

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUTENT® 25 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir kapsül 25 mg sunitinibe eşdeğer sunitinib malat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 5.010 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Sert jelatin kapsül

İki parçalı, opak baskılı, gövdesi İsveç turuncusu, kapağı karamel renkli, sert jelatin boyut 3 kapsüller, sarı ile turuncu arası renkte granül içerir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Gastrointestinal Stromal Tümör (GIST)

SUTENT imatinib mesilat tedavisine dirençli veya intoleran anrezektabl ve/veya metastatik gastrointestinal stromal tümörlerin (GIST) tedavisinde endikedir.

Metastatik Renal Hücreli Karsinom (mRHK)

SUTENT ilerlemiş ve/veya metastatik renal hücreli karsinom (mRHK) tedavisinde endikedir.

Pankreatik Nöroendokrin Tümör (pankreatik NET)

SUTENT, metastatik veya lokal ileri evrede olan, cerrahi tedavinin mümkün olmadığı iyi differansiye, Ki-67 indeksi 5 ve altında bulunan, RECIST kriterlerine göre hastalık progresyonunun bulunduğu, somastatin ve bir sıra kemoterapi uygulanmış olan pankreatik nöroendokrin tümörlerin (pankreatik NET) tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi kanser ilaçlarının uygulama konusunda tecrübeli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

GIST ve mRHK için; önerilen SUTENT dozu 4 hafta kesintisiz günde 50 mg ağızdan alınarak ve daha sonra 2 hafta ara vermek suretiyle 6 haftalık kürü tamamlayacak şekildedir.

Pankreatik NET için SUTENT'in önerilen dozu; planlı bir ara verme dönemi olmaksızın günde bir kez oral yolla 37.5 mg'dır.

GIST ve mRHK için, 12.5 mg'lık artış veya azaltmalarla doz modifikasyonları bireysel güvenilirlik ve tolerabiliteye bağlı olarak uygulanabilir. Günlük dozlar 25 mg'ın altına düşmemeli ve 75 mg'ı geçmemelidir.

Bireysel güvenilirlik ve tolere edilebilirlik göz önüne alınarak, pankreatik NET için 12.5 mg'lık adımlarla doz ayarlaması yapılabilir. Faz 3 pankreatik NET çalışmasında uygulanan maksimum doz günde 50 mg olmuştur.

Bireysel güvenilirlik ve tolerabiliteye bağlı olarak doza ara vermek gerekebilir.

Rifampisin gibi kuvvetli CYP3A4 (sitokrom P) indükleyici ile birlikte SUTENT kullanımından sakınılmalıdır. Eğer kullanılması gerekiyorsa, kullanan hastalarda dozun 12.5 mg'lık miktarlarla (GIST ve mRHK için günde 87.5 mg'a kadar veya pankreatik NET için günde 62.5 mg'a kadar) artırılması gerekebilir. Klinik yanıt ve tolerabilite dikkatle izlenmelidir. Ketokonazol gibi CYP3A4 inhibitörü ile birlikte SUTENT kullanımından sakınılmalıdır. Eğer birlikte kullanılması mutlaka lazımsa kullanan hastalarda tolerabilite ve/veya klinik yanıtla ilgili olarak SUTENT dozu 12,5 mg'lık kademelerle GIST ve mRHK için günlük minimum 37,5 mg'a veya pankreatik NET için günde 25 mg'a düşürülebilir. Eşzamanlı ilaç seçiminde CYP3A4'ü indükleyici veya inhibe edici potansiyeli çok düşük olan veya hiç olmayan alternatif ilaçlar düşünülmelidir.

#### **Uygulama şekli:**

SUTENT, aç karnına veya yemekle beraber, oral olarak alınabilir. Bir doz atlandıysa hastaya ilave doz verilmemelidir. Hasta bir sonraki gün önerilen normal doz ile devam etmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Orta-ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda veya hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarına sunitinib verilirken başlangıç doz ayarlaması gerekli değildir. Takip eden dozlar güvenilirlik ve tolerabiliteye göre ayarlanmalıdır.

Hafif (Child-Pugh Class A) ve orta (Child-Pugh Class B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ciddi (Child-Pugh Class C) karaciğer yetersizliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. (Bölüm 5.2'ye bakınız.) Bu nedenle şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sunitinib kullanımı ile ilgili bir öneride bulunulamamaktadır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

SUTENT'in 18 yaşın altındaki hastalardaki güvenilirlik ve etkililiği değerlendirilmemiştir, veri mevcut değildir.

Bu popülasyonda SUTENT kullanımı önerilmemektedir.

**Geriyatrik popülasyon:**

SUTENT'e ait klinik çalışmalardaki hastaların yaklaşık %34'ünün yaşı 65 veya üzeridir. Genç ve yaşlı hastalar arasında güvenlilik ve etkililik açısından herhangi bir anlamlı fark gözlenmemiştir.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

Sunitinib malat veya SUTENT kapsülleri bileşenlerinden herhangi birine aşırı hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir. (bkz. Bölüm 6.1)

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

SUTENT başka ilaçlarla birlikte uygulandığında ilaç etkileşimi meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.5).

CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulandığında SUTENT dozu tolerabiliteye bağlı olarak azaltılmalıdır. SUTENT güçlü CYP3A4 indükleyicileriyle birlikte uygulandığında dozun artırılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

**Cilt ve dokular**

Etkin maddenin rengine (sarı) bağlı ciltte renk değişimi hastaların yaklaşık %30'unda yaygın olarak görülen tedaviye bağlı advers bir olaydır. Hastalar aynı zamanda SUTENT ile tedavi boyunca saç veya ciltte depigmentasyon olabileceği konusunda uyarılmalıdır. Ciltte kuruluk, kalınlık veya çatlama, piyoderma gangrenosum (genellikle ilaç kullanımı bırakıldıktan sonra geri dönüşlü olan ağrılı deri ülseri) ayak tabanları veya avuç içlerinde nadiren kızarıklık veya kabarcıklar diğer olası dermatolojik etkiler arasında sayılabilir.

Hastaların yaklaşık %14'ünde ağız ağrısı/iritasyonu bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %28'inde disguzi (tad bozukluğu) bildirilmiştir.

Yukarıda adı geçen olaylar kümülatif (birikimli) değildir; tipik olarak reversibl olup genellikle tedaviye son vermeyi gerektirmemiştir.

Eritema multiforme (EM), Steven-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil şiddetli kutanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. SJS, TEN veya EM belirtileri veya semptomları (örn.; genellikle su toplaması ve mukozal lezyonlar ile seyreden ilerlemiş deri döküntüleri) mevcutsa, sunitinib tedavisi sonlandırılmalıdır. SJS veya TEN teşhisi doğrulanmışsa, tedaviye tekrar başlanmamalıdır. EM'den şüphelenilen bazı olgularda, reaksiyonun sona ermesi ardından daha düşük dozda sunitinib tedavisine yeniden başlanması hastalar tarafından tolare edilmiştir. Bu hastalardan bazıları eş zamanlı olarak kortikosteroid ve antihistaminik tedavisi almıştır.

### Gastrointestinal olaylar

Mide bulantısı, diyare, stomatit, dispepsi ve kusma tedaviye bağı olarak en çok rapor edilen gastrointestinal olaylardır.

Tedavi gerektiren gastrointestinal advers olaylar için destekleyici bakım, antiemetik, antasit veya antidiyareik ilaç tedavisi ile sağlanabilir.

SUTENT ile tedavi edilen, intra-abdominal maligniteleri olan hastalarda nadiren gastrointestinal perforasyonu kapsayabilen, ciddi ölümcül gastrointestinal komplikasyonlar oluşmuştur.

### Hemoraji

Pazarlama sonrası deneyimlerde, gastrointestinal sistem, solunum, üriner sistem ve beyin hemorajisi gibi bazıları ölümcül olabilecek hemorajik olaylar bildirilmiştir. Tümörlerin kanama olayları bazen tümör nekrozuna eşlik eder, bu kanamalar fatal olabilir. Klinik araştırmalarda GIST'li hastaların yaklaşık %2'sinde tedaviye bağı tümör hemorajisi meydana gelmiştir. Bu bulgular aniden oluşabilir ve akciğer tümörleri olgularında, ciddi ve hayati tehdit edici hemoptizi veya akciğer kanaması olarak görülebilir. Metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanserli (NSCLC) hastaların bir klinik çalışmasında SUTENT alan 2 hastada ölümcül akciğer kanaması oluşmuştur. Her iki hasta, skuamöz hücre histolojisine sahipti. SUTENT, NSCLC'li hastalarda kullanım için onaylı değildir.

