

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Sunitinib Accord 12.5 mg kapsuli ibsin
Sunitinib Accord 25 mg kapsuli ibsin
Sunitinib Accord 37.5 mg kapsuli ibsin
Sunitinib Accord 50 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Sunitinib Accord 12.5 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 12.5 mg ta' sunitinib.

Sunitinib Accord 25 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 25 mg ta' sunitinib.

Sunitinib Accord 37.5 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 37.5 mg ta' sunitinib.

Sunitinib Accord 50 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 50 mg ta' sunitinib.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula)

Sunitinib Accord 12.5 mg kapsuli ibsin

Kapsuli tal-ġelatina ta' daqs 4 (tul ta' madwar 14.3 mm) b'għatu oranġjo u bil-parti ewlenija oranġjo, bi "12.5 mg" stampata b'inka bajda fuq il-parti ewlenija, u li fihom granijiet safrani għal oranġjo.

Sunitinib Accord 25 mg kapsuli ibsin

Kapsuli tal-ġelatina ta' daqs 3 (tul ta' madwar 15.9 mm) b'għatu kulur il-karamella u bil-parti ewlenija oranġjo bi "25 mg" stampata b'inka bajda fuq il-parti ewlenija, u li fihom granijiet safrani għal oranġjo.

Sunitinib Accord 37.5 mg kapsuli ibsin

Kapsuli tal-ġelatina ta' daqs 2 (tul ta' madwar 18.00 mm) b'għatu isfar u bil-parti ewlenija safra, bi "37.5 mg" stampata b'inka sewda fuq il-parti ewlenija, u li fihom granijiet safrani għal oranġjo.

Sunitinib Accord 50 mg kapsuli ibsin

Kapsuli tal-ġelatina ta' daqs 1 (tul ta' madwar 19.4 mm) b'għatu kulur il-karamella u bil-parti ewlenija kulur il-karamella, bi "50 mg" stampata b'inka bajda fuq il-parti ewlenija, u li fihom granijiet safrani għal oranġjo.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tumur ta' l-istroma gastrointestinali (GIST)

Sunitinib Accord huwa indikat għat-trattament ta' tumur ta' l-istroma gastrointestinali (GIST) li ma jistax jitneħħa u/jew metastiku malinn, f'persuni adulti, wara falliment ta' trattament

b'imatinib minhabba rezistenza jew intolleranza.

Karċinoma metastatika taċ-ċellola renali (MRCC)

Sunitinib Accord huwa ndikat għat-trattament ta' karċinoma taċ-ċellola renali (MRCC) metastatika/avanzata f'persuni adulti

Tumuri newroendokrinali fil-frixa (pNET)

Sunitinib Accord huwa indikat għat-trattament ta' tumuri newroendokrinali fil-frixa (pNET) li ma jistgħux jitnehhew jew metastatiċi, differenzjati sewwa, bi progressjoni tal-marda f'persuni adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b'Sunitinib Accord għandha tiġi inizjata minn tabib b'esperjenza fl-għoti ta'

sustanzi kontra l-kanċer. Pożoloġija

Għal GIST u MRCC, id-doża rakkomandata ta' Sunitinib Accord hija 50 mg meħuda b'mod orali, darba kuljum, għal 4 ġimgħat konsekuttivi, segwita minn perijodu ta' 2 ġimgħat (Skeda 4/2) biex tikkostitwixxi ċiklu komplut ta' 6 ġimgħat.

Għal pNET, id-doża rakkomandata ta' Sunitinib Accord hija 37.5 mg meħuda b'mod orali darba kuljum mingħajr perjodu skedat ta' mistrieħ.

Modifikazzjonijiet fid-doża

Sigurtà u tollerabbiltà

Għal GIST u MRCC, modifikazzjonijiet fid-doża b'inkrimenti ta' 12.5 mg jistgħu jiġu applikati fuq bażi individwali ta' sigurtà u tollerabbiltà. Id-dożaġġ ta' kuljum m'għandux jeċċedi 75 mg u lanqas għandu jitnaqqas taħt 25 mg.

Għal pNET, modifikazzjonijiet fid-doża b'inkrimenti ta' 12.5 mg jistgħu jiġu applikati fuq bażi individwali ta' sigurtà u tollerabbiltà. Id-doża massima mogħtija fl-istudju dwar pNET ta' Fazi 3 kienet 50 mg kuljum.

Jistgħu jkunu meħtieġa interruzzjonijiet tad-doża fuq il-bażi tas-sigurtà u t-tollerabbiltà individwali.

Inibituri/induċituri ta' CYP3A4

Ko-amministrazzjoni ta' sunitinib ma' induċituri qawwija ta' CYP3A4 bħal ma huma rifampin, għandha tiġi evitata (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Jekk dan mhux possibbli, id-doża ta' sunitinib tista' tkun meħtieġa li tiżdied b'inkrimenti ta' 12.5 mg (sa 87.5 mg kuljum għal GIST u MRCC jew 62.5 mg kuljum għal pNET) ibbażata fuq sorveljanza bir-reqqa tat-tollerabbiltà.

Ko-amministrazzjoni ta' sunitinib ma' impedituri CYP3A4 potenti, bħal ma huma ketoconazole, għandha tiġi evitata (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Jekk dan mhuwiex possibbli d-doża ta' sunitinib għandhom mnejn jkollhom b'żonn jitnaqqsu għal minimu ta' 37.5 mg kuljum għal GIST u MRCC jew 25 mg kuljum għal pNET, ibbażati fuq sorveljanza bir-reqqa tat-tollerabbiltà.

L-għażla ta' prodott mediċinali konkomitanti alternattiv bla ebda, jew b'potenzjal minimu li jinduci jew jimpedixxi CYP3A4 għandha tiġi kkunsidrata.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Sunitinib f'pazjenti pedjatriċi ta' taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8. 5.1 u 5.2 iżda ma' tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Anzjani

Madwar terz tal-pazjenti fl-istudji kliniċi li rċevew sunitinib kellhom 65 sena jew aktar. L-ebda differenzi sinifikattivi fis-sigurtà u l-effikaċja ma kienu osservati bejn pazjenti aktar żgħir jew aktar kbar.

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu ma huwa rrakkomandat meta sunitinib jingħata lil pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat (Klassi Child-Pugh A u B). Sunitinib ma ġiex studjat f'suġġetti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh klassi C) u għalhekk l-użu tiegħu f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever ma jistax jkun rrakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu ma huwa meħtieġ meta sunitinib jingħata lil pazjenti b'indeboliment renali (ħafif-sever) jew b'marda renali ta' l-aħħar stadju (ESRD) li qed jirċievu emodjalizi. Aġġustamenti fid-doża sussegwenti għandhom ikunu bbażati fuq is-sigurtà u t-tolleranza ta' l-individwu (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Sunitinib Accord għandu jingħata mill-ħalq. Huwa jista' jittiehed ma' l-ikel jew fuq stonku vojta.

Il-pazjent m'għandux jingħata doża addizzjonali jekk doża ma tkunx ittiehdet. Il-pazjent għandu jiehu d-doża tas-soltu miktuba mit-tabib fil-jum segwenti.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis- sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Ko-amministrazzjoni ma' induċituri qawwija ta' CYP3A4 għandha tiġi evitata minhabba li tista' tnaqqas il-konċentrazzjoni ta' sunitinib fil-plażma (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Ko-amministrazzjoni ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4 għandha tiġi evitata minhabba li tista' żżid il-konċentrazzjoni ta' sunitinib fil-plażma (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Distubi fil-ġilda u fit-tessuti

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li telf tal-pigmentazzjoni tax-xagħar jew tal-ġilda jista' jsehh waqt trattament b'sunitinib. Effetti dermatoloġiċi oħra possibbli jistgħu jinkludu xuttaġni, ħxuna jew qsim tal-ġilda, infafet, jew raxx fuq il-keffef ta' l-idejn u l-qighan tas-saqajn.

Ir-reazzjonijiet ta' hawn fuq ma kinux kumulattivi, kienu tipikament reversibbli u ġeneralment ma rriżultawx fi twaqqif ta' sunitinib. Ġew irrapportati wkoll każijiet ta' pyoderma gangrenosum li ġeneralment kienu reversibbli wara li titwaqqaf il-medicina. Reazzjonijiet severi taht il-ġilda, inkluż każijiet ta' eritema multiformi (EM), każijiet li jissuggerixxu is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS) u nekroliżi epidermali tossika (TEN), kienu rrapportati, u xi wħud minnhom kienu fatali. Jekk sinjali jew sintomi ta' SJS, TEN, jew EM (e.ż. raxx fil-ġilda progressiv spiss b'nuffati jew leżjonijiet mukożali) huma preżenti, it-trattament b'sunitinib għandu jitwaqqaf. Jekk id-dijanjosi ta' SJS jew TEN hija kkonfermata, t-trattament m'għandux jerga' jinbeda. F'xi każijiet fejn hemm suspett ta' EM, il-pazjenti ttolleraw l-introduzzjoni mill-ġdid ta' doża aktar baxxa tat-terapija b'sunitinib wara li għaddiet ir-reazzjoni; f'it minn dawn il-pazjenti rċevew ukoll trattament konkomitanti b'kortikosterojdi jew antistamini (ara sezzjoni 4.8).

Emorraġija u fsada mit-tumuri

L-episodji ta' emorraġija, li wħud minnhom kienu fatali, li ġew irrapportati fi studji kliniċi b'sunitinib u waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq, kienu jinkludi emorraġiji

gastro-intestinali, respiratorji, tat-tumur, ta' l-apparat urinarju u tal-mohħ (ara sezzjoni 4.8). Eżaminazzjoni regolari ta' episodji emorraġiċi għandha tinkludi test ta' l-għadd taċ-ċelluli tad-demem komplut u viżta fiżika.

L-aktar reazzjoni avversa emorraġika komuni kienet l-epistassi, li għet irrapportata f'bejn wieħed u ieħor nofs il-pazjenti b'tumuri solidi u li esperjenzaw reazzjonijiet emorraġiċi. Uħud minn dawn l-episodji ta' epistassi kienu serji, imma rarament fatali.

Avvenimenti ta' fsada mit-tumuri, xi drabi assoċjata ma' nekrozi tat-tumuri, kienu rrapurtati; ftit minn dawn l-episodji ta' emorraġija kienu fatali.

L-emorraġija tat-tumur tista' sseħħ f'daqqa, u fil-każ ta' tumuri pulmonari, jistgħu jipprezentaw bħala emopteżi jew emorraġija pulmonari. Każijiet ta' emorraġija fil-pulmun, ftit minnhom b'riżultat fatali, kienu osservati fl-istudji kliniċi u kienu rrapurtati waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti trattati b'sunitinib għal MRCC, GIST u kanċer tal-pulmun. Sunitinib mhuwiex approvat għal użu f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun.

Pazjenti li qed jingħataw trattament konkomitanti b'antikoagulanti (eż. warfarin; acenocumarole) jistgħu jiġu sorveljati perijodikament permezz ta' testijiet ta' l-għadd tad-demem komplut (plejtlits), fatturi ta' koagulazzjoni (PT/INR), u eżami fiżiku.

Disturbi gastrointestinali

Dijarea, dardir/rimettar, uġiġħ addominali, dispepsija u stomatite/uġiġħ fil-ħalq kienu l-aktar reazzjonijiet avversi gastrointestinali rrapurtati b'mod komuni; avvenimenti ta' esoфагите kienu rrapurtati wkoll (ara sezzjoni 4.8).

