

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUTENT 12,5 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du malate de sunitinib, équivalent à 12,5 mg de sunitinib.

Excipient(s) : 80,0 mg de mannitol.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Gélule en gélatine constituée d'une coiffe orange sur laquelle est imprimé « Pfizer » à l'encre blanche et d'un corps orange sur lequel est imprimé « STN 12,5 mg » à l'encre blanche, contenant des granules de couleur jaune orangé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SUTENT est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.

SUTENT est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC) après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2.

Les données d'efficacité reposent sur le temps jusqu'à progression tumorale et sur l'allongement de la durée de survie pour les patients atteints de GIST, et sur les taux de réponse objective pour les patients atteints d'un cancer du rein métastatique. (voir rubrique 5.1)

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers du rein ou des GIST.

La dose de SUTENT recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (schéma posologique 4/2), correspondant à un cycle complet de 6 semaines.

Des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose journalière ne devra pas excéder 87,5 mg ni être inférieure à 37,5 mg.

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine devra être évitée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT administrée pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à 87,5 mg par jour) sous étroite surveillance de la tolérance.

L'administration concomitante de SUTENT et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole devra être évitée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être diminuée jusqu'à une dose minimale de 37,5 mg par jour, sous étroite surveillance de la tolérance.

Le choix d'un autre traitement concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'induction ou l'inhibition du CYP3A4 devra être envisagé.

Utilisation chez l'enfant : La tolérance et l'efficacité de SUTENT n'ont pas été établies chez l'enfant.

SUTENT ne devra pas être utilisé chez l'enfant jusqu'à la mise à disposition de données supplémentaires.

Utilisation chez le sujet âgé : Environ 25 % des sujets ayant participé aux études cliniques de SUTENT étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence significative relative à la tolérance ou à l'efficacité n'a été observée par rapport à des patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique : Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique. (voir rubrique 5.2)

Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale. (voir rubrique 5.2)

SUTENT peut être pris au cours ou en dehors d'un repas.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais il doit prendre la dose habituellement prescrite, le jour suivant.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au malate de sunitinib ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine peut **faire baisser** les concentrations plasmatiques de sunitinib. L'association de SUTENT avec ces inducteurs devra donc être évitée. Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être augmentée. (voir rubriques 4.2 et 4.5)

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole peut **faire augmenter** les concentrations plasmatiques de sunitinib. Le choix d'un autre traitement concomitant n'ayant peu ou pas d'effet sur l'inhibition enzymatique est recommandé. Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être réduite. (voir rubriques 4.2 et 4.5)

Effets sur la peau et certains tissus

Une modification de la couleur de la peau, probablement due à la couleur du principe actif (jaune), est un événement indésirable fréquent lié au traitement, survenant chez environ 30 % des patients. Les patients doivent également être avertis qu'une dépigmentation de la peau ou des cheveux peut également survenir pendant le traitement par SUTENT. D'autres effets dermatologiques peuvent se produire, tels qu'une sécheresse, un épaissement ou un craquellement de la peau, l'apparition de vésicules ou, occasionnellement, des éruptions sur la paume des mains ou la plante des pieds.

Des douleurs ou irritations de la bouche ont été rapportées chez environ 14 % des patients. Une dysgueusie (trouble du goût) a été rapportée chez environ 28 % des patients.

Les événements rapportés ci-dessus n'étaient pas cumulatifs, ils ont généralement été réversibles et en général n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

Effets gastro-intestinaux

Nausée, diarrhée, stomatite, dyspepsie et vomissement ont été les événements gastro-intestinaux liés au traitement les plus fréquemment rapportés.

La prise en charge symptomatique des événements indésirables gastro-intestinaux peut consister en un traitement par anti-émétiques ou anti-diarrhéiques.

Hémorragies

Des hémorragies tumorales liées au traitement sont survenues chez environ 2 % des patients atteints de GIST. Elles sont susceptibles d'apparaître de façon soudaine et, dans les cas de tumeurs pulmonaires, peuvent se présenter sous forme d'hémoptysies ou d'hémorragies pulmonaires sévères mettant en jeu le

pronostic vital. Des hémorragies pulmonaires mortelles sont survenues chez 2 patients recevant du SUTENT au cours d'un essai clinique portant sur des patients atteints de cancers du poumon métastatiques non à petites cellules (CPNPC). Les deux patients présentaient un carcinome épidermoïde. L'utilisation de SUTENT n'est pas autorisée chez les patients atteints de CPNPC. Les évaluations de routine du risque hémorragique doivent comprendre une numération formule sanguine-plaquettes et un examen physique.

L'épistaxis a été l'événement indésirable hémorragique lié au traitement le plus fréquemment rapporté, celui-ci étant survenu chez environ la moitié des patients présentant des tumeurs solides et ayant eu des événements hémorragiques. Aucun de ces événements n'a été considéré comme grave.

Sphère gastro-intestinale

Des complications gastrointestinales graves parfois mortelles, incluant une perforation gastro-intestinale, sont survenues dans de rares cas chez des patients présentant des tumeurs malignes intra-abdominales et traités avec SUTENT.

Hypertension

Une hypertension liée au traitement a été rapportée chez environ 16 % des patients atteints de tumeurs solides. Les doses de SUTENT ont été réduites ou son administration temporairement retardée chez environ 2,7 % de cette population de patients. Aucun de ces patients n'a dû interrompre le traitement. Une hypertension sévère (pression systolique > 200 mm Hg ou pression diastolique > 110 mm Hg) est survenue chez 4,7 % de ces patients. L'hypertension doit être dépistée et si nécessaire traitée de façon appropriée. Une interruption temporaire du traitement est recommandée chez les patients atteints d'hypertension sévère non contrôlée médicalement. Le traitement peut être repris dès que l'hypertension est correctement contrôlée.

Effets hématologiques

Des diminutions du nombre absolu des neutrophiles ont été rapportées chez 13,1 % (grade 3) et 0,9 % (grade 4) des patients. Des diminutions du nombre des plaquettes ont été rapportées chez 4 % (grade 3) et 0,5 % (grade 4) des patients. Les événements rapportés ci-dessus n'étaient pas cumulatifs, et en général ont été réversibles et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

Une numération formule sanguine devra être effectuée au début de chaque cycle de traitement par SUTENT.

Effets cardiovasculaires

Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure ou égale à 20 %, et en dessous de la limite inférieure de la normale, est survenue chez environ 2 % des patients atteints de GIST et chez 4% des patients atteints de MRCC et traités par SUTENT, et chez 2 % des patients recevant un placebo. Ces diminutions de la FEVG ne semblent pas avoir été évolutives et se sont souvent améliorées avec la poursuite du traitement.

Des cas « d'insuffisance cardiaque », « d'insuffisance cardiaque congestive » ou « d'insuffisance ventriculaire gauche » liés au traitement ont été rapportés chez 0,7 % des patients atteints de tumeurs solides et 1 % des patients recevant un placebo. Tous ces patients présentaient un GIST. La corrélation éventuelle entre l'inhibition des récepteurs à tyrosinase kinase (RTK) et la fonction cardiaque n'est pas élucidée.

Les patients ayant présenté des événements cardiaques dans les 12 mois précédant l'administration de SUTENT, tels qu'infarctus du myocarde (y compris angor sévère ou instable), pontage artériel coronarien ou périphérique par greffe, insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique, accident vasculaire cérébral ou épisode ischémique transitoire, ou embolie pulmonaire, n'ont pas été inclus dans les études cliniques de SUTENT. On ignore si ces patients ont plus de risques de développer des dysfonctionnements ventriculaires gauches liés au traitement. Il est conseillé aux médecins de bien apprécier ce risque par rapport aux bénéfices escomptés du traitement. L'apparition de signes cliniques ou symptômes d'ICC chez ces patients devra être soigneusement surveillée au cours du traitement par SUTENT. Des évaluations initiales et périodiques de la FEVG devront être envisagées chez les patients traités par SUTENT. Chez les patients sans facteurs de risques cardiaques, une évaluation initiale de la fraction d'éjection devra être envisagée.

En cas de manifestations cliniques d'ICC, il est recommandé d'interrompre l'administration de SUTENT. L'administration de SUTENT devra également être interrompue, ou les doses réduites, chez les patients sans signe clinique d'ICC mais dont la fraction d'éjection a diminué de 20% par rapport à la valeur initiale et est inférieure à 50 %.

Allongement de l'intervalle QT

L'allongement de l'intervalle QT a été étudié dans un essai clinique, chez 24 patients âgés de 20 à 87 ans, présentant des cancers à un stade avancé. A des concentrations thérapeutiques environ deux fois supérieures aux concentrations thérapeutiques, SUTENT a entraîné un allongement de l'intervalle QTcF (correction de Friederica). Aucun patient n'a présenté une augmentation du rapport QT/QTc de grade supérieur au grade 2 (CTCAE v3.0) ni une arythmie cardiaque. La pertinence clinique des effets observés n'est pas claire et dépend des facteurs de risque et des sensibilités individuelles de chaque patient. SUTENT devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant déjà présenté un allongement de l'intervalle QT, ainsi que chez ceux qui prennent des antiarythmiques ou présentant une pathologie cardiaque préexistante, une bradycardie ou des troubles électrolytiques. Un traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 susceptibles de faire augmenter les concentrations plasmatiques de sunitinib devra également être utilisé avec précaution, et la dose de SUTENT réduite (voir rubriques 4.5).

Effets thromboemboliques veineux

Sur les deux études portant sur des patients atteints de MRCC, des événements thromboemboliques veineux ont été rapportés chez quatre patients (2 %) : deux patients avec une embolie pulmonaire (grade 4) et deux avec des thromboses veineuses profondes (TVP) (grade 3). Le traitement a été interrompu chez l'un de ces patients. Dans l'étude pivot menée chez des patients présentant un GIST, sept patients (3 %) traités par SUTENT – aucun sous placebo – ont présenté des événements thromboemboliques veineux : cinq avec des thromboses profondes de grade 3 et deux de grade 1 ou 2. Quatre de ces sept patients ont interrompu le traitement dès la première observation de TVP.

Embolie pulmonaire

Une embolie pulmonaire liée au traitement a été rapportée chez environ 1,1 % des patients sous SUTENT présentant une tumeur solide. Aucun de ces événements n'a nécessité l'interruption du traitement bien que, dans quelques cas, la dose de SUTENT ait été réduite ou l'administration du médicament retardée. Chez ces patients aucune autre embolie pulmonaire n'est survenue après reprise du traitement.

Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 7 patients (4 %) inclus dans l'une ou l'autre des deux études portant sur des patients atteints de MRCC. De plus, une élévation de la TSH a été rapportée chez 4 patients (2 %). Globalement, 7 % des patients atteints de MRCC ont présenté des signes cliniques ou biologiques d'hypothyroïdie sous traitement. Une hypothyroïdie apparue sous traitement par SUTENT a également été rapportée chez 8 patients (4 %) atteints de GIST *versus* 1 (1 %) sous placebo. Les patients, présentant des symptômes suggérant une hypothyroïdie, devront faire l'objet d'une surveillance au moyen de tests biologiques de la fonction thyroïdienne et traités en conséquence selon les pratiques médicales standard.

Fonction pancréatique

Des augmentations sériques des lipases et des amylases ont été observées chez des patients présentant diverses formes de tumeurs solides et ayant reçu du SUTENT. Les augmentations sériques des lipases ont été transitoires et généralement non associées à des signes ou symptômes de pancréatite chez des patients présentant diverses formes de tumeurs solides. Une pancréatite a été observée chez 0,4 % des patients présentant des tumeurs solides. En présence de symptômes de pancréatite, un suivi médical approprié devra être entrepris.

Crises convulsives

Dans les études cliniques de SUTENT, certains patients présentant des signes radiologiques de métastases cérébrales ont présenté des crises convulsives. En outre, de rares cas de convulsions (<1%) associées à des signes radiologiques d'un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible

(RPLS) ont été rapportés. Aucun de ces patients n'est décédé des suites de cet événement. Les patients atteints de crises convulsives et présentant des signes / symptômes suggérant un RPLS, tels qu'hypertension, céphalées, baisse de vigilance ou des facultés mentales, perte de la vision, et notamment cécité corticale, devront être surveillés et traités pour leur hypertension. Il est recommandé d'interrompre temporairement la prise de SUTENT ; après normalisation de l'état du patient, le traitement pourra être repris selon l'avis du médecin.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de sunitinib.

L'administration concomitante de malate de sunitinib et d'un puissant inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole, a provoqué des élévations de 49% de la valeur de la C_{max} et de 51 % de la valeur et de l' $AUC_{0-\infty}$ du complexe [sunitinib + métabolite principal], après une dose unique de malate de sunitinib chez des volontaires sains.

L'administration concomitante de SUTENT et d'inhibiteurs puissants de la famille du CYP3A4 (tels que le ritonavir, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le jus de pamplemousse) peut augmenter les concentrations de sunitinib.

L'association de SUTENT avec ces inhibiteurs devra donc être évitée, ou l'utilisation d'un autre traitement pris de façon concomitante et présentant un potentiel inhibiteur du CYP3A4 minimal ou nul devra être envisagée.

Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être réduite jusqu'à une dose minimale journalière de 37,5 mg, sous surveillance étroite de la tolérance (voir rubrique 4.2).

Médicaments pouvant diminuer des concentrations plasmatiques de sunitinib :

L'administration concomitante de malate de sunitinib et d'un inducteur du CYP3A4, la rifampicine, a provoqué des diminutions de 56% de la valeur de la C_{max} et de 78 % de la valeur de l' $AUC_{0-\infty}$ du complexe [sunitinib + métabolite principal], après administration d'une dose unique de malate de sunitinib chez des volontaires sains.

L'administration concomitante de SUTENT et d'inducteurs puissants de la famille du CYP3A4 (tels que la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital ou *Hypericum perforatum* (millepertuis)) peut diminuer les concentrations de sunitinib. L'association de SUTENT avec ces inducteurs devra donc être évitée, ou le choix d'un autre traitement concomitant ayant un potentiel inducteur sur le CYP3A4 nul ou réduit devra être envisagé.

Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à une dose maximale journalière de 87,5 mg), sous surveillance étroite de la tolérance (voir rubrique 4.2).

Afin de maintenir les concentrations cibles de sunitinib, l'utilisation des médicaments pris de façon concomitante et ayant un moindre potentiel inducteur devra être envisagée. Si cela n'est pas possible, des ajustements de doses de SUTENT pourront s'avérer nécessaires (voir rubrique 4.2).

De rares cas d'hémorragies ont été observés chez des patients traités par SUTENT (voir rubrique 4.4). Les patients recevant un traitement anticoagulant concomitant (par exemple, warfarine ou acénocoumarol) pourront être surveillés de façon périodique en procédant à des numérations formule sanguine (plaquettes), des tests de facteurs de coagulation (TP/INR) et des examens physiques.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Pour Sutent on ne dispose d'aucune étude chez la femme enceinte. Les études animales ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, comprenant des malformations fœtales (voir rubrique 5.3). SUTENT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez des femmes n'utilisant pas de méthode de contraception adaptée, à moins que les bénéfices escomptés ne justifient le risque potentiel pour le fœtus. Si le médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte en cours de traitement, elle devra être avertie des risques potentiels pour le fœtus.

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter d'être enceintes au cours du traitement par SUTENT.

Selon des données non cliniques, les fertilités des hommes et des femmes pourraient être affectée par le traitement par SUTENT. (voir rubrique 5.3)

Allaitement

Le sunitinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait du rat femelle. On ne sait pas si le sunitinib ou ses métabolites actifs principaux sont excrétés dans le lait maternel de la femme. Dans la mesure où les médicaments sont généralement excrétés dans le lait maternel et où il existe un risque potentiel d'événements indésirables graves chez le nouveau-né, les femmes ne doivent pas allaiter pendant un traitement par SUTENT.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être avertis du risque de sensations vertigineuses au cours du traitement par SUTENT.

4.8 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables graves rapportés et liés au traitement par SUTENT des patients présentant des tumeurs solides ont été : embolie pulmonaire (1 %), thrombocytopénie (1 %), hémorragie intra-tumorale (0,9 %), neutropénie fébrile (0,4 %) et hypertension artérielle (0,4%). Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (survenus chez au moins 20 % des patients) et de tout grade ont notamment été : fatigue ; troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée, nausées, stomatite, dyspepsie et vomissements ; modification de la couleur de la peau ; dysgueusie et anorexie. Fatigue, hypertension et neutropénie ont été les événements indésirables de grade 3 maximum liés au traitement les plus fréquents, et l'élévation de la concentration de lipase l'événement de grade 4 maximum le plus fréquent chez les patients présentant des tumeurs solides.

Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez plus de 5 % des patients présentant une tumeur solide sont listés ci-dessous, classés par organe, par fréquence et par grade de sévérité. Pour chaque groupe d'événements, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent ($> 1/10$), fréquent ($> 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($> 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$), rare ($> 1/10\ 000$ à $1/1\ 000$), très rare ($\leq 1/10\ 000$).

