrikimų.** Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia kuris nors iš išvardytų požymių arba simptomų: skrandžio srities (viršutinės pilvo dalies) skausmas, pykinimas, vėmimas ir karščiavimas. Juos gali sukelti kasos ar tulžies pūslės uždegimas.
- **Jeigu yra arba anksčiau buvo kepenų funkcijos sutrikimų.** Pasakykite gydytojui, jeigu gydymo Sutent metu pasireiškia kuris nors iš išvardytų kepenų funkcijos sutrikimo požymių arba simptomų: niežulys, akių ar odos pageltimas, šlapimo patamsėjimas, viršutinės dešinės pilvo dalies skausmas ir diskomfortas. Gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų Jūsų kepenų funkciją prieš gydymą bei gydymo Sutent metu ir tais atvejais, kai yra klinikinių indikacijų.
- **Jeigu yra arba anksčiau buvo inkstų funkcijos sutrikimų.** Gydytojas turės stebėti Jūsų inkstų funkciją.

- **Jeigu yra numatyta atlikti chirurginę operaciją arba neseniai buvote operuotas.** Sutent gali turėti įtakos žaizdų gijimui. Paprastai prieš operaciją Sutent vartojimas bus nutrauktas. Kada bus galima atnaujinti Sutent vartojimą, nuspręs gydytojas.
- **Gali būti patarta patikrinti dantis prieš pradedant gydymą Sutent.**
 - Jeigu skauda arba anksčiau skaudėjo burną, dantis ir (arba) žandikaulį, buvo patinimas arba opų burnoje, pasireiškė žandikaulio nutirpimas ar sunkumas arba netekote danties, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui ir dantų gydytojui;
 - jeigu Jums reikia atlikti invazinį dantų gydymą arba odontologinę operaciją, dantų gydytojui pasakykite, kad gydotės Sutent, ypač jeigu kartu vartojate arba vartojote bisfosfonatų į veną. Bisfosfonatai yra vaistai, kurie saugo nuo kaulų komplikacijų, kurias gali sukelti kitos medicininės būklės.
- **Jeigu yra arba kada nors buvo odos ir poodinio audinio sutrikimų.** Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti būklė, kuri vadinama gangrenine pioderma (skausmingas odos išopėjimas), arba nekrozuojantis fascitas (greitai plintanti odos / minkštųjų audinių infekcija, kuri gali būti pavojinga gyvybei). Jeigu aplink odos pažeidimą atsiranda infekcinės ligos simptomų, įskaitant karščiavimą, skausmą, paraudimą, patinimą arba pūlių ar kraujo išsiskyrimą, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Šis reiškinys paprastai būna laikinas ir išnyksta, nutraukus sunitinibo vartojimą. Vartojant sunitinibą, buvo pranešta apie sunkius odos išbėrimus (*Stevens-Johnson* sindromą, toksinę epidermio nekrolizę, daugiaformę eritemą), kurie iš pradžių pasireiškė į taikinius panašių rausvų dėmių ar žiedinių dėmių, dažnai su pūslele centre, atsiradimu ant liemens. Išbėrimas gali progresuoti iki išplitusio odos pūslėtumo arba lupimosi ir kelti pavojų gyvybei. Jeigu pasireiškia išbėrimas arba tokie odos simptomai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Jeigu pasireiškia arba anksčiau pasireiškė priepuoliai.** Kiek galima greičiau pasakykite gydytojui, jeigu padidėja kraujospūdis, pasireiškia galvos skausmas arba apankate.
- **Jei sergate diabetu.** Siekiant sumažinti mažo cukraus kiekio kraujyje pavojų, diabetu sergantiems pacientams reguliariai tikrinamas cukraus kiekis kraujyje, kad būtų galima įvertinti, ar nereikia koreguoti vaisto nuo diabeto dozės. Kuo greičiau praneškite gydytojui, jeigu jaučiate bet kokius sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje požymius ar simptomus (nuovargį, stiprų širdies plakimą, prakaitavimą, alkį ar praradote sąmonę).

Vaikams ir paaugliams

Sutent nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų žmonėms.

Kiti vaistai ir Sutent

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali keisti Sutent kiekį organizme. Turite pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra tokių medžiagų:

- ketokonazolo, itraconazolo (gydomos grybelių sukeltos infekcijos);
- eritromicino, klaritromicino, rifampicino (vaistų, kuriais gydomos infekcijos);
- ritonaviro (vaisto nuo ŽIV);
- deksametazono (kortikosteroido, kuriuo gydomos įvairios ligos tokios kaip alergijos/kvėpavimo sutrikimai arba odos ligos);
- fenitoino, karbamazepino, fenobarbitalio (vartojami epilepsijai ar kitokioms neurologinėms būklėms gydyti);
- vaistažolių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*) (gydoma depresija ir nerimas).