Il-kura ta' appoġġ għar-reazzjonijiet avversi gastrointestinali li jeħtieġu trattament tista' tinkludi prodotti mediċinali bi proprjetajiet anti-emetiċi, kontra d-dijarea jew kontra l-aċtu.

Kumplikazzjonijiet gastrointestinali serji, xi daqqiet fatali, inklużi perforazzjoni gastrointestinali ġew irrapportati f'pazjenti b'malinnijiet intra-addominali ttrattati b'sunitinib.

Pressjoni għolja

Ġiet irrapportata pressjoni għolja f'assoċjazzjoni ma' sunitinib, inkluż pressjoni għolja severa (> 200 mmHg sistolika jew 110 mmHg diastolika). Twaqqif temporanju huwa rakkomandat f'pazjenti bi pressjoni għolja qawwija mhix ikkontrollata b'ġestjoni medika. It-trattament jista' jerga jitkompla għaladarba l-pressjoni għolja tkun ikkontrollata kif jixraq (ara sezzjoni 4.8).

Disturbi ematoloġiċi

Tnaqqis fl-għadd assolut tan-newtrofili u għadd imnaqqas ta' plejtlits ġew irrapportati f'assoċjazzjoni ma' sunitinib (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet ta' hawn fuq ma kinux kumulattivi, kienu tipikament reversibbli u ġeneralment ma rriżultawx fi twaqqif tat-trattament. L-ebda waħda wieħed mir-reazzjonijiet f'Fażi 3 ma kienet fatali, imma rarament, reazzjonijiet fatali ematoloġiċi li jinkludu emorraġija assoċjata ma' tromboċitopenja u infezzjonijiet b'newtropenija, ġew irrapurtati matul sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ġiet osservata anemija li sseħħet fil-bidu kif ukoll aktar tard matul it-trattament b'sunitinib. Għadd taċ-ċelloli tad-demem kompluti għandhom jiġu magħmula fil-bidu ta' kull ċiklu tat-trattament għal pazjenti li qegħdin jingħataw trattament b'sunitinib (ara sezzjoni 4.8).

Disturbi fil-qalb

Episodji kardjovaskulari, li jinkludu falliment kardijaku, kardjomijopatija, porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikulu tan-naha tax-xellug (LVEF, left ventricular ejection fraction) taħt il-limitu t'isfel tan-normal, mijokardite, iskemija mijokardijaka u infart mijokardijaku, li wħud minnhom kienu fatali, ġew rrapurtati f'pazjenti trattati b'sunitinib. Din l-informazzjoni tissuggerixxi li sunitinib iżid ir-riskju ta' kardjomijopatija. Barra mil-effett tal-mediċina speċifika, l-ebda fatturi

ta' riskju addizzjonali għal kardjomijopatiya ndotta minn sunitinib ma ġew identifikati fil-pazjenti li qed jirċievu l-kura. Uża

sunitinib b'attenzjoni f'pazjenti li huma f'riskju għal, jew li għandhom storja ta' dawn l-avvenimenti (ara sezzjoni 4.8).

Fi provi kliniċi, tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikulu tan-naħa tax-xellug (LVEF) ta' $\geq 20\%$ jew taħt il-limitu t'isfel tan-normal seħħ f'madwar 2% ta' pazjenti GIST ittrattati b'sunitinib, 4% ta' pazjenti MRCC refrattarja għaċ-ċitokini, u 2% tal-pazjenti GIST ittrattati bi placebo. Dan it- tnaqqis LVEF ma dehrx li kien progressiv u ta' spiss tjeb waqt li tkompla t-trattament. Fl-istudju MRCC ta' trattament fuq pazjenti li qatt ma kienu hađu qabel din il-kura, 27% ta' pazjenti fuq sunitinib u 15% tal-pazjenti IFN- α kellhom il-valur tal-LVEF taħt il-limitu t'isfel tan-normal. Żewġ pazjenti ($<1\%$) li ngħataw sunitinib kienu dijanjożat b'falliment kongestiv tal-qalb (CHF).

Pazjenti li pprezentaw b'reazzjonijiet kardijaċi, bħal ma huwa infart mijokardjali (inklużi angina qawwija/instabbli), graft bajpass ta'arterja koronarja/periferali, kollass kongestiv tal-qalb (CHF, congestive heart failure) sintomatiku, aċċident ċerebrovaskulari u attaki iskemiċi li jgħaddu, jew emboliżmu pulmonari, fi żmien 12-il xahar qabel l-għoti ta' sunitinib, kienu esklużi mill-istudji kliniċi kollha ta' sunitinib. M'huwiex magħruf jekk il-pazjenti b'dawn il-kundizzjonijiet konkomitanti jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw disfunzjoni ventrikulari xellugija relatata ma' sunitinib.

It-tobba huma avżati li jiżnu dan ir-riskju kontra s-siwi potenzjali tal-mediċina. Il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati bir-reqqa għal sinjali u sintomi kliniċi ta' CHF waqt li jkunu qegħdin jiehdu sunitinib, b'mod speċjali pazjenti b'fatturi ta' riskju kardijaku u/jew bi storja ta' mard. Evalwazzjonijiet ta' LVEF fil-linja bażi ta' riferiment u perijodiċi għandhom jiġu kkunsidrati wkoll waqt li l-pazjent ikun qed jingħata sunitinib. F'pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju kardijaċi, evalwazzjoni tal-frazzjoni ta' tfigħ 'il barra tad-demmm mill-ventrikuli għall-arterji prinċipali fil-linja bażi għandha tiġi kkunsidrata.

Fil-preżenza ta' manifestazzjonijiet kliniċi ta' CHF, it-twaqqif ta' sunitinib hija rakkomandata. L-għoti ta' sunitinib għandu jiġi interrott u/jew id-doża titnaqqas f'pazjenti mingħajr evidenza klinika ta' CHF iżda bi frazzjoni ta' tfigħ 'il barra tad-demmm mill-ventrikuli għall-arterji prinċipali $<50\%$ u $>20\%$ taħt il-linja bażi ta' riferiment.

Titwil ta' l-Intervall QT

Titwil tal-intervall QT u Torsade de pointes ġew osservati f'pazjenti esposti għal sunitinib. It-titwil ta' l-intervall QT jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' aritmiji ventrikulari inkluż Torsade de pointes.

Sunitinib għandu jintuża bil-kawtela f'pazjenti bi storja magħrufa ta' titwil ta' l-intervall QT, pazjenti li qegħdin jiehdu mediċini antiarritmiċi, jew prodotti mediċinali li jistgħu jtawwlu l-intervall QT, jew pazjenti b'mard kardijaku diġà eżistenti rilevanti, bradikardja, jew disturbi fl-elettroliti. L-għoti konkomitanti ta' sunitinib ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4, għandu jkun limitat minhabba ż-żieda li jista' jkun hemm fil-konċentrazzjonijiet ta' sunitinib fil-plażma (ara sezzjonijiet 4.2, 4.5 u 4.8).

Reazzjonijiet tromboemboliċi vengu

Reazzjonijiet tromboemboliċi vengu, relatati mat-trattament, kienu rrapurtati f'pazjenti li rċievu sunitinib inkluż trombozi vengu profonda u emboliżmu pulmonari (ara sezzjoni 4.8). Każijiet ta' emboliżmu pulmonari b'riżultat fatali ġew osservati f'sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jippromwovu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma tingħata t-terapija b'sunitinib, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni f'pazjenti

b'fatturi ta' riskju b'hal pressjoni għolja jew storja ta' marda ta' anewriżma.

Mikroangiopatija trombotika (TMA)

Id-dijanjosi ta' TMA, inkluż purpura tromboċitopenika trombotika (TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura) u sindrome uraemiku emolitiku (HUS, haemolytic uraemic syndrome), xi kultant twassal għal indeboliment renali jew għal riżultat fatali, għandha tiġi kkunsidrata fl-okkorrenza ta' anemija emolitika, tromboċitopenja, għeja, manifestazzjoni newroloġika varjabbli, indeboliment tal-kliewi u deni. It-terapija b'sunitinib għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw it-TMA u

trattament fil-pront hu meħtieġ. It-treġġiġh lura tal-effetti tat-TMA ġie osservat wara t-twaqqif tat- trattament (ara sezzjoni 4.8).

Disfunzjoni tat-tirojde

Huwa rakkomandat li jsir kejl fil-laboratorju tal-linja bażi tal-funzjoni tat-tirojde fil-pazjenti kollha. Pazjenti b'ipotiroidiżmu jew ipertiroidiżmu diġà eżistenti għandhom ikunu trattati skond il-prattika medika standard qabel ma jinbeda it-trattament b'sunitinib. Waqt it-trattament b'sunitinib, huwa meħtieġ li jsir monitoraġġ regolari tal-funzjoni tat-tirojde kull 3 xhur. Barra minn hekk il-pazjenti għandhom ikunu osservati sew għal sinjali u sintomi ta' disfunzjoni tat-tirojde, u pazjenti li waqt it- trattament jiżviluppaw sinjali u/jew sintomi li jissuġġerixxu disfunzjoni tat-tirojde għandhom jagħmlu testijiet mil-laboratorju tal-funzjoni tat-tirojde kif indikat klinikament. Il-pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni tat-tirojde għandhom jkunu trattati skond il-prattika medika standard.

Ipotiroidiżmu kien osservat li jseħh kmieni kif ukoll tard waqt it-trattament b'sunitinib (ara sezzjoni 4.8).

Pankreatite

Żidiet fl-attivitàjiet ta' lipase u amylase fis-serum kienu osservati f'pazjenti b'diversi tumuri solidi li ngħataw sunitinib. Żidiet fl-attivitàjiet ta' lipase kienu momentanji u ġeneralment ma kinux assoċjati minn sinjali u sintomi ta' pankreatite f'suġġetti b'diversi tumuri solidi (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti li qegħdin jiehdu sunitinib minhabba GIST jew MRCC, il-pankreatite ġiet osservata b'mod mhux komuni (<1%).

Kienu rrapportati każijiet ta' episodji serji ta' pankreatite, whud minnhom b'eżitu fatali. Jekk ikun hemm sintomi ta' pankreatite, il-pazjenti għandhom jitwaqqfilhom sunitinib u jiġu mogħtija kura t'appoġġ adattat.

Tossiċità tal-fwied

Tossiċità tal-fwied ġiet osservata f'pazjenti kkurati b'sunitinib. Każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied, li whud minnhom kienu fatali, kienu osservati f'<1% tal-pazjenti b'tumuri solidi kkurati b'sunitinib. Testijiet tal-funzjoni tal-fwied (alanine transaminase [ALT], aspartate transaminase [AST], livelli ta' bilirubin) għandhom jiġu mmonitorjati qabel il-bidu tal-kura, matul kull ċiklu ta' trattament, u kif indikat klinikament. Jekk ikun hemm sintomi ta' insuffiċjenza tal-fwied, sunitinib għandu jiġi mwaqqaf u tingħata kura xierqa ta' sostenn (ara sezzjoni 4.8).

Funzjoni tal-kliewi

Każijiet ta' indeboliment u/jew insuffiċjenza renali, li whud minnhom kienu fatali, kienu rrapportati (ara sezzjoni 4.8).

Fatturi ta' riskju assoċjati ma' indeboliment/ insuffiċjenza renali f'pazjenti li qed jirċievu sunitinib, flimkien ma' RCC diġà eżistenti, kienu jinkludu età ikbar, dijabete mellitus, indeboliment renali diġà eżistenti, falliment tal-qalb, pressjoni għolja, sepsis, deidrazzjoni /tnaqqis fil-volum tad-demm, u rabdomijolizi.