Effets indésirables rapportés dans les études portant sur des patients atteints de GIST:

| <i>Système organe classe</i> | <i>Fréquence</i> | <i>Effets indésirables</i> | <i>Tout grade n (%)</i> | <i>Grade 3 n (%)</i> | <i>Grade 4 n (%)</i> |
|---|------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Très fréquent | Anémie | 33 (12.8%) | 13 (5.1%) | 1 (0.4%) |
| | Fréquent | Neutropénie | 24 (9.3%) | 15 (5.8%) | 1 (0.4%) |
| | Fréquent | Thrombocytopénie | 23 (8.9%) | 6 (2.3%) | 1 (0.4%) |
| Affections endocriniennes | Fréquent | Hypothyroïdie | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Fréquent | Anorexie | 44 (7.1%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Dysgueusie | 48 (18.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Céphalées | 27 (10.5%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| Affections vasculaires | Très fréquent | Hypertension | 43 (16.7%) | 18 (7.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent | Epistaxis | 17 (6.6%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |

| <i>Système organe classe</i> | <i>Fréquence</i> | <i>Effets indésirables</i> | <i>Tout grade n (%)</i> | <i>Grade 3 n (%)</i> | <i>Grade 4 n (%)</i> |
|--|------------------|--|-------------------------|----------------------|----------------------|
| Affections du rein et des voies urinaires | Fréquent | Chromaturie | 13 (5.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée | 90 (35.0%) | 13 (5.1%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Nausée | 69 (26.8%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Stomatite | 49 (19.1%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Vomissements | 46 (17.9%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Dyspepsie | 32 (12.5%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Glossodynie | 17 (6.6%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Constipation | 13 (5.1%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Douleur abdominale* | 30 (11.7%) | 5 (1.9%) | 1 (0.4%) |
| | Fréquent | Douleur buccale | 16 (6.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Flatulence | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Sécheresse de la bouche | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Reflux gastro-oesophagien | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Très fréquent | Modification de la couleur de la peau | 65 (25.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Erythrodysesthésie palmo-plantaire | 55 (21.4%) | 14 (5.4%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | rash *** | 39 (15.2%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Modification de la couleur des cheveux | 22 (8.6%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Sécheresse de la peau | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections musculo-squelettiques, et systémiques | Fréquent | Douleurs des extrémités | 21 (8.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Arthralgie | 15 (5.8%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Myalgie | 13 (5.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Fatigue/Asthénie | 135 (52.5%) | 25 (9.7%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Inflammation des muqueuses | 30 (11.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Oedème** | 21 (8.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) |
| Investigations | Fréquent | Baisse du taux d'hémoglobine | 16 (6.2%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Elévation de la créatinine-phosphokinase sérique | 14 (5.4%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Diminution de la fraction d'éjection | 13 (5.1%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Elévation de la lipase | 13 (5.1%) | 5 (1.9%) | 4 (1.6%) |
| | Fréquent | Baisse du nombre des plaquettes | 13 (5.1%) | 2 (0.8%) | 1 (0.4%) |
| | | | Tout effet indésirable | 222 (86.4%) | 88 (34.2%) |

*Les données suivantes ont été combinées, à savoir: *douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.*

** Les données suivantes ont été combinées, à savoir : oedème et oedème périphérique.

*** Les données suivantes ont été combinées, à savoir : éruption, éruption érythémateuse, éruption maculaire et éruption squameuse.

Effets indésirables rapportés dans les études portant sur les patients atteints de MRCC

| <i>Systeme organique</i> | <i>Fréquence</i> | <i>Effets indésirables</i> | <i>Tout grade n (%)</i> | <i>Grade 3 n (%)</i> | <i>Grade 4 n (%)</i> |
|---|------------------|--|-------------------------|----------------------|----------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Très fréquent | Neutropénie | 17 (10.1%) | 8 (4.7%) | 1 (0.6%) |
| | Fréquent | Anémie | 16 (9.5%) | 6 (3.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Thrombocytopénie | 15 (8.9%) | 5 (3.0%) | 2 (1.2%) |
| | Fréquent | Leucopénie | 14 (8.3%) | 7 (4.1%) | 0 (0.0%) |
| Affections oculaires | Fréquent | Augmentation des sécrétions lacrymales | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Très fréquent | Anorexie | 47 (27.8%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Déshydratation | 12 (7.1%) | 4 (2.4%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Perte de l'appétit | 11 (6.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Dysgueusie | 71 (42%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Céphalées | 25 (14.8%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Sensations vertigineuses | 13 (7.7%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Paresthésie | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections vasculaires | Très fréquent | Hypertension | 28 (16.6%) | 7 (4.1%) | 0 (0.0%) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent | Epistaxis | 16 (9.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Dyspnée | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée | 83 (49.1%) | 5 (3.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Nausée | 84 (49.7%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Stomatite | 70 (41.4%) | 6 (3.6%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Dyspepsie | 69 (40.8%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Vomissements | 52 (30.8%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Constipation | 34 (20.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Glossodynie | 25 (14.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Douleur abdominale* | 17 (10.1%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Flatulence | 16 (9.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Ballonnement abdominal | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquent | Sécheresse de la bouche | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Modification de la couleur de la peau | 54 (32.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | rash ** | 46 (27.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Modification de la couleur des cheveux | 24 (14.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Erythrodysesthésie palmo-plantaire | 21 (12.4%) | 6 (3.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Alopécie | 13 (7.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Dermatite exfoliative | 10 (5.9%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Oedème périorbital | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Sécheresse de la peau | 22 (13.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Erythème | 20 (11.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |

| <i>Système organique</i> | <i>Fréquence</i> | <i>Effets indésirables</i> | <i>Tout grade n (%)</i> | <i>Grade 3 n (%)</i> | <i>Grade 4 n (%)</i> |
|--|------------------|--|-------------------------|----------------------|----------------------|
| Affections musculo-squelettiques, et systémiques | Très fréquent | Douleurs des extrémités | 21 (12.4) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Myalgie | 15 (8.9%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Fatigue/Asthénie | 108 (63.9%) | 19 (11.2%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Inflammation des muqueuses | 30 (17.8%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédure | Très fréquent | Vésicules | 7 (11.1%) | 2 (3.2%) | 0 (0.0%) |
| Investigations | Très fréquent | Elévation de la lipase | 17 (10.1%) | 12 (7.1%) | 3 (1.8%) |
| | Fréquent | Anomalie de la fraction d'éjection | 16 (9.5%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Elévation de l'amylase sérique | 9 (5.3%) | 6 (3.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Perte de poids | 11 (6.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Diminution du nombre des globules blancs | 10 (5.9%) | 3 (1.8%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Diminution du nombre des plaquettes | 9 (5.3%) | 3 (1.8%) | 2 (1.2%) |
| | | Tout effet indésirable | 166 (98.2%) | 77 (45.6%) | 14 (8.3%) |

* Les données suivantes ont été combinées, à savoir: *douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.*

** Les données suivantes ont été combinées, à savoir : éruption, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption généralisée, éruption papuleuse et éruption prurigineuse.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage aigu avec SUTENT n'a été rapporté. Dans la mesure où il n'existe pas d'antidote spécifique à ce surdosage, le traitement devra consister en des mesures habituelles de traitement symptomatique. Si cela s'avère nécessaire, le médicament non absorbé peut être éliminé par des vomissements provoqués ou par lavage gastrique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques - Inhibiteur de protéine-tyrosine kinase
Code ATC : L01XE04

Le malade de sunitinib inhibe plusieurs récepteurs à tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance tumorale, l'angiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer. Le sunitinib a été identifié comme un inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β), des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2 et

VEGFR3), du récepteur du facteur de cellule souche (KIT), du récepteur Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), du récepteur du facteur stimulant la formation de colonies (CSF-1R) et du récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale (RET). Les tests biochimiques et cellulaires ont montré que le principal métabolite du sunitinib présentait le même pouvoir inhibiteur que le sunitinib.

ETUDES CLINIQUES

La tolérance et l'efficacité cliniques de SUTENT ont été étudiées lors du traitement de patients présentant un GIST résistant à l'imatinib (patients dont la tumeur a progressé pendant ou après le traitement par l'imatinib) ou n'ayant pas toléré ce médicament (patients ayant présenté une toxicité significative pendant le traitement par l'imatinib, ayant empêché sa continuation), et chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique après échec d'un traitement à base de cytokine.

Les données d'efficacité reposent sur le temps jusqu'à progression tumorale et sur l'allongement de la durée de survie pour les patients atteints de GIST, et sur les taux de réponse objective pour les patients atteints d'un cancer du rein métastatique.

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Une première étude ouverte, en escalade de doses, a été menée chez des patients atteints de GIST après échec d'un traitement par l'imatinib (Dose médiane journalière maximale : 800 mg) dû à une résistance ou à une intolérance. Quarante-deux patients ont été inclus pour recevoir différentes doses et schémas posologiques ; 55 patients ont reçu 50 mg selon le schéma posologique recommandé de 4 semaines de traitement suivi de 2 semaines sans traitement (« schéma posologique 4/2 »).

Dans cette étude, le temps médian jusqu'à progression (Time To Progression TTP) était de 34,0 semaines (IC à 95 % : 22,0–46,0 semaines).

Une étude randomisée de phase III, en double aveugle, contrôlée contre placebo, a été menée chez des patients atteints de GIST intolérants à un traitement par l'imatinib ou ayant présenté une progression de la maladie pendant ou après le traitement (Dose Médiane journalière maximale : 800 mg). Trois cent douze patients ont été randomisés (selon un ratio de 2:1) pour recevoir soit 50 mg de SUTENT, soit un placebo, administré par voie orale à raison d'une prise par jour selon un schéma posologique 4/2, jusqu'à progression de la maladie ou sortie de l'étude pour une autre raison (207 patients ont reçu du SUTENT et 105 ont reçu un placebo). Le critère d'efficacité principal était le TTP, défini par le temps écoulé entre la randomisation et la première confirmation d'une progression tumorale.

Le TTP médian sous SUTENT était de 28,9 semaines (IC à 95% : 21,3–à 34,1 semaines) et statistiquement significativement plus long que le TTP de 5,1 semaines (IC à 95 % : 4,4–10,1 semaines) observé sous placebo. La survie globale était statistiquement en faveur de SUTENT [hazard ratio : 0,491 ; (IC à 95% : 0,290-0,831)]. Le risque de mortalité était deux fois plus grand pour les patients dans le bras placebo comparé à celui des patients dans le bras Sutent. Les pourcentages de décès étaient de 14 % sous SUTENT et de 25 % sous placebo. La survie globale médiane n'avait pas encore été atteinte, pour aucun des traitements, au moment de l'analyse.

Cancer du rein métastatique après échec d'un traitement par cytokine

Une étude de phase II a été conduite chez des patients après échec d'un traitement préalable par cytokine à base d'interleukine-2 ou d'interféron- α . Soixante-trois patients ont reçu 50 mg de SUTENT par voie orale, à raison d'une prise par jour pendant 4 semaines consécutives, suivies d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, correspondant à un cycle complet de 6 semaines (schéma posologique 4/2). Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse objective (ORR) calculé d'après les critères d'évaluation des réponses tumorales relatives aux tumeurs solides (RECIST).

Dans cette étude, le taux de réponse objective était de 36,5 % (IC à 95 % : 24,7–49,6 %) et le temps médian jusqu'à la progression (TTP) de 37,7 semaines (IC à 95 % : 24,0-46,4 semaines).

Une étude confirmatoire multicentrique, en ouvert, non contrôlée, évaluant l'efficacité et la tolérance de SUTENT, a été menée chez des patients présentant un cancer du rein métastatique après échec d'un précédent traitement par cytokine. Cent six patients ont reçu au moins une dose de 50 mg de SUTENT selon le schéma 4/2.

Le principal critère d'efficacité de cette étude était le taux de réponse objective (ORR). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le TTP, la durée de la réponse (DR) et la survie globale (OS).

Dans cette étude, le taux ORR était de 38 % (IC à 95 % : 26,8 % – 47,5 %) ; les valeurs médianes de la durée de la réponse et de la survie globale n'avaient pas encore été atteintes.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée à cette spécialité pharmaceutique. Cela signifie que des preuves supplémentaires apportées par ce produit sont attendues, en particulier sur les effets de SUTENT en termes de survie sans progression chez les patients atteints de MRCC. Une étude est en cours et permettra d'approfondir ces points. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament chaque année, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du sunitinib et du malate de sunitinib a été étudiée chez 135 volontaires sains et 266 patients présentant une tumeur solide.

Absorption

Les concentrations maximales (C_{max}) de sunitinib sont généralement atteintes entre 6 à 12 heures (T_{max}) après l'administration orale de sunitinib.

La biodisponibilité de sunitinib n'est pas affectée par la prise de nourriture.

Distribution

La liaison du sunitinib et de son principal métabolite actif aux protéines plasmatiques humaines, mesurée par des tests *in vitro*, est respectivement de 95 et 90 % et ne semble pas dépendre de la concentration. Le volume de distribution apparent du sunitinib (V/F) est important (2230 l), ce qui indique une distribution tissulaire.

Métabolisme

Les valeurs de K_i calculées *in vitro* pour toutes les isoformes du CYP testées (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 et CYP4A9/11) indiquent qu'il est peu probable que le sunitinib et son principal métabolite actif inhibent le métabolisme des produits susceptibles d'être métabolisés par ces enzymes, de manière cliniquement significative.

Des études *in vitro* indiquent également que SUTENT ni induit ni inhibe les principales enzymes du CYP, notamment le CYP3A4.

Biotransformation

Le sunitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4, enzyme du cytochrome P450, qui produit son principal métabolite actif, lequel est ensuite de nouveau métabolisé par le CYP3A4.

L'administration concomitante de SUTENT et d'un inducteur puissant du CYP3A4, la rifampicine, a entraîné des réductions d'approximativement 56 % de la C_{max} et de 78 % de l' $AUC_{0-\infty}$ du sunitinib, chez les volontaires sains ayant reçu une dose unique de malate de sunitinib. L'administration de SUTENT avec d'autres inducteurs de la famille du CYP3A4 (tels que la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou *Hypericum perforatum* (millepertuis)) est susceptible de provoquer une diminution des concentrations de sunitinib.

Élimination

L'excrétion se fait principalement par les selles (61 %) ; seulement 16 % de la dose de sunitinib administrée est éliminée par voie rénale sous la forme du médicament ou de ses métabolites. Le sunitinib et son principal métabolite actif représentent la plus grande partie des composés dérivés du médicament retrouvés dans le plasma, l'urine et les selles, soit respectivement 91,5%, 86,4% et 73,8 % de la radioactivité mesurée sur des échantillons groupés. Des métabolites mineurs ont été identifiés dans les urines et les selles, mais n'ont généralement pas été retrouvés dans le plasma. Les valeurs de la clairance orale totale (CL/F) étaient comprises entre 34 et 62 l/h.

Anomalies fonctionnelles

Insuffisance hépatique : Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Les patients dont les taux d'ALAT ou d'ASAT étaient $>2,5$ x LSN (limite supérieure de la normale), ou en cas de pathologie sous-jacente $> 5,0$ x LSN, n'ont pas été inclus dans les études.

Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Les patients dont le taux de créatinine sérique était $>2,0$ x LSN n'ont pas été inclus dans les études. Les analyses de pharmacocinétique de population ont indiqué que la clairance apparente de sunitinib (CL/F) n'était pas affectée par la clairance de la créatinine dans les fourchettes de valeurs évaluées (42-347 ml/min).

Pharmacocinétique plasmatique

Après administration orale chez des volontaires sains, les demi-vies d'élimination du sunitinib et de son principal métabolite actif déséthylé sont respectivement comprises entre 40 et 60, et 80 et 110 heures. Dans l'éventail de doses comprises entre 25 et 100 mg, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (AUC) et la C_{max} augmentent de façon proportionnelle en fonction de la dose. Sous l'effet répété des doses journalières, le sunitinib s'accumule et sa concentration est multipliée par 3 à 4, et celle de son principal métabolite actif par 7 à 10. Les concentrations à l'équilibre du sunitinib et de son principal métabolite actif sont atteintes en 10 à 14 jours. Au 14^e jour, les concentrations plasmatiques cumulées du sunitinib et de son métabolite actif sont comprises entre 62,9 et 101 ng/mL et correspondent aux concentrations cibles, anticipées d'après les résultats des études précliniques, qui inhibent *in vitro* la phosphorylation du récepteur et provoquent l'arrêt ou le ralentissement de la croissance tumorale *in vivo*. Le principal métabolite actif représente 23 à 37 % de l'exposition au médicament. Aucune modification significative de la pharmacocinétique du sunitinib ou de son principal métabolite actif n'a été observée lors de l'administration de doses journalières répétées, ni lors des cycles de traitement administrés selon le schéma posologique testé. Les données pharmacocinétiques étaient similaires dans toutes les populations de patients présentant des tumeurs solides et chez les volontaires sains.

Les analyses de pharmacocinétique de population indiquent qu'aucun ajustement de doses n'est nécessaire en fonction du poids, ou de l'indice de performance ECOG.

Les données disponibles indiquent que les femmes sont susceptibles de présenter une clairance apparente (CL/F) du sunitinib de 30 % inférieure à celles des hommes : néanmoins cette différence ne nécessite pas de procéder à des ajustements posologiques.

5.3 Données de sécurité précliniques

Chez le rat et le singe, des études de toxicité à doses répétées sur une durée maximale de 9 mois, ont montré que les principaux organes cibles sont le tractus gastro-intestinal (vomissements et diarrhée chez le singe) ; la glande surrénale (hyperémie du cortex surrénalien et/ou une hémorragie chez le rat et le singe, associée à une nécrose suivie d'une fibrose chez le rat) ; le système hémato-lymphopoïétique (moelle hypocellulaire et déplétion lymphoïde du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques) ; le pancréas exocrine (dégranulation des cellules acineuses associées à une nécrose cellulaire) ; les glandes salivaires (hypertrophie acineuse) ; les articulations (épaississement du cartilage de conjugaison) ; l'utérus (atrophie) ; les ovaires (diminution du développement folliculaire). Tous ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition plasmatique de sunitinib cliniquement pertinents. D'autres effets ont été observés dans d'autres études, et notamment un allongement de l'intervalle QTc, une réduction de la fraction d'éjection (FEVG), une hypertrophie de l'hypophyse, une atrophie tubulaire des testicules, une augmentation du volume de la matrice mésengiale du rein, des hémorragies du tractus gastro-intestinal et de la muqueuse buccale et une hypertrophie des cellules de l'hypophyse antérieure. Les modifications de l'utérus (atrophie de l'endomètre) et des cartilages de conjugaison (épaississement ou dysplasie des cartilages) sont considérées comme liées à l'action pharmacologique du sunitinib. La plupart de ces effets ont été réversibles et ont disparu 2 à 6 semaines après l'arrêt du traitement.