Bir faz 3 GIST çalışmasında, plasebo alan hastaların %17'sine karşılık, SUTENT alan hastaların %18'inde kanama bulguları oluşmuştur. Daha önceden tedavi almamış mRHK hastalarında, interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) alan hastaların %11'ine karşılık, SUTENT alan hastaların %39'u kanama bulguları göstermiştir. IFN- $\alpha$ 'daki hastaların 1'ine (%0.3) karşı, SUTENT kullananlardan 11 (%3.1) hasta grade 3 tedaviye bağı kanama bulgusu göstermiştir. Sitokin-refrakter mRHK için SUTENT alan hastaların %26'sında kanama gözlenmiştir. Faz 3 pankreatik NET çalışmasında plasebo kullanan hastaların %4'üne kıyasla sunitinib kullanan hastaların %19'unda burun kanaması dışında kanama olayları gözlenmiştir. Bu olayın rutin değerlendirmesi, tam kan sayımı ve fizik muayene ile yapılmalıdır.

Hemorajik olaylar yaşamış solid tümürlü hastaların, yaklaşık yarısında en çok görülen tedaviye bağı hemorajik advers olay burun kanamasıdır. Burun kanaması olaylarından bazıları ciddi idi, fakat çok seyrek olarak ölüme yol açtı.

Eş zamanlı olarak antikoagülan (örn.; varfarin, asenokumarol) tedavisi alan hastalar tam kan sayımı (trombositler), koagülan faktörler (PZ/INR) ve fiziksel muayene ile periyodik olarak kontrol edilmelidir.

### Hipertansiyon

Solid tümürlü hastaların yaklaşık %16'sında tedaviye bağı hipertansiyon bildirilmiştir. Bu hasta popülasyonunun yaklaşık %2.7'sinde SUTENT dozu azaltılmış veya geçici olarak ertelenmiştir. Bu hastaların hiçbirinde SUTENT ile tedaviye son verilmemiştir. Bu hasta popülasyonunun yaklaşık %4.7'sinde ciddi hipertansiyon (> 200 mmHg sistolik veya 110 mmHg diyastolik) meydana gelmiştir. Tedavi ile ilişkili hipertansiyon,

daha önceden tedavi görmemiş mRHK için IFN- $\alpha$  alan hastaların %6'sına karşılık, SUTENT alan hastaların yaklaşık %30'unda rapor edilmiştir. Ciddi hipertansiyon, önceden tedavi edilmemiş SUTENT hastalarının %12'sinde ve IFN- $\alpha$  alan hastaların %6'sında oluşmuştur. Pankreatik NET olan hastalarda şiddetli hipertansiyon, sunitinib alanların %10'unda ve plasebo alanların %3'ünde meydana gelmiştir.

Hastalar hipertansiyon için izlenmeli ve uygun oldukça kontrol edilmelidir. İlaç müdahalesiyle kontrol edilemeyen ağır hipertansiyonlu hastalarda geçici olarak ilaç tedavisinin durdurulması önerilir. Hipertansiyon uygun olarak kontrol altına alındığında tedaviye yeniden başlanabilir.

#### Tiroid disfonksiyonu

Tiroid fonksiyonlarının başlangıçta laboratuvar ölçümleri önerilir ve hipotiroidizmi veya hipertiroidizmi hastalar, sunitinib tedavisi başlatılmadan önce standart tıbbi uygulama ile tedavi edilmelidirler. Sunitinib tedavisindeki bütün hastalar, tiroid disfonksiyonun belirtileri ve semptomları için yakından gözlenmelidirler. Tiroid disfonksiyonuna dair belirtileri ve/veya semptomları olan hastalarda tiroid fonksiyonunun laboratuvar takibi yapılmalı ve standart tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Sunitinib ile tedavi edilen hastalarda erken veya geç olarak hipotiroidizm gözlenmiştir.

Acil tedavi gerektiren hipotiroidizm, plasebodaki %1'e karşılık, sunitinib kullanan GIST hastalarının %4'ünde kaydedilmiştir. Daha önceden tedavi almamış hastalarla yapılan bir mRHK çalışmasında, sunitinib kullanan hastaların 61'inde (%16) ve IFN- $\alpha$  kolunda 3 hastada (<%1) ve sitokine-refrakter hastalarla yapılan iki mRHK çalışmasında hastaların 7'sinde (%4) advers etki olarak hipotiroidizm rapor edilmiştir. Ayrıca, sitokin-refrakter mRHK hastaların %2'sinde TSH yükselmeleri rapor edilmiştir. Sonuç olarak, mRHK popülasyonunun %7'sinde, tedaviyle ortaya çıkan hipotiroidizmin klinik ve laboratuvar kanıtı vardır.

Faz 3 pankreatik NET çalışmasında sunitinib alan 5 hastada (%6) ve plasebo alan bir hastada (%1) tedavi ile ilişkili hipotiroidizm bildirilmiştir.

Bazılarını hipotiroidizmin takip ettiği hipertiroidizm olguları ve tiroidit olguları klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde yaygın olmayan şekilde rapor edilmiştir.

#### Hematoloji

Grade 3 ve 4 şiddetindeki olgularda azalmış mutlak nötrofil sayısı, faz 3 GIST çalışmasındaki hastaların sırasıyla %10 ve %1.7'sinde, faz 3 mRHK çalışmasındaki hastaların %16 ve %1.6'sında ve faz 3 pankreatik NET çalışmasındaki hastaların %13 ve %2.4'ünde bildirilmiştir. Grade 3 ve 4 şiddetindeki olgularda azalmış trombosit sayısı, faz 3 GIST çalışmasındaki hastaların sırasıyla %3.7 ve %0.4'ünde, faz 3 mRHK çalışmasındaki hastaların %8.2 ve %1.1'inde ve faz 3 pankreatik NET çalışmasındaki hastaların %3.7 ve %1.2'sinde bildirilmiştir. Yukarıda adı geçen olaylar kümülatif (birikimli) değil; tipik olarak reversibl olup genellikle tedaviye son vermeyi gerektirmemiştir. Buna ek olarak, pazarlama sonrası deneyimlerde trombositopeni ve nötropenik enfeksiyonların eşlik ettiği hemorajili durumlarda seyrek olarak ölüm olguları rapor edilmiştir.

Sunitinib ile tedavi esnasında erken ve geç dönemde anemi gözlenmiştir, Grade 3 ve 4 şiddetindeki olgular raporlanmıştır.

SUTENT ile tedavi gören hastalarda, her tedavi kürünün başlangıcında tam kan sayımı yapılmalıdır.

#### Kardiyovasküler

Pazarlama sonrası deneyimlerde bazıları ölümlle sonuçlanan, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati ve miyokardiyal bozuklukların da dahil olduğu kardiyovasküler olaylar rapor edilmiştir. Bu veriler sunitinibin kardiyomiyopati riskini arttırdığını göstermektedir. İlaça özgü etki dışında sunitinib ile indüklenen kardiyomiyopati için tedavi gören hastalarda ilave risk faktörleri tespit edilmemiştir.

SUTENT ile tedavi gören GIST'li hastaların yaklaşık %2'sinde, sitokin refrakter mRHK hastaların %4'ünde ve plasebo ile tedavi gören hastaların %2'sinde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) normalin en düşük sınırının altında veya %20'den daha fazla azalmalar olmuştur. SVEF'deki bu düşüşler düzenli bir progresyon göstermeyip, sıklıkla tedavinin devamında iyileşmeyle sonuçlanmıştır.

Daha önceden tedavi almamış mRHK çalışmasında, SUTENT ve IFN- $\alpha$ 'daki hastaların sırasıyla, %27'si ve %15'i, normalin alt sınırının altında bir SVEF değeri göstermiştir. Sunitinib alan iki hastada (<%1) konjestif kalp yetmezliği (KKY) teşhis edilmiştir.

GIST hastalarının %0.7'sinde ve plasebo ile tedavi gören hastaların %1'inde 'kalp yetmezliği', 'konjestif kalp yetmezliği veya 'sol ventrikül yetmezliği' gibi tedaviye bağlı advers olaylar bildirilmiştir. Faz 3 pankreatik NET çalışmasında, sunitinib alan bir (%1) hastada tedavi ile ilişkili fatal kalp yetmezliği meydana gelmiştir. Reseptör tirozin kinaz (RTK) inhibisyonu ve kalp fonksiyonu arasındaki olası ilişki, eğer varsa belirsizliğini korumaktadır.

SUTENT uygulamasından önce 12 ay içinde miyokard infarktüsü (ciddi/stabil olmayan anjinayı kapsayan), koroner/periferik arter by-pass graftı, semptomatik KKY, serebrovasküler olay veya geçici iskemik atak veya akciğer embolisi gibi kardiyak bulguları olan hastalar, SUTENT klinik çalışmalarına dahil edilmemiştir. Bunun gibi eşzamanlı rahatsızlıkları olan hastaların ilaçla ilişkili sol ventrikül işlev bozukluğu gelişimi için daha yüksek bir riskte olup olmadıkları bilinmemektedir. Doktorların bu hasta grubunda SUTENT kullanırken risk/yarar oranını göz önünde bulundurmaları tavsiye edilir. Kardiyak risk faktörü olan hastalar SUTENT alırken, KKY'nin klinik belirtileri ve semptomları için dikkatli olarak gözlenmelidirler. Hasta sunitinib alırken, SVEF için başlangıç ve periyodik değerlendirmeleri de düşünülmelidir. Kardiyak risk faktörleri olmayan hastalarda, ejeksiyon fraksiyonunun başlangıç değeri ölçülmelidir.