Is-sigurtà tat-trattament kontinwu b'sunitinib f'pazjenti bi proteinurja moderata għal severa ma gietx evalwata b'mod sistematiku.

Kienu rrapportati każijiet ta' proteinurja u każijiet rari tas-sindromu nefrotiku. Hija rakkomandata analiżi ta' l-awrina fil-linja bażi, u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp jew taħżin tal-proteinurja. Il-kura b'sunitinib f'pazjenti bis-sindromu nefrotiku għandha tiġi mwaqqfa.

Fistula

Jekk tiffurma fistula, it-trattament b'sunitinib għandu jitwaqqaf. Hemm taghrif limitat dwar it- tkompliġa ta' l-użu ta' sunitinib f'pazjenti b'fistuli oħra (ara sezzjoni 4.8).

Nuqqas ta' fejqan ta' feriti

Każijiet ta' nuqqas ta' fejqan ta' feriti ġew irrappurtati waqt terapija b'sunitinib.

Ma saru l-ebda studji kliniċi formali fuq l-effett ta' sunitinib fuq il-fejqan tal-feriti. Waqfien temporanju tat-terapija b'sunitinib huwa rakkomandat għal raġunijiet ta' prekawzjoni f'pazjenti li għaddejjin minn proċeduri kirurġiċi maġġuri. L-esperjenza klinika rigward iż-żmien biex terġa' tinbeda it-terapija wara intervent kirurġiku maġġuri hija limitata. Għalhekk, id-deċiżjoni li terġa' tinbeda t-terapija b'sunitinib wara intervent kirurġiku maġġuri għandha tkun ibbażata fuq gudiżżju kliniku ta' fejqan mill-intervent kirurġiku.

Osteonekrozi tax-xedaq (ONJ)

Każijiet ta' ONJ kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'sunitinib. Il-maġġoranza tal-każijiet ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu rċewew trattament qabel jew flimkien ma' bisphosphonates li jittiehdu ġol-vina, li għalihom ONJ huwa riskju identifikat. Għalhekk wiehded għandu juża sunitinib u bisphosphonates li jittiehdu ġol-vina, flimkien jew wara xulxin, b'kawtela.

Proċeduri dentali invażivi huma wkoll identifikati bħala fattur ta' riskju. Qabel it-trattament b'sunitinib, jista' jsir eżaminazzjoni tas-snien u dentistorja preventiva xierqa. F'pazjenti li jkunu hađu jew qed jiehdu bisphosphonates li jittiehdu ġol-vina, jekk possibbli proċeduri dentali invażivi għandhom jiġu evitati (ara sezzjoni 4.8).

Sensittività eċċessiva/Angjoedema

Jekk tirriżulta angjoedema minhabba sensittività eċċessiva, it-trattament b'sunitinib għandu jkun mwaqqaf u tkun pprovduta kura medika (ara sezzjoni 4.8).

Aċċessjonijiet

Fi studji kliniċi ta' sunitinib u minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq, ġew irrappurtati aċċessjonijiet. Pazjenti b'aċċessjonijiet u sinjali/sintomi konsistenti ma' sindrome ta' lewkoencefalopatija reversibbli posterjuri (RPLS, posterior reversible leukoencephalopathy syndrome) bħal ma huma pressjoni għolja, uġiġħ ta' ras, viġilanza mnaqqsa, tibdil fil-funzjoni mentali u telf tal- vista, inkludja għama kortikali għandhom jiġu kkontrollati b'ġestjoni medika inkludj il-kontroll ta' pressjoni għolja. Sospensjoni temporanja ta' sunitinib hija rakkomandata: it-trattament jista' jitkompla fid-diskrezzjoni tat-tabib kuranti (ara sezzjoni 4.8).

Sindromu tad-disintegrazzjoni tat-tumur (TLS)

Każijiet ta' TLS, flit minnhom fatali, kienu osservati b'mod rari fl-istudji kliniċi u kienu rrapurtati f'sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti trattati b'sunitinib. Il-fatturi ta' riskju għal TLS jinkludu effett qawwi tat-tumur, insuffiċjenza renali kronika diġà eżistenti, oligurja, deidratazzjoni, pressjoni baxxa, u awrina aċiduża. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib u trattati kif indikat klinikament, u idratazzjoni profilattika għandha tkun ikkunsidata.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet serji, b'newtropenja jew minghajr newtropenja, li jinkludu xi wħud b'riżultat fatali, kienu rrapurtati. Każijiet mhux komuni ta' faxxite nekrotizzanti, li tinkludi dik tal-perineum, xi kultant fatali (ara sezzjoni 4.8). It-terapija b'sunitinib għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw faxxite nekrotizzanti, u kura xierqa għandha tinbeda minnufih.

Ipoglicemija

Tnaqqis fil-livell tal-glucose fid-demm, f'xi każijiet klinikament sintomatiċi u jehtieġu dħul fl-isptar minhabba telf tas-sensi, ġie rrapurtat matul it-trattament b'sunitinib. Fil-każ ta' ipoglicemija sintomatika, sunitinib għandu jitwaqqaf temporanjament. Il-livelli tal-glucose fid-demm f'pazjenti diabetiċi għandhom jiġu ċċekkjati regolarment sabiex jiġi evalwat jekk id-dożi tal-medicina kontra d-dijabete hemmx b'żonn li jiġu aġġustati biex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.8).

Enċefalopatija iperammonemika

Ġiet osservata enċefalopatija iperammonemika b'sunitinib (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti li jiżviluppaw telqa jew tibdil fl-istat mentali minghajr spjegazzjoni, il-livell tal-ammonja għandu jitkejjel u għandha tinbeda ġestjoni klinika xierqa.

Dan il-prodott mediċinali fiħ anqas minn 1 mmol (23 mg) sodium (croscarmellose sodium) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Prodotti mediċinali li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' sunitinib fil-plażma

Effett ta' impedituri ta' CYP3A4

F'voluntiera b'saħħithom, l-amministrazzjoni konkomitanti ta' doża waħda ta' sunitinib ma' ketoconazole, impeditur ta' CYP3A4 potenti, irriżultat f'żieda fil-valuri kombinati [sunitinib + metabolit primarju] konċentrazzjoni massima (C_{max}) u valuri tal-erja taħt il-kurva ($AUC_{0-\infty}$) ta' 49% u 51%, rispettivament.

L-amministrazzjoni ta' sunitinib ma' impedituri potenti ta' CYP3A4 (eż. ritonavir, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, meraq tal-grejpfrut) tista' żżid il-konċentrazzjonijiet ta' sunitinib.

Għaldaqstant, kumbinazzjonijiet ma' impedituri ta' CYP3A4 għandhom jiġu evitati, jew l-għażla ta' prodott mediċinali konkomitanti alternattiv bla ebda, jew b'potenzjal minimu li timpedixxi CYP3A4 għandha tiġi kkunsidrata.

Jekk dan mhuwiex possibbli, id-doża ta' sunitinib jista' jkollu b'żonn jiġi mnaqqas għal minimu ta' 37.5 mg kuljum għal GIST u MRCC jew 25 mg kuljum għal pNET, ibbażat fuq sorveljanza bir-reqqa tat-tolerabbiltà (ara sezzjoni 4.2).

Effett ta' impedituri ta' Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein)

Hemm disponibbli dejta klinika limitata dwar l-interazzjoni bejn sunitinib u impedituri ta' BCRP u l-possibbiltà ta' interazzjoni bejn sunitinib u impedituri oħra ta' BCRP ma tistax tiġi eskluża (ara sezzjoni 5.2).

Prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' sunitinib fil-plażma

Effett ta' indutturi ta' CYP3A4

F'voluntiera b'saħħithom, l-ġhoti konkomitanti ta' doża waħda ta' sunitinib mal-induttur ta' CYP3A4, rifampin, irriżulta fi tnaqqis fil-valuri kombinati [sunitinib + metabolit primarju] C_{max}

u $AUC_{0-\infty}$ ta' 23% u 46%, rispettivament.

L-ghoti ta' sunitinib ma' indutturi potenti ta' CYP3A4 (eż., dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampin, phenobarbital jew preparazzjonijiet tal-hxejjex li fihom St John's Wort/*Hypericum perforatum*) jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' sunitinib. Għaldaqstant, kumbinazzjonijiet ma' indutturi ta' CYP3A4 għandhom jiġu evitati, jew l-għażla ta' prodott mediċinali konkometanti alternattiv bla ebda, jew b'potenzjal minimu li jinibixxi CYP3A4 għandha tiġi kkunsidrata. Jekk dan mhuwiex possibbli, id-doża ta' sunitinib jista' jkollha bżonn tiġi miżjuda b'inkrimenti ta' 12.5 mg (sa 87.5 mg kuljum għal GIST u MRCC jew 62.5 mg kuljum għal pNET) ibbażat fuq sorveljanza bir-reqqa tat-tolerabbiltà (ara sezzjoni 4.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu avżati biex jużaw kontraċettiv effettiv u jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkun qed jingħataw trattament b'sunitinib.

Tqala

Ma hemm l-ebda studji f'nisa tqal li qegħdin jużaw sunitinib. Studji f'annimali wrew tossiċità fuq is- sistema riproduttiva li jinkludu malformazzjonijiet tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Sunitinib m'għandux jintuża waqt it-tqala jew fi kwalunkwe mara li ma tużax kontraċettiv effettiv, sakemm is-siwi potenzjali ma jiġġustifikax ir-riskju potenzjali lill-fetu. Jekk sunitinib jintuża waqt it-tqala jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qiegħda tingħata trattament b'sunitinib, il-pazjenta għandha tiġi avżata dwar il-potenzjal ta' periklu għall-fetu.

Treddigh

Sunitinib u/jew il-metaboliti huma eliminati fil-ħalib tal-far. Mhux magħruf jekk sunitinib jew il-metabolit attiv primarju tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Peress li s-sustanzi attivi huma komunement eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem u minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji fi trabi li jkun qed jitreddgħu, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt li qed jiehdusunitinib.

Fertilità

Ibbażat fuq riżultati li mhumieks kliniċi, il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa tista' tiġi compromessa mit- trattament b'sunitinib (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sunitinib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li jistgħu jesperjenzaw sturdamenti waqt trattament b'sunitinib.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi serji importanti assoċjati ma' sunitinib, xi wħud fatali, huma insuffiċjenza renali, insuffiċjenza tal-qalb, emboliżmu pulmonari, perforazzjoni gastrointestinali u emorraġiji (eż. emorraġiji fil-passaġġ respiratorju, emorraġiji gastrointestinali u emorraġiji tat-tumur, emorraġiji urinarji u fil-moħħ). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (esperjenzati minn pazjenti fil-provi ta' reġistrazzjoni ta' RCC, GIST, u pNET) ta' kwalunkwé grad kienu jinkludu: tnaqqis fl-aptit, disturbi fit-togħma, pressjoni għolja, għejja, disturbi gastrointestinali, (i.e. dijarea, dardir, stomatité, dispepsja u remettar), tibdil fil-kulur tal-ġilda, u sindromu palmar-plantar erythrodysesthesi. Dawn is-sintomi jistgħu jonqsu matul it-trattament. Ipotirojdiżmu jista' jiżviluppa matul it-trattament. Disturbi ematoloġiċi (eż. newtropaenja, tromboċitopenja, u anemija) huma fost l-aktar reazzjonijiet komuni avversi tal-mediċina.