Sutent vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydantis Sutent, reikia vengti gerti greipfrutų sulčių.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu galite pastoti, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Sutent metu.

Jeigu žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui. Gydantis Sutent, žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu jaučiate galvos svaigimą arba neįprastą nuovargį, vairuokite ir mechanizmus valdykite itin atsargiai.

Sutent sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Sutent

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Reikiamą dozę Jums paskirs gydytojas, atsižvelgdamas į gydomo vėžio rūšį. Jeigu gydomas:

- VTSN arba MILV, įprasta dozė yra 50 mg vieną kartą per parą, kurią reikia gerti 28 dienas (4 savaites), po to daryti 14 dienų (2 savaitių) pertrauką (vaisto nevartoti), 6 savaitių ciklais.
- kNEN, įprasta dozė yra 37,5 mg vieną kartą per parą be pertraukos.

Gydytojas nurodys tinkamą dozę, taip pat kada reikia nutraukti gydymą Sutent. Sutent galima vartoti valgant arba be maisto.

Ką daryti pavartojus per didelę Sutent dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug kapsulių, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Sutent

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Turite nedelsdami kreiptis į gydytoją, jeigu pasireiškia koks nors sunkus šalutinis poveikis (taip pat žr. „Kas žinotina prieš vartojant Sutent“).

Širdies ligos. Pasakykite gydytojui, jeigu jaučiatės labai pavargę, pasunkėja kvėpavimas arba patinsta kojos ir kulkšnys. Tai gali būti širdies sutrikimo, įskaitant širdies nepakankamumą ir širdies raumens sutrikimus (kardiomiopatija) simptomai.

Plaučių arba kvėpavimo sutrikimai. Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė kosulys, krūtinės skausmas, staiga pasireiškia dusulys arba atkosite kraujo. Tai gali būti būklės, vadinamos plaučių embolija, kuri pasireiškia dėl kraujo krešulių patekimo į plaučius, simptomai.

Inkstų funkcijos sutrikimai. Pasakykite gydytojui, jeigu pakito šlapinimosi dažnis arba nesišlapinate. Tai gali rodyti inkstų nepakankamumą.

Kraujavimas. Pasakykite gydytojui, jeigu gydymo Sutent metu pasireiškia kuris nors iš šių simptomų arba sunkus kraujavimo sutrikimas: pilvo skausmas ar patinimas; vėmimas krauju; juodos lipnios išmatos; kruvinas šlapimas; galvos skausmas arba psichinės būklės pokyčiai; kosulys iki kraujo ar kraujingų skreplių atkosėjimo iš plaučių ar kvėpavimo takų.

Naviko irimas, dėl kurio pasireiškia žarnos prakiurimas. Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia sunkus pilvo skausmas, karščiavimas, pykinimas, vėmimas, kraujas išmatose arba atsiranda tuštinimosi pokyčių.

Kitas šalutinis poveikis vartojant Sutent gali būti

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujo plokštelių (trombocitų), raudonųjų ir (arba) baltųjų kraujo ląstelių (pvz., neutrofilų) kiekio sumažėjimas.
- Kvėpavimo pasunkėjimas.
- Kraujospūdžio padidėjimas.
- Labai didelis nuovargis, jėgų neturėjimas.
- Audinių patinimas dėl po oda ir aplink akis susikaupusio skysčio, gilus alerginis išbėrimas.
- Burnos skausmas ar dirginimas, burnos skausmingumas, uždegimas ar džiūvimas, skonio sutrikimai, skrandžio veiklos sutrikimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas ar pabrinkimas, apetito nebuvimas ar sumažėjimas.
- Sumažėjusi skydliaukės veikla (hipotirozė).
- Svaigulys.
- Galvos skausmas.
- Kraujavimas iš nosies.
- Nugaros skausmas, sąnarių skausmas.
- Rankų ir kojų skausmas.
- Geltona odos spalva / odos spalvos pokytis, pernelyg didelė odos pigmentacija, plaukų spalvos pokytis, delnų ir pėdų išbėrimas, išbėrimas, odos sausumas.
- Kosulys.
- Karščiavimas.
- Negalėjimas užmigti.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujo krešulių susidarymas kraujagyslėse.
- Nepakankamas kraujo pritekėjimas į širdies raumenį dėl obstrukcijos ar vainikinių arterijų susiaurėjimo.
- Krūtinės skausmas.
- Širdies išstumiamo kraujo kiekio sumažėjimas.
- Skysčių kaupimasis, įskaitant aplink plaučius.
- Infekcinės ligos.
- Sunkios infekcinės ligos komplikacija (esant kraujo užkrėtimui), dėl kurios gali būti pažeistas audinys, kilti organų nepakankamumas ir ištikti mirtis.
- Sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje (žr. 2 skyrių).
- Baltymo šalinimas su šlapimu, dėl kurio kartais gali pasireikšti patinimas.
- Į gripą panašus sindromas.
- Nenormalūs kraujo tyrimai, įskaitant kasos ir kepenų fermentų rodmenis.
- Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje.