Génotoxicité

Le potentiel génotoxique du sunitinib a été évalué *in vitro* et *in vivo*. Le sunitinib n'est pas mutagène chez des bactéries testées avec activation métabolique en utilisant des cellules hépatiques de rats. Le

sunitinib n'induit pas d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes périphériques humains *in vitro*. Une polyploïdie (anomalie du nombre de chromosomes) a été observée dans des lymphocytes périphériques humains *in vitro*, avec ou sans activation métabolique. Le sunitinib n'est pas clastogène sur la moelle osseuse de rat *in vivo*. Le principal métabolite actif n'a pas fait l'objet d'une évaluation du potentiel génotoxique.

Carcinogénicité

Le malade de sunitinib n'a pas fait l'objet d'études de cancérogenèse.

Toxicité sur la reproduction et sur le développement du fœtus

Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé dans les études de toxicité sur la reproduction. Cependant, dans des études de toxicité à doses répétées menées chez des rats et des singes, des effets sur la fertilité femelle ont été observés, avec une atresie folliculaire, une dégénérescence du corps jaune, des modifications de l'endomètre et une diminution du poids de l'utérus et des ovaires, à des expositions systémiques cliniquement pertinentes. Chez le rat, des effets sur la fertilité mâle ont été observés, avec une atrophie tubulaire des testicules, une réduction du nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme, une déplétion colloïdale dans la prostate et les vésicules séminales, à des expositions plasmatiques 18 fois supérieures à celles observées en clinique.

Chez le rat, la mortalité embryo-fœtale a été mise en évidence à travers une réduction significative du nombre de fœtus vivants, une augmentation du nombre de résorptions fœtales, une augmentation de la perte post-implantatoire et une perte de toute la portée chez 8 des 28 femelles gravides, à des expositions plasmatiques 5,5 fois supérieures à l'exposition clinique. Chez le lapin, les diminutions de poids de l'utérus gravide et du nombre de fœtus vivants étaient dues à l'augmentation du nombre de résorptions et de l'incidence des pertes post-implantatoires et à la perte de toute la portée chez 4 des 6 femelles gravides exposées à des doses 3 fois supérieures à celles de la pratique clinique.

Le traitement des rates par sunitinib, au cours de la période de l'organogenèse, a provoqué des effets sur le développement foetal consistant en une augmentation de l'incidence des malformations squelettiques du foetus, principalement caractérisées par un retard de l'ossification des vertèbres thoraciques et/ou lombaires, survenus chez le rat à des expositions plasmatiques 6 fois supérieures à l'exposition clinique. Chez le lapin, ces effets consistaient en une augmentation de l'incidence des fentes labiales à des expositions plasmatiques environ équivalentes à celles utilisées en pratique clinique, et en une augmentation des fentes labiales et palatines à des expositions 2,7 fois supérieures à l'exposition clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

- Mannitol
- Croscarmellose sodique
- Povidone
- Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

- Gélatine
- Oxyde de fer rouge (E172)
- Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression

- Gommes laques
- Propylène glycol

Hydroxyde de sodium
Povidone
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène forte densité (HDPE) munis d'un bouchon en polypropylène, contenant 30 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
United Kingdom

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

Date de renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUTENT 25 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du malate de sunitinib, équivalent à 25 mg de sunitinib.

Excipient(s) : 39,663 mg de mannitol.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Gélule en gélatine constituée d'une coiffe de couleur caramel sur laquelle est imprimé « Pfizer » à l'encre blanche et d'un corps orange sur lequel est imprimé « STN 25 mg » à l'encre blanche, contenant des granules de couleur jaune orangé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SUTENT est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.

SUTENT est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC) après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2.

Les données d'efficacité reposent sur le temps jusqu'à progression tumorale et sur l'allongement de la durée de survie pour les patients atteints de GIST, et sur les taux de réponse objective pour les patients atteints d'un cancer du rein métastatique. (voir rubrique 5.1)

4.3 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers du rein ou des GIST.

La dose de SUTENT recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (schéma posologique 4/2), correspondant à un cycle complet de 6 semaines.

Des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose journalière ne devra pas excéder 87,5 mg ni être inférieure à 37,5 mg.

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine devra être évitée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT administrée pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à 87,5 mg par jour) sous étroite surveillance de la tolérance.

L'administration concomitante de SUTENT et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole devra être évitée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être diminuée jusqu'à une dose minimale de 37,5 mg par jour, sous étroite surveillance de la tolérance.

Le choix d'un autre traitement concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'induction ou l'inhibition du CYP3A4 devra être envisagé.

Utilisation chez l'enfant : La tolérance et l'efficacité de SUTENT n'ont pas été établies chez l'enfant.

SUTENT ne devra pas être utilisé chez l'enfant jusqu'à la mise à disposition de données supplémentaires.

Utilisation chez le sujet âgé : Environ 25 % des sujets ayant participé aux études cliniques de SUTENT étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence significative relative à la tolérance ou à l'efficacité n'a été observée par rapport à des patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique : Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique. (voir rubrique 5.2)

Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale. (voir rubrique 5.2)

SUTENT peut être pris au cours ou en dehors d'un repas.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais il doit prendre la dose habituellement prescrite, le jour suivant.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au malate de sunitinib ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine peut **faire baisser** les concentrations plasmatiques de sunitinib. L'association de SUTENT avec ces inducteurs devra donc être évitée. Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être augmentée. (voir rubriques 4.2 et 4.5)

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole peut **faire augmenter** les concentrations plasmatiques de sunitinib. Le choix d'un autre traitement concomitant n'ayant peu ou pas d'effet sur l'inhibition enzymatique est recommandé. Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être réduite. (voir rubriques 4.2 et 4.5)

Effets sur la peau et certains tissus

Une modification de la couleur de la peau, probablement due à la couleur du principe actif (jaune), est un événement indésirable fréquent lié au traitement, survenant chez environ 30 % des patients. Les patients doivent également être avertis qu'une dépigmentation de la peau ou des cheveux peut également survenir pendant le traitement par SUTENT. D'autres effets dermatologiques peuvent se produire, tels qu'une sécheresse, un épaissement ou un craquellement de la peau, l'apparition de vésicules ou, occasionnellement, des éruptions sur la paume des mains ou la plante des pieds.

Des douleurs ou irritations de la bouche ont été rapportées chez environ 14 % des patients. Une dysgueusie (trouble du goût) a été rapportée chez environ 28 % des patients.

Les événements rapportés ci-dessus n'étaient pas cumulatifs, ils ont généralement été réversibles et en général n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

Effets gastro-intestinaux

Nausée, diarrhée, stomatite, dyspepsie et vomissement ont été les événements gastro-intestinaux liés au traitement les plus fréquemment rapportés.

La prise en charge symptomatique des événements indésirables gastro-intestinaux peut consister en un traitement par anti-émétiques ou anti-diarrhéiques.

Hémorragies

Des hémorragies tumorales liées au traitement sont survenues chez environ 2 % des patients atteints de GIST. Elles sont susceptibles d'apparaître de façon soudaine et, dans les cas de tumeurs pulmonaires, peuvent se présenter sous forme d'hémoptysies ou d'hémorragies pulmonaires sévères mettant en jeu le

pronostic vital. Des hémorragies pulmonaires mortelles sont survenues chez 2 patients recevant du SUTENT au cours d'un essai clinique portant sur des patients atteints de cancers du poumon métastatiques non à petites cellules (CPNPC). Les deux patients présentaient un carcinome épidermoïde. L'utilisation de SUTENT n'est pas autorisée chez les patients atteints de CPNPC. Les évaluations de routine du risque hémorragique doivent comprendre une numération formule sanguine-plaquettes et un examen physique.

L'épistaxis a été l'événement indésirable hémorragique lié au traitement le plus fréquemment rapporté, celui-ci étant survenu chez environ la moitié des patients présentant des tumeurs solides et ayant eu des événements hémorragiques. Aucun de ces événements n'a été considéré comme grave.

Sphère gastro-intestinale

Des complications gastrointestinales graves parfois mortelles, incluant une perforation gastro-intestinale, sont survenues dans de rares cas chez des patients présentant des tumeurs malignes intra-abdominales et traités avec SUTENT.

Hypertension

Une hypertension liée au traitement a été rapportée chez environ 16 % des patients atteints de tumeurs solides. Les doses de SUTENT ont été réduites ou son administration temporairement retardée chez environ 2,7 % de cette population de patients. Aucun de ces patients n'a dû interrompre le traitement. Une hypertension sévère (pression systolique > 200 mm Hg ou pression diastolique > 110 mm Hg) est survenue chez 4,7 % de ces patients. L'hypertension doit être dépistée et si nécessaire traitée de façon appropriée. Une interruption temporaire du traitement est recommandée chez les patients atteints d'hypertension sévère non contrôlée médicalement. Le traitement peut être repris dès que l'hypertension est correctement contrôlée.

Effets hématologiques

Des diminutions du nombre absolu des neutrophiles ont été rapportées chez 13,1 % (grade 3) et 0,9 % (grade 4) des patients. Des diminutions du nombre des plaquettes ont été rapportées chez 4 % (grade 3) et 0,5 % (grade 4) des patients. Les événements rapportés ci-dessus n'étaient pas cumulatifs, et en général ont été réversibles et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

Une numération formule sanguine devra être effectuée au début de chaque cycle de traitement par SUTENT.

Effets cardiovasculaires

Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure ou égale à 20 %, et en dessous de la limite inférieure de la normale, est survenue chez environ 2 % des patients atteints de GIST et chez 4% des patients atteints de MRCC et traités par SUTENT, et chez 2 % des patients recevant un placebo. Ces diminutions de la FEVG ne semblent pas avoir été évolutives et se sont souvent améliorées avec la poursuite du traitement.

Des cas « d'insuffisance cardiaque », « d'insuffisance cardiaque congestive » ou « d'insuffisance ventriculaire gauche » liés au traitement ont été rapportés chez 0,7 % des patients atteints de tumeurs solides et 1 % des patients recevant un placebo. Tous ces patients présentaient un GIST. La corrélation éventuelle entre l'inhibition des récepteurs à tyrosinase kinase (RTK) et la fonction cardiaque n'est pas élucidée.

Les patients ayant présenté des événements cardiaques dans les 12 mois précédant l'administration de SUTENT, tels qu'infarctus du myocarde (y compris angor sévère ou instable), pontage artériel coronarien ou périphérique par greffe, insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique, accident vasculaire cérébral ou épisode ischémique transitoire, ou embolie pulmonaire, n'ont pas été inclus dans les études cliniques de SUTENT. On ignore si ces patients ont plus de risques de développer des dysfonctionnements ventriculaires gauches liés au traitement. Il est conseillé aux médecins de bien apprécier ce risque par rapport aux bénéfices escomptés du traitement. L'apparition de signes cliniques ou symptômes d'ICC chez ces patients devra être soigneusement surveillée au cours du traitement par SUTENT. Des évaluations initiales et périodiques de la FEVG devront être envisagées chez les patients traités par SUTENT. Chez les patients sans facteurs de risques cardiaques, une évaluation initiale de la fraction d'éjection devra être envisagée.

En cas de manifestations cliniques d'ICC, il est recommandé d'interrompre l'administration de SUTENT. L'administration de SUTENT devra également être interrompue, ou les doses réduites, chez les patients sans signe clinique d'ICC mais dont la fraction d'éjection a diminué de 20% par rapport à la valeur initiale et est inférieure à 50 %.

Allongement de l'intervalle QT

L'allongement de l'intervalle QT a été étudié dans un essai clinique, chez 24 patients âgés de 20 à 87 ans, présentant des cancers à un stade avancé. A des concentrations thérapeutiques environ deux fois supérieures aux concentrations thérapeutiques, SUTENT a entraîné un allongement de l'intervalle QTcF (correction de Friederica). Aucun patient n'a présenté une augmentation du rapport QT/QTc de grade supérieur au grade 2 (CTCAE v3.0) ni une arythmie cardiaque. La pertinence clinique des effets observés n'est pas claire et dépend des facteurs de risque et des sensibilités individuelles de chaque patient. SUTENT devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant déjà présenté un allongement de l'intervalle QT, ainsi que chez ceux qui prennent des antiarythmiques ou présentant une pathologie cardiaque préexistante, une bradycardie ou des troubles électrolytiques. Un traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 susceptibles de faire augmenter les concentrations plasmatiques de sunitinib devra également être utilisé avec précaution, et la dose de SUTENT réduite (voir rubriques 4.5).

Effets thromboemboliques veineux

Sur les deux études portant sur des patients atteints de MRCC, des événements thromboemboliques veineux ont été rapportés chez quatre patients (2 %) : deux patients avec une embolie pulmonaire (grade 4) et deux avec des thromboses veineuses profondes (TVP) (grade 3). Le traitement a été interrompu chez l'un de ces patients. Dans l'étude pivot menée chez des patients présentant un GIST, sept patients (3 %) traités par SUTENT – aucun sous placebo – ont présenté des événements thromboemboliques veineux : cinq avec des thromboses profondes de grade 3 et deux de grade 1 ou 2. Quatre de ces sept patients ont interrompu le traitement dès la première observation de TVP.

Embolie pulmonaire

Une embolie pulmonaire liée au traitement a été rapportée chez environ 1,1 % des patients sous SUTENT présentant une tumeur solide. Aucun de ces événements n'a nécessité l'interruption du traitement bien que, dans quelques cas, la dose de SUTENT ait été réduite ou l'administration du médicament retardée. Chez ces patients aucune autre embolie pulmonaire n'est survenue après reprise du traitement.

Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 7 patients (4 %) inclus dans l'une ou l'autre des deux études portant sur des patients atteints de MRCC. De plus, une élévation de la TSH a été rapportée chez 4 patients (2 %). Globalement, 7 % des patients atteints de MRCC ont présenté des signes cliniques ou biologiques d'hypothyroïdie sous traitement. Une hypothyroïdie apparue sous traitement par SUTENT a également été rapportée chez 8 patients (4 %) atteints de GIST *versus* 1 (1 %) sous placebo. Les patients, présentant des symptômes suggérant une hypothyroïdie, devront faire l'objet d'une surveillance au moyen de tests biologiques de la fonction thyroïdienne et traités en conséquence selon les pratiques médicales standard.

Fonction pancréatique

Des augmentations sériques des lipases et des amylases ont été observées chez des patients présentant diverses formes de tumeurs solides et ayant reçu du SUTENT. Les augmentations sériques des lipases ont été transitoires et généralement non associées à des signes ou symptômes de pancréatite chez des patients présentant diverses formes de tumeurs solides. Une pancréatite a été observée chez 0,4 % des patients présentant des tumeurs solides. En présence de symptômes de pancréatite, un suivi médical approprié devra être entrepris.

Crises convulsives

Dans les études cliniques de SUTENT, certains patients présentant des signes radiologiques de métastases cérébrales ont présenté des crises convulsives. En outre, de rares cas de convulsions (<1%) associées à des signes radiologiques d'un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible

(RPLS) ont été rapportés. Aucun de ces patients n'est décédé des suites de cet événement. Les patients atteints de crises convulsives et présentant des signes / symptômes suggérant un RPLS, tels qu'hypertension, céphalées, baisse de vigilance ou des facultés mentales, perte de la vision, et notamment cécité corticale, devront être surveillés et traités pour leur hypertension. Il est recommandé d'interrompre temporairement la prise de SUTENT ; après normalisation de l'état du patient, le traitement pourra être repris selon l'avis du médecin.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de sunitinib.

L'administration concomitante de malate de sunitinib et d'un puissant inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole, a provoqué des élévations de 49% de la valeur de la C_{max} et de 51 % de la valeur et de l' $AUC_{0-\infty}$ du complexe [sunitinib + métabolite principal], après une dose unique de malate de sunitinib chez des volontaires sains.

L'administration concomitante de SUTENT et d'inhibiteurs puissants de la famille du CYP3A4 (tels que le ritonavir, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le jus de pamplemousse) peut augmenter les concentrations de sunitinib.

L'association de SUTENT avec ces inhibiteurs devra donc être évitée, ou l'utilisation d'un autre traitement pris de façon concomitante et présentant un potentiel inhibiteur du CYP3A4 minimal ou nul devra être envisagée.

Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être réduite jusqu'à une dose minimale journalière de 37,5 mg, sous surveillance étroite de la tolérance (voir rubrique 4.2).

Médicaments pouvant diminuer des concentrations plasmatiques de sunitinib :

L'administration concomitante de malate de sunitinib et d'un inducteur du CYP3A4, la rifampicine, a provoqué des diminutions de 56% de la valeur de la C_{max} et de 78 % de la valeur de l' $AUC_{0-\infty}$ du complexe [sunitinib + métabolite principal], après administration d'une dose unique de malate de sunitinib chez des volontaires sains.