KKY'nin klinik belirtilerinin varlığında, sunitinibin kesilmesi önerilir. Sunitinib dozu, klinik KKY bulgusu olmayan ancak, SVEF<%50 ve başlangıca göre >%20 altında olan hastalarda kesilmeli ve /veya azaltılmalıdır.

#### QT aralığı uzaması

Klinik olmayan çalışmalardan (*in vitro* ve *in vivo*) elde edilen veriler, önerilen insan dozunun üzerindeki dozlarda sunitinibin kalp aksiyon potansiyelinin repolarizasyon sürecini) inhibe ettiğini yani QT uzamasına neden olduğunu ortaya koymaktadır. Solid tümörlü 450 hastanın %1.1'inde 60 ms'n'den fazla sürede başlangıca kıyasla değişimler ve %0.5'inde ise QTc aralığında 500 ms'yi aşan artışlar meydana gelmiştir; bu parametrelerin her ikisi de potansiyel anlamlı değişiklikler olarak kabul edilmiştir.

QT aralığı uzaması *Torsades de pointes* de dahil olmak üzere ventriküler aritmilerde artmış bir riske yol açabilir. *Torsades de pointes* sunitinib alan hastaların %0,1'inden azında gözlenmiştir. Sunitinib; bilinen QT aralığı uzama öyküsü, antiaritmik alan veya daha önceden bilinen önemli kardiyak hastalığı, bradikardi veya elektrolit bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi, sunitinibin plazma konsantrasyonunu yükseltebileceği için, dikkatli kullanılmalıdır ve sunitinibin dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölümler 4.5 ve 5.2)

#### Venöz tromboembolik olaylar

GIST ve mRHK dahil olmak üzere yapılan klinik çalışmalarda sunitinib alan solid tümörlü hastaların yaklaşık % 1.0'inde tedaviye bağlı venöz tromboembolik olaylar raporlanmıştır.

Bir faz 3 GIST çalışmasında plasebo alan herhangi bir hastada venöz tromboembolik olay tespit edilmemesine karşın SUTENT alan yedi hastada (%3) venöz tromboembolik olay tespit edilmiştir: bu yedi hastanın beşi, grade 3 derin ven trombozu (DVT) ve ikisinde grade 1 ya da 2 derin ven trombozu (DVT) gelişmiştir. Bu yedi GIST hastasının dördünde, ilk DVT incelemesini takiben tedavi kesilmiştir.

Tedavi görmemiş mRHK hastalarında yapılan faz 3 çalışmada sunitinib alan on üç hastada (%3) ve iki sitokine refrakter mRHK çalışmasındaki dört hastada (%2) tedaviye bağlı venöz trombolik olay raporlanmıştır. Bu hastaların dokuzunda pulmoner emboli mevcuttu, hastaların birinde grade 2, sekiz tanesinde grade 4 derecesinde idi. Geriye kalan 8 hastanın ise, birinde grade 1, ikisinde grade 2, dördünde grade 3 ve birinde grade 4 derecesinde DVT bulunmaktaydı.

IFN- $\alpha$  alan tedavi görmemiş mRHK hastalarının altısında (%2), venöz tromboembolik olaylar gözlenmiştir; bir hastada (<%1) grade 3 DVT ve beş hastanın (%1) hepsinde grade 4 olan pulmoner emboli görülmüştür.

Sunitinib alan hastaların herhangi birinde tedaviye bağlı venöz tromboembolik olay bildirilmemiş ve faz 3 pankreatik NET çalışmasında plasebo alan bir hastada Grade 2 DVT raporlanmıştır.

GIST ve mRHK çalışmalarının herhangi birinde ölümcül bir olgu bildirilmemiştir. Pazarlama sonrası ortamlarda herhangi bir ölümcül olgu bildirilmemiştir (bkz. bölüm 4.8)

#### Arteriyel tromboembolik olaylar

Sunitinib ile tedavi edilen hastalarda bazıları ölümcül olan arteriyel tromboembolik (ATE) olaylar raporlanmıştır. En sık gözlenen olaylar serebrovasküler olaylar, geçici iskemik atak ve serebral infarktüs şeklindeydi. Altta yatan malign hastalık ve yaşı 65 veya üzerinde olmasına ek olarak, hipertansiyon, diyabet ve daha önceki tromboembolik hastalık ATE ile ilişkili risk faktörleri arasında yer alır.

#### Solunum olayları

SUTENT uygulamasından önce 12 ay içinde pulmoner emboli yaşayan hastalar sunitinib klinik çalışmalarına dahil edilmemiştir.

Faz 3 çalışmalarında sunitinib alan hastalardan, GIST hastalarının yaklaşık %5'inde, mRHK hastalarının yaklaşık %14'ünde ve Pankreatik NET hastalarının %7.2'sinde tedavi ile ilişkili pulmoner olaylar (dispne, plevral efüzyon, pulmoner emboli veya pulmoner ödem gibi) bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda sunitinib alan GIST ve mRHK hastaları dahil solid tümörlü hastaların yaklaşık %8'inde tedavi ile ilişkili pulmoner olaylar deneyimlenmiştir.

Faz 3 çalışmalarında sunitinib alan GIST hastalarının yaklaşık %1.3'ünde ve mRHK hastalarının yaklaşık %0.8'inde pulmoner emboli olguları gözlenmiştir. Faz 3 çalışmalarında sunitinib alan Pankreatik NET hastalarında tedavi ile ilişkili pulmoner emboli görülmemiştir. Post-marketing çalışmalarda ölümle sonuçlanan seyrek olgular gözlenmiştir. (bkz. bölüm 4.8)

#### Pankreatit

SUTENT kullanan çeşitli solid tümörlü hastalarda serum lipazı ve amilazında artışlar görülmüştür. Çeşitli solid tümörlü hastalarda lipaz seviyelerindeki artışlar geçici olmuş ve genellikle pankreatite ait semptomlar veya belirtilere eşlik etmemişlerdir. GIST veya mRHK tedavisi için sunitinib alan hastalarda nadiren (%1'inden az) pankreatit görülmüştür.

Bazıları ölümcül olabilen ağır pankreatit olguları bildirilmiştir. Eğer pankreatit bulguları varsa sunitinib kesilmeli ve uygun destekleyici tedavi yapılmalıdır.

Faz 3 Pankreatik NET çalışmasında tedavi ile ilişkili pankreatit bildirilmemiştir.

#### Hepatotoksisite

Sunitinib tedavisi gören hastalarda hepatotoksisite gözlemlenmiştir. Sunitinib tedavisi gören solid tümörlü hastaların %1'inden azında, bazıları ölümle sonuçlanan, karaciğer yetmezliği olguları görülmüştür. Tedaviye başlanmadan, her tedavi siklusunda ve klinik olarak endike olduğu durumlarda karaciğer fonksiyon testleri (alanin transaminaz [ALT], aspartat transaminaz [AST], bilirubin seviyeleri) takip edilmelidir. Karaciğerle ilgili Grade 3 veya 4 advers olay durumunda sunitinib tedavisi durdurulmalı ve durum düzelmediyse tedaviye devam edilmemeli ve uygun destekleyici tedavi yapılmalıdır.

#### Böbrek fonksiyonu

Böbrek bozuklukları, böbrek yetmezliği ve/veya akut böbrek yetmezliği olan hastalarda, bazıları ölümcül olan olgular bildirilmiştir.

Sunitinib alan hastalardaki böbrek bozukluğu/yetmezliği ile ilişkili risk faktörleri arasında, altta yatan renal hücreli karsinoma ek olarak, ilerlemiş yaş, diyabet, altta yatan böbrek işlev bozukluğu, kalp yetmezliği, hipertansiyon, sepsis, dehidrasyon/hipovolemi ve rabdomiyoliz yer alır.

Orta ve ileri derecede proteinürisi olan hastalarda devam eden sunitinib tedavisinin güvenliliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir.

Proteinüri ve nadiren nefrotik sendromu olguları raporlanmıştır. Başlangıçta idrar tahlili yapılması önerilir ve hastalarda proteinürinin gelişimi ya da kötüleşmesi takip edilmelidir. Nefrotik sendromlu hastalarda sunitinib kesilmelidir.

#### Fistül

Eğer fistül oluşumu gözlenirse, sunitinib tedavisi hemen kesilmelidir. Fistüle sahip hastalarda sunitinib kullanımına devam edilmesi ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur.