- Hemorojus, tiesiosios žarnos skausmas, kraujavimas iš dantenų, rijimo pasunkėjimas arba negalėjimas nuryti.
- Liežuvio deginimas ar skausmingumas, virškinimo trakto gleivinės uždegimas, gausus dujų kaupimasis skrandyje ar žarnose.
- Kūno svorio sumažėjimas.
- Skeleto (kaulų) ir raumenų skausmas, raumenų silpnumas, raumenų nuovargis, raumenų skausmas, raumenų spazmai.
- Nosies sausumas, nosies gleivinės paburkimas.
- Smarkesnis ašarų išsiskyrimas.
- Nenormalūs odos jutimai, niežulys, odos lupimasis ir odos uždegimas, pūslių, spuogai, nagų spalvos pokytis, nuplikimas.
- Nenormalūs jutimai galūnėse.
- Nenormalus jutimų, ypač lytėjimo susilpnėjimas ar sustiprėjimas.
- Rėmuo.
- Skysčių netekimas.
- Kraujo samplūdis į veidą ir kaklą.
- Nenormali šlapimo spalva.
- Depresija.
- Šaltkrėtis.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Gyvybei pavojinga poodinio audinio (įskaitant išangės ir lyties organų sritį) infekcinė liga (žr. 2 skyrių).
- Insultas
- Miokardo infarktas dėl nutrūkusio arba sumažėjusio kraujo pritekėjimo į širdį.
- Širdies elektrinio aktyvumo pokyčiai arba nenormalus širdies plakimas.
- Skysčių kaupimasis aplink širdį (skystis perikardo ertmėje).
- Kepenų nepakankamumas.
- Skrandžio (pilvo) skausmas dėl kasos uždegimo.
- Naviko irimas, dėl kurio prakiūra žarna (žarnos perforacija).
- Tulžies pūslių uždegimas (patinimas ir paraudimas) su ar be akmenų susidarymo.
- Nenormalus pasąžas, susidarius į vamzdelį panašiam kanalui tarp vienos įprastos kūno ertmės ir kitos kūno ertmės ar odos.
- Burnos, danties ir (arba) žandikaulio skausmas, patinimas ar opos burnoje, žandikaulio nutirpimas arba sunkumo pojūtis, danties netekimas. Tai gali būti kaulo pažaidos požymiai ir simptomai (osteonekrozė) (žr. 2 skyrių).
- Pernelyg didelė skydliaukės hormonų gamyba, dėl kurios padidėja organizmo ramybėje sunaudojamos energijos kiekis.
- Žaizdų po operacijos gijimo sutrikimai.
- Padidėjęs raumenų fermento (kreatinfosfokinazės) kiekis kraujyje.
- Pernelyg stipri reakcija į alergeną, įskaitant šienligę, odos išbėrimą, odos niežėjimą, dilgėlinę, kūno dalių tinimą ir kvėpavimo sutrikimus.
- Storosios žarnos uždegimas (kolitas, išeminis kolitas).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Sunki odos ir (arba) gleivinių reakcija (*Stevens-Johnson* sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema).
- Naviko lizės sindromas (NLS). Tai grupė medžiagų apykaitos komplikacijų, kurios gali pasireikšti gydant vėžį. Šias komplikacijas sukelia medžiagų apykaitos produktai, kurių atsiranda dėl žuvusių vėžinių ląstelių, ir tai gali būti: pykinimas, kvėpavimo pasunkėjimas, neritmiškas širdies plakimas, raumenų mėšlungis, priepuoliai, šlapimo drumstumas ir nuovargis, susijęs su nenormaliais laboratorinių tyrimų rodmenimis (didelėmis kalio, šlapimo rūgšties ir fosforo koncentracijomis bei mažomis kalcio koncentracijomis kraujyje), dėl kurių gali sutrikti inkstų funkcija ir pasireikšti ūminis inkstų nepakankamumas.
- Nenormalus raumenų irimas, dėl kurio gali sutrikti inkstų funkcija (rabdomiolizė).