L'administration concomitante de SUTENT et d'inducteurs puissants de la famille du CYP3A4 (tels que la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital ou *Hypericum perforatum* (millepertuis)) peut diminuer les concentrations de sunitinib. L'association de SUTENT avec ces inducteurs devra donc être évitée, ou le choix d'un autre traitement concomitant ayant un potentiel inducteur sur le CYP3A4 nul ou réduit devra être envisagé.

Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à une dose maximale journalière de 87,5 mg), sous surveillance étroite de la tolérance (voir rubrique 4.2).

Afin de maintenir les concentrations cibles de sunitinib, l'utilisation des médicaments pris de façon concomitante et ayant un moindre potentiel inducteur devra être envisagée. Si cela n'est pas possible, des ajustements de doses de SUTENT pourront s'avérer nécessaires (voir rubrique 4.2).

De rares cas d'hémorragies ont été observés chez des patients traités par SUTENT (voir rubrique 4.4). Les patients recevant un traitement anticoagulant concomitant (par exemple, warfarine ou acénocoumarol) pourront être surveillés de façon périodique en procédant à des numérations formule sanguine (plaquettes), des tests de facteurs de coagulation (TP/INR) et des examens physiques.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Pour Sutent on ne dispose d'aucune étude chez la femme enceinte. Les études animales ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, comprenant des malformations fœtales (voir rubrique 5.3). SUTENT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez des femmes n'utilisant pas de méthode de contraception adaptée, à moins que les bénéfices escomptés ne justifient le risque potentiel pour le fœtus. Si le médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte en cours de traitement, elle devra être avertie des risques potentiels pour le fœtus.

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter d'être enceintes au cours du traitement par SUTENT.

Selon des données non cliniques, les fertilités des hommes et des femmes pourraient être affectée par le traitement par SUTENT. (voir rubrique 5.3)

Allaitement

Le sunitinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait du rat femelle. On ne sait pas si le sunitinib ou ses métabolites actifs principaux sont excrétés dans le lait maternel de la femme. Dans la mesure où les médicaments sont généralement excrétés dans le lait maternel et où il existe un risque potentiel d'événements indésirables graves chez le nouveau-né, les femmes ne doivent pas allaiter pendant un traitement par SUTENT.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être avertis du risque de sensations vertigineuses au cours du traitement par SUTENT.

4.8 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables graves rapportés et liés au traitement par SUTENT des patients présentant des tumeurs solides ont été : embolie pulmonaire (1 %), thrombocytopénie (1 %), hémorragie intra-tumorale (0,9 %), neutropénie fébrile (0,4 %) et hypertension artérielle (0,4%). Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (survenus chez au moins 20 % des patients) et de tout grade ont notamment été : fatigue ; troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée, nausées, stomatite, dyspepsie et vomissements ; modification de la couleur de la peau ; dysgueusie et anorexie. Fatigue, hypertension et neutropénie ont été les événements indésirables de grade 3 maximum liés au traitement les plus fréquents, et l'élévation de la concentration de lipase l'événement de grade 4 maximum le plus fréquent chez les patients présentant des tumeurs solides.

Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez plus de 5 % des patients présentant une tumeur solide sont listés ci-dessous, classés par organe, par fréquence et par grade de sévérité. Pour chaque groupe d'événements, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent ($> 1/10$), fréquent ($> 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($> 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$), rare ($> 1/10\ 000$ à $1/1\ 000$), très rare ($\leq 1/10\ 000$).

Effets indésirables rapportés dans les études portant sur des patients atteints de GIST:

| <i>Système organe classe</i> | <i>Fréquence</i> | <i>Effets indésirables</i> | <i>Tout grade n (%)</i> | <i>Grade 3 n (%)</i> | <i>Grade 4 n (%)</i> |
|---|------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Très fréquent | Anémie | 33 (12.8%) | 13 (5.1%) | 1 (0.4%) |
| | Fréquent | Neutropénie | 24 (9.3%) | 15 (5.8%) | 1 (0.4%) |
| | Fréquent | Thrombocytopénie | 23 (8.9%) | 6 (2.3%) | 1 (0.4%) |
| Affections endocriniennes | Fréquent | Hypothyroïdie | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Fréquent | Anorexie | 44 (7.1%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Dysgueusie | 48 (18.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Céphalées | 27 (10.5%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| Affections vasculaires | Très fréquent | Hypertension | 43 (16.7%) | 18 (7.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent | Epistaxis | 17 (6.6%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |

| <i>Système organe classe</i> | <i>Fréquence</i> | <i>Effets indésirables</i> | <i>Tout grade n (%)</i> | <i>Grade 3 n (%)</i> | <i>Grade 4 n (%)</i> |
|--|------------------|--|-------------------------|----------------------|----------------------|
| Affections du rein et des voies urinaires | Fréquent | Chromaturie | 13 (5.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée | 90 (35.0%) | 13 (5.1%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Nausée | 69 (26.8%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Stomatite | 49 (19.1%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Vomissements | 46 (17.9%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Dyspepsie | 32 (12.5%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Glossodynie | 17 (6.6%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Constipation | 13 (5.1%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Douleur abdominale* | 30 (11.7%) | 5 (1.9%) | 1 (0.4%) |
| | Fréquent | Douleur buccale | 16 (6.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Flatulence | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Sécheresse de la bouche | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Reflux gastro-oesophagien | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Très fréquent | Modification de la couleur de la peau | 65 (25.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Erythrodysesthésie palmo-plantaire | 55 (21.4%) | 14 (5.4%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | rash *** | 39 (15.2%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Modification de la couleur des cheveux | 22 (8.6%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Sécheresse de la peau | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections musculo-squelettiques, et systémiques | Fréquent | Douleurs des extrémités | 21 (8.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Arthralgie | 15 (5.8%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Myalgie | 13 (5.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Fatigue/Asthénie | 135 (52.5%) | 25 (9.7%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Inflammation des muqueuses | 30 (11.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Oedème** | 21 (8.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) |
| Investigations | Fréquent | Baisse du taux d'hémoglobine | 16 (6.2%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Elévation de la créatinine-phosphokinase sérique | 14 (5.4%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Diminution de la fraction d'éjection | 13 (5.1%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Elévation de la lipase | 13 (5.1%) | 5 (1.9%) | 4 (1.6%) |
| | Fréquent | Baisse du nombre des plaquettes | 13 (5.1%) | 2 (0.8%) | 1 (0.4%) |
| | | Tout effet indésirable | 222 (86.4%) | 88 (34.2%) | 24 (9.3%) |

*Les données suivantes ont été combinées, à savoir: *douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.*

** Les données suivantes ont été combinées, à savoir : oedème et oedème périphérique.

*** Les données suivantes ont été combinées, à savoir : éruption, éruption érythémateuse, éruption maculaire et éruption squameuse.

Effets indésirables rapportés dans les études portant sur les patients atteints de MRCC

| <i>Systeme organique</i> | <i>Fréquence</i> | <i>Effets indésirables</i> | <i>Tout grade n (%)</i> | <i>Grade 3 n (%)</i> | <i>Grade 4 n (%)</i> |
|---|------------------|--|-------------------------|----------------------|----------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Très fréquent | Neutropénie | 17 (10.1%) | 8 (4.7%) | 1 (0.6%) |
| | Fréquent | Anémie | 16 (9.5%) | 6 (3.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Thrombocytopénie | 15 (8.9%) | 5 (3.0%) | 2 (1.2%) |
| | Fréquent | Leucopénie | 14 (8.3%) | 7 (4.1%) | 0 (0.0%) |
| Affections oculaires | Fréquent | Augmentation des sécrétions lacrymales | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Très fréquent | Anorexie | 47 (27.8%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Déshydratation | 12 (7.1%) | 4 (2.4%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Perte de l'appétit | 11 (6.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Dysgueusie | 71 (42%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Céphalées | 25 (14.8%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Sensations vertigineuses | 13 (7.7%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Paresthésie | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections vasculaires | Très fréquent | Hypertension | 28 (16.6%) | 7 (4.1%) | 0 (0.0%) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent | Epistaxis | 16 (9.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Dyspnée | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée | 83 (49.1%) | 5 (3.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Nausée | 84 (49.7%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Stomatite | 70 (41.4%) | 6 (3.6%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Dyspepsie | 69 (40.8%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Vomissements | 52 (30.8%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Constipation | 34 (20.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Glossodynie | 25 (14.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Douleur abdominale* | 17 (10.1%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Flatulence | 16 (9.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Ballonnement abdominal | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Sécheresse de la bouche | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Très fréquent | Modification de la couleur de la peau | 54 (32.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | rash ** | 46 (27.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Modification de la couleur des cheveux | 24 (14.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Erythrodysesthésie palmo-plantaire | 21 (12.4%) | 6 (3.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Alopécie | 13 (7.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Dermatite exfoliative | 10 (5.9%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Oedème périorbital | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Sécheresse de la peau | 22 (13.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Très fréquent | Erythème | 20 (11.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |

| <i>Système organique</i> | <i>Fréquence</i> | <i>Effets indésirables</i> | <i>Tout grade n (%)</i> | <i>Grade 3 n (%)</i> | <i>Grade 4 n (%)</i> |
|--|------------------|--|-------------------------|----------------------|----------------------|
| Affections musculo-squelettiques, et systémiques | Très fréquent | Douleurs des extrémités | 21 (12.4) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Myalgie | 15 (8.9%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Fatigue/Asthénie | 108 (63.9%) | 19 (11.2%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Inflammation des muqueuses | 30 (17.8%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédure | Très fréquent | Vésicules | 7 (11.1%) | 2 (3.2%) | 0 (0.0%) |
| Investigations | Très fréquent | Elévation de la lipase | 17 (10.1%) | 12 (7.1%) | 3 (1.8%) |
| | Fréquent | Anomalie de la fraction d'éjection | 16 (9.5%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Elévation de l'amylase sérique | 9 (5.3%) | 6 (3.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Perte de poids | 11 (6.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Diminution du nombre des globules blancs | 10 (5.9%) | 3 (1.8%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Diminution du nombre des plaquettes | 9 (5.3%) | 3 (1.8%) | 2 (1.2%) |
| | | Tout effet indésirable | 166 (98.2%) | 77 (45.6%) | 14 (8.3%) |

* Les données suivantes ont été combinées, à savoir: *douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.*

** Les données suivantes ont été combinées, à savoir : éruption, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption généralisée, éruption papuleuse et éruption prurigineuse.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage aigu avec SUTENT n'a été rapporté. Dans la mesure où il n'existe pas d'antidote spécifique à ce surdosage, le traitement devra consister en des mesures habituelles de traitement symptomatique. Si cela s'avère nécessaire, le médicament non absorbé peut être éliminé par des vomissements provoqués ou par lavage gastrique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques - Inhibiteur de protéine-tyrosine kinase
Code ATC : L01XE04

Le malade de sunitinib inhibe plusieurs récepteurs à tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance tumorale, l'angiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer. Le sunitinib a été identifié comme un inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β), des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2 et

VEGFR3), du récepteur du facteur de cellule souche (KIT), du récepteur Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), du récepteur du facteur stimulant la formation de colonies (CSF-1R) et du récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale (RET). Les tests biochimiques et cellulaires ont montré que le principal métabolite du sunitinib présentait le même pouvoir inhibiteur que le sunitinib.

ETUDES CLINIQUES

La tolérance et l'efficacité cliniques de SUTENT ont été étudiées lors du traitement de patients présentant un GIST résistant à l'imatinib (patients dont la tumeur a progressé pendant ou après le traitement par l'imatinib) ou n'ayant pas toléré ce médicament (patients ayant présenté une toxicité significative pendant le traitement par l'imatinib, ayant empêché sa continuation), et chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique après échec d'un traitement à base de cytokine.

Les données d'efficacité reposent sur le temps jusqu'à progression tumorale et sur l'allongement de la durée de survie pour les patients atteints de GIST, et sur les taux de réponse objective pour les patients atteints d'un cancer du rein métastatique.

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Une première étude ouverte, en escalade de doses, a été menée chez des patients atteints de GIST après échec d'un traitement par l'imatinib (Dose médiane journalière maximale : 800 mg) dû à une résistance ou à une intolérance. Quatre-vingt dix-sept patients ont été inclus pour recevoir différentes doses et schémas posologiques ; 55 patients ont reçu 50 mg selon le schéma posologique recommandé de 4 semaines de traitement suivi de 2 semaines sans traitement (« schéma posologique 4/2 »).

Dans cette étude, le temps médian jusqu'à progression (Time To Progression TTP) était de 34,0 semaines (IC à 95 % : 22,0–46,0 semaines).

Une étude randomisée de phase III, en double aveugle, contrôlée contre placebo, a été menée chez des patients atteints de GIST intolérants à un traitement par l'imatinib ou ayant présenté une progression de la maladie pendant ou après le traitement (Dose Médiane journalière maximale : 800 mg). Trois cent douze patients ont été randomisés (selon un ratio de 2:1) pour recevoir soit 50 mg de SUTENT, soit un placebo, administré par voie orale à raison d'une prise par jour selon un schéma posologique 4/2, jusqu'à progression de la maladie ou sortie de l'étude pour une autre raison (207 patients ont reçu du SUTENT et 105 ont reçu un placebo). Le critère d'efficacité principal était le TTP, défini par le temps écoulé entre la randomisation et la première confirmation d'une progression tumorale.

Le TTP médian sous SUTENT était de 28,9 semaines (IC à 95% : 21,3–à 34,1 semaines) et statistiquement significativement plus long que le TTP de 5,1 semaines (IC à 95 % : 4,4–10,1 semaines) observé sous placebo. La survie globale était statistiquement en faveur de SUTENT [hazard ratio : 0,491 ; (IC à 95% : 0,290-0,831)]. Le risque de mortalité était deux fois plus grand pour les patients dans le bras placebo comparé à celui des patients dans le bras Sutent. Les pourcentages de décès étaient de 14 % sous SUTENT et de 25 % sous placebo. La survie globale médiane n'avait pas encore été atteinte, pour aucun des traitements, au moment de l'analyse.

Cancer du rein métastatique après échec d'un traitement par cytokine

Une étude de phase II a été conduite chez des patients après échec d'un traitement préalable par cytokine à base d'interleukine-2 ou d'interféron- α . Soixante-trois patients ont reçu 50 mg de SUTENT par voie orale, à raison d'une prise par jour pendant 4 semaines consécutives, suivies d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, correspondant à un cycle complet de 6 semaines (schéma posologique 4/2). Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse objective (ORR) calculé d'après les critères d'évaluation des réponses tumorales relatives aux tumeurs solides (RECIST).

Dans cette étude, le taux de réponse objective était de 36,5 % (IC à 95 % : 24,7–49,6 %) et le temps médian jusqu'à la progression (TTP) de 37,7 semaines (IC à 95 % : 24,0-46,4 semaines).

Une étude confirmatoire multicentrique, en ouvert, non contrôlée, évaluant l'efficacité et la tolérance de SUTENT, a été menée chez des patients présentant un cancer du rein métastatique après échec d'un précédent traitement par cytokine. Cent six patients ont reçu au moins une dose de 50 mg de SUTENT selon le schéma 4/2.

Le principal critère d'efficacité de cette étude était le taux de réponse objective (ORR). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le TTP, la durée de la réponse (DR) et la survie globale (OS).

Dans cette étude, le taux ORR était de 38 % (IC à 95 % : 26,8 % – 47,5 %) ; les valeurs médianes de la durée de la réponse et de la survie globale n'avaient pas encore été atteintes.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée à cette spécialité pharmaceutique. Cela signifie que des preuves supplémentaires apportées par ce produit sont attendues, en particulier sur les effets de SUTENT en termes de survie sans progression chez les patients atteints de MRCC. Une étude est en cours et permettra d'approfondir ces points. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament chaque année, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du sunitinib et du malate de sunitinib a été étudiée chez 135 volontaires sains et 266 patients présentant une tumeur solide.

Absorption

Les concentrations maximales (C_{max}) de sunitinib sont généralement atteintes entre 6 à 12 heures (T_{max}) après l'administration orale de sunitinib.

La biodisponibilité de sunitinib n'est pas affectée par la prise de nourriture.

Distribution

La liaison du sunitinib et de son principal métabolite actif aux protéines plasmatiques humaines, mesurée par des tests *in vitro*, est respectivement de 95 et 90 % et ne semble pas dépendre de la concentration. Le volume de distribution apparent du sunitinib (V/F) est important (2230 l), ce qui indique une distribution tissulaire.

Métabolisme

Les valeurs de K_i calculées *in vitro* pour toutes les isoformes du CYP testées (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 et CYP4A9/11) indiquent qu'il est peu probable que le sunitinib et son principal métabolite actif inhibent le métabolisme des produits susceptibles d'être métabolisés par ces enzymes, de manière cliniquement significative.

Des études *in vitro* indiquent également que SUTENT ni induit ni inhibe les principales enzymes du CYP, notamment le CYP3A4.

Biotransformation

Le sunitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4, enzyme du cytochrome P450, qui produit son principal métabolite actif, lequel est ensuite de nouveau métabolisé par le CYP3A4.

L'administration concomitante de SUTENT et d'un inducteur puissant du CYP3A4, la rifampicine, a entraîné des réductions d'approximativement 56 % de la C_{max} et de 78 % de l' $AUC_{0-\infty}$ du sunitinib, chez les volontaires sains ayant reçu une dose unique de malate de sunitinib. L'administration de SUTENT avec d'autres inducteurs de la famille du CYP3A4 (tels que la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou *Hypericum perforatum* (millepertuis)) est susceptible de provoquer une diminution des concentrations de sunitinib.