#### Çenede osteonekroz

SUTENT ile tedavi edilen kanser hastalarında çene osteonekrozu (ONJ - osteonecrosis of the jaw) olguları bildirilmiştir; olguların çoğu daha önceden veya eş zamanlı olarak i.v. bifosfonat tedavisi almışlardır ve bu durum çene osteonekrozu için belirlenmiş bir risk faktörüdür. SUTENT ve i.v. bifosfonatlar aynı anda veya ardı ardına kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

İnvaziv dental prosedürler de tanımlanmış risk faktörüdür. Sutent ile tedaviye başlamadan önce dental muayene ve preventif dental işlemler üzerinde düşünülmelidir. Önceden veya hali hazırda i.v. bifosfonat alan hastalarda mümkünse invaziv dental prosedürlerden kaçınılmalıdır.

#### Hipersensitivite/Anjiyoödem

Eğer hipersensitivite nedeniyle anjiyoödem oluşursa, sunitinib tedavisi kesilmeli ve standart tıbbi bir bakım yapılmalıdır.

#### Sinir sistemi hastalıkları

##### Tat alma bozukluğu

Klinik çalışmalarda sunitinib alan hastaların yaklaşık %28'inde tat alma bozukluğu raporlanmıştır.

#### Nöbetler

Sunitinib klinik çalışmalarında, beyin metastazlarının radyolojik bulgusu olan ya da olmayan hastalarda nöbetler gözlenmiştir. Ayrıca geri dönüşlü lökoensefalopati sendromunun (RPLS) radyolojik bulgusu olan hastalarda bazıları ölümcül nöbetler seyrek olarak (<%1) gözlenmiştir. Nöbetleri ve hipertansiyon, baş ağrısı, uyarılabilirlikte azalma, mental fonksiyonlarda değişiklik ve kortikal körlüğü kapsayan görme kaybı gibi RPLS ile tutarlı bulgu veya semptomları olan hastalar, hipertansiyonun kontrol altına alınması dahil tıbbi müdahale ile kontrol edilmelidirler. Sunitinibin geçici olarak durdurulması önerilir; düzelmeyi takiben, tedavi eden doktorun kararı ile tedavi devam ettirilebilir.

### Cerrahi prosedürler

Sutent tedavisi süresince yara iyileşmesinde gecikme olguları rapor edilmiştir. Majör cerrahi prosedür geçirecek olan hastalarda sunitinib tedavisine geçici olarak ara verilmesi önerilir. Major cerrahi müdahaleden ne kadar sonra sunitinib tedavisine yeniden başlanacağı konusunda sınırlı klinik deneyim mevcuttur. Bu nedenle, major bir cerrahi müdahaleyi takiben sunitinib tedavisine yeniden devam etme, operasyon sonrası iyileşmeye bağlı klinik değerlendirmeyle kararlaştırılır.

### Tümör Lizis Sendromu (TLS)

Bazıları ölümcül olan TLS olguları klinik çalışmalarda nadir olarak gözlenmiştir ve sunitinib kullanan hastalarda pazarlama sonrası deneyimlerde raporlanmıştır. Genelde TLS riski altında olan hastalar, tedavi öncesi yüksek tümör yükü olan hastalardır. Bu hastalar yakından takip edilmeli ve klinik olarak belirtildiği şekilde tedavi edilmelidir.

### Enfeksiyonlar

Nötropeni ile birlikte veya nötropeni olmaksızın bazıları ölümlü sonuçlanan ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. Sunitinib tedavisinde gözlenen enfeksiyonlar, kanser hastalarında tipik olarak görülebilen solunum yolu, idrar yolları, deri enfeksiyonları ve sepsis gibi enfeksiyonlardır.

Bu tıbbi ürün sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

### 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sunitinib plazma konsantrasyonunu artırabilen ilaçlar:

Sunitinib malatin sağlıklı gönüllülerde tek doz uygulanması sonrasında CYP3A4 inhibitörü, ketokonazol ile eş zamanlı uygulanması sunitinibin  $C_{maks}$  ve  $EAA_{0-\infty}$  değerlerini sırasıyla %49 ve %51 artırır.

SUTENT'in CYP3A4 enziminin diğer inhibitörleri (örn., itrakonazol, ritonavir, greyfurt suyu, eritromisin, klaritromisin) ile birlikte uygulanması sunitinib konsantrasyonlarını artırabilir. Bu nedenle, inhibitörlerle birlikte uygulamadan kaçınılmalıdır veya CYP3A4 inhibe edici potansiyeli olmayan veya en az potansiyeli olan alternatif bir eş zamanlı medikasyon seçimi düşünülmelidir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, tolere edilebilirlik dikkatli şekilde izlenerek, SUTENT dozunun GIST ve mRHK için günde minimum 37.5 mg'a ve pankreatik NET için 25 mg'a indirilmesi gerekebilir (Bölüm 4.2'ye bakınız).

Sunitinib plazma konsantrasyonunu azaltabilen ilaçlar:

SUTENT'in sağlıklı gönüllülerde tek doz uygulanması sonrasında CYP3A4 indükleyicisi, rifampisin ile eş zamanlı uygulanması sunitinib+primer aktif metabolit kompleksinin  $C_{maks}$  ve  $EAA_{0-\infty}$  değerlerini sırasıyla %23 ve %46 azaltmıştır. SUTENT'in CYP3A4 enziminin diğer indükleyicileri (örn., deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital veya sarı kantaron olarak da bilinen *Hypericum perforatum* / *St. John's Wort*) ile birlikte uygulanması sunitinib konsantrasyonlarını azaltabilir.

Bu nedenle, indükleyicilerle birlikte uygulamasından kaçınılmalıdır veya CYP3A4 indükleyici potansiyeli olmayan veya en az potansiyeli olan alternatif bir eş zamanlı medikasyon seçimi düşünülmelidir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, tolere edilebilirlik dikkatli şekilde izlenerek, SUTENT dozunun 12.5 mg'lık artışlarla arttırılması gerekebilir (GIST ve mRHK için günde 87.5 mg'a ya da pankreatik NET için günde 62.5 mg'a kadar) (Bölüm 4.2'ye bakınız).

Test edilen diğer tüm CYP izoformları için hesaplanan *in vitro* Ki değerleri (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, ve CYP4A9/11) sunitinib veya onun primer aktif metabolitinin, bu enzimler tarafından metabolize edilebilen ilaçlarla klinik anlamda herhangi bir ilaç-ilaç etkileşiminin olmadığını göstermiştir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Bu popülasyonlarla ilgili herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi D'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

İlaç gebelik esnasında kullanılacak olursa veya ilacın kullanımı sırasında hasta gebe kalacak olursa fetüse olabilecek potansiyel tehlike konusunda hasta uyarılmalıdır. Çocuk doğurma çağındaki kadınlar SUTENT tedavisi sırasında gebe kalmama konusunda uyarılmalıdır. Tedavi süresince uygun doğum kontrol yöntemi uygulanmalı ve gebe kalmaktan kaçınılmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Sunitinib malatın gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. SUTENT, potansiyel yararı fetüse olan potansiyel riskinden fazla olmadığı sürece, gebelik döneminde veya yeterli doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlar üzerinde yapılan bir çalışma yoktur. Anjiyogenezin embriyonik ve fetal gelişimin kritik bir bileşeni olması sebebiyle SUTENT uygulamasını takip eden anjiyogenez inhibisyonu gebelik üzerinde advers etkiler meydana getirebilir. SUTENT'in gebe sıçan ve tavşanlarda organogenez esnasında uygulandığında embriyo-fetal gelişim üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Sıçanlarda 5 mg/kg/gün dozu uygulandığında embriyo ölümü ve gelişim anomalileri gözlenmiştir ( 5 mg/kg'lık doz, insanlar için önerilen dozun uygulandığı hastalardaki sistemik maruziyetin yaklaşık 5.5 katı olan bir ortalama EAA meydana getirmiştir-bkz. 5.3).

### **Laktasyon dönemi**

Sunitinib ve/veya metabolitleri sıçan sütüne geçmektedir. Sunitinib veya onun primer aktif metabolitinin, insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İlaçların genelde insan sütüne geçmesi ve emzirilen bebekler üzerinde ciddi advers etki potansiyeli nedeniyle SUTENT tedavisi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar fetal malformasyonlar dahil üreme toksisiteleri göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Pre-klinik bulgulara dayalı olarak, erkek ve dişi fertilitesi SUTENT tedavisinden etkilenebilir. (Bölüm 5.3'e bakınız.)