Ġrajjet fatali barra minn dawm imniżżla f'sezzjoni 4.4 hawn fuq jew fis-sezzjoni 4.8 hawn

isfel li kienu kkunsidrati bħala possibbilment relatati ma' sunitinib kienu jinkludu:
insuffiċjenza ta' organi varji, koagulazzjoni intravaskulari mxerrda, emorraġija peritoneali,
insuffiċjenza adrenali, pnemmotoraci, xokk u mewt zopptu.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li kienu rrappurtati fil-pazjenti b'GIST, MRCC u pNET miġbura f'dataset ta' 7115 pazjenti huma elenkati hawn taht, skont is-Sistema ta' Klassifika ta' l-Organ, il-frekwenza u l-grad ta' severità (NCI-CTCAE). Reazzjonijiet avversi wara t-tqegħid fis-suq identifikati fi studji kliniċi huma inkluzi ukoll. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont kemm huma serji. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji.

Il-frekwenzi huma mfissra bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi rrapportati fl-istudji kliniċi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjonijiet virali* Infezzjonijiet respiratorji ^{b,*} Axxessi ^{c,*} Infezzjonijiet fungali ^d Infezzjonijiet fl-apparat urinarju Infezzjonijiet tal-ġilda ^e Sepsis ^{f,*}	Faxxite nekrotizzanti* Infezzjonijiet batterjali ^g		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropenja Tromboċitopenja Anemija Lewkopenija	Limfopenja	Panċitopenja	Mikroanġi opatija trombotika ^{h,*}	
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva	Anġjoedima	
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Ipotirojdiżmu		Ipertirojdiżmu	Tirojdite	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit ¹	Deidrazzjoni Ipoglicemija		Sindromu tad-diżintegrazzjoni tat-tumur*	
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqađ	Dipressjoni			
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament Uġiġħ ta' ras Disturb fit-togħma ⁱ	Newropatija periferali Parastesija Ipoestesija Iperestesija	Emorragija ċerebrali* Inċident ċerebrovaskulari* Attakk iskemiku temporanju	Sindromu riversibbli ta' enċefalopatija posterjuri*	Enċefalopatija iperammonemika
Disturbi fl-ġhajnejn		Edema periorbitali Edema fil-kappell tal-ġhajn Żieda fid-dmugħ			
Disturbi fil-qalb		Iskemija mijokardijaka ^{k,*} Tnaqqis fil-frazzjoni ta' tfigħ 'il barra tad-demem mill-ventrikuli għall-arterji prinċipali ^l	Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva Infart mijokardijaku ^{m,*} Insuffiċjenza tal-qalb* Kardjomijopatija* Hruġ ta' likwidu mill-plewra Titwil tal-QT fuq l-elettrokardjogramma	Insuffiċjenza ventrikulari tax-xellug* Torsade de pointes	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghrufa
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja	Trombozi fil-vini fondi Fawra Tihmar	Emorraġija minn tumur*		Anewriżmi u dissezzjoni jiet tal-arterji*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispnea Epistassi Sogħla	Embolizmu fil-pulmun* Hruġ ta' likwidu mill-plewra* Emoptisi Dispnea kkawżata minn sforz Ugħigh fil-ħalq u l-gerżuma ⁿ Kongestjoni fl-imnieher Nixfa fl-imnieher	Emorraġija fil-pulmun* Insuffiċjenza respiratorja*		
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite ^o Ugħigh addominali ^p Rimettar Dijarea Dispepsja Dardir Stitikezza	Mard ta' rifluss gastro-esofagali Disfaġja Emorraġija gastro-intestinali* Esofaġite* Distensjoni addominali Skumdità addominali Emorraġija fir-rektum Fsada fil-ħanek Ulċerazzjoni fil-ħalq Proktalġja Keljite Murliti Glossodinja (ugħigh fl-ilsien) Ugħigh orali Ħalq xott Gass Skumdità fil-ħalq Tifwiq	Perforazzjoni gastro-intestinali q.* Pankreatite Fistla anali Kolite ^r		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Insuffiċjenza tal-fwied* Koleċistite ^{s,*} Funzjoni tal-fwied mhux normali	Epatite	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghrufa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Tibdil fil-kulur tal-ġilda ^t Sindromu palmar-plantar eritrodisasteżija Raxx ^u Tibdil fil-kulur tax-xagħar Ġilda xotta	Tistelaħ il-ġilda Reazzjoni tal-ġilda ^v Ekżema Nuffata Eritema Alopeċja (jiħfief ix-xagħar) Akne Prurite Pigmentazzjoni eċċessiva tal-ġilda Leżjoni fil-ġilda Iperkeratosi Dermatite Disturb fid-dwiefer ^w		Erythema multiforme* Sindromu ta' Stevens-Johnson* Pyoderma gangrenosum (kankrena tal-ġilda) Nekroliżi epidermali tossika*	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġħ fl-estremità Artralġja Uġiġħ fid-dahar	Uġiġħ muskoluskelettrali Spažmi fil-muskoli Uġiġħ fil-muskoli Dġħufija fil-muskoli	Osteonekrozi tax-xedaq Fistla*	Rabdomijo liži* Mijopatija	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Insuffiċjenza renali* Insuffiċjenza renali akuta* Kromaturja Proteina fl-awrina	Emorraġija fil-passaġġ urinarju	Sindromu nefrotiku	
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Infjammazzjoni tal-mukoża Gheja kbira ^x Edema ^y Deni	Uġiġħ fis-sider Uġiġħ Mard jixbah l-influenza Tertir	Nuqqas ta' fejqan		
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż Tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelloli bojod tad-demm Żieda fil-lipase Tnaqqis fl-ġhadd tal-plejtlits Tnaqqis fl-emoglobina Żieda fl-amylase ^z Żieda fl-aspartate aminotransferase Żieda fl-alanine aminotrasferase Żieda fil-kreatinina fid-demm Żieda fil-pressjoni tad-demm Żieda fl-aċidu uriku tad-demm	Żidiet fil-creatinine phosphokinase fid-demm Żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demm		

* Inkluzi avvenimenti fatali.

Dawn it-termini ġew ikkombinati:

^a Nasofaringite u herpes orali.

- b Bronkite, infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel, pnemonja u infezzjoni fl-apparat respiratorju.
- c Axxessi, axxessi fid-driegħ/riġel, axxessi anali, axxessi fil-ħanek, axxessi fil-fwied, axxessi fil-frixa, axxessi perineali, axxessi perirettali, axxessi rettali, axxessi taħt il-ġilda u axxessi fis-snien.
- d Kandidjaesi esofagali u kandidjaesi orali.
- e Ċellulite u infezzjoni fil-ġilda.
- f Sepsis u xokk settiku.
- g Axxessi addominali, sepsis addominali, divertikulite u osteomijelite.
- h Mikroangjopatija trombotika, purpura tromboċitopenika trombotika, sindromu uremiku emolitiku.
- i Tnaqqis fl-apetit u anoreksja.
- j Disġewjsja, aġewżsja u disturbi fit-togħma.
- k Sindromu koronarju akut, aġina pectoris, aġina instabbli, okklużjoni tal-arterja koronarja, iskemija mijokardijaka.
- l Frazzjoni tat-tfiġħ 'il barra tad-demmi mill-ventrikuli għall-arterji prinċipali mnaqqsa/anormali.
- m Infart mijokardijaku akut, infart mijokardijaku, infart mijokardijaku silenzzjuż.
- n Uġiġħ orofaringeali u faringolaringeali.
- o Stomatite u stomatite aphtous.
- p Uġiġħ ta' żaqq, uġiġħ addominali fil-parti t'isfel u wġiġħ addominali fil-parti ta' fuq.
- q Perforazzjoni gastrointestinali u perforazzjoni intestinali.
- r Kolite u kolite iskemika.
- s Koleċistite u koleċistite acalculous.
- t Ġilda safra, tibdil fil-kulur tal-ġilda u disturb fil-pigmentazzjoni.
- u Dermatite b'forma ta' psorjaesi, raxx bil-qxur, raxx, raxx eritematiku, raxx follikulari, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, u raxx bil-ħakk.
- v Reazzjoni tal-ġilda u disturb fil-ġilda.
- w Disturbi u tibdil fil-kulur tad-dwiefer.
- x Gheja kbira/Telqa kbira.
- y Edema fil-wiċċ, edema u edema periferali.
- z Amylase u żieda fl-amylase.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infekzjonijiet u infestazzjonijiet

Kienet rappurtata każijiet ta' infezzjoni serja (b'newtropenija jew mingħajr), inklużi każijiet b'riżultati fatali. Każijiet ta' faxxite li tinnekrotizza, inkluż tal-perineum, xi wħud minnhom fatali, kienu rappurtati (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Disturbi tad-demmi u tas-sistema limfatika

Ġie rrapportat tnaqqis fl-għadd assolut tan-newtrofili ta' severitajiet ta' Grad 3 u 4, rispettivament, f'10% u 1.7% tal-pazjenti fl-istudju GIST ta' Fażi 3, f'16% u 1.6% tal-pazjenti fl-istudju MRCC ta' Fażi 3, u fi 13% u 2.4% tal-pazjenti fl-istudju pNET ta' Fażi 3. Ġie rrapportat tnaqqis fl-għadd ta' pjastrini ta' severitajiet ta' Grad 3 u 4, rispettivament, f'3.7% u 0.4% tal-pazjenti fl-istudju GIST ta' Fażi 3, fi 8.2% u 1.1% tal-pazjenti fl-istudju MRCC ta' Fażi 3, u fi 3.7% u 1.2% tal-pazjenti fl-istudju pNET ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 4.4)

Ġew irrappurtati reazzjonijiet emorraġiċi fi 18% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu sunitinib fi studju GIST ta' Fażi 3 kontra 17% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu l-plaċebo. F'pazjenti li kienu qed jirċievu sunitinib għal MRCC bi trattament li qatt ma kien ittiehed qabel, 39% kellhom reazzjonijiet emorraġiċi kontra 11% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu interferon- α (IFN- α). Sbatax (45%-il) pazjent fuq sunitinib kontra 5 (1.7%) pazjenti fuq IFN- α esperjenzaw reazzjonijiet emorraġiċi ta' Grad 3 jew aktar. Mill-pazjenti li kienu qed jirċievu sunitinib għal għal MRCC refrattarja għaċ-ċitokini, 26% esperjenzaw emorraġija. F'pazjenti li kienu qed jirċievu sunitinib għal kura aġġuvanti għal RCC < 30.7% tal-pazjenti kellhom reazzjonijiet emorraġiċi meta mqabbel ma' 8.2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu l-plaċebo. Sehħew reazzjonijiet emorraġiċi, inkluż epistassi, f'21.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu sunitinib fil-istudju pNET ta' Fażi 3 meta mqabbel ma' 9.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu l-plaċebo (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudji kliniċi, ġiet irrapportat emorraġija tat-tumur f' madwar 2% tal-pazjenti b'GIST.

Disturbi fis-sistema immuni

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, li jinkludu aġjoedema (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi endokrinali

L-ipotirojdiżmu kien irrapportat bħala reazzjoni avversa f'7 pazjenti (4%) li rċewew sunitinib matul iż-2 studji ta' MRCC refrattarja għaċ-ċitokini; f'61 pazjent (16%) fuq sunitinib u fi 3 pazjenti (<1%) fid-driegħ IFN- α fl-istudju MRCC fi trattament li qatt ma kien ittieħed qabel.