Élimination

L'excrétion se fait principalement par les selles (61 %) ; seulement 16 % de la dose de sunitinib administrée est éliminée par voie rénale sous la forme du médicament ou de ses métabolites. Le sunitinib et son principal métabolite actif représentent la plus grande partie des composés dérivés du médicament retrouvés dans le plasma, l'urine et les selles, soit respectivement 91,5%, 86,4% et 73,8 % de la radioactivité mesurée sur des échantillons groupés. Des métabolites mineurs ont été identifiés dans les urines et les selles, mais n'ont généralement pas été retrouvés dans le plasma. Les valeurs de la clairance orale totale (CL/F) étaient comprises entre 34 et 62 l/h.

Anomalies fonctionnelles

Insuffisance hépatique : Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Les patients dont les taux d'ALAT ou d'ASAT étaient $>2,5 \times$ LSN (limite supérieure de la normale), ou en cas de pathologie sous-jacente $> 5,0 \times$ LSN, n'ont pas été inclus dans les études.

Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Les patients dont le taux de créatinine sérique était $>2,0 \times$ LSN n'ont pas été inclus dans les études. Les analyses de pharmacocinétique de population ont indiqué que la clairance apparente de sunitinib (CL/F) n'était pas affectée par la clairance de la créatinine dans les fourchettes de valeurs évaluées (42-347 ml/min).

Pharmacocinétique plasmatique

Après administration orale chez des volontaires sains, les demi-vies d'élimination du sunitinib et de son principal métabolite actif déséthylé sont respectivement comprises entre 40 et 60, et 80 et 110 heures. Dans l'éventail de doses comprises entre 25 et 100 mg, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (AUC) et la C_{max} augmentent de façon proportionnelle en fonction de la dose. Sous l'effet répété des doses journalières, le sunitinib s'accumule et sa concentration est multipliée par 3 à 4, et celle de son principal métabolite actif par 7 à 10. Les concentrations à l'équilibre du sunitinib et de son principal métabolite actif sont atteintes en 10 à 14 jours. Au 14^e jour, les concentrations plasmatiques cumulées du sunitinib et de son métabolite actif sont comprises entre 62,9 et 101 ng/mL et correspondent aux concentrations cibles, anticipées d'après les résultats des études précliniques, qui inhibent *in vitro* la phosphorylation du récepteur et provoquent l'arrêt ou le ralentissement de la croissance tumorale *in vivo*. Le principal métabolite actif représente 23 à 37 % de l'exposition au médicament. Aucune modification significative de la pharmacocinétique du sunitinib ou de son principal métabolite actif n'a été observée lors de l'administration de doses journalières répétées, ni lors des cycles de traitement administrés selon le schéma posologique testé. Les données pharmacocinétiques étaient similaires dans toutes les populations de patients présentant des tumeurs solides et chez les volontaires sains.

Les analyses de pharmacocinétique de population indiquent qu'aucun ajustement de doses n'est nécessaire en fonction du poids, ou de l'indice de performance ECOG.

Les données disponibles indiquent que les femmes sont susceptibles de présenter une clairance apparente (CL/F) du sunitinib de 30 % inférieure à celles des hommes : néanmoins cette différence ne nécessite pas de procéder à des ajustements posologiques.

5.3 Données de sécurité précliniques

Chez le rat et le singe, des études de toxicité à doses répétées sur une durée maximale de 9 mois, ont montré que les principaux organes cibles sont le tractus gastro-intestinal (vomissements et diarrhée chez le singe) ; la glande surrénale (hyperémie du cortex surrénalien et/ou une hémorragie chez le rat et le singe, associée à une nécrose suivie d'une fibrose chez le rat) ; le système hémato-lymphopoiétique (moelle hypocellulaire et déplétion lymphoïde du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques) ; le pancréas exocrine (dégranulation des cellules acineuses associées à une nécrose cellulaire) ; les glandes salivaires (hypertrophie acineuse) ; les articulations (épaississement du cartilage de conjugaison) ; l'utérus (atrophie) ; les ovaires (diminution du développement folliculaire). Tous ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition plasmatique de sunitinib cliniquement pertinents. D'autres effets ont été observés dans d'autres études, et notamment un allongement de l'intervalle QTc, une réduction de la fraction d'éjection (FEVG), une hypertrophie de l'hypophyse, une atrophie tubulaire des testicules, une augmentation du volume de la matrice mésengiale du rein, des hémorragies du tractus gastro-intestinal et de la muqueuse buccale et une hypertrophie des cellules de l'hypophyse antérieure. Les modifications de l'utérus (atrophie de l'endomètre) et des cartilages de conjugaison (épaississement ou dysplasie des cartilages) sont considérées comme liées à l'action pharmacologique du sunitinib. La plupart de ces effets ont été réversibles et ont disparu 2 à 6 semaines après l'arrêt du traitement.

Génotoxicité

Le potentiel génotoxique du sunitinib a été évalué *in vitro* et *in vivo*. Le sunitinib n'est pas mutagène chez des bactéries testées avec activation métabolique en utilisant des cellules hépatiques de rats. Le sunitinib n'induit pas d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes périphériques humains *in vitro*. Une polyploïdie (anomalie du nombre de chromosomes) a été observée dans des lymphocytes périphériques humains *in vitro*, avec ou sans activation métabolique. Le sunitinib n'est pas clastogène sur la moelle osseuse de rat *in vivo*. Le principal métabolite actif n'a pas fait l'objet d'une évaluation du potentiel génotoxique.

Carcinogénicité

Le malade de sunitinib n'a pas fait l'objet d'études de cancérogenèse.

Toxicité sur la reproduction et sur le développement du fœtus

Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé dans les études de toxicité sur la reproduction. Cependant, dans des études de toxicité à doses répétées menées chez des rats et des singes, des effets sur la fertilité femelle ont été observés, avec une atrophie folliculaire, une dégénérescence du corps jaune, des modifications de l'endomètre et une diminution du poids de l'utérus et des ovaires, à des expositions systémiques cliniquement pertinentes. Chez le rat, des effets sur la fertilité mâle ont été observés, avec une atrophie tubulaire des testicules, une réduction du nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme, une déplétion colloïdale dans la prostate et les vésicules séminales, à des expositions plasmatiques 18 fois supérieures à celles observées en clinique.

Chez le rat, la mortalité embryo-fœtale a été mise en évidence à travers une réduction significative du nombre de fœtus vivants, une augmentation du nombre de résorptions fœtales, une augmentation de la perte post-implantatoire et une perte de toute la portée chez 8 des 28 femelles gravides, à des expositions plasmatiques 5,5 fois supérieures à l'exposition clinique. Chez le lapin, les diminutions de poids de l'utérus gravide et du nombre de fœtus vivants étaient dues à l'augmentation du nombre de résorptions et de l'incidence des pertes post-implantatoires et à la perte de toute la portée chez 4 des 6 femelles gravides exposées à des doses 3 fois supérieures à celles de la pratique clinique.

Le traitement des rates par sunitinib, au cours de la période de l'organogenèse, a provoqué des effets sur le développement foetal consistant en une augmentation de l'incidence des malformations squelettiques du fœtus, principalement caractérisées par un retard de l'ossification des vertèbres thoraciques et/ou lombaires, survenus chez le rat à des expositions plasmatiques 6 fois supérieures à l'exposition clinique. Chez le lapin, ces effets consistaient en une augmentation de l'incidence des fentes labiales à des expositions plasmatiques environ équivalentes à celles utilisées en pratique clinique, et en une augmentation des fentes labiales et palatines à des expositions 2,7 fois supérieures à l'exposition clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Mannitol
Croscarmellose sodique
Povidone
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule orange

Gélatine
Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)

Enveloppe de la gélule de couleur caramel

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Encre d'impression

Gommes laques
Propylène glycol
Hydroxyde de sodium
Povidone
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.6 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène forte densité (HDPE) munis d'un bouchon en polypropylène, contenant 30 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
United Kingdom

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:
Date de renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUTENT 50 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du malate de sunitinib, équivalent à 50 mg de sunitinib.

Excipient(s) : 79,326 mg de mannitol.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Gélule en gélatine constituée d'une coiffe de couleur caramel sur laquelle est imprimé « Pfizer » à l'encre blanche et d'un corps de couleur caramel sur lequel est imprimé « STN 50 mg » à l'encre blanche, contenant des granules de couleur jaune orangé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SUTENT est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.

SUTENT est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC) après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2.

Les données d'efficacité reposent sur le temps jusqu'à progression tumorale et sur l'allongement de la durée de survie pour les patients atteints de GIST, et sur les taux de réponse objective pour les patients atteints d'un cancer du rein métastatique. (voir rubrique 5.1)

4.4 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers du rein ou des GIST.

La dose de SUTENT recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (schéma posologique 4/2), correspondant à un cycle complet de 6 semaines.

Des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose journalière ne devra pas excéder 87,5 mg ni être inférieure à 37,5 mg.

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine devra être évitée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT administrée pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à 87,5 mg par jour) sous étroite surveillance de la tolérance.

L'administration concomitante de SUTENT et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole devra être évitée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être diminuée jusqu'à une dose minimale de 37,5 mg par jour, sous étroite surveillance de la tolérance.

Le choix d'un autre traitement concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'induction ou l'inhibition du CYP3A4 devra être envisagé.

Utilisation chez l'enfant : La tolérance et l'efficacité de SUTENT n'ont pas été établies chez l'enfant.

SUTENT ne devra pas être utilisé chez l'enfant jusqu'à la mise à disposition de données supplémentaires.

Utilisation chez le sujet âgé : Environ 25 % des sujets ayant participé aux études cliniques de SUTENT étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence significative relative à la tolérance ou à l'efficacité n'a été observée par rapport à des patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique : Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique. (voir rubrique 5.2)

Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale. (voir rubrique 5.2)

SUTENT peut être pris au cours ou en dehors d'un repas.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais il doit prendre la dose habituellement prescrite, le jour suivant.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au malate de sunitinib ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine peut **faire baisser** les concentrations plasmatiques de sunitinib. L'association de SUTENT avec ces inducteurs devra donc être évitée. Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être augmentée. (voir rubriques 4.2 et 4.5)

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole peut **faire augmenter** les concentrations plasmatiques de sunitinib. Le choix d'un autre traitement concomitant n'ayant peu ou pas d'effet sur l'inhibition enzymatique est recommandé. Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être réduite. (voir rubriques 4.2 et 4.5)

Effets sur la peau et certains tissus

Une modification de la couleur de la peau, probablement due à la couleur du principe actif (jaune), est un événement indésirable fréquent lié au traitement, survenant chez environ 30 % des patients. Les patients doivent également être avertis qu'une dépigmentation de la peau ou des cheveux peut également survenir pendant le traitement par SUTENT. D'autres effets dermatologiques peuvent se produire, tels qu'une sécheresse, un épaissement ou un craquellement de la peau, l'apparition de vésicules ou, occasionnellement, des éruptions sur la paume des mains ou la plante des pieds.

Des douleurs ou irritations de la bouche ont été rapportées chez environ 14 % des patients. Une dysgueusie (trouble du goût) a été rapportée chez environ 28 % des patients.

Les événements rapportés ci-dessus n'étaient pas cumulatifs, ils ont généralement été réversibles et en général n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

Effets gastro-intestinaux

Nausée, diarrhée, stomatite, dyspepsie et vomissement ont été les événements gastro-intestinaux liés au traitement les plus fréquemment rapportés.

La prise en charge symptomatique des événements indésirables gastro-intestinaux peut consister en un traitement par anti-émétiques ou anti-diarrhéiques.

Hémorragies

Des hémorragies tumorales liées au traitement sont survenues chez environ 2 % des patients atteints de GIST. Elles sont susceptibles d'apparaître de façon soudaine et, dans les cas de tumeurs pulmonaires, peuvent se présenter sous forme d'hémoptysies ou d'hémorragies pulmonaires sévères mettant en jeu le

pronostic vital. Des hémorragies pulmonaires mortelles sont survenues chez 2 patients recevant du SUTENT au cours d'un essai clinique portant sur des patients atteints de cancers du poumon métastatiques non à petites cellules (CPNPC). Les deux patients présentaient un carcinome épidermoïde. L'utilisation de SUTENT n'est pas autorisée chez les patients atteints de CPNPC. Les évaluations de routine du risque hémorragique doivent comprendre une numération formule sanguine-plaquettes et un examen physique.

L'épistaxis a été l'événement indésirable hémorragique lié au traitement le plus fréquemment rapporté, celui-ci étant survenu chez environ la moitié des patients présentant des tumeurs solides et ayant eu des événements hémorragiques. Aucun de ces événements n'a été considéré comme grave.

Sphère gastro-intestinale

Des complications gastrointestinales graves parfois mortelles, incluant une perforation gastro-intestinale, sont survenues dans de rares cas chez des patients présentant des tumeurs malignes intra-abdominales et traités avec SUTENT.

Hypertension

Une hypertension liée au traitement a été rapportée chez environ 16 % des patients atteints de tumeurs solides. Les doses de SUTENT ont été réduites ou son administration temporairement retardée chez environ 2,7 % de cette population de patients. Aucun de ces patients n'a dû interrompre le traitement. Une hypertension sévère (pression systolique > 200 mm Hg ou pression diastolique > 110 mm Hg) est survenue chez 4,7 % de ces patients. L'hypertension doit être dépistée et si nécessaire traitée de façon appropriée. Une interruption temporaire du traitement est recommandée chez les patients atteints d'hypertension sévère non contrôlée médicalement. Le traitement peut être repris dès que l'hypertension est correctement contrôlée.

Effets hématologiques

Des diminutions du nombre absolu des neutrophiles ont été rapportées chez 13,1 % (grade 3) et 0,9 % (grade 4) des patients. Des diminutions du nombre des plaquettes ont été rapportées chez 4 % (grade 3) et 0,5 % (grade 4) des patients. Les événements rapportés ci-dessus n'étaient pas cumulatifs, et en général ont été réversibles et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

Une numération formule sanguine devra être effectuée au début de chaque cycle de traitement par SUTENT.

Effets cardiovasculaires

Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure ou égale à 20 %, et en dessous de la limite inférieure de la normale, est survenue chez environ 2 % des patients atteints de GIST et chez 4% des patients atteints de MRCC et traités par SUTENT, et chez 2 % des patients recevant un placebo. Ces diminutions de la FEVG ne semblent pas avoir été évolutives et se sont souvent améliorées avec la poursuite du traitement.

Des cas « d'insuffisance cardiaque », « d'insuffisance cardiaque congestive » ou « d'insuffisance ventriculaire gauche » liés au traitement ont été rapportés chez 0,7 % des patients atteints de tumeurs solides et 1 % des patients recevant un placebo. Tous ces patients présentaient un GIST. La corrélation éventuelle entre l'inhibition des récepteurs à tyrosinase kinase (RTK) et la fonction cardiaque n'est pas élucidée.

Les patients ayant présenté des événements cardiaques dans les 12 mois précédant l'administration de SUTENT, tels qu'infarctus du myocarde (y compris angor sévère ou instable), pontage artériel coronarien ou périphérique par greffe, insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique, accident vasculaire cérébral ou épisode ischémique transitoire, ou embolie pulmonaire, n'ont pas été inclus dans les études cliniques de SUTENT. On ignore si ces patients ont plus de risques de développer des dysfonctionnements ventriculaires gauches liés au traitement. Il est conseillé aux médecins de bien apprécier ce risque par rapport aux bénéfices escomptés du traitement. L'apparition de signes cliniques ou symptômes d'ICC chez ces patients devra être soigneusement surveillée au cours du traitement par SUTENT. Des évaluations initiales et périodiques de la FEVG devront être envisagées chez les patients traités par SUTENT. Chez les patients sans facteurs de risques cardiaques, une évaluation initiale de la fraction d'éjection devra être envisagée.

En cas de manifestations cliniques d'ICC, il est recommandé d'interrompre l'administration de SUTENT. L'administration de SUTENT devra également être interrompue, ou les doses réduites, chez les patients sans signe clinique d'ICC mais dont la fraction d'éjection a diminué de 20% par rapport à la valeur initiale et est inférieure à 50 %.

Allongement de l'intervalle QT

L'allongement de l'intervalle QT a été étudié dans un essai clinique, chez 24 patients âgés de 20 à 87 ans, présentant des cancers à un stade avancé. A des concentrations thérapeutiques environ deux fois supérieures aux concentrations thérapeutiques, SUTENT a entraîné un allongement de l'intervalle QTcF (correction de Friederica). Aucun patient n'a présenté une augmentation du rapport QT/QTc de grade supérieur au grade 2 (CTCAE v3.0) ni une arythmie cardiaque. La pertinence clinique des effets observés n'est pas claire et dépend des facteurs de risque et des sensibilités individuelles de chaque patient. SUTENT devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant déjà présenté un allongement de l'intervalle QT, ainsi que chez ceux qui prennent des antiarythmiques ou présentant une pathologie cardiaque préexistante, une bradycardie ou des troubles électrolytiques. Un traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 susceptibles de faire augmenter les concentrations plasmatiques de sunitinib devra également être utilisé avec précaution, et la dose de SUTENT réduite (voir rubriques 4.5).

Effets thromboemboliques veineux

Sur les deux études portant sur des patients atteints de MRCC, des événements thromboemboliques veineux ont été rapportés chez quatre patients (2 %) : deux patients avec une embolie pulmonaire (grade 4) et deux avec des thromboses veineuses profondes (TVP) (grade 3). Le traitement a été interrompu chez l'un de ces patients. Dans l'étude pivot menée chez des patients présentant un GIST, sept patients (3 %) traités par SUTENT – aucun sous placebo – ont présenté des événements thromboemboliques veineux : cinq avec des thromboses profondes de grade 3 et deux de grade 1 ou 2. Quatre de ces sept patients ont interrompu le traitement dès la première observation de TVP.