## **4.7 Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler**

Araç veya makine kullanımına etkisi üzerine bir çalışma yapılmamıştır. Hastalar SUTENT ile tedavi sırasında baş dönmesi olabileceği konusunda uyarılmalıdır.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

Sunitinib ile ilişkilendirilen ve bazıları ölümcül olan en önemli ciddi advers etkiler böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, pulmoner emboli, gastrointestinal perforasyon ve hemorajidir (örn.; solunum yolları, gastrointestinal, tümör, idrar yolları ve beyin hemorajileri). Herhangi bir derecedeki en yaygın advers etkiler (RHK, GIST ve pankreatik NET çalışmalarındaki hastaların en az %20'sinde görülen) iştahta azalma, tat alma bozuklukları, hipertansiyon, bitkinlik, gastrointestinal bozukluklar (örn.; diyare, bulantı, stomatit, dispepsi ve kusma), ciltte renk farklılaşması ve palmar-plantar eritrodizestezi sendromudur. Bu semptomlar tedavi devam ederken hafifleyebilir. Hipotiroidizm tedavi esnasında ortaya çıkabilir. Hematolojik rahatsızlıklar (örn.; nötropeni, trombositopeni ve anemi) yaygın advers etkilerdendir.

Bölüm 4.4 ve 4.8'de belirtilen advers etkiler dışında sunitinib tedavisi ile ilgili olması olası olan ölümcül olaylar çoklu organ yetmezliği, disemine intravasküler koagülasyon, peritoneal hemoraji, rabdomiyoliz, serebrovasküler olay, dehidratasyon, adrenal yetmezlik, renal yetmezlik, solunum yetmezliği, plevral efüzyon, pnömotoraks, şok ve ani ölümdür.

Faz 3 çalışmalarda, GIST, mRHK ve pankreatik NET hastalarında bildirilen advers reaksiyonlar, sistem ve sıklık derecesine göre aşağıda listelenmiştir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmaktadır.

### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

Çok Yaygın: Anemi, trombositopeni, nötropeni

Yaygın: Lenfopeni, lökopeni

Yaygın olmayan: Pansitopeni

### **Bağışıklık sistemi bozuklukları:**

Yaygın olmayan: Hipersensitivite

### **Endokrin bozuklukları**

Yaygın: Hipotiroidizm

Yaygın olmayan: Hipertiroidizm

### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Çok Yaygın: İştahsızlık<sup>a</sup>

Yaygın: Dehidratasyon

Yaygın olmayan: Tümör lizis sendromu

### **Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın: Uykusuzluk, depresyon

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Çok Yaygın: Baş ağrısı, tat alma bozuklukları<sup>b</sup>

Yaygın: Parestezi, sersemlik, periferik nöropati, hipoestezi, hiperestezi

Yaygın olmayan: serebrovasküler olay/ serebral enfarktüs, geri dönüşlü posterior lökoensefalopati sendromu, geçici iskemik atak

### **Göz bozuklukları**

Yaygın: Lakrimasyon artışı, göz kapağında ödem

### **Kardiyak bozukluklar**

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, sol ventriküler yetmezlik, perikard efüzyonu, elektrokardiyogramda QT uzaması

### **Vasküler bozukluklar**

Çok Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın: Flushing, kızarma

Yaygın olmayan: Derin ven trombozu

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar**

Çok Yaygın: Burun kanaması

Yaygın: Dispne, öksürük, disfoni (ses çıkarmada güçlük), burunda kuruluk, plevral efüzyon, nazal konjesyon, efor dispnesi, orofarengeal ağrı

Yaygın olmayan: Pulmoner emboli, pulmoner hemoraji, faringolaringeal ağrı, hemoptizi

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Çok Yaygın: Abdominal ağrı<sup>c</sup>, diyare, mide bulantısı, stomatit/ aftöz stomatit, dispepsi, kusma, kabızlık, glossodini

Yaygın: Gastro-özofajial reflü rahatsızlığı, ağız ağrısı, gaz, ağız kuruluğu, disfaji, oral ülserler, oral rahatsızlık, çelit, diş eti kanaması, proktalji, rektal hemoraji, midede rahatsızlık, geğirme, hemoroid,

Yaygın olmayan: İntestinal perforasyon, pankreatit

### **Hepato-bilier bozukluklar:**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon anormallikleri, kolesistit

### **Deri ve derialtı doku bozuklukları**

Çok Yaygın: Cilt kuruluğu, ciltte renk değişikliği/sarı cilt, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, döküntü, saç renginde değişim

Yaygın: Saç dökülmesi, eritem, kızarıklık, kaşınma, deride lezyon, deri reaksiyonu, dermatit, prurit, periorbital ödem, tırnak bozuklukları/ renk değişikliği, ciltte soyulma, su toplaması, akne, cilt hiperpigmentasyonu, hiperkeratoz

Yaygın olmayan: Egzema

Seyrek: Stevens-Johnson sendromu

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik bozuklukları**

Çok Yaygın: Ekstremitelerde ağrı

Yaygın: Miyalji, artralji, kas spazmı, sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü, kas iskelet ağrısı

Yaygın olmayan: Anal fistül, fistül

### **Böbrek ve idrar bozuklukları**

Yaygın: Kromatüri, böbrek yetmezliği,

Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, proteinüri

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar**

Çok Yaygın: Asteni, bitkinlik, mukozal inflamasyon, ödem<sup>d</sup>

Yaygın: Grip benzeri belirtiler, ürperme, ateş, ağrı, göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Yara iyileşmesinde gecikme

### **Laboratuvar bulguları**

Yaygın: Ejeksiyon fraksiyonunda azalma, kilo kaybı, lipaz artışı, kanda kreatinin fosfokinaz artışı, trombosit sayısında azalma, beyaz kan hücresi sayısında azalma<sup>e</sup>, hemoglobin azalması, amilaz artışı, aspartat amino transferazda artış, kan kreatinin artışı, kan basıncı artışı, alanin amino transferaz artışı, kanda ürik asit artışı

Yaygın olmayan: Kanda tiroid stimulan hormon (TSH) artışı

Aşağıdaki terimler birleştirilmiştir:

<sup>a</sup> Anoreksi ve iştahta azalma

<sup>b</sup> Disguzi, aguzi ve tat bozuklukları

<sup>c</sup> Abdominal ağrı ve üst abdominal ağrı

<sup>d</sup> Ödem, periferik ödem ve yüzde ödem

<sup>e</sup> Beyaz kan hücresi sayısında azalma, nötrofil sayısında azalma ve lökosit sayısında azalma

### **Pazarlama sonrası deneyim:**

Sunitinibin onay sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki istenmeyen reaksiyonlar belirlenmiştir. Bunların kaynağı; spontan bildirimlerin yanı sıra devam eden çalışmalar, genişletilmiş erişim programları, klinik farmakoloji çalışmaları ve onaylanmamış endikasyonlarda yapılan araştırma çalışmalarından gelen ciddi advers etkileri içeren raporlardan gelmektedir.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:**

Yaygın: Solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, deri enfeksiyonları, abse, viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlar

Yaygın olmayan: Sepsis/septik şok

Seyrek: Nekrotizan fasiit

**Kan ve lenf sistemi bozuklukları:**

Yaygın olmayan: Trombotik mikroanjyopati

**Bağışıklık sistemi bozuklukları:**

Yaygın olmayan: Anjiyoödem

**Endokrin bozukluklar:**

Yaygın olmayan: Tiroidit

**Kardiyak bozukluklar:**

Seyrek: *Torsades de pointes*

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Solunum yetmezliği

**Gastrointestinal bozukluklar:**

Yaygın: Özofajit

**Hepato-bilier bozuklukları:**

Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği, hepatit

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Seyrek: Toksik epidermal nekroliz, piyoderma gangrenosum (ağrılı deri ülseri), eritema multiforme

**Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları:**

Yaygın olmayan: Miyopati, rabdomiyoliz, çene osteonekrozu

Seçilmiş advers etkilerin tanımları:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Bazı olgularda, nötropenin eşlik ettiği veya etmediği kimileri ölümcül olan ciddi enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Bazen fatal olabilen, perineumunki dahil nekrotizan fasiit seyrek olarak gözlenmiştir.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları: Seyrek olarak trombotik mikroanjyopati olguları rapor edilmiştir. Sunitinib tedavisinin geçici olarak durdurulması önerilir; düzelmeyi takiben, tedavi eden doktorun kararı ile tedavi devam ettirilebilir.

Bağışıklık sistemi bozuklukları: Anjiyoödemi de içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları raporlanmıştır.

Sinir sistemi bozuklukları: Nöbet ve geri dönüşlü lökoensefalopati sendromunun radyolojik kanıtı mevcut olan hastalara dair, kimisi ölümcül olan az sayıda bildirim olmuştur (Bölüm 4.4'e bakınız).

Endokrin bozuklukları: Bazılarını hipotiroidizmin takip ettiği seyrek hipertiroidizm olguları, klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimde rapor edilmiştir (Bölüm 4.4'e bakınız).

Metabolizma ve beslenme bozuklukları: Sunitinib ile tedavi gören hastalarda bazıları ölümcül olan Tümör Lizis Sendromu (TLS) olguları rapor edilmiştir.