Barra minn hekk, żidiet fl-ormon li jstimula t-tirojde (TSH) kienu rrapportati f'4 pazjenti b'MRCC refrattarja għaċ-ċitokini (2%). Kollox ma' kollox, 7% tal-popolazzjoni MRCC kellha evidenza jew klinika jew tal-laboratorju ta' ipotirojdiżmu li ħareġ bit-trattament. Ipotirojdiżmu miksub kien innutat f'6.2% tal-pazjenti GIST fuq sunitinib versus 1% fuq placebo. Fl-istudju pNET ta' Fażi 3, ipotirojdiżmu ġie rrapportat f'6 pazjenti (7.2%) li rċewew sunitinib u f'pazjent 1 (1.2%) li ħa placebo.

Il-funzjoni tat-tirojde ġiet immonitorjata b'mod prospettiv f'2 studji f'pazjenti b'kanċer fis-sider; sunitinib mhux approvat biex jintuża għal-kanċer fis-sider. Fi studju 1, ġie rrapportat ipotirojdiżmu fi 15 (13.6%) il-pazjent fuq sunitinib u fi 3 (2.9%) pazjenti b'terapija standard. Żieda fit-TSH fid-demm ġiet irrapportata f'pazjent 1 (0.9%) fuq sunitinib u fl-ebda pazjent b'terapija standard. Ġie rrapportat ipotirojdiżmu f'pazjenti li ma kinux ħadu sunitinib qabel u f'pazjent 1 (1.0%) li kien qed jirċievi terapija standard. Fl-istudju l-ieħor, ipotirojdiżmu ġie rrapportat f'total ta' 31 (13%) pazjent b'sunitinib u f'2 pazjenti (0.8%) b'capecitabine. Żieda fit-TSH fid-demm ġiet irrapportata fi 12 (5.0%) il-pazjent b'sunitinib u fl-ebda pazjent b'capecitabine. Ipotirojdiżmu ġie rrapportat f'4 (1.7%) pazjenti b'sunitinib u fl-ebda pazjent b'capecitabine. Tnaqqis fit-TSH fid-demm ġie rrapportat fi 3 pazjenti (1.3%) b'sunitinib u fl-ebda pazjent b'capecitabine. Żieda fit-T4 ġiet irrapportata f'2 pazjenti (0.8%) b'sunitinib u f'pazjent 1 (0.4%) b'capecitabine. Żieda fit-T3 ġiet irrapportata f'pazjent 1 (0.8%) b'sunitinib u fl-ebda pazjent b'capecitabine. Kull avveniment li ġie rrapportat u li kien relatat mat-tirojde kien ta' Grad 1-2 (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Ġiet irrapportata rata ta' incidenza oġġla ta' avvenimenti ta' ipoglicemija f'pazjenti b'pNET. Madankollu, ħafna minn dawn l-avvenimenti avversi osservati fi studji kliniċi ma kinux ikkunsidrati bħala relatati mat-trattament tal-istudju (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi fis-sistema nervuża

Fi studji kliniċi ta' sunitinib u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienu rrapportati ftit każijiet (<1%), xi wħud fatali, fejn pazjenti kellhom aċċessjonijiet u evidenza radjoloġika li turi RPLS. Ġew osservati aċċessjonijiet f'pazjenti bi jew mingħajr evidenza radjoloġika ta' metastasijiet fil-moħħ (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi fil-qalb

Fi studji kliniċi, seħħ tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikulu tan-naħa tax-xellug (LVEF) ta' $\geq 20\%$ jew taħt il-limitu t'isfel tan-normal f'madwar 2% ta' pazjenti GIST ittrattati b'sunitinib, 4% ta' pazjenti MRCC refrattarja għaċ-ċitokini, u 2% tal-pazjenti GIST ittrattati bi placebo. Dan it-tnaqqis LVEF ma dehrx li kien progressiv u ta' spiss tġieb waqt li tkompla t-trattament. Fl-istudju MRCC ta' trattament fuq pazjenti li qatt ma kienu ħadu qabel din il-kura, 27% ta' pazjenti fuq sunitinib u 15% tal-pazjenti IFN- α kellhom il-valur tal-LVEF taħt il-limitu t'isfel tan-normal. Żewġ pazjenti (< 1%) li ngħataw sunitinib kienu dijanjożati b'CHF.

Fil-pazjenti GIST, 'falliment kardijaku', 'falliment kardijaku kongestiv' jew 'falliment ventrikulari xellugi' kienu rrapportati f'1.2% tal-pazjenti ttrattati b'sunitinib u 1% ta' pazjenti ttrattati bi placebo. Fit-Fażi 3 tal-istudju pivotali GIST (n = 312), reazzjonijiet kardijaċi fatali relatati mal-kura seħħew f'1% tal-pazjenti f'kull taqsima tal-studju (i.e. taqsima b'sunitinib u bi placebo). Fi studju ta' Fażi 2 ta' pazjenti b'MRCC refrattarja għaċ-ċitokini, 0.9% tal-pazjenti esperjenzaw infart mijokardijaku fatali relatat mal-kura u fil-Fażi 3 tal-istudju f'pazjenti b'MRCC li qatt ma kienu trattati qabel, 0.6% tal-pazjenti fit-taqsima ta' IFN- α u 0% tal-pazjenti fit-taqsima tas-sunitinib esperjenzaw attakk tal-qalb fatali. Fl-istudju pNET ta' Fażi 3, pazjent 1 (1%) li rċieva sunitinib soffra attakk tal-qalb fatali relatat mat-trattament.

Disturbi vaskulari

Pressjoni gholja

Pressjoni gholja kienet reazzjoni avversa komuni hafna rrappurtata fl-istudji klinici. Id-doża ta' sunitinib giet imnaqqsa jew l-ghoti tagħha gie temporanjament sospiz f'madwar 2.7% tal-pazjenti li esperjenzaw pressjoni gholja. Sunitinib ma twaqqafx b'mod permanenti, fl-ebda wiehed minn dawn il-pazjenti. Pressjoni gholja qawwija (> 200 mmHg sistolika jew 110 mmHg diastolika) sehhet f'4.7% tal-pazjenti b'tumuri solidi. Pressjoni gholja kienet irrappurtata f'bejn wiehed u iehor 33.9% tal-pazjenti li kienu jircievu sunitinib għall-kura ta' MRCC, li qatt ma kienet trattata qabel, imqabbla ma' 3.6% ta' pazjenti li jircievu IFN- α . Pressjoni gholja hafna żviluppat fi 12% tal-pazjenti fuq sunitinib li qatt ma kienu ttrattati qabel u < 1% tal-pazjenti fuq IFN- α . Pressjoni gholja severa kienet irrappurtata fi 26.5% tal-pazjenti li rceview sunitinib fi studju pNET ta' Faži 3, meta pparagunat ma' 4.9% tal-pazjenti li rceview placebo. Pressjoni gholja severa sehhet f'10% tal-pazjenti pNET fuq sunitinib u fi 3% tal-pazjenti fuq placebo.

Reazzjonijiet tromboembolici venuzi

Reazzjonijiet tromboembolici venuzi, relatati mat-trattament, kienu rrappurtati bejn wiehed u iehor f'1.0% tal-pazjenti b'tumuri solidi, li rceview sunitinib fi studji klinici, inklużi GIST u RCC.

Fi studju GIST Faži 3, seba' pazjenti (3%) fuq sunitinib u l-ebda pazjent fuq placebo esperjenzaw reazzjonijiet tromboembolici venuzi; 5 mis-7 kienu trombozi tal-vini l-fondi (DVT) ta' Grad 3, u 2 kienu ta' Grad 1 jew 2. Erba' minn dawn is-7 pazjenti GIST waqqfu t-trattament wara l-ewwel osservazzjoni ta' DVT.

Tlettax-il pazjent (3%) li nghataw sunitinib fit-tielet Faži tal-istudju MRCC għal trattament li qatt ma kienu hađu qabel din il-kura, u 4 pazjenti (2%) fuq iż-2 studji MRCC refrattarja għač-čitokini kellhom reazzjonijiet tromboembolici venuzi rrappurtati. Disa' minn dawn il-pazjenti kellhom embolizmu pulmonari; 1 kien ta' Grad 2 u 8 kienu ta' Grad 4. Tmien pazjenti minnhom kellhom DVT; 1 bi Grad 1, 2 bi Grad 2, 4 bi Grad 3 u 1 bi Grad 4. L-interruzzjoni tad-doża sehhet f'pazjent wiehed b'embolizmu pulmonari li kien fl-istudju ta' MRCC refrattarja għač-čitokini.

F'pazjenti MRCC bi trattament li qatt ma kienu hađu qabel din il-kura u li kienu qed jiehdu IFN- α , sehheiw 6 (2%) reazzjonijiet tromboembolici venuzi; pazjent 1 (<1%) esperjenza DVT Grad 3 u 5 pazjenti (1%) kellhom embolizmu pulmonari, kollha bi Grad 4.

Episodji tromboembolici venuzi kienu rrappurtati għal pazjent 1 (1.2%) fil-parti tal-istudju dwar sunitinib u f'5 (6.1%) pazjenti fil-parti tal-istudju dwar il-placebo fl-istudju pNET ta' Faži 3. Tnejn minn dawn il-pazjenti li rceview il-placebo kellhom DVT, 1 bi grad 2 u 1 bi grad 3.

L-ebda każ fatali ma gie rrappurtat fl-istudji tar-registrazzjoni GIST, MRCC u pNET. Każijiet ta' mwiet irriżultaw f'sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Każijiet ta' embolizmu respiratorju kienu nnutati fi 3.1% tal-pazjenti fuq GIST u bejn wiehed u iehor f'1.2% tal-pazjenti fuq MRCC, li rceview sunitinib fit-tielet Faži tal-istudji. Ma gie rrappurtat l-ebda embolizmu pulmonari għal pazjenti b'pNET li rceview sunitinib fl-istudju ta' Faži 3. Każijiet rari b'eżitu fatali kienu osservati wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq.

Pazjenti li kellhom embolizmu pulmonari fi żmien it-12-il xahar preċedenti ġew esklużi minn studji klinici b'sunitinib.

F'pazjenti li rceview sunitinib fi studji registrazzjonali ta' Faži 3, reazzjonijiet pulmonari (i.e., dispnea, effużjoni plewrali, embolizmu pulmonari, jew edema ulmonari) kienu rrappurtati f'madwar 17.8% tal-pazjenti b'GIST, f'madwar 26.7% tal-pazjenti b'MRCC u fi 12% tal-pazjenti b'pNET.

Madwar 22.2% tal-pazjenti b'tumuri solidi, inkluż GIST u MRCC, li rceview sunitinib fl-istudji klinici esperjenzaw reazzjonijiet pulmonari.

Disturbi gastrointestinali

Il-pankreatite ġiet osservata b'mod mhux komuni (< 1%) f'pazjenti li kienu qed jirċievu sunitinib għal GIST jew MRCC. Ma ġiet irrappurtata l-ebda pankreatite relatata mat-trattament fl-istudju pNET ta' Fażi 3 (ara sezzjoni 4.4).

Emorraġija gastrointestinali fatali kienet irrappurtata f'0.98% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo fl-istudju GIST ta' Fażi 3.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Problemi fil-funzjoni tal-fwied kienu rappurtati, u dawn jistgħu jinkludu anormalitajiet fit-Testijiet tal-Funzjoni tal-Fwied, epatite u insuffiċjenza tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Każijiet ta' pyoderma gangrenosum, ġeneralment reversibbli wara li jitwaqqaf sunitinib, kienu rrapurtati (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Kienu rappurtati każijiet ta' mijopatiya u/jew rabdomijolisi, xi wħud b'insuffiċjenza akuta tal-kliewi. Pazjenti li juru sinjali jew sintomi ta' tossiċità muskolari għandhom jiġu ttrattati skont il-prattika medika standard (ara sezzjoni 4.4).