Embolie pulmonaire

Une embolie pulmonaire liée au traitement a été rapportée chez environ 1,1 % des patients sous SUTENT présentant une tumeur solide. Aucun de ces événements n'a nécessité l'interruption du traitement bien que, dans quelques cas, la dose de SUTENT ait été réduite ou l'administration du médicament retardée. Chez ces patients aucune autre embolie pulmonaire n'est survenue après reprise du traitement.

Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 7 patients (4 %) inclus dans l'une ou l'autre des deux études portant sur des patients atteints de MRCC. De plus, une élévation de la TSH a été rapportée chez 4 patients (2 %). Globalement, 7 % des patients atteints de MRCC ont présenté des signes cliniques ou biologiques d'hypothyroïdie sous traitement. Une hypothyroïdie apparue sous traitement par SUTENT a également été rapportée chez 8 patients (4 %) atteints de GIST *versus* 1 (1 %) sous placebo. Les patients, présentant des symptômes suggérant une hypothyroïdie, devront faire l'objet d'une surveillance au moyen de tests biologiques de la fonction thyroïdienne et traités en conséquence selon les pratiques médicales standard.

Fonction pancréatique

Des augmentations sériques des lipases et des amylases ont été observées chez des patients présentant diverses formes de tumeurs solides et ayant reçu du SUTENT. Les augmentations sériques des lipases ont été transitoires et généralement non associées à des signes ou symptômes de pancréatite chez des patients présentant diverses formes de tumeurs solides. Une pancréatite a été observée chez 0,4 % des patients présentant des tumeurs solides. En présence de symptômes de pancréatite, un suivi médical approprié devra être entrepris.

Crises convulsives

Dans les études cliniques de SUTENT, certains patients présentant des signes radiologiques de métastases cérébrales ont présenté des crises convulsives. En outre, de rares cas de convulsions (<1%) associées à des signes radiologiques d'un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible

(RPLS) ont été rapportés. Aucun de ces patients n'est décédé des suites de cet événement. Les patients atteints de crises convulsives et présentant des signes / symptômes suggérant un RPLS, tels qu'hypertension, céphalées, baisse de vigilance ou des facultés mentales, perte de la vision, et notamment cécité corticale, devront être surveillés et traités pour leur hypertension. Il est recommandé d'interrompre temporairement la prise de SUTENT ; après normalisation de l'état du patient, le traitement pourra être repris selon l'avis du médecin.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de sunitinib.

L'administration concomitante de malate de sunitinib et d'un puissant inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole, a provoqué des élévations de 49% de la valeur de la C_{max} et de 51 % de la valeur et de l' $AUC_{0-\infty}$ du complexe [sunitinib + métabolite principal], après une dose unique de malate de sunitinib chez des volontaires sains.

L'administration concomitante de SUTENT et d'inhibiteurs puissants de la famille du CYP3A4 (tels que le ritonavir, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le jus de pamplemousse) peut augmenter les concentrations de sunitinib.

L'association de SUTENT avec ces inhibiteurs devra donc être évitée, ou l'utilisation d'un autre traitement pris de façon concomitante et présentant un potentiel inhibiteur du CYP3A4 minimal ou nul devra être envisagée.

Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être réduite jusqu'à une dose minimale journalière de 37,5 mg, sous surveillance étroite de la tolérance (voir rubrique 4.2).

Médicaments pouvant diminuer des concentrations plasmatiques de sunitinib :

L'administration concomitante de malate de sunitinib et d'un inducteur du CYP3A4, la rifampicine, a provoqué des diminutions de 56% de la valeur de la C_{max} et de 78 % de la valeur de l' $AUC_{0-\infty}$ du complexe [sunitinib + métabolite principal], après administration d'une dose unique de malate de sunitinib chez des volontaires sains.

L'administration concomitante de SUTENT et d'inducteurs puissants de la famille du CYP3A4 (tels que la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital ou *Hypericum perforatum* (millepertuis)) peut diminuer les concentrations de sunitinib. L'association de SUTENT avec ces inducteurs devra donc être évitée, ou le choix d'un autre traitement concomitant ayant un potentiel inducteur sur le CYP3A4 nul ou réduit devra être envisagé.

Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à une dose maximale journalière de 87,5 mg), sous surveillance étroite de la tolérance (voir rubrique 4.2).

Afin de maintenir les concentrations cibles de sunitinib, l'utilisation des médicaments pris de façon concomitante et ayant un moindre potentiel inducteur devra être envisagée. Si cela n'est pas possible, des ajustements de doses de SUTENT pourront s'avérer nécessaires (voir rubrique 4.2).

De rares cas d'hémorragies ont été observés chez des patients traités par SUTENT (voir rubrique 4.4). Les patients recevant un traitement anticoagulant concomitant (par exemple, warfarine ou acénocoumarol) pourront être surveillés de façon périodique en procédant à des numérations formule sanguine (plaquettes), des tests de facteurs de coagulation (TP/INR) et des examens physiques.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Pour Sutent on ne dispose d'aucune étude chez la femme enceinte. Les études animales ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, comprenant des malformations fœtales (voir rubrique 5.3). SUTENT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez des femmes n'utilisant pas de méthode de contraception adaptée, à moins que les bénéfices escomptés ne justifient le risque potentiel pour le fœtus. Si le médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte en cours de traitement, elle devra être avertie des risques potentiels pour le fœtus.

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter d'être enceintes au cours du traitement par SUTENT.

Selon des données non cliniques, les fertilités des hommes et des femmes pourraient être affectée par le traitement par SUTENT. (voir rubrique 5.3)

Allaitement

Le sunitinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait du rat femelle. On ne sait pas si le sunitinib ou ses métabolites actifs principaux sont excrétés dans le lait maternel de la femme. Dans la mesure où les médicaments sont généralement excrétés dans le lait maternel et où il existe un risque potentiel d'événements indésirables graves chez le nouveau-né, les femmes ne doivent pas allaiter pendant un traitement par SUTENT.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être avertis du risque de sensations vertigineuses au cours du traitement par SUTENT.

4.8 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables graves rapportés et liés au traitement par SUTENT des patients présentant des tumeurs solides ont été : embolie pulmonaire (1 %), thrombocytopénie (1 %), hémorragie intra-tumorale (0,9 %), neutropénie fébrile (0,4 %) et hypertension artérielle (0,4%). Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (survenus chez au moins 20 % des patients) et de tout grade ont notamment été : fatigue ; troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée, nausées, stomatite, dyspepsie et vomissements ; modification de la couleur de la peau ; dysgueusie et anorexie. Fatigue, hypertension et neutropénie ont été les événements indésirables de grade 3 maximum liés au traitement les plus fréquents, et l'élévation de la concentration de lipase l'événement de grade 4 maximum le plus fréquent chez les patients présentant des tumeurs solides.

Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez plus de 5 % des patients présentant une tumeur solide sont listés ci-dessous, classés par organe, par fréquence et par grade de sévérité. Pour chaque groupe d'événements, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Les fréquences des événements sont définies comme suit : très fréquent ($> 1/10$), fréquent ($> 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($> 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$), rare ($> 1/10\ 000$ à $1/1\ 000$), très rare ($\leq 1/10\ 000$).

Effets indésirables rapportés dans les études portant sur des patients atteints de GIST:

| <i>Système organe classe</i> | <i>Fréquence</i> | <i>Effets indésirables</i> | <i>Tout grade n (%)</i> | <i>Grade 3 n (%)</i> | <i>Grade 4 n (%)</i> |
|---|------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Très fréquent | Anémie | 33 (12.8%) | 13 (5.1%) | 1 (0.4%) |
| | Fréquent | Neutropénie | 24 (9.3%) | 15 (5.8%) | 1 (0.4%) |
| | Fréquent | Thrombocytopénie | 23 (8.9%) | 6 (2.3%) | 1 (0.4%) |
| Affections endocriniennes | Fréquent | Hypothyroïdie | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 1 (0.4%) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Fréquent | Anorexie | 44 (7.1%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Dysgueusie | 48 (18.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Céphalées | 27 (10.5%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) |
| Affections vasculaires | Très fréquent | Hypertension | 43 (16.7%) | 18 (7.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent | Epistaxis | 17 (6.6%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |

| <i>Système organe classe</i> | <i>Fréquence</i> | <i>Effets indésirables</i> | <i>Tout grade n (%)</i> | <i>Grade 3 n (%)</i> | <i>Grade 4 n (%)</i> | |
|--|------------------|--|-------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| Affections du rein et des voies urinaires | Fréquent | Chromaturie | 13 (5.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée | 90 (35.0%) | 13 (5.1%) | 0 (0.0%) | |
| | Très fréquent | Nausée | 69 (26.8%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) | |
| | Très fréquent | Stomatite | 49 (19.1%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) | |
| | Très fréquent | Vomissements | 46 (17.9%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) | |
| | Très fréquent | Dyspepsie | 32 (12.5%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) | |
| | Fréquent | Glossodynie | 17 (6.6%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| | Fréquent | Constipation | 13 (5.1%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) | |
| | Très fréquent | Douleur abdominale* | 30 (11.7%) | 5 (1.9%) | 1 (0.4%) | |
| | Fréquent | Douleur buccale | 16 (6.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| | Fréquent | Flatulence | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| | Fréquent | Sécheresse de la bouche | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| | Fréquent | Reflux gastro-oesophagien | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Très fréquent | Modification de la couleur de la peau | 65 (25.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| | Très fréquent | Erythrodysesthésie palmo-plantaire | 55 (21.4%) | 14 (5.4%) | 0 (0.0%) | |
| | Très fréquent | rash *** | 39 (15.2%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) | |
| | Fréquent | Modification de la couleur des cheveux | 22 (8.6%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| | Fréquent | Sécheresse de la peau | 15 (5.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| Affections musculo-squelettiques, et systémiques | Fréquent | Douleurs des extrémités | 21 (8.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) | |
| | Fréquent | Arthralgie | 15 (5.8%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) | |
| | Fréquent | Myalgie | 13 (5.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Fatigue/Asthénie | 135 (52.5%) | 25 (9.7%) | 0 (0.0%) | |
| | Très fréquent | Inflammation des muqueuses | 30 (11.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| | Fréquent | Oedème** | 21 (8.2%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) | |
| Investigations | Fréquent | Baisse du taux d'hémoglobine | 16 (6.2%) | 2 (0.8%) | 0 (0.0%) | |
| | Fréquent | Elévation de la créatinine-phosphokinase sérique | 14 (5.4%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| | Fréquent | Diminution de la fraction d'éjection | 13 (5.1%) | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) | |
| | Fréquent | Elévation de la lipase | 13 (5.1%) | 5 (1.9%) | 4 (1.6%) | |
| | Fréquent | Baisse du nombre des plaquettes | 13 (5.1%) | 2 (0.8%) | 1 (0.4%) | |
| | | | Tout effet indésirable | 222 (86.4%) | 88 (34.2%) | 24 (9.3%) |

*Les données suivantes ont été combinées, à savoir: *douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.*

** Les données suivantes ont été combinées, à savoir : oedème et oedème périphérique.

*** Les données suivantes ont été combinées, à savoir : éruption, éruption érythémateuse, éruption maculaire et éruption squameuse.

Effets indésirables rapportés dans les études portant sur les patients atteints de MRCC

| <i>Systeme organique</i> | <i>Fréquence</i> | <i>Effets indésirables</i> | <i>Tout grade n (%)</i> | <i>Grade 3 n (%)</i> | <i>Grade 4 n (%)</i> |
|---|------------------|--|-------------------------|----------------------|----------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Très fréquent | Neutropénie | 17 (10.1%) | 8 (4.7%) | 1 (0.6%) |
| | Fréquent | Anémie | 16 (9.5%) | 6 (3.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Thrombocytopénie | 15 (8.9%) | 5 (3.0%) | 2 (1.2%) |
| | Fréquent | Leucopénie | 14 (8.3%) | 7 (4.1%) | 0 (0.0%) |
| Affections oculaires | Fréquent | Augmentation des sécrétions lacrymales | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Très fréquent | Anorexie | 47 (27.8%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Déshydratation | 12 (7.1%) | 4 (2.4%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Perte de l'appétit | 11 (6.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Dysgueusie | 71 (42%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Céphalées | 25 (14.8%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Sensations vertigineuses | 13 (7.7%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Paresthésie | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections vasculaires | Très fréquent | Hypertension | 28 (16.6%) | 7 (4.1%) | 0 (0.0%) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent | Epistaxis | 16 (9.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Dyspnée | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée | 83 (49.1%) | 5 (3.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Nausée | 84 (49.7%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Stomatite | 70 (41.4%) | 6 (3.6%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Dyspepsie | 69 (40.8%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Vomissements | 52 (30.8%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Constipation | 34 (20.1%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Glossodynie | 25 (14.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Douleur abdominale* | 17 (10.1%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Flatulence | 16 (9.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Ballonnement abdominal | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Sécheresse de la bouche | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Très fréquent | Modification de la couleur de la peau | 54 (32.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | rash ** | 46 (27.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Modification de la couleur des cheveux | 24 (14.2%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Erythrodysesthésie palmo-plantaire | 21 (12.4%) | 6 (3.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Alopécie | 13 (7.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Dermatite exfoliative | 10 (5.9%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Oedème périorbital | 9 (5.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Sécheresse de la peau | 22 (13.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Très fréquent | Erythème | 20 (11.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |

| <i>Système organique</i> | <i>Fréquence</i> | <i>Effets indésirables</i> | <i>Tout grade n (%)</i> | <i>Grade 3 n (%)</i> | <i>Grade 4 n (%)</i> |
|--|------------------|--|-------------------------|----------------------|----------------------|
| Affections musculo-squelettiques, et systémiques | Très fréquent | Douleurs des extrémités | 21 (12.4) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Myalgie | 15 (8.9%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Fatigue/Asthénie | 108 (63.9%) | 19 (11.2%) | 0 (0.0%) |
| | Très fréquent | Inflammation des muqueuses | 30 (17.8%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédure | Très fréquent | Vésicules | 7 (11.1%) | 2 (3.2%) | 0 (0.0%) |
| Investigations | Très fréquent | Elévation de la lipase | 17 (10.1%) | 12 (7.1%) | 3 (1.8%) |
| | Fréquent | Anomalie de la fraction d'éjection | 16 (9.5%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Elévation de l'amylase sérique | 9 (5.3%) | 6 (3.6%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Perte de poids | 11 (6.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Diminution du nombre des globules blancs | 10 (5.9%) | 3 (1.8%) | 0 (0.0%) |
| | Fréquent | Diminution du nombre des plaquettes | 9 (5.3%) | 3 (1.8%) | 2 (1.2%) |
| | | Tout effet indésirable | 166 (98.2%) | 77 (45.6%) | 14 (8.3%) |

* Les données suivantes ont été combinées, à savoir: *douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.*

** Les données suivantes ont été combinées, à savoir : éruption, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption généralisée, éruption papuleuse et éruption prurigineuse.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage aigu avec SUTENT n'a été rapporté. Dans la mesure où il n'existe pas d'antidote spécifique à ce surdosage, le traitement devra consister en des mesures habituelles de traitement symptomatique. Si cela s'avère nécessaire, le médicament non absorbé peut être éliminé par des vomissements provoqués ou par lavage gastrique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques - Inhibiteur de protéine-tyrosine kinase
Code ATC : L01XE04

Le malade de sunitinib inhibe plusieurs récepteurs à tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance tumorale, l'angiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer. Le sunitinib a été identifié comme un inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β), des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2 et

VEGFR3), du récepteur du facteur de cellule souche (KIT), du récepteur Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), du récepteur du facteur stimulant la formation de colonies (CSF-1R) et du récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale (RET). Les tests biochimiques et cellulaires ont montré que le principal métabolite du sunitinib présentait le même pouvoir inhibiteur que le sunitinib.

ETUDES CLINIQUES

La tolérance et l'efficacité cliniques de SUTENT ont été étudiées lors du traitement de patients présentant un GIST résistant à l'imatinib (patients dont la tumeur a progressé pendant ou après le traitement par l'imatinib) ou n'ayant pas toléré ce médicament (patients ayant présenté une toxicité significative pendant le traitement par l'imatinib, ayant empêché sa continuation), et chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique après échec d'un traitement à base de cytokine.

Les données d'efficacité reposent sur le temps jusqu'à progression tumorale et sur l'allongement de la durée de survie pour les patients atteints de GIST, et sur les taux de réponse objective pour les patients atteints d'un cancer du rein métastatique.

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Une première étude ouverte, en escalade de doses, a été menée chez des patients atteints de GIST après échec d'un traitement par l'imatinib (Dose médiane journalière maximale : 800 mg) dû à une résistance ou à une intolérance. Quarante-deux patients ont été inclus pour recevoir différentes doses et schémas posologiques ; 55 patients ont reçu 50 mg selon le schéma posologique recommandé de 4 semaines de traitement suivi de 2 semaines sans traitement (« schéma posologique 4/2 »).

Dans cette étude, le temps médian jusqu'à progression (Time To Progression TTP) était de 34,0 semaines (IC à 95 % : 22,0–46,0 semaines).