Kardiyak bozukluklar: Bazıları ölümlü sonuçlanan kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, miyokard bozuklukları gibi kardiyak olaylar pazarlama sonrası çalışmalarda rapor edilmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar: Bazıları ölümcül olabilen pulmoner emboli ve pulmoner hemoraji olguları bildirilmiştir.

Gastrointestinal bozukluklar: Bazı olgularda ölümcül sonuçlanan özofajit bildirilmiştir.

Hepato-bilier bozukluklar: Karaciğer fonksiyon testi anormalliklerini, hepatit veya karaciğer yetmezliğini içerebilen hepatik disfonksiyon bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları: İlacın bırakılmasıyla geri dönüşlü olan piyoderma gangrenosum (ağrılı deri ülseri), seyrek olarak bildirilmiştir.

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları: Bazıları akut böbrek yetmezliği ile birlikte olan seyrek miyopati ve/veya rabdomyoliz olguları rapor edilmiştir. Kas toksisitesinin belirtileri veya semptomları görülen hastaların bakımları standart tıbbi uygulamalar doğrultusunda yapılmalıdır.

Fistül oluşumu: Bazı olgularda ölümlü sonuçlanan, bazen tümör nekrozu ve/veya regresyonu ile bazen ilişkili olan fistül oluşumu rapor edilmiştir.

Sunitinib tedavisinde yara iyileşmesinde gecikme bildirilmiştir.

SUTENT ile tedavi edilen kanser hastalarında çene osteonekrozu olguları bildirilmiştir; olguların çoğu daha önceden veya eş zamanlı olarak i.v. bisfosfonat tedavisi almışlardır ve/veya invazif dental işlemler gerektiren dental hastalık hikayesine sahiptirler ve bu durumlar çene osteonekrozu için belirlenmiş risk faktörleridir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Renal ve üriner bozukluklar: Bazıları ölümlü sonuçlanan böbrek bozukluğu ve/veya böbrek yetmezliği olguları rapor edilmiştir.

Proteinüri ve seyrek olarak nefrotik sendrom olguları rapor edilmiştir. Başlangıç idrar analizi önerilir ve hastalarda proteinürinin gelişmesi veya kötüleşmesi gözlemlenmelidir. Orta ila ciddi proteinüri hastalarda sunitinib tedavisinin devam ettirilmesinin güvenilirliği, sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Nefrotik sendromlu hastalarda sunitinib tedavisine son verilmelidir.

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

SUTENT kullanımında doz aşımının tedavisi için spesifik bir antidot yoktur ve doz aşımı tedavisi için genel destekleyici tedavi gerekmektedir. Endike ise, emilmemiş ilacın eliminasyonu emesis ve gastrik lavaj ile yapılabilir. Birkaç doz aşımı olgusu bildirilmiştir; bu olgularda advers olay görülmemiş veya görülen advers olaylar SUTENT'in bilinen güvenlilik profiliyle uyumlu olmuştur.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Antineoplastik ilaçlar, protein kinaz inhibitörleri  
ATC kodu: L01XE04

Sunitinib malat; tümör gelişiminde, neoanjiyogenezde ve kanserin metastatik progresyonunda rol oynayan bir çok reseptör tirozin kinazını (RTK) inhibe eder. Sunitinib trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörleri (PDGFR $\alpha$  ve PDGFR $\beta$ ), vasküler endotelial büyüme faktör reseptörleri (VEGFR1, VEGFR2 ve VEGFR3), kök hücre faktör reseptörü (KIT), Fms-tipi tirozin kinaz-3 (FLT3), koloni uyarıcı faktör reseptörü (CSF-1R) ve glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör reseptörünün (RET) inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Başlıca metabolitinin, desetil sunitinib, biyokimyasal ve hücre testlerinde sunitinibe benzer etkide olduğu gösterilmiştir.

Sunitinib malat *in vivo* olarak tümörlerdeki hedef RTK'ların (PDGFR $\beta$ , VEGFR2, KIT) aktivitelerini ve tümör gelişimini inhibe edebilme özelliği göstermiştir. Sunitinib malat ayrıca tümör regresyonuna neden olmuştur ve/veya çeşitli kemirgen kanser modellerinde tümör gelişimini inhibe edebilme özelliği ortaya koymuştur. Sunitinib malat, düzensiz RTK hedefleri (PDGFR, RET veya KIT) üreten tümör hücrelerinin gelişimini *in vitro* ortamda doğrudan inhibe edebilme özelliği ve PDGFR $\beta$  ve VEGFR2'ye bağımlı tümör anjiyogenezini *in vivo* inhibe edebilme özelliği göstermiştir.

#### Klinik Çalışmalar

SUTENT'in klinik güvenilirlik ve etkililiği imatinibe toleransı olmayan veya imatinib rezistan olan (imatinib tedavisi süresince veya sonrasında hastalık progresyonu görülen) malign gastrointestinal stromal tümörlü (GIST) hastaların tedavisinde ve metastatik renal hücre karsinomlu (mRHK) hastaların tedavisinde ve anrezektabl pankreatik NET olan hastaların tedavisinde araştırılmıştır.

Etkililik; GIST'de tümör progresyonuna kadar geçen süreyi ve sağ kalımdaki artışı, tedavi uygulanmamış mRHK için progresyonsuz sağkalımı ve sitokine dirençli mRHK için objektif yanıt oranlarını, pankreatik NET için de progresyonsuz sağkalımı temel almıştır.

#### Gastrointestinal Stromal Tümörler (GIST)

İmatinibi tolere edemeyen veya imatinib ile tedavi esnasında veya sonrasında hastalık progresyonu görülen GIST'li hastalarda randomize, çift-kör ve plasebo-kontrollü bir faz 3 çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada 312 hasta, hastalık progresyonu veya çalışmadan başka bir sebeple çekilme olmadığı sürece 50 mg SUTENT veya plaseboyu ağızdan günde bir kez ve 4/2 şemasına göre alacak şekilde randomize (2:1) edilmiştir (hastaların 207'si SUTENT, 105'i plasebo almıştır).

Önceden belirlenen ara dönem analizinde, SUTENT için medyan TTP araştırmacı değerlendirmesinde 28.9 hafta (%95 GA=21.3-34.1 hafta) ve bağımsız değerlendirmeye göre 27.3 hafta (%95 GA=16.0-32.1) olup, plasebo kolundaki araştırmacı

değerlendirmesine göre 5.1 haftalık (%95 GA=4.4-10.1), bağımsız değerlendirmedeki 6.4 haftalık (%95 GA=4.4-10.0) TTP'den istatistiksel anlamlı daha uzun olmuştur.

### Renal Hücreli Karsinoma

Tedavi-edilmemiş mRHK'li hastalarda tek ajan olarak sunitinib ve IFN- $\alpha$ 'yı karşılaştıran bir faz 3 randomize çalışma yapılmıştır. Yedi yüz elli (750) hasta 4/2 tedavi şeması ile günde bir kez 50 mg sunitinib veya haftada üç kez subkütan olarak 9MIU IFN- $\alpha$  almak üzere randomize edilmiştir (1:1).

Primer etkililik sonlanım noktası progresyonsuz sağkalımdır (PFS). Planlı ara analiz, sunitinib için IFN- $\alpha$ 'nın iki kat daha fazla (sırasıyla 47.3 ve 22.0 hafta) PFS ile, primer sonlanım noktası PFS'de sunitinib için IFN- $\alpha$ 'nın üstünde istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj göstermiştir.

IFN- $\alpha$  ile karşılaştırıldığında sunitinib tedavisi daha uzun hayatta kalım süreleriyle ilişkilendirilmiştir. Medyan OS sunitinib kolu için 114.6 hafta (%95 GA: 100.1 – 142.9) ve IFN- $\alpha$  kolu için 94.9 hafta (%95 GA: 77.7 – 117.0) olmuştur [HR= 0.821 (%95 GA: 0.673 – 1.001); log-rank testi ile p=0.0510, Wilcoxon testi ile p=0.013]. Tabakalandırılmış analizde (LDH > veya  $\leq$  1.5 x ULN, ECOG performans durumunu 0 veya  $\geq$ 1 ve önceden nefrektomi olması veya olmaması) HR 0.818 olmuştur (%95 GA: 0.669 ila 0.999; log rank testi ile p=0.049). IFN- $\alpha$  kolu için medyan OS'ye, hastalık progresyonu nedeni ile IFN- $\alpha$  tedavisini bırakıp sunitinibe geçen 25 hasta dahildir. Çalışmadan ayrıldıktan sonra, IFN- $\alpha$  kolunda 213 hasta çalışma sonrası kanser tedavisi görmüştür, bunların %32'si sunitinib tedavisi görmüştür; sunitinib kolunda 182 hasta çalışma sonrası kanser tedavisi görmüştür, bunların %11'i sunitinib tedavisi görmüştür. Geçiş sırasında IFN- $\alpha$  tedavisinden sunitinib tedavisine geçen hastaların sansürlendiği post-hoc analizde, medyan OS 114.6'ya karşılık 86.7 hafta olmuştur (tabakalandırılmamış nispi risk oranı: 0.808; log-rank testi ile p=0.0361; Wilcoxon testi ile p=0.0081). Çalışma sonrası anti-kanser tedavisi gören hastalar hariç tutulduğunda medyan OS sunitinibde 121.9 hafta iken IFN- $\alpha$ 'da 61.3 hafta olmuştur (nispi risk oranı: 0.647; %95 GA: 0.482 ila 0.867; log-rank testi ile p=0.0033; Wilcoxon testi ile p=0.0013).