Ġew irrappurtati każijiet ta' formazzjoni ta' fistula, li xi drabi kienu assoċċjati ma' nekrozi ta' tumur u rigressjoni, u f'xi każijiet kienu fatali (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' ONJ kienu rappurtati f'pazjenti kkurati b'sunitinib, li hafna minnhom sehhew f'pazjenti li kellhom fatturi ta' riskju identifikati għal ONJ, b'mod partikolari l-esponiment għal bisphosphonates li jittiehdu għol-vina u/jew storja ta' mard tas-sniien li tehtiegħ proċeduri dentali invażivi (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Investigazzjonijiet

Tagħrif minn studji li mhumie x kliniċi (*in vitro* u *in vivo*), b'dożi oġġla mid-doża umana rakkomandata, jindika li sunitinib għandu l-potenzjal li jimpedixxi l-proċess potenzjali ta' polarizzazzjoni mill-ġdid tal-azzjoni kardijaka (eż., titwil ta' l-intervall QT).

Židiet fl-intervall QTc għal iżjed minn 500 msec sehhew f'0.5% u l-bidliet mil-linja bażi li qabżu 60 msec sehhew f'1.1% tal-450 pazjent b'tumuri solidi; dawn iż-żewġ parametri huma rikonoxxuti bħal bidliet potenzjalment sinifikanti. B'konċentrazzjonijiet bejn wieħed u ieħor id-doppju ta' daww terapewtiċi, sunitinib intwera li jtawwal l-intervall QTcF (intervall QT b'korrezzjoni ta' Fridericia).

Fi prova, it-titwil tal-intervall QTc kien mistharreġ fi prova f'24 pazjent, bejn l-etajiet ta' 20- 87 sena, b'tumuri malinni avanzati. Ir-riżultati ta' dan l-istudju wrew li sunitinib kellu effett fuq il-QTc (definita bħala bidla medja aġġustata għall-placebo ta' >10 msec b'limitu ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza [CI] ta' 90% >15 msec) b'konċentrazzjoni terapewtika (Jum 3) bl-użu tal-metodu ta' korrezzjoni tal-linja bażi fil-ġurnata, u b'konċentrazzjoni akbar minn dik terapewtika (Jum 9) bl-użu taż-żewġ metodi ta' korrezzjoni tal-linja bażi. L-ebda pazjent ma kellu valur QTc >500 msec. Għalkemm ġie osservat effett fuq l-intervall QTcF f'Jum 3, 24 siegħa wara d-doża (jiġifieri fil-konċentrazzjoni terapewtika fil-plasma mistennija wara d-doża inizjali rakkomandata ta' 50 mg) bil-metodu ta' korrezzjoni tal-linja bażi fl-istess ġurnata, mhux ċar is-sinifikat kliniku ta' din is-sejba.

Bl-użu ta' evalwazzjonijiet komprensivi b'ECG konsekuttivi, xi drabi jikkorrispondu għal esponimenti jew terapewtiċi jew akbar minn terapewtiċi, l-ebda wieħed mill-pazjenti fil-popolazzjonijiet li setgħu jiġu evalwati jew ITT ma ġie osservat li żviluppa titwil fl-intervall QTc li kien ikkunsidrat bħala "sever" (jiġifieri daqs jew aktar minn Grad 3 mill-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Reazzjonijiet Avversi [CTCAE] verżjoni 3.0).

B'konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plasma, il-bidla medja massima fl-intervall QTcF (korrezzjoni ta' Frederica) mil-linja bażi kienet ta' 9.6 msec (90% CI 15.1msec). B'konċentrazzjonijiet kważi d-doppju ta' daww terapewtiċi, il-bidla massima fl-intervall QTcF mil-linja bażi kienet ta' 15.4 msec (90% CI 22.4 msec). Moxifloxacin (400 mg) użat b'ħala kontroll pożittiv wera bidla massima medja fl-intervall QTcF mil-linja bażi ta' 5.6 msec. L-ebda individwu ma esperjenza effett akbar fuq l-intervall QTc minn Grad 2 (CTCAE verżjoni 3.0) (ara sezzjoni 4.4).

Sigurtà fit-tul f'MRCC

Is-sigurtà fit-tul ta' sunitinib f'pazjenti b'MRCC ġiet analizzata f'9 studji kliniċi mitmuma li saru fl-ambjenti ta' kura tal-ewwel linja, b'MRCC refrattarja għal bevacizumab u refrattarja għaċ-ċitokini, f'5,739 pazjent li minnhom, 807 (14 %) ġew ikkurati għal $\geq$ sentejn sa 6 snin. Fit-807 pazjenti li rċievu kura b'sunitinib fit-tul, ħafna mit-TRAEs seħħew l-ewwel fl-ewwel 6 xhur—sena mbagħad kienu stabbli jew naqsu fil-frekwenza maż-żmien, bl-eċċezzjoni għal din it-tendenza kienet l-ipotiroidiżmu, li żdied gradwalment maż-żmien, b'każijiet ġodda li seħħew matul il-perjodu ta' 6 snin. It-trattament fit-tul b'sunitinib ma deherx li kien assoċjat ma' tipi ġodda ta' TRAEs.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil ta' sigurtà ta' sunitinib ġie derivat minn studju ta' eskalazzjoni ta' doża ta' Fażi 1, studju b'tikketta open-label ta' Fażi 2, studju ta' fergħa waħda ta' Fażi 1/2 u minn pubblikazzjonijiet kif deskritt hawn taħt.

Studju ta' eskalazzjoni ta' doża ta' fażi 1 ta' sunitinib orali sar f'35 pazjent li kienu jikkonsistu minn 30 pazjent pedjatriku (li għandhom bejn 3-17-il sena) u 5 adulti żgħar (li għandhom bejn 18-21 sena), b'tumuri solidi refrattarji, li l-maġġoranza tagħhom kellhom dijanjosi primarja ta' tumor fil-moħħ. Il-partekipanti kollha tal-istudju kellhom reazzjonijiet avversi tal-medicina; ħafna minn dawn kienu severi (grad ta' tossiċità ≥ 3) u kienu jinkludu tossiċità kardijaka. L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina komuni kienu tossiċità gastrointestinali (GI, gastrointestinal), newtropsenja, għeja u elevazzjoni ta' ALT. Ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina kardijaka deher li kien oghla f'pazjenti pedjatriċi li kienu esposti qabel għal irradjazzjoni kardijaka jew għal anthracycline meta mqabbel ma' daww il-pazjenti pedjatriċi mingħajr esponiment preċedenti. F'dawn il-pazjenti pedjatriċi mingħajr esponiment minn qabel għal anthracyclines jew irradjazzjoni kardijaka, ġiet identifikata d-doża massima tollerata (MTD, maximum tolerated dose) (ara sezzjoni 5.1).

Studju ta' fażi 2 b'tikketta open-label sar f'29 pazjent li kienu jikkonsistu minn 27 pazjent pedjatriku (ta' bejn 3-16-il sena) u 2 pazjenti adulti żgħar (ta' bejn 18-19-il sena) bi glijoma ta' grad għoli (HGG, high grade glioma) rikorrenti/progressiva/refrattorja jew ependimoma. Ma kien hemm l-ebda reazzjoni avversa ta' Grad 5 f'xi grupp minnhom. L-aktar reazzjonijiet avversi relatati mal-kura komuni ($\geq 10\%$) kienu tnaqqis fl-għadd tan-netwrofilu (6 [20.7%] pazjenti) u emorraġija intrakranjali (3[10.3%] pazjenti).

Studju ta' Fażi 1/2 ta' fergħa waħda sar f'6 pazjenti pedjatriċi (ta' bejn 13-16-il sena) b'GIST li ma jistax jitneħħa avanzat. L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina frekwenti kienu dijarea, dardir, tnaqqis fl-għadd tal-WBC (white blood cells), newtropsenja, u uġiġħ ta' ras fi 3 (50.0%) pazjenti kull wieħed, primarjament ta' Grad 1 jew 2 fis-severità. Erbgħa minn 6 pazjenti (66.7%) esperjenzaw reazzjonijiet avversi relatati mal-kura ta' Grad 3-4 (ipofosfatemija, newtropsenja, u tromboċitopenja ta' Grad 3 f'pazjent 1 kull wieħed u newtropsenja ta' Grad 4 f'pazjent 1. Ma kien hemm l-ebda reazzjoni avversa serja (SAEs, serious adverse events) jew reazzjonijiet avversi tal-medicina ta' Grad 5 irrappurtati f'dan l-istudju. Kemm fl-istudju kliniku kif ukoll fil-pubblikazzjonijiet, il-profil ta' sigurtà kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'sunitinib u t-trattament għal doża eċċessiva għandu jikkonsisti minn miżuri t'appoġġ ġenerali. L-eliminazzjoni ta' sustanza attiva li tkun għadha ma gietx assorbita tista' tinkiseb permezz ta' emesi (tqanqil tar-remettar) jew hasil ta' l-istonku, jekk indikati. Każijiet ta' doża eċċessiva kienu rrappurtati; xi każijiet kienu assoċjati ma' reazzjonijiet avversi konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħrufa ta' sunitinib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti anti-neoplastiċi, impedituri tal-protein kinase, Kodiċi ATC: L01EX01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sunitinib jimpedixxi RTKs multipli li huma implikati fl-iżvilupp tat-tumur, neoanġjogenesi, u progressjoni metastatika tal-kanċer. Sunitinib kien identifikat bħala impeditur ta' riċettaturi tal-fatturi ta' l-iżvilupp li ġejjin mill-plejtlits (PDGFR α u PDGFR β), riċettaturi tal-fattur tal-iżvilupp tal-endotilju vaskulari (VEGFR1, VEGFR2 u VEGFR3), riċettatur tal-fattur taċ-ċellola ta' l-għerq (KIT), Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), riċettaturi tal-fattur li jstimula l-kolonji (CSF-1R), u r-riċettatur tal-fattur newrotropiku li ġej minn razza taċ-ċelloli glijali (RET). F'assaġġi bijokemikali u ċellulari il-metabolit primarju jesibixxi potenza simili komparat ma' sunitinib.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' sunitinib giet studjata fit-trattament ta' pazjenti b'GIST li kienu reżistenti għal imatinib (i.e. dawk li esperjenzaw progressjoni tal-marda waqt jew wara trattament b'imatinib) jew intoleranti għal imatinib (i.e. dawk li esperjenzaw tossiċità sinifikattiva waqt trattament b'imatinib li pprekluda aktar trattament), it-trattament ta' pazjenti b'MRCC u t-trattament ta' pazjenti b'pNET li ma jistax jitneħħa.

L-effikaċja hija bażata fuq iż-żmien sal-progressjoni tat-tumur (TTP) u żieda fis-sopravivenza f'GIST, fuq sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS, progression-free survival) u rati ta' reazzjoni oġġettivi (ORR, objective response rates) għal MRCC bi trattament li qatt ma kien ittiehed qabel u refrattarja għaċ-ċitokini, rispettivament, u fuq PFS għal pNET.

Tumuri stromali gastrointestinali

Studju inizjali b'tikketta open-label u b'eskalazzjoni tad-doża kien magħmul f'pazjenti b'GIST wara falliment ta' imatinib (doża medjana massima ta' kuljum 800 mg) minhabba reżistenza jew intoleranza. Sebgha u disgħin pazjent kienu elenkati b'diversi doži u skedi; 55 pazjent ingħataw 50 mg skond Skeda ta' trattament irrakkomandata 4 ġimġhat fuq/2 ġimġhat mingħajr ("Skeda 4/2").