- Nenormalūs smegenų pokyčiai, dėl kurių gali pasireikšti simptomų derinys, įskaitant galvos skausmą, sumišimą, priepuolius ir apakimą (laikinas užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas).
- Skausmingas odos išopėjimas (gangreninė pioderma).
- Kepenų uždegimas (hepatitas).
- Skydliaukės uždegimas.
- Smulkiausių kraujagyslių pažeidimai, vadinami mikroangiopatine tromboze (MAT).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).
- Didelis amoniako kiekis kraujyje gali sukelti toksinį poveikį smegenims, pasireiškiantį tokiais simptomais kaip energijos trūkumas, sumišimas, mieguistumas, sąmonės netekimas arba koma (hiperamonieminė encefalopatija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Sutent

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės, buteliuko ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ ir „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Pastebėjus, kad pakuotė yra sugadinta, arba matosi jos atidarymo žymės, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Sutent sudėtis

Sutent 12,5 mg kietosios kapsulės

Veiklioji medžiaga yra sunitinibas. Kiekvienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 12,5 mg sunitinibo.

Pagalbinės medžiagos yra

- *kapsulės turinys*: manitolis (E 421), kroskarmeliozės natrio druska, povidonas (K-25) ir magnio stearatas;
- *kapsulės korpusas ir dangtelis*: želatina, raudonasis geležies oksidas (E 172) ir titano dioksidas (E 171);
- *rašalas*: šelakas, propilenglikolis, natrio hidroksidas, povidonas ir titano dioksidas (E 171).

Sutent 25 mg kietosios kapsulės

Veiklioji medžiaga yra sunitinibas. Kiekvienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 25 mg sunitinibo.

Pagalbinės medžiagos yra

- *kapsulės turinys*: manitolis, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas (K-25) ir magnio stearatas;
- *kapsulės korpusas ir dangtelis*: želatina, titano dioksidas (E 171), geltonasis geležies oksidas (E 172), raudonasis geležies oksidas (E 172), juodasis geležies oksidas (E 172);
- *rašalas*: šelakas, propilenglikolis, natrio hidroksidas, povidonas ir titano dioksidas (E 171).

Sutent 37,5 mg kietosios kapsulės

Veiklioji medžiaga yra sunitinibas. Kiekvienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 37,5 mg sunitinibo.

Pagalbinės medžiagos yra

- *kapsulės turinys*: manitolis, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas (K-25) ir magnio stearatas;
- *kapsulės korpusas ir dangtelis*: želatina, titano dioksidas (E 171), geltonasis geležies oksidas (E 172);
- *rašalas*: šelakas, propilenglikolis, kalio hidroksidas, juodasis geležies oksidas (E 172).

Sutent 50 mg kietosios kapsulės

Veiklioji medžiaga yra sunitinibas. Kiekvienoje kapsulėje yra toks sunitinibo malato kiekis, kuris atitinka 50 mg sunitinibo.

Pagalbinės medžiagos yra

- *kapsulės turinys*: manitolis, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas (K-25) ir magnio stearatas;
- *kapsulės korpusas ir dangtelis*: želatina, titano dioksidas (E 171), geltonasis geležies oksidas (E 172), raudonasis geležies oksidas (E 172), juodasis geležies oksidas (E 172).
- *rašalas*: šelakas, propilenglikolis, natrio hidroksidas, povidonas ir titano dioksidas (E 171).

Sutent išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamos Sutent 12,5 mg kietosios želatinos kapsulės, kurių dangtelis ir korpusas yra oranžinės spalvos, ant dangtelio baltais dažais užrašyta „Pfizer“, o ant korpuso „STN 12.5 mg“. Kapsulėse yra geltonos ir oranžinės spalvos granulės.

Tiekiamos Sutent 25 mg kietosios želatinos kapsulės, kurių dangtelis - karamelės, o korpusas - oranžinės spalvos. Ant dangtelio baltais dažais užrašyta „Pfizer“, o ant korpuso - „STN 25 mg“. Kapsulėse yra geltonos ir oranžinės spalvos granulės.

Tiekiamos Sutent 37,5 mg kietosios želatinos kapsulės, kurių dangtelis ir korpusas yra geltonos spalvos, ant dangtelio juodais dažais užrašyta „Pfizer“, o ant korpuso „STN 37.5 mg“. Kapsulėse yra geltonos ir oranžinės spalvos granulės.

Tiekiamos Sutent 50 mg kietosios želatinos kapsulės, kurių dangtelis ir korpusas karamelės spalvos. Ant dangtelio baltais dažais užrašyta „Pfizer“, o ant korpuso - „STN 50 mg“. Kapsulėse yra geltonos ir oranžinės spalvos granulės.

Tiekiami 30 kapsulių plastiko buteliukai ir 28 x 1 kapsulės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
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

Lietuva

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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 33 56 100

Portugal

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

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvijā

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m.-{mėnesio} mėn.}>.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.