### Pankreatik nöroendokrin tümörler (pankreatik NET)

Unrezektabl pankreatik NET olan hastalarda tek başına sunitinib ile ilgili faz 3, çok merkezli, uluslararası, randomize, çift kör plasebo kontrollü bir pivot çalışma yapılmıştır.

Plaseboya kıyasla sunitinib için araştırmacılar tarafından değerlendirilen PFS'de klinik olarak anlamlı bir avantaj gözlenmiştir. Medyan PFS, sunitinib kolunda 11.4 ay ve plasebo kolunda 5.5 ay olmuştur [hazard oranı (nispi risk) : 0.418 (%95 GA 0.263, 0.662), p değeri=0.0001].

Pankreatik NET ile ilgili pivot çalışma, bağımsız bir İlaç İzleme Komitesinin önerisi üzerine erken sonlandırılmıştır.

OS verileri, analiz sırasında oluşmamıştır. Sunitinib kolunda 9 ve plasebo kolunda 21 ölüm meydana gelmiştir.

Hastalık progresyonu sırasında hastalar körleştirilmemiştir ve plasebo alan hastalara, ayrı bir uzantı çalışmasında açık etiketli SUTENT'e erişim sunulmuştur. Çalışmanın

erken dönemde sonlanması nedeniyle, kalan hastalar körleştirilmemiştir ve bu hastalara, ayrı bir uzantı çalışmasında açık etiketli SUTENT'e erişim sağlanmıştır.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavisi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Anketinden (EORTC QLQC-30) alınan sonuçlar; toplamda genel sağlık ile ilişkili yaşam kalitesinin ve beş fonksiyon alanının (fiziksel, rol, bilişsel, duygusal ve sosyal), sınırlı advers semptomatik etkilerle, plaseboya karşı sunitinib tedavisi alan hastalarda korunduğunu göstermiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Sunitinibin farmakokinetiği 135 sağlıklı gönüllüde ve solid tümörlü 266 hastada değerlendirilmiştir.

#### Emilim:

Sunitinib ağızdan uygulanmasını takiben 6-12 saat (Tmaks) içinde maksimum konsantrasyona (Cmaks) ulaşır. Yiyeceklerin sunitinibin biyoyararlanımına herhangi bir etkisi yoktur.

#### Dağılım:

Sunitinib ve primer aktif metabolitinin *in vitro* çalışmalarda konsantrasyondan bağımsız olarak plazma proteinine bağlanma derecesi sırasıyla %95 ve % 90 olmuştur.

Sunitinib için dağılım hacmi (Vd), dokulara dağılımı gösterecek şekilde, büyüktür – 2230 litre–. 25–100 mg doz aralığında, plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) ve Cmaks, dozla orantılı olarak artmıştır.

#### Biyotransformasyon:

Sunitinib asıl olarak, bir sitokrom P450 enzimi olan CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Primer aktif metaboliti desetil sunitinibtir ve bu metabolit tekrardan CYP3A4 tarafından metabolize edilir.

Primer aktif metabolit, toplam maruz kalımın %23 ila %37'sini kapsar.

#### Eliminasyon:

Atılım primer olarak feçes yoluyla (%61) gerçekleşir. Renal eliminasyon metabolitler ile birlikte uygulanan dozun %16'sıdır. Sunitinib ve primer aktif metaboliti plazmada, idrarda ve feçeste görülen ilaç bağlantılı esas bileşiklerdir ve sırasıyla %91.5, %86.4 ve %73.8 oranında görülmektedir. Minör metabolitler idrar ve feçeste görülmüş, ancak genellikle plazmada görülmemişlerdir. Total oral klerens (CL/F) 34-62 litre/saat olmuştur. Sağlıklı gönüllülere tek doz oral uygulamanın ardından sunitinibin terminal yarılanma ömrü yaklaşık olarak 40-60 saat iken, primer aktif desetil metabolitinininki 80-110 saat olmuştur.

### Hastalardaki karakteristik özellikler

#### Karaciğer yetmezliği:

Sunitinib ve aktif metaboliti esas olarak karaciğer tarafından metabolize edilir. Hafif (Child-Pugh Class A) veya orta (Child-Pugh Class B) karaciğer yetmezliği olan

hastalarda sunitinibin tek bir dozuna sistemik maruz kalım, normal karaciğer fonksiyonu olan deneklerle karşılaştırıldığında benzer olmuştur. Sunitinib, ciddi (Child-Pugh Class C) karaciğer yetersizliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Çalışmalara ALT veya AST değerleri  $>2.5 \times \text{ULN}$  (normalin en üst sınırı) veya karaciğer metastazı  $> 5.0 \times \text{ULN}$  olan hastalar dahil edilmemiştir.

#### Böbrek yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetik analizleri, kreatinin klerensi 42-347 ml/dak olan hastalarda, sunitinibin klerensinin değişmediğini göstermektedir. Tek doz SUTENT uygulamasından sonra, ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi  $<30 \text{ml/dak}$ ) olan kişilerle normal renal fonksiyona (kreatinin klerensi  $>80 \text{ml/dak}$ ) sahip kişilerde sistemik maruziyet aynı olmuştur. Son evre böbrek yetmezliği hastalarında sunitinib ve primer metabolitinin hemodiyalizle eliminasyonu yapılamasa da, normal böbrek fonksiyonuna sahip kişilerle karşılaştırıldığında sistemik maruziyet sunitinib için %47, primer metaboliti için %31 daha az olmuştur.

#### Kardiyak elektrofizyoloji:

QT aralığı uzaması, ilerlemiş maligniteli 20-87 yaşlarında 24 değerlendirilebilir hastada bir faz 1 çalışmada araştırılmıştır. Tedavi edici plazma konsantrasyonlarında, başlangıca göre maksimum ortalama QTcF değişikliği 9.6 ms (%90 GA: 15,1 ms) olmuştur. Tedavi edici konsantrasyonların yaklaşık olarak iki katında, başlangıca göre maksimum QTcF ortalama değişikliği 15,4 ms (%90 GA:22,4 ms) olmuştur. Bir pozitif kontrol olarak kullanılan moksifloksasin, başlangıca göre 5,6 ms'lik bir maksimum ortalama QTcF değişikliği göstermiştir. Herhangi bir hasta grade 2'den (CTCAE v.3.0) daha büyük QTc aralığı göstermemiştir. Herhangi bir hasta kardiyak aritmi göstermemiştir.

#### Plazma farmakokinetiği

Sağlıklı gönüllülerde ilacın ağızdan uygulanmasını takiben sunitinib ve onun primer aktif metabolitinin eliminasyon yarılanma ömürleri sırasıyla 40-60 saat ve 80-110 saattir. 25-100 mg'lık doz aralığında plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) ve  $C_{\text{maks}}$  dozla orantılı olarak artar. Günlük tekrarlayan uygulamalarda sunitinib miktarı 3-4 katına çıkarken, primer metabolitinin miktarı 7-10 katına çıkar. Sunitinib ve primer aktif metabolitinin kararlı durum konsantrasyonlarına 10 - 14 gün içinde ulaşılır. 14. gün itibarıyla sunitinib ve aktif metabolitinin kombine plazma konsantrasyonları 62.9-101 ng/ml olup, bu konsantrasyonlar klinik verilerde öngörülen *in vitro* olarak reseptör fosforilasyonunu inhibe edecek ve *in vivo* olarak tümör stazı/büyümesini azaltacak hedef konsantrasyonlardır. Primer aktif metabolit toplam maruziyetin %23 - %37'sini oluşturmaktadır. Tekrarlayan günlük uygulamalarda veya test edilen doz rejimlerinin tekrarlayan kürlerinde sunitinib veya primer aktif metabolitinin farmakokinetiğinde anlamlı değişiklikler olmamıştır. İncelenen tüm solid tümör popülasyonlarında ve sağlıklı gönüllülerdeki farmakokinetik benzerdir.

#### Cinsiyet:

Eldeki veriler kadınlarda görünür sunitinib klerensinin (CL/F) erkeklere oranla %30 daha az olduğunu göstermektedir; ancak bu fark başlangıç dozunun değiştirilmesini gerektirmemektedir.