F'dan l-istudju iż-Żmien sal-TTP medjan kien ta' 34.0 ġimġhat (95% CI: 22.0, 46.0).

Studju ta' fażi 3, randomised, double-blind, b'kontrolli bi placebo ta' sunitinib kien magħmul f'pazjenti b'GIST li kienu intolleranti għal, jew li esperjenzaw progressjoni tal-marda waqt jew wara trattament b'imatinib (doża medjana massima ta' kuljum 800 mg). F'dan l-istudju, 312-il pazjent kienu randomised (2:1) li jingħataw jew 50 mg sunitinib jew placebo, oralment darba kuljum fuq Skeda 4/2 sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tnehhew mill-istudju għal raġuni oħra (207 pazjenti ngħataw sunitinib u 105 pazjenti ngħataw placebo). Il-punt ta' tmiem ta' l-effikaċja primarja ta' l-istudju kien TTP, mfisser bħala ż-żmien mir-randomizzazzjoni sa l-ewwel dokumentazzjoni ta' progressjoni tat-tumur oġġettiva. Waqt iż-żmien predeterminat ta' l-analiżi, it-TTP medjan fuq sunitinib kien 28.9 ġimġhat (95% CI: 21.3, 34.1) hekk kif kien assessjat mill-Investigatur u 27.3 ġimġhat (95% CI: 16.0, 32.1) u kien statistikament sinifikattiv itwal mit-TTP tal-placebo ta' 5.1 ġimġhat (95% CI: 4.4, 10.1) hekk kif kien assessjat mill-Investigatur u 6.4 ġimġhat (95% CI =

4.4-10.0 ġimġhat) hekk kif kien assessjat minn revizjoni indipendenti. Id-differenza fis-sopravivenza totali (OS, overall survival) kienet statistikament favur ta' sunitinib [proporzjon ta' riskju: 0.491; (95% CI: 0.290, 0.831)]; ir-riskju ta' mewt kien darbtejn oġhla f' pazjenti fid-driegħ tal-plaċebo mqabbla mad-driegħ ta' sunitinib.

Wara ż-żmien ta' l-analiżi fuq sigurta' u effikaċja, fuq ir-rakomandazzjoni tal-Bord tal-Monitoraġġ u tas-Sigurta tad-Data (DSMB, Data and Safety Monitoring Board) indipendenti, l-istudju nbidel minn blind għal tikketta open-label, u l-pazjenti fid-driegħ tal-plaċebo bdew jingħataw trattament b'sunitinib.

Fil-fażi ta' trattament b'tikketta open-label, inklużi 99 pazjent li kienu inizjalment ttrattati bi plaċebo, total ta' 225 pazjenti rċewew sunitinib.

L-analiżi tal-punti ta' tmiem primarji u sekondarji, fil-fażi ta' tikketta open-label ta' l-istudju, reġġhat affermat ir-riżultati li haġġu fl-analiżi taż-żmien waqt l-analiżi, hekk kif jidher f'Tabella 2:

Tabella 2. GIST sommarju tal-punti ta' tmiem fuq l-effikaċja (popolazzjoni ITT)

Trattament double-blind ^a					
	Medjan (95% CI)		Proporzjon ta' riskju		Grupp ta' placebo li qaleb għal trattament ieħor
Punt ta' Tmiem	Sunitinib	Plaċebo	(95% CI)	valur p	Trattament ^b
Primarju					
TTP (ġimghat)					
Waqt l-analiżi	27.3 (16.0, 32.1)	6.4(4.4, 10.0)	0.329 (0.233, 0.466)	< 0.001	-
Finali	26.6 (16.0, 32.1)	6.4 (4.4, 10.0)	0.339 (0.244, 0.472)	< 0.001	10.4 (4.3, 22.0)
Sekondarju					
PFS (ġimghat) ^c					
Waqt l-analiżi	24.1 (11.1, 28.3)	6.0 (4.4, 9.9)	0.333 (0.238, 0.467)	< 0.001	-
Finali	22.9 (10.9, 28.0)	6.0 (4.4, 9.7)	0.347 (0.253, 0.475)	< 0.001	-
ORR (%) ^d					
Waqt l-analiżi	6.8 (3.7, 11.1)	0 (-)	NA	0.006	-
Finali	6.6 (3.8, 10.5)	0 (-)	NA	0.004	10.1 (5.0, 17.8)
OS (ġimghat) ^e					
Waqt l-analiżi	-	-	0.491 (0.290, 0.831)	0.007	-
Finali	72.7 (61.3, 83.0)	64.9 (45.7, 96.0)	0.876 (0.679, 1.129)	0.306	-

Abbrevjazzjonijiet: CI=intervall ta' kunfidenza; ITT=maħsub biex jikkura; NA=mhux applikabbli; ORR=rata ta' reazzjoni oġġettiva; OS=sopravivenza totali; PFS= sopravivenza ħielsa mill-progressjoni; TTP=żmien sal-progressjoni tat-tumur.

^a Riżultati ta' trattament double-blind huma mill-popolazzjoni ITT u jużaw miżura ċentrali radjoloġika, kif inhu xieraq.

^b Riżultati ta' l-effikaċja tad-99 pazjent li qassmu minn plaċebo għal sunitinibwara li nqaleb l-istudju minn blind għal tikketta open-label. Linja bazi għet pożizzjonata mill-ġdid fil-punt ta' bidla, u l-analiżi ta' l-effikaċja kienu bbażati fuq l-assesjar ta' l-investigaturi.

^c In-numri PFS ta' waqt l-analiżi ġew aġġornati hekk kif ibbażati fuq rikalkolazzjoni tal-informazzjoni oriġinali.

^d Riżultati għal ORR huma mogħtija bħala persentaġġ ta' pazjenti b'rispons ikkonfermat ta' 95% CI.

^e Il-Medjan ma kienx milhuq minħabba li l-informazzjoni ma żviluppax biżżejjed.

Il-medjan ta' OS fil-popolazzjoni ITT kienet ta' 72.7 ġimġhat u 64.9 ġimġhat (HR: 0.876; 95% CI: 0.679,1.129; p=0.306), fid-driegħ ta' sunitinib u plaċebo rispettivament. F'din l-analiżi id-driegħ tal-

placebo tinkludi daww il-pazjenti randomizzati li qalbu minn placebo għal sunitinib fit-trattament ta' tikketta open-label.

Trattament li qatt ma kien ittiehed qabel għal karċinoma metastatika taċ-ċellola renali .

Studju fażi 3 randomizzat, f'ċentri multipli, internazzjonali kien magħmul biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' sunitinib ipparagunata ma' interferon IFN- α f'pazjenti MRCC li ma kinux kura qabel. Seba' mija u hamsin pazjent kienu randomizzati 1:1 għad-dirgħajn ta' trattament; huma ngħataw trattament jew b'sunitinib f'ċikli rrepetuti ta' 6-gimghat, magħmula minn 4 gimghat ta' amministrazzjoni orali ta' 50 mg kuljum segwita minn gimmagħtejn ta' mistrieħ (Skeda 4/2), jew b'IFN- α , amministrat bħala injezzjoni taħt il-gilda ta' 3 miljun junits (MU) fl-ewwel gimgha, u 9 MU fit-tielet gimgha u minn hemm 'l hemm fuq 3 ijiem mhux konsekuttivi kull gimgha.

Iż-żmien medju tat-trattament b'sunitinib kien ta' 11.1 xhur (medda ta': 04-46.1) u 4.1 xhur (medda ta': 0.1 - 45.6) għal trattament b' IFN- α . Reazzjonijiet avversi serji li huma relatati mat-trattament (TRSAEs), kienu rappurtati f'23.7% tal-pazjenti li qed jirċievu sunitinib u f'6.9% tal-pazjenti li qed jirċievu IFN- α . Kien hemm interruzzjonijiet tad-doża f'202 pazjenti (54%) li qed jirċievu sunitinib u 141 pazjenti (39%) li qed jirċievu IFN- α . Kien hemm nuqqas fid-doża f'194 pazjenti (52%) li qed jirċievu sunitinib u 98 pazjenti (27%) li qed jirċievu IFN- α . Il-pazjenti kienu kkurati sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tnehhew mill-istudju. Il-punt tat-tmiem ta' l-effikaċja primarja kienet PFS. Vantaġġ statistikament sinifikanti ta' sunitinib fuq IFN- α gie muri waqt analiżi pjanata. F'dan l-istudju l-PFS medjan għall-grupp ittrattat b'sunitinib kien ta' 47.3 gimghat meta imqabbel ma' 22.9 gimghat għall-grupp ittrattat b' IFN- α . L-HR kien 0.415 (95% CI: 0.320, 0.539, valur - $p < 0.001$). Punti tat-tmiem oħrajn kienu jinkludu ORR, OS, u sigurtà. Il-valutazzjoni tal-laboraturju radjologiku ċentrali kien imwaqqaf wara li l-punt tat-tmiem primarju gie milhuq. Fl-analiżi finali, il-OOR determinata mill-valutazzjoni ta' l-investigatur kien 46% (95% CI: 41%, 51%) għad-driegħ ta' sunitinib u 12.0% (95% CI: 9%, 16%) għad-driegħ ta' IFN- α ($p < 0.001$).

Trattament b'sunitinib kien assoċjat ma' soppravivenza itwal meta mqabbel ma' trattament b' IFN- α . Il-OS medju kien 114.6 gimghat għad-driegħ ta' sunitinib (95% CI: 100.1, 142.9) u 94.9 gimghat għad-driegħ ta' IFN- α (95% CI: 77.7, 117.0) bl-HR ta' 0.821 (95% CI: 0.673, 1.001; $p=0.0510$ bil-log rank stratifikat).

Il-PFS u OS totali fil-popolazzjoni ITT, kif determinata bil-valutazzjoni tal-laboraturju radjologiku ċentrali, qeda mqassra f'Tabella 3:

Tabella 3 - Sommarju tal-punti ta' tmiem fuq l-effikaċja (popolazzjoni ITT) ta' mRCC li ma giex ittrattat qabel

Sommarju tas-soppravivenza hielsa tal-progressjoni	Sunitinib (N = 375)	IFN- α (N = 375)
Pazjent li ma qalibx għall-aħjar jew miet [n (%)]	161 (42.9)	176 (46.9)
Pazjent osservat li qaleb għall-aħjar jew miet [n (%)]	214 (57.1)	199 (53.1)
PFS (gimghat)		
Quartile (95% CI)		
25%	22.7 (18.0, 34.0)	10.0 (7.3, 10.3)
50%	48.3 (46.4, 58.3)	22.1 (17.1, 24.0)
75%	84.3 (72.9, 95.1)	58.1 (45.6, 82.1)
Analazi mhux stratifikata		
Proporzjon ta' riskju (sunitinib versus IFN- α)	0.5268	
95% CI għal proporzjon ta' riskju	(0.4316, 0.6430)	
Valur p^a	<0.0001	

^a Minn test 2-sided log-rank.