Une étude randomisée de phase III, en double aveugle, contrôlée contre placebo, a été menée chez des patients atteints de GIST intolérants à un traitement par l'imatinib ou ayant présenté une progression de la maladie pendant ou après le traitement (Dose Médiane journalière maximale : 800 mg). Trois cent douze patients ont été randomisés (selon un ratio de 2:1) pour recevoir soit 50 mg de SUTENT, soit un placebo, administré par voie orale à raison d'une prise par jour selon un schéma posologique 4/2, jusqu'à progression de la maladie ou sortie de l'étude pour une autre raison (207 patients ont reçu du SUTENT et 105 ont reçu un placebo). Le critère d'efficacité principal était le TTP, défini par le temps écoulé entre la randomisation et la première confirmation d'une progression tumorale.

Le TTP médian sous SUTENT était de 28,9 semaines (IC à 95% : 21,3–à 34,1 semaines) et statistiquement significativement plus long que le TTP de 5,1 semaines (IC à 95 % : 4,4–10,1 semaines) observé sous placebo. La survie globale était statistiquement en faveur de SUTENT [hazard ratio : 0,491 ; (IC à 95% : 0,290-0,831)]. Le risque de mortalité était deux fois plus grand pour les patients dans le bras placebo comparé à celui des patients dans le bras Sutent. Les pourcentages de décès étaient de 14 % sous SUTENT et de 25 % sous placebo. La survie globale médiane n'avait pas encore été atteinte, pour aucun des traitements, au moment de l'analyse.

Cancer du rein métastatique après échec d'un traitement par cytokine

Une étude de phase II a été conduite chez des patients après échec d'un traitement préalable par cytokine à base d'interleukine-2 ou d'interféron- α . Soixante-trois patients ont reçu 50 mg de SUTENT par voie orale, à raison d'une prise par jour pendant 4 semaines consécutives, suivies d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, correspondant à un cycle complet de 6 semaines (schéma posologique 4/2). Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse objective (ORR) calculé d'après les critères d'évaluation des réponses tumorales relatives aux tumeurs solides (RECIST).

Dans cette étude, le taux de réponse objective était de 36,5 % (IC à 95 % : 24,7–49,6 %) et le temps médian jusqu'à la progression (TTP) de 37,7 semaines (IC à 95 % : 24,0-46,4 semaines).

Une étude confirmatoire multicentrique, en ouvert, non contrôlée, évaluant l'efficacité et la tolérance de SUTENT, a été menée chez des patients présentant un cancer du rein métastatique après échec d'un précédent traitement par cytokine. Cent six patients ont reçu au moins une dose de 50 mg de SUTENT selon le schéma 4/2.

Le principal critère d'efficacité de cette étude était le taux de réponse objective (ORR). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le TTP, la durée de la réponse (DR) et la survie globale (OS).

Dans cette étude, le taux ORR était de 38 % (IC à 95 % : 26,8 % – 47,5 %) ; les valeurs médianes de la durée de la réponse et de la survie globale n'avaient pas encore été atteintes.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée à cette spécialité pharmaceutique. Cela signifie que des preuves supplémentaires apportées par ce produit sont attendues, en particulier sur les effets de SUTENT en termes de survie sans progression chez les patients atteints de MRCC. Une étude est en cours et permettra d'approfondir ces points. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament chaque année, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du sunitinib et du malate de sunitinib a été étudiée chez 135 volontaires sains et 266 patients présentant une tumeur solide.

Absorption

Les concentrations maximales (C_{max}) de sunitinib sont généralement atteintes entre 6 à 12 heures (T_{max}) après l'administration orale de sunitinib.

La biodisponibilité de sunitinib n'est pas affectée par la prise de nourriture.

Distribution

La liaison du sunitinib et de son principal métabolite actif aux protéines plasmatiques humaines, mesurée par des tests *in vitro*, est respectivement de 95 et 90 % et ne semble pas dépendre de la concentration. Le volume de distribution apparent du sunitinib (V/F) est important (2230 l), ce qui indique une distribution tissulaire.

Métabolisme

Les valeurs de K_i calculées *in vitro* pour toutes les isoformes du CYP testées (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 et CYP4A9/11) indiquent qu'il est peu probable que le sunitinib et son principal métabolite actif inhibent le métabolisme des produits susceptibles d'être métabolisés par ces enzymes, de manière cliniquement significative.

Des études *in vitro* indiquent également que SUTENT ni induit ni inhibe les principales enzymes du CYP, notamment le CYP3A4.

Biotransformation

Le sunitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4, enzyme du cytochrome P450, qui produit son principal métabolite actif, lequel est ensuite de nouveau métabolisé par le CYP3A4.

L'administration concomitante de SUTENT et d'un inducteur puissant du CYP3A4, la rifampicine, a entraîné des réductions d'approximativement 56 % de la C_{max} et de 78 % de l' $AUC_{0-\infty}$ du sunitinib, chez les volontaires sains ayant reçu une dose unique de malate de sunitinib. L'administration de SUTENT avec d'autres inducteurs de la famille du CYP3A4 (tels que la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou *Hypericum perforatum* (millepertuis)) est susceptible de provoquer une diminution des concentrations de sunitinib.

Élimination

L'excrétion se fait principalement par les selles (61 %) ; seulement 16 % de la dose de sunitinib administrée est éliminée par voie rénale sous la forme du médicament ou de ses métabolites. Le sunitinib et son principal métabolite actif représentent la plus grande partie des composés dérivés du médicament retrouvés dans le plasma, l'urine et les selles, soit respectivement 91,5%, 86,4% et 73,8 % de la radioactivité mesurée sur des échantillons groupés. Des métabolites mineurs ont été identifiés dans les urines et les selles, mais n'ont généralement pas été retrouvés dans le plasma. Les valeurs de la clairance orale totale (CL/F) étaient comprises entre 34 et 62 l/h.

Anomalies fonctionnelles

Insuffisance hépatique : Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Les patients dont les taux d'ALAT ou d'ASAT étaient $>2,5$ x LSN (limite supérieure de la normale), ou en cas de pathologie sous-jacente $> 5,0$ x LSN, n'ont pas été inclus dans les études.

Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Les patients dont le taux de créatinine sérique était $>2,0$ x LSN n'ont pas été inclus dans les études. Les analyses de pharmacocinétique de population ont indiqué que la clairance apparente de sunitinib (CL/F) n'était pas affectée par la clairance de la créatinine dans les fourchettes de valeurs évaluées (42-347 ml/min).

Pharmacocinétique plasmatique

Après administration orale chez des volontaires sains, les demi-vies d'élimination du sunitinib et de son principal métabolite actif déséthylé sont respectivement comprises entre 40 et 60, et 80 et 110 heures. Dans l'éventail de doses comprises entre 25 et 100 mg, l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (AUC) et la C_{max} augmentent de façon proportionnelle en fonction de la dose. Sous l'effet répété des doses journalières, le sunitinib s'accumule et sa concentration est multipliée par 3 à 4, et celle de son principal métabolite actif par 7 à 10. Les concentrations à l'équilibre du sunitinib et de son principal métabolite actif sont atteintes en 10 à 14 jours. Au 14^e jour, les concentrations plasmatiques cumulées du sunitinib et de son métabolite actif sont comprises entre 62,9 et 101 ng/mL et correspondent aux concentrations cibles, anticipées d'après les résultats des études précliniques, qui inhibent *in vitro* la phosphorylation du récepteur et provoquent l'arrêt ou le ralentissement de la croissance tumorale *in vivo*. Le principal métabolite actif représente 23 à 37 % de l'exposition au médicament. Aucune modification significative de la pharmacocinétique du sunitinib ou de son principal métabolite actif n'a été observée lors de l'administration de doses journalières répétées, ni lors des cycles de traitement administrés selon le schéma posologique testé. Les données pharmacocinétiques étaient similaires dans toutes les populations de patients présentant des tumeurs solides et chez les volontaires sains.

Les analyses de pharmacocinétique de population indiquent qu'aucun ajustement de doses n'est nécessaire en fonction du poids, ou de l'indice de performance ECOG.

Les données disponibles indiquent que les femmes sont susceptibles de présenter une clairance apparente (CL/F) du sunitinib de 30 % inférieure à celles des hommes : néanmoins cette différence ne nécessite pas de procéder à des ajustements posologiques.

5.3 Données de sécurité précliniques

Chez le rat et le singe, des études de toxicité à doses répétées sur une durée maximale de 9 mois, ont montré que les principaux organes cibles sont le tractus gastro-intestinal (vomissements et diarrhée chez le singe) ; la glande surrénale (hyperémie du cortex surrénalien et/ou une hémorragie chez le rat et le singe, associée à une nécrose suivie d'une fibrose chez le rat) ; le système hémato-lymphopoïétique (moelle hypocellulaire et déplétion lymphoïde du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques) ; le pancréas exocrine (dégranulation des cellules acineuses associées à une nécrose cellulaire) ; les glandes salivaires (hypertrophie acineuse) ; les articulations (épaississement du cartilage de conjugaison) ; l'utérus (atrophie) ; les ovaires (diminution du développement folliculaire). Tous ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition plasmatique de sunitinib cliniquement pertinents. D'autres effets ont été observés dans d'autres études, et notamment un allongement de l'intervalle QTc, une réduction de la fraction d'éjection (FEVG), une hypertrophie de l'hypophyse, une atrophie tubulaire des testicules, une augmentation du volume de la matrice mésengiale du rein, des hémorragies du tractus gastro-intestinal et de la muqueuse buccale et une hypertrophie des cellules de l'hypophyse antérieure. Les modifications de l'utérus (atrophie de l'endomètre) et des cartilages de conjugaison (épaississement ou dysplasie des cartilages) sont considérées comme liées à l'action pharmacologique du sunitinib. La plupart de ces effets ont été réversibles et ont disparu 2 à 6 semaines après l'arrêt du traitement.

Génotoxicité

Le potentiel génotoxique du sunitinib a été évalué *in vitro* et *in vivo*. Le sunitinib n'est pas mutagène chez des bactéries testées avec activation métabolique en utilisant des cellules hépatiques de rats. Le

sunitinib n'induit pas d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes périphériques humains *in vitro*. Une polyploïdie (anomalie du nombre de chromosomes) a été observée dans des lymphocytes périphériques humains *in vitro*, avec ou sans activation métabolique. Le sunitinib n'est pas clastogène sur la moelle osseuse de rat *in vivo*. Le principal métabolite actif n'a pas fait l'objet d'une évaluation du potentiel génotoxique.

Carcinogénicité

Le malade de sunitinib n'a pas fait l'objet d'études de cancérogenèse.

Toxicité sur la reproduction et sur le développement du fœtus

Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé dans les études de toxicité sur la reproduction. Cependant, dans des études de toxicité à doses répétées menées chez des rats et des singes, des effets sur la fertilité femelle ont été observés, avec une atresie folliculaire, une dégénérescence du corps jaune, des modifications de l'endomètre et une diminution du poids de l'utérus et des ovaires, à des expositions systémiques cliniquement pertinentes. Chez le rat, des effets sur la fertilité mâle ont été observés, avec une atrophie tubulaire des testicules, une réduction du nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme, une déplétion colloïdale dans la prostate et les vésicules séminales, à des expositions plasmatiques 18 fois supérieures à celles observées en clinique.

Chez le rat, la mortalité embryo-fœtale a été mise en évidence à travers une réduction significative du nombre de fœtus vivants, une augmentation du nombre de résorptions fœtales, une augmentation de la perte post-implantatoire et une perte de toute la portée chez 8 des 28 femelles gravides, à des expositions plasmatiques 5,5 fois supérieures à l'exposition clinique. Chez le lapin, les diminutions de poids de l'utérus gravide et du nombre de fœtus vivants étaient dues à l'augmentation du nombre de résorptions et de l'incidence des pertes post-implantatoires et à la perte de toute la portée chez 4 des 6 femelles gravides exposées à des doses 3 fois supérieures à celles de la pratique clinique.

Le traitement des rates par sunitinib, au cours de la période de l'organogenèse, a provoqué des effets sur le développement foetal consistant en une augmentation de l'incidence des malformations squelettiques du foetus, principalement caractérisées par un retard de l'ossification des vertèbres thoraciques et/ou lombaires, survenus chez le rat à des expositions plasmatiques 6 fois supérieures à l'exposition clinique. Chez le lapin, ces effets consistaient en une augmentation de l'incidence des fentes labiales à des expositions plasmatiques environ équivalentes à celles utilisées en pratique clinique, et en une augmentation des fentes labiales et palatines à des expositions 2,7 fois supérieures à l'exposition clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Mannitol
Croscarmellose sodique
Povidone
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Encre d'impression

Gommes laques
Propylène glycol
Hydroxyde de sodium
Povidone
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.7 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène forte densité (HDPE) munis d'un bouchon en polypropylène, contenant 30 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
United Kingdom

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

Date de renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S)
DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE(S) DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Italia S.r.l.
Via del Commercio
Zona Industriale
IT-63046 Marino del Tronto (Ascoli Piceno)
Italy

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Medicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet

• **AUTRES CONDITIONS**

Plan de gestion du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à réaliser les études et les actions de pharmacovigilance supplémentaires détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance.

Une mise à jour du plan de gestion du risque, tel que décrit dans les guidelines du CHMP sur les systèmes de gestion du risque pour les médicaments à usage humain, devra être soumise avec le PSUR, dans les 60 jours suivant une étape importante (de pharmacovigilance ou de minimisation du risque), lorsque les résultats d'une étude seront disponibles, ou à la demande d'une autorité compétente.

C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra mener à terme le programme d'études suivant, selon le calendrier indiqué. Les résultats de ces études pourront être pris en compte dans la balance bénéfice-risque lors de l'évaluation de la demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché.

Aspects cliniques :

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à fournir, d'ici Septembre 2006, les résultats de l'étude en cours menée chez des patients atteints d'un cancer rénal métastatique et naïfs de tout traitement par cytokine.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

{emballage extérieur – gélules à 12,5 mg}

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUTENT 12,5 mg gélules
Sunitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du malate de sunitinib, équivalant à 12,5 mg de sunitinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les excipients de la gélule comprennent entre autres du mannitol et du propylène glycol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

A utiliser uniquement selon les instructions données par votre médecin

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

SUTENT 12,5 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

{flacon en HDPE – gélules à 12,5 mg}

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

SUTENT 12,5 mg gélules
Sunitinib
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

30 gélules

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

{emballage extérieur – gélules à 25 mg}

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUTENT 25 mg gélules
Sunitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du malate de sunitinib, équivalent à 25,0 mg de sunitinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les excipients de la gélule comprennent entre autres du mannitol et du propylène glycol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

A utiliser uniquement selon les instructions données par votre médecin

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

SUTENT 25 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

{flacon en HDPE – gélules à 25 mg}

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

SUTENT 25 mg gélules
Sunitinib
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

30 gélules

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

{emballage extérieur – gélules à 50 mg}

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SUTENT 50 mg gélules
Sunitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du malate de sunitinib, équivalent à 50 mg de sunitinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les excipients de la gélule comprennent entre autres du mannitol et du propylène glycol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

A utiliser uniquement selon les instructions données par votre médecin

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

SUTENT 50 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

{flacon en HDPE – gélules à 50 mg}

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

SUTENT 50 mg gélules
Sunitinib
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

30 gélules

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

SUTENT 12,5 mg - Gélules

Sunitinib

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que SUTENT et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SUTENT
3. Comment prendre SUTENT
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver SUTENT
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE SUTENT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

SUTENT est un médicament utilisé dans le traitement des cancers. SUTENT agit en diminuant l'activité d'un groupe de protéines spécifiques impliquées dans la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.

SUTENT vous sera exclusivement prescrit par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers du rein ou des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

SUTENT est un médicament utilisé dans le traitement des néphrocarcinomes, une forme de cancer du rein qui consiste en la transformation cancéreuse des cellules des tubules rénaux.

SUTENT est également utilisé dans le traitement des tumeurs malignes stromales gastro-intestinales (GIST) qui sont des cancers de l'estomac ou de l'intestin résultant de la croissance cellulaire incontrôlée des tissus de soutien de ces organes. SUTENT agit contre ces cancers en inhibant la croissance cellulaire tumorale.

Si vous vous posez des questions sur le mode d'action de SUTENT ou voulez savoir pourquoi ce médicament vous a été prescrit, veuillez consulter votre médecin.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE SUTENT :

Suivez attentivement les instructions de votre médecin, même si elles diffèrent des informations générales figurant sur cette notice.

Ne prenez jamais SUTENT :

Si vous êtes allergique au sunitinib ou à l'un des autres composants contenus dans SUTENT.

Faites attention avec SUTENT :

- Si vous avez ou avez eu des affections hépatiques ou rénales ;
- Si vous présentez une tension artérielle élevée ;
- Si vous êtes enceinte ou pensez l'être (voir plus loin pour plus de précisions) ;
- Si vous allaitez (voir plus loin pour plus de précisions) ;

Si vous présentez l'une de ces conditions, signalez-le à votre médecin avant de prendre SUTENT.

Prise d'autres médicaments :

Veillez avertir votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre ou des produits à base de plantes (tout médicament susceptible d'augmenter les concentrations de SUTENT comme le kétoconazole, le ritonavir, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine; ou tout médicament susceptible de diminuer les concentrations de SUTENT comme la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital ou *Hypericum perforatum* (millepertuis)).

Aliments et boissons :

SUTENT peut être pris accompagné ou non de nourriture, à l'exception du jus de pamplemousse.

Grossesse et allaitement :

Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, avertissez-en votre médecin.

SUTENT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf absolue nécessité. Votre médecin vous informera des risques du traitement pendant la grossesse.

Il est conseillé aux femmes susceptibles d'être enceintes d'utiliser une méthode adaptée de contraception pendant le traitement par SUTENT.