### Kilo ve performans durumu:

Demografik verinin popülasyon farmakokinetik analizi, vücut ağırlığı ve performans durumu için, başlangıç doz ayarlamalarının gerekli olmadığını gösterir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Maymun ve sıçanlarda 9 aya kadar devam eden tekrarlayan doz toksisite çalışmalarında primer hedef organ etkileri gastrointestinal sistem (maymunlarda emezis ve diyare), adrenal bez (sıçanlarda fibrozis görülen nekrozu takiben ve maymunlarda kortikal konjesyon ve/veya hemoraji), hemolenfopoetik sistem (kemik iliği hiposelülaritesi ve timusun lenfoid azalması, dalak ve lenf nodülü), ekzokrin pankreas (tek hücre nekrozuyla asinar hücre degranülasyonu), tükürük bezi (asinar hipertrofi), eklem (büyüme plağı kalınlaşması), uterus (atrofi), overler (azalmış foliküler gelişim), pitüiter hipertrofi, ve testislerde (tübüler atrofi) görülmüştür. Böbrekte mezangiyal matriks, Gastrointestinal sistemde ve oral mukozada hemoraji ve ön pitüiter hücreleri hipertrofisi diğer çalışmalarda görülen ilave etkiler arasındadır. Uterustaki (endometriyal atrofi) ve kemik büyüme plağındaki (fizeal kalınlaşma veya kıkırdak displazisi) değişimler sunitinibin farmakolojik etkisiyle ilişkilendirilmiştir. Bu bulguların çoğu tedavi kesildiğinde 2-6 hafta içinde reversibl olmuştur.

#### Genotoksisite

Sunitinibin genotoksik potansiyeli *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirilmiştir. Sunitinib, sıçan karaciğeri ile sağlanan metabolik aktivasyonu kullanan bakterilerde mutajenik değildi. Sunitinib *in vitro* olarak insan periferik kan lenfosit hücrelerinde yapısal kromozom aberasyonuna neden olmamıştır. İnsan periferik kan lenfositlerinde *in vitro* olarak metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda poliploidi (sayısal kromozom aberasyonu) gözlenmiştir. Sunitinib, sıçan kemik iliğinde *in vivo* olarak klastojenik değildi. Esas aktif metabolit genetik toksisite açısından değerlendirilmemiştir.

#### Karsinojenite

Sunitinib ile belirleyici karsinojenite çalışmaları yapılmamış olmasına rağmen, 0, 10, 25, 75 veya 200 mg/kg/gün dozlarında 28 günlük uygulama ile H2ras transgenik farelerde test edilen en yüksek dozda dudenumun Brunner bezinin karsinomu ve hiperplazisi gözlenmiştir.

RasH2 transgenik farelerde günlük dozlama ile 6 aylık bir oral gavaj karsinojenite çalışması (0, 8, 25, 75 (50'ye azaltılan) mg/kg/gün) yapılmıştır. Günlük 25 mg/kg'lık ve daha fazla dozlarda 1-veya 6- aylık süreleri takiben gastroduodenal karsinomalar, arka plan hemajiyosarkom insidansında artış, ve/veya gastrik mukozal hiperplazi gözlenmiştir.

2 yıllık bir sıçan karsinojenite çalışmasında (0, 0.33, 1, veya 3 mg/kg/gün), sunitinibin 7 günlük uygulamasız periyodların takip ettiği 28 günlük sikluslarla uygulanması; erkek sıçanlara 3 mg/kg/gün dozda 1 yılı aşkın uygulamayı (RDD (önerilen günlük doz) uygulanan hastalarda EAA'nın 7.8 katı veya daha fazla) takiben adrenal medullada feokromositom ve hiperplazi insidansında artışla sonuçlanmıştır. Dişilerde  $\geq 1$  mg/kg/gün ve erkeklerde 3 mg/kg/gün uygulamayı takiben duodenumda Brunner bez

karsinomu oluşmuştur ve erkeklerde 3 mg/kg/gün uygulamayı takiben glandüler midede müköz hücre hiperplazisi belirgindir (EAA, RDD uygulanan hastaların sırasıyla  $\geq 0.9$ , 7.8 ve 7.8 katı). Sunitinib uygulaması ile yapılan fare ve sıçan karsinojenite çalışmalarında (rasH2 transgenik) gözlenen beoplastik bulguların insanlara etkisi belirlenmemiştir.

#### Üreme ve Gelişim Toksisitesi

Üreme toksisite çalışmalarında dişi ya da erkek fertilitesi üzerine herhangi bir etki gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, sıçanlarda ve maymunlarda yapılmış tekrar-doza toksisite çalışmalarında, klinik açıdan anlamlı sistemik maruz kalım düzeylerinde, foliküler atrezi, korpora lutea dejenerasyonu, uterus endometrial değişiklikler ve uterus ve over ağırlıklarında azalma şeklinde dişi fertilitesi üzerindeki etkiler gözlenmiştir. Erkek fertilitesi üzerinde klinikte gözlenenden 18 kat daha yüksek plazma temas seviyelerinde, testislerde tübüler atrofi, epididimiste sperm azalması ve prostat ve seminal veziküllerde kolloid depleksiyon şeklinde etkiler gözlenmiştir. Düzelmeye periyodunun (6 hafta) sonunda, erkek sıçanlarda etkilerin hepsinin geri dönüşümlü olmadığı gözlenmiştir.

Sıçanlarda, embriyo-fetal mortalite, klinikte gözlenen dozların 5.5 katı maruziyette; yaşayan fetüslerin sayısında azalma, rezorbsiyonların (erken ve toplam) sayısında artış, implantasyon sonrası kayıplarda artış, 28 gebeden 8'inde yavru sayısı kaybı olarak belirlendi. Tavşanlarda, klinikte gözlenenden 3 kat daha yüksek plazma maruz kalım düzeylerinde; rezorbsiyon sayısındaki artışa bağlı olarak uterus ağırlığında ve canlı fetüs sayısında azalma, implantasyon sonrası kayıplarda artış ve 6 gebeden 4'ünde yavru sayısı kaybı gözlemlendi.

Sıçanlarda organogenezis sırasında  $\geq 5$  'mg/kg/gün sunitinib ile tedavi, klinikte gözlenenden 6 kat daha yüksek plazma maruz kalım düzeylerinde ortaya çıkar ve özellikle torasik/lumbar vertebrada osifikasyonda gecikmeyle karakterize fetal iskelet malformasyonları insidansında artışı içeren gelişimsel etkilerle sonuçlanır. Tavşanlarda, gelişim etkileri, klinikte gözlenene yaklaşık olarak eşit plazma seviyelerindeki artmış yarık dudak insidansı ve klinikte gözlenenden 2.7 kat daha yüksek plazma maruziyet düzeyinde artmış yarık dudak ve yarık damak insidansını kapsar.

Embriyo-fetal etkiler sıçanda açık olarak gösterilmiş olduğundan ve tavşanlarda yapılmış ön çalışmada rapor edilmiş olduğundan belirleyici bir tavşan embriyo-fetal gelişim toksisitesi çalışması yapılmamıştır.

Sunitinib (0.3, 1.0 3.0 mg/kg/gün), hamile sıçanlarda pre ve postnatal gelişim çalışmasında değerlendirilmiştir. 1 mg/kg/gün'den büyük dozlarda gebelik ve laktasyon döneminde maternal kilo alımı azalmıştır ancak 3 mg/kg/gün doza kadar (tahmini maruziyet RDD uygulanan hastalarda EAA'nın 2.3 katı veya daha fazla) herhangi bir maternal üreme toksisitesi gözlenmemiştir. 3 mg/kg/gün dozda emzirmeden kesilme öncesi ve sonrası yavruların ağırlıklarında azalma gözlenmiştir. 1 mg/kg/gün dozda gelişim toksisitesi gözlenmemiştir (yaklaşık maruziyet RDD uygulanan hastalarda EAA'nın 0.9 katı veya daha fazla).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol  
Kroskarmeloz Sodyum  
Povidon  
Saf Su  
Magnezyum Stearat  
Baskılı, İsveç Turuncusu/Karamel, Boyut #3, Sert Jelatin Kapsül  
Titanyum Dioksit  
Kırmızı Demir Oksit  
Sarı Demir Oksit  
Siyah Demir Oksit  
Jelatin

Beyaz Baskı Mürekkebi:

Shellac  
Propilen Glikol  
Sodyum Hidroksit  
Povidon  
Titanyum Dioksit

### **6.2 Geçimsizlikler**

Yeterli veri yoktur.

### **6.3 Raf ömrü**

Raf ömrü 36 aydır.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

SUTENT kapsülleri 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Her biri 7 kapsül içeren Alüminyum/PVC/Aclar® blisterlerde ambalajlanacaktır. Paket büyüklüğü 28 (7 × 4) kapsül halindedir.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.  
34347 Ortaköy/ İSTANBUL  
Tel : (0-212) 310 70 00  
Faks: (0-212) 310 70 58

## **8. RUHSAT NUMARASI**

123/71

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 06.12.2007  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**