Sommarju tas-soppravivenza totali	Su nitinib (N = 375)	IFN-α (N = 375)
Pazjent li mhux magħruf jekk mietx [n (%)]	185 (49.3)	175 (46.7)
Pazjent li miet [n (%)]	190 (50.7)	200 (53.3)
OS (ġimgħat)		
<i>Quartile</i> (95% CI)		
25%	56.6 (48.7, 68.4)	41.7 (32.6, 51.6)
50%	114.6 (100.1, 142.9)	94.9 (77.7, 117.0)
75%	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Analazi mhux stratifikata		
Proporzjon ta' riskju (sunitinib versus IFN- α)		0.8209

95% CI għal proporzjon ta' riskju

(0.6730, 1.0013)

Valur p^a

0.0510

Abbrevjazzjonijiet: CI=intervall ta' kunfidenza; INF- α =interferon-alfa; ITT=maħsub biex jikkura; N=numru ta' pazjenti; NA=mhux applikabbli; OS=sopravivenza totali; PFS= sopravivenza hielsa mill-progressjoni.

Karċinoma metastatika refrattarja għaċ-ċitokini

Studju ta' fażi 2 ta' sunitinib kien magħmul f'pazjenti li kienu refrattarji għal terapija minn qabel b'ċitokini ma' interleukin-2 jew IFN- α . Tlieta u sittin pazjent ingħataw doża tal-bidu ta' 50 mg sunitinib oralment darba kuljum, għal 4 ġimgħat konsekuttivi segwiti minn perijodu ta' mistrieħ ta' ġimgħatejn, biex jikkostitwixxi ċiklu komplut ta' 6 ġimgħat (Skeda 4/2). Il-punt ta' tmiem ta' l-effikaċja primarja kien ORR, ibbażata fuq Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Reazzjoni f'Tumuri Solidi (RECIST).

F'dan l-istudju r-rata ta' reazzjoni oġġettiva kienet 36.5% (95% CI: 24.7%, 49.6%) u t-TTP medjan kien 37.7 ġimgħat (95% CI: 24.0, 46.4).

Studju konformatorju, open-label, ta' driegħ wiehed, f'ċentri multipli li evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' sunitinib kien magħmul f'pazjenti b'MRCC li kienu refrattarji għat-terapija minn qabel b'ċitokini. Mija u 6 pazjenti ngħataw ta' l-anqas doża waħda ta' 50 mg ta' sunitinib fuq Skeda 4/2.

Il-punt ta' tmiem ta' l-effikaċja primarja ta' dan l-istudju kien ORR. Punti ta' tmiem sekondarji kienu jinkludu TTP, żmien ta' reazzjoni (DR) u OS.

F'dan l-istudju l-ORR kienet 35.8% (95% CI: 26.8% – 47.5%). Id-DR u l-OS medjani ma kienux għadhom intleħqu.

Tumuri newroendokrinali fil-frixa

Studju ta' sostenn, open-label, multiċentri, ta' fażi 2, evalwa l-effikaċja u s-sigurtà tas-sustanz unika sunitinib 50 mg kuljum fuq Skeda 4/2 f'pazjenti li kellhom pNET li ma jistax jitneħħa. Fi grupp ta' 66 pazjent b'*islet cell tumour* fil-frixa, l-endpoint primarju tar-rata ta' rispons kien 17%.

Sar studju piviali internazzjonali, multiċentri, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo, ta' fażi 3, tas-sustanz unika sunitinib f'pazjenti li kellhom pNET li ma setax jitneħħa.

Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom progressjoni dokumentata, ibbażata fuq RECIST, fit-tmax-il xahar ta' qabel u ġew randomizzati (1:1) biex jirċievu jew 37.5 mg sunitinib darba kuljum mingħajr perjodu skedat ta' mistrieħ (n = 86) jew placebo (n = 85).

L-għan primarju kien li tiġi pparagunata PFS fil-pazjenti li ngħataw sunitinib *versus* il-pazjenti li ngħataw placebo. Endpoints oħra kienu jinkludu OS, ORR, PROs u s-sigurtà.

Id-demografiċi kienu komparabbli bejn il-gruppi li ħadu sunitinib u dawk li ħadu placebo. Barra minn hekk, 49% tal-pazjenti li ħadu sunitinib kellhom tumuri li ma jiffunzjonawx kontra 52% tal-pazjenti fuq placebo u 92% tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi kellhom metastasi tal-fwied.

L-użu ta' analogi ta' somatostatin kien permess fl-istudju.

Total ta' 66% tal-pazjenti fuq sunitinib irċewew terapija sistemika preċedenti meta pparagunat ma' 72% tal-pazjenti fuq placebo. Barra minn hekk, 24% tal-pazjenti fuq sunitinib kienu rċewew analogi ta' somatostatin meta mqabbel ma' 22% tal-pazjenti fuq placebo.

Kien osservat vantaġġ klinikament sinifikanti fil-PFS stmata mill-investigatur għal sunitinib fuq il-placebo. Il-PFS medjana kienet 11.4-il xahar għall-grupp li ngħata sunitinib meta pparagunata ma' 5.5 xhur għall-grupp li ħa placebo [proporzjon tal-periklu: 0.418 (95% CI: 0.263, 0.662), valur p = 0.0001]; ġew osservati riżultati simili meta ntużaw stimi derivati tar-rispons tat-tumur ibbażati fuq l-applikazzjoni ta' RECIST għall-kejl tat-tumur mill-investigatur sabiex tiġi determinata l-progressjoni tal-marda, kif jidher f'Tabella 5. Kien osservat proporzjon ta' riskju favur sunitinib fis-sottogruppi

kollha tal-karatteristiċi bażiċi evalwati, fosthom analiżi bin-numru ta' terapiji sistemiċi preċedenti. Total ta' 29 pazjent fil-grupp li ngħata sunitinib u 24 fil-grupp li ngħata placebo ma kienu rċevew l-ebda trattament sistemiku preċedenti; fost dawn il-pazjenti, il-proporzjon tal-periklu għal PFS kien 0.365 (95% CI: 0.156, 0.857), $p = 0.0156$. Bl-istess mod, fost 57 pazjent fil-grupp li ngħata sunitinib (inklużi 28 b'terapija sistemika waħda preċedenti u 29 b'żewġ terapiji jew aktar sistemiċi preċedenti) u 61 pazjent fil-grupp li ngħata placebo (inklużi 25 b'terapija sistemika waħda preċedenti u 36 b'żewġ terapiji jew aktar sistemiċi preċedenti), il-proporzjon tal-periklu għal PFS kien 0.456 (95% CI: 0.264, 0.787), $p = 0.0036$.

Saret analiżi ta' sensitività tal-PFS fejn il-progressjoni kienet ibbażata fuq il-kejl tat-tumur irrappurtat mill-investigatur u fejn il-pazjenti kollha ċċensurati għal raġunijiet għajr it-tmiem tal-istudju kienu ttrattati bħala episodji ta' PFS. Din l-analiżi pprovdiet stima konservattiva tal-effett tat-trattament b'sunitinib u appoġġja l-analiżi primarja, billi wriet proporzjon ta' riskju ta' 0.507 (95% CI 0.350, 0.733), $p = 0.000193$. L-istudju piviali dwar il-NET tal-frixa ġie mwaqqaf qabel iż-żmien fuq rakkomandazzjoni ta' Kumitat indipendenti għall-Monitoraġġ tal-Medicini, u l-endpoint primarju kien ibbażat fuq valutazzjoni mill-investigatur, li t-tnejn setgħu affettwaw l-istimi tal-effett tat-trattament.

Sabiex tiġi eliminata l-parzjalità fl-istima tal-PFS ibbażata fuq l-investigatur, sar BICR tal-iskansjonijiet; din l-analiżi appoġġjat l-istima tal-investigatur, kif jidher f'Tabella 4.

Tabella 4 - Riżultati tal-effikaċja fir-rigward tal-pNET mill-Istudju ta' Fazi 3

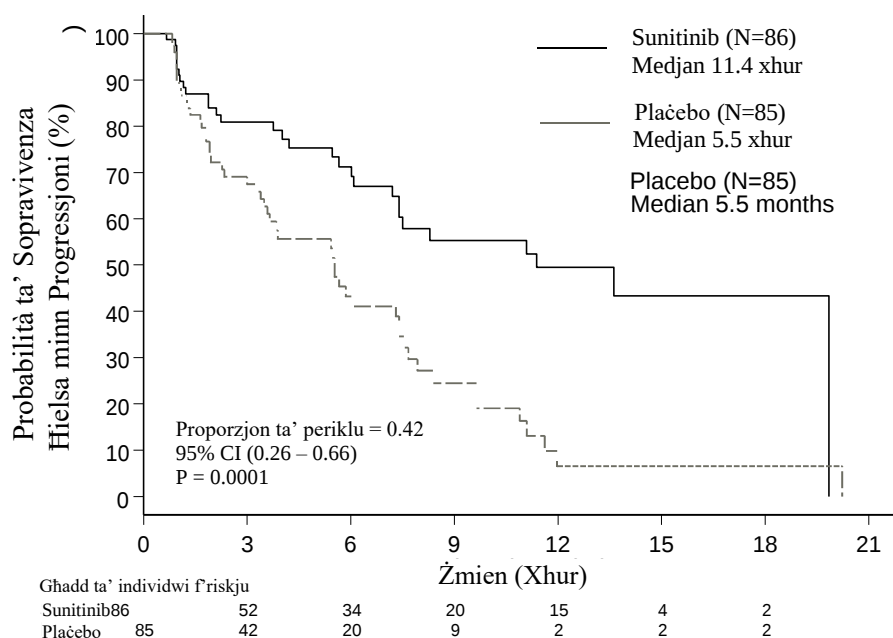
Parametru ta' effikaċja	Sunitinib (n = 86)	Plaċebo (n = 85)	Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	Valur p
Sopravivenza mingħajr Progressjoni [medja, xhur (95% CI)] b'Valutazzjoni mill-Investigatur	11.4 (7.4, 19.8)	5.5 (3.6, 7.4)	0.418 (0.263, 0.662)	0.0001 ^a
Sopravivenza mingħajr Progressjoni [medja, xhur (95% CI)] b'valutazzjoni derivata tar-rispons tat-tumur ibbażata fuq l-applikazzjoni ta' RECIST għall-valutazzjonijiet tat- tumur mill-investigatur	12.6 (7.4, 16.9)	5.4 (3.5, 6.0)	0.401 (0.252, 0.640)	0.000066 ^a
Sopravivenza mingħajr Progressjoni [medja, xhur (95% CI)] b'eżami ċentrali indipendenti blinded tal- valuazzjonijiet tat-tumur	12.6 (11.1, 20.6)	5.8 (3.8, 7.2)	0.315 (0.181, 0.546)	0.000015 ^a
Sopravivenza globali [5 snin ta' segwitu] [medja, xhur (95% CI)]	38.6 (25.6, 56.4)	29.1 (16.4, 36.8)	0.730 (0.504, 1.057)	0.0940 ^a
Rata oġġettiva ta' rispons [% (95% CI)]	9.3 (3.2, 15.4)	0	NA	0.0066 ^b

Abbrevjazzjonijiet: CI=Intervall ta' kunfidenza; N=numru ta' pazjenti; NA=Ma japplikax; pNET=tumuri newroendokrini tal-frixa; RECIST=kriterji ta' evalwazzjoni tar-rispons f'tumuri solidi.

^atest 2-sided log-rank

^bTest eżatt ta' Fisher

Figura 1 - Plott Kaplan-Meier ta' PFS fl-Istudju pNET ta' Fazi 3



Tqassir: CI=Intervall ta' kunfidenza; N=numru ta' pazjenti; PFS=sopravivenza hielsa mill-progressjoni; pNET=tumuri newroendokrini tal-frixa

Id-dejta dwar is-Sopravivenza Globali ma kinitx