Si vous allaitez, signalez-le à votre médecin. N'allaitiez pas pendant le traitement par SUTENT.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Si vous ressentez des étourdissements ou êtes anormalement fatigué(e), soyez très vigilant(e) en conduisant ou utilisant des machines.

3. COMMENT PRENDRE SUTENT :

Votre médecin vous prescrira une dose qui convient à votre cas. Il est généralement recommandé de prendre SUTENT pendant une période de 28 jours (4 semaines), suivie d'une période de repos thérapeutique de 14 jours (2 semaines sans traitement), par cycles de traitement de 6 semaines.

Votre médecin déterminera le nombre de cycles de traitement dont vous avez besoin.

Si vous avez pris plus de SUTENT que vous n'auriez dû :

Si vous avez accidentellement pris trop de gélules, avertissez-en immédiatement votre médecin. Vous pourriez avoir besoin de certains soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre SUTENT

Ne prenez pas une dose double pour rattraper la dose oubliée.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS :

Comme tous les médicaments, SUTENT est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Effets indésirables très fréquemment rapportés, susceptibles de survenir chez plus de 10 patients sur 100 :

- Irritation, douleur ou inflammation buccale, altération du goût, maux d'estomac, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleur abdominale, perte de l'appétit
- modification de la couleur de la peau ou des cheveux, éruption cutanée des paumes des mains et plantes des pieds, vésicules, sécheresse de la peau ;

- Fatigue, élévation de la tension artérielle, migraine ;
- Diminution du nombre des globules rouges et/ou blancs ;

Autres effets indésirables éventuels, susceptibles de survenir chez 1 à 10 sur 100 patients :

- Baisse de l'activité thyroïdienne et du débit cardiaque ;
- Epistaxis (saignement de nez), coloration anormale des urines, augmentation de la sécrétion lacrymale
- Douleur articulaire et musculaire, augmentation de la quantité de fluides dans les tissus et notamment la région des yeux ;
- Anomalie de la sensibilité cutanée, essoufflement ;
- Perte des cheveux, perte de poids.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER SUTENT

- Ne pas laisser à la portée des enfants ;
- Ce médicament ne requiert aucune précaution particulière de conservation
- Ne pas utiliser le médicament après la date de péremption (EXP) mentionnée sur la boîte et l'étiquette externe ;
- Ne pas utiliser le médicament si vous remarquez que la boîte est endommagée ou présente des signes d'altération.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient SUTENT

- La substance active est le sunitinib (sous forme de malate).
- Les autres composants sont le mannitol, le croscarmellose sodique, la polyvidone et le stéarate de magnésium. L'enveloppe de la gélule est constituée de gélatine, d'oxyde de fer rouge (E172) et de dioxyde de titane (E 171). L'encre d'impression contient des gommages laques, du propylène glycol, de l'hydroxyde de sodium, de la povidone et du dioxyde de titane.

A quoi ressemble SUTENT et contenu de l'emballage extérieur

SUTENT est présenté sous forme de gélule en gélatine constituée d'une coiffe orange sur laquelle est imprimé « Pfizer » à l'encre blanche et d'un corps orange sur lequel est imprimé « STN 12,5 mg » à l'encre blanche. Le médicament est fourni en flacons de 30 gélules.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
United Kingdom

Fabricant :

Pfizer Italia S.r.l.
Via del Commercio – Zona Industriale -
63046 Marino del Tronto (Ascoli Piceno)
Italy

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Belgique / België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel.: +420-283-004-151

Magyarország

Pfizer Kft.

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

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel. +356 212201

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)721 61 01 90 00

Nederland

Pfizer BV

Tel: +31 (0)10 406 42 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL. Eesti filiaal

Tel.: +372 6 405 328

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 7517981-3

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer S.A.

Tél: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o

Tel.: +48 22 335 61 00.

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +353 1800 633 363

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 1 52 11 400

Ísland

Vistor hf

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

PfizerLuxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.:+ 421 2 5941 8500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.

Τηλ.:+ 357 22 818087

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvija

Tel.: + 371 70 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited,

Tel: +44 (0)1737 331111

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. + 370 52 51 4000

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {date}

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée à ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées, en particulier dans le traitement du cancer du rein. SUTENT a montré qu'il réduisait la taille des tumeurs. Cependant, des résultats complémentaires sont attendus en ce qui concerne la durée de cet effet. L'Agence européenne du Médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://emea.eu.int>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

SUTENT 25 mg - Gélules

Sunitinib

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Dans cette notice :

Dans cette notice :

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que SUTENT et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SUTENT
3. Comment prendre SUTENT
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver SUTENT
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE SUTENT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

SUTENT est un médicament utilisé dans le traitement des cancers. SUTENT agit en diminuant l'activité d'un groupe de protéines spécifiques impliquées dans la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.

SUTENT vous sera exclusivement prescrit par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers du rein ou des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

SUTENT est un médicament utilisé dans le traitement des néphrocarcinomes, une forme de cancer du rein qui consiste en la transformation cancéreuse des cellules des tubules rénaux.

SUTENT est également utilisé dans le traitement des tumeurs malignes stromales gastro-intestinales (GIST) qui sont des cancers de l'estomac ou de l'intestin résultant de la croissance cellulaire incontrôlée des tissus de soutien de ces organes. SUTENT agit contre ces cancers en inhibant la croissance cellulaire tumorale.

Si vous vous posez des questions sur le mode d'action de SUTENT ou voulez savoir pourquoi ce médicament vous a été prescrit, veuillez consulter votre médecin.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE SUTENT :

Suivez attentivement les instructions de votre médecin, même si elles diffèrent des informations générales figurant sur cette notice.

Ne prenez jamais SUTENT :

Si vous êtes allergique au sunitinib ou à l'un des autres composants contenus dans SUTENT.

Faites attention avec SUTENT :

- Si vous avez ou avez eu des affections hépatiques ou rénales ;
- Si vous présentez une tension artérielle élevée ;
- Si vous êtes enceinte ou pensez l'être (voir plus loin pour plus de précisions) ;
- Si vous allaitez (voir plus loin pour plus de précisions) ;

Si vous présentez l'une de ces conditions, signalez-le à votre médecin avant de prendre SUTENT.

Prise d'autres médicaments :

Veillez avertir votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre ou des produits à base de plantes (tout médicament susceptible d'augmenter les concentrations de SUTENT comme le kétoconazole, le ritonavir, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine; ou tout médicament susceptible de diminuer les concentrations de SUTENT comme la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital ou *Hypericum perforatum* (millepertuis)).

Aliments et boissons :

SUTENT peut être pris accompagné ou non de nourriture, à l'exception du jus de pamplemousse.

Grossesse et allaitement :

Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, avertissez-en votre médecin.

SUTENT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf absolue nécessité. Votre médecin vous informera des risques du traitement pendant la grossesse.

Il est conseillé aux femmes susceptibles d'être enceintes d'utiliser une méthode adaptée de contraception pendant le traitement par SUTENT.

Si vous allaitez, signalez-le à votre médecin. N'allaitiez pas pendant le traitement par SUTENT.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Si vous ressentez des étourdissements ou êtes anormalement fatigué(e), soyez très vigilant(e) en conduisant ou utilisant des machines.

3. COMMENT PRENDRE SUTENT :

Votre médecin vous prescrira une dose qui convient à votre cas. Il est généralement recommandé de prendre SUTENT pendant une période de 28 jours (4 semaines), suivie d'une période de repos thérapeutique de 14 jours (2 semaines sans traitement), par cycles de traitement de 6 semaines.

Votre médecin déterminera le nombre de cycles de traitement dont vous avez besoin.

Si vous avez pris plus de SUTENT que vous n'auriez dû :

Si vous avez accidentellement pris trop de gélules, avertissez-en immédiatement votre médecin. Vous pourriez avoir besoin de certains soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre SUTENT

Ne prenez pas une dose double pour rattraper la dose oubliée.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS :

Comme tous les médicaments, SUTENT est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Effets indésirables très fréquemment rapportés, susceptibles de survenir chez plus de 10 patients sur 100 :

- Irritation, douleur ou inflammation buccale, altération du goût, maux d'estomac, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleur abdominale, perte de l'appétit
- modification de la couleur de la peau ou des cheveux, éruption cutanée des paumes des mains et plantes des pieds, vésicules, sécheresse de la peau ;
- Fatigue, élévation de la tension artérielle, migraine ;
- Diminution du nombre des globules rouges et/ou blancs ;

Autres effets indésirables éventuels, susceptibles de survenir chez 1 à 10 sur 100 patients :

- Baisse de l'activité thyroïdienne et du débit cardiaque ;
- Epistaxis (saignement de nez), coloration anormale des urines, augmentation de la sécrétion lacrymale
- Douleur articulaire et musculaire, augmentation de la quantité de fluides dans les tissus et notamment la région des yeux ;
- Anomalie de la sensibilité cutanée, essoufflement ;
- Perte des cheveux, perte de poids.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER SUTENT

- Ne pas laisser à la portée des enfants ;
- Ce médicament ne requiert aucune précaution particulière de conservation
- Ne pas utiliser le médicament après la date de péremption (EXP) mentionnée sur la boîte et l'étiquette externe ;
- Ne pas utiliser le médicament si vous remarquez que la boîte est endommagée ou présente des signes d'altération.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient SUTENT

- La substance active est le sunitinib (sous forme de malate).
- Les autres composants sont le mannitol, le croscarmellose sodique, la polyvidone et le stéarate de magnésium. L'enveloppe de la gélule est constituée de gélatine, d'oxyde de fer jaune (E172), d'oxyde de fer rouge (E172), d'oxyde de fer noir (E172) et de dioxyde de titane (E171). L'encre d'impression contient des gommes laques, du propylène glycol, de l'hydroxyde de sodium, de la povidone et du dioxyde de titane.

A quoi ressemble SUTENT et contenu de l'emballage extérieur

SUTENT est présenté sous forme de gélule en gélatine constituée d'une coiffe de couleur caramel sur laquelle est imprimé « Pfizer » à l'encre blanche et d'un corps orange sur lequel est imprimé « STN 25 mg » à l'encre blanche. Le médicament est fourni en flacons de 30 gélules.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Pfizer Limited
 Ramsgate Road
 Sandwich, Kent CT13 9NJ
 United Kingdom

Fabricant :

Pfizer Italia S.r.l.
Via del Commercio – Zona Industriale -
63046 Marino del Tronto (Ascoli Piceno)
Italy

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Belgique / België /Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel.: +420-283-004-151

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 212201

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)721 61 01 90 00

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 42 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL. Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 7517981-3

Österreich

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

España

Pfizer S.A.
Tél: +34 91 490 99 00

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +353 1800 633 363

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

PfizerLuxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.:+ 421 2 5941 8500

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.
Τηλ.: + 357 22 818087

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvija
Tel.: + 371 70 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0)1737 331111

Lietuva

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {date}

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée à ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées, en particulier dans le traitement du cancer du rein. SUTENT a montré qu'il réduisait la taille des tumeurs. Cependant, des résultats complémentaires sont attendus en ce qui concerne la durée de cet effet. L'Agence européenne du Médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://emea.eu.int>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

SUTENT 50 mg - Gélules

Sunitinib

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que SUTENT et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SUTENT
3. Comment prendre SUTENT
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver SUTENT
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE SUTENT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

SUTENT est un médicament utilisé dans le traitement des cancers. SUTENT agit en diminuant l'activité d'un groupe de protéines spécifiques impliquées dans la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.

SUTENT vous sera exclusivement prescrit par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers du rein ou des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

SUTENT est un médicament utilisé dans le traitement des néphrocarcinomes, une forme de cancer du rein qui consiste en la transformation cancéreuse des cellules des tubules rénaux.

SUTENT est également utilisé dans le traitement des tumeurs malignes stromales gastro-intestinales (GIST) qui sont des cancers de l'estomac ou de l'intestin résultant de la croissance cellulaire incontrôlée des tissus de soutien de ces organes. SUTENT agit contre ces cancers en inhibant la croissance cellulaire tumorale.

Si vous vous posez des questions sur le mode d'action de SUTENT ou voulez savoir pourquoi ce médicament vous a été prescrit, veuillez consulter votre médecin.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE SUTENT :

Suivez attentivement les instructions de votre médecin, même si elles diffèrent des informations générales figurant sur cette notice.

Ne prenez jamais SUTENT :

Si vous êtes allergique au sunitinib ou à l'un des autres composants contenus dans SUTENT.

Faites attention avec SUTENT :

- Si vous avez ou avez eu des affections hépatiques ou rénales ;
- Si vous présentez une tension artérielle élevée ;
- Si vous êtes enceinte ou pensez l'être (voir plus loin pour plus de précisions) ;
- Si vous allaitez (voir plus loin pour plus de précisions) ;

Si vous présentez l'une de ces conditions, signalez-le à votre médecin avant de prendre SUTENT.

Prise d'autres médicaments :

Veillez avertir votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre ou des produits à base de plantes (tout médicament susceptible d'augmenter les concentrations de SUTENT comme le kétoconazole, le ritonavir, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine; ou tout médicament susceptible de diminuer les concentrations de SUTENT comme la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital ou *Hypericum perforatum* (millepertuis)).

Aliments et boissons :

SUTENT peut être pris accompagné ou non de nourriture, à l'exception du jus de pamplemousse.

Grossesse et allaitement :

Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, avertissez-en votre médecin.

SUTENT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf absolue nécessité. Votre médecin vous informera des risques du traitement pendant la grossesse.

Il est conseillé aux femmes susceptibles d'être enceintes d'utiliser une méthode adaptée de contraception pendant le traitement par SUTENT.

Si vous allaitez, signalez-le à votre médecin. N'allaitiez pas pendant le traitement par SUTENT.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Si vous ressentez des étourdissements ou êtes anormalement fatigué(e), soyez très vigilant(e) en conduisant ou utilisant des machines.

3. COMMENT PRENDRE SUTENT :

Votre médecin vous prescrira une dose qui convient à votre cas. Il est généralement recommandé de prendre SUTENT pendant une période de 28 jours (4 semaines), suivie d'une période de repos thérapeutique de 14 jours (2 semaines sans traitement), par cycles de traitement de 6 semaines.

Votre médecin déterminera le nombre de cycles de traitement dont vous avez besoin.

Si vous avez pris plus de SUTENT que vous n'auriez dû :

Si vous avez accidentellement pris trop de gélules, avertissez-en immédiatement votre médecin. Vous pourriez avoir besoin de certains soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre SUTENT

Ne prenez pas une dose double pour rattraper la dose oubliée.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS :

Comme tous les médicaments, SUTENT est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Effets indésirables très fréquemment rapportés, susceptibles de survenir chez plus de 10 patients sur 100 :

- Irritation, douleur ou inflammation buccale, altération du goût, maux d'estomac, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleur abdominale, perte de l'appétit

- modification de la couleur de la peau ou des cheveux, éruption cutanée des paumes des mains et plantes des pieds, vésicules, sécheresse de la peau ;
- Fatigue, élévation de la tension artérielle, migraine ;
- Diminution du nombre des globules rouges et/ou blancs ;

Autres effets indésirables éventuels, susceptibles de survenir chez 1 à 10 sur 100 patients :

- Baisse de l'activité thyroïdienne et du débit cardiaque ;
- Epistaxis (saignement de nez), coloration anormale des urines, augmentation de la sécrétion lacrymale
- Douleur articulaire et musculaire, augmentation de la quantité de fluides dans les tissus et notamment la région des yeux ;
- Anomalie de la sensibilité cutanée, essoufflement ;
- Perte des cheveux, perte de poids.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER SUTENT

- Ne pas laisser à la portée des enfants ;
- Ce médicament ne requiert aucune précaution particulière de conservation
- Ne pas utiliser le médicament après la date de péremption (EXP) mentionnée sur la boîte et l'étiquette externe ;
- Ne pas utiliser le médicament si vous remarquez que la boîte est endommagée ou présente des signes d'altération.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient SUTENT

- La substance active est le sunitinib (sous forme de malate).
- Les autres composants sont le mannitol, le croscarmellose sodique, la polyvidone et le stéarate de magnésium. L'enveloppe de la gélule est constituée de gélatine, d'oxyde de fer jaune (E172), d'oxyde de fer rouge (E172), d'oxyde de fer noir (E172) et de dioxyde de titane (E171). L'encre d'impression contient des gommes laques, du propylène glycol, de l'hydroxyde de sodium, de la povidone et du dioxyde de titane.

A quoi ressemble SUTENT et contenu de l'emballage extérieur

SUTENT est présenté sous forme de gélule en gélatine constituée d'une coiffe de couleur caramel sur laquelle est imprimé « Pfizer » à l'encre blanche et d'un corps de couleur caramel sur lequel est imprimé « STN 50 mg » à l'encre blanche. Le médicament est fourni en flacons de 30 gélules.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
United Kingdom

Fabricant :

Pfizer Italia S.r.l.
Via del Commercio – Zona Industriale -
63046 Marino del Tronto (Ascoli Piceno)
Italy

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Belgique / België /Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel.: +420-283-004-151

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 212201

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)721 61 01 90 00

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 42 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL. Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 7517981-3

Österreich

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

España

Pfizer S.A.
Tél: +34 91 490 99 00

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +353 1800 633 363

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

PfizerLuxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.:+ 421 2 5941 8500

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.
Τηλ.: + 357 22 818087

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiale Latvija
Tel.: + 371 70 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0)1737 331111

Lietuva

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {date}

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée à ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées, en particulier dans le traitement du cancer du rein. SUTENT a montré qu'il réduisait la taille des tumeurs. Cependant, des résultats complémentaires sont attendus en ce qui concerne la durée de cet effet. L'Agence européenne du Médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://emea.eu.int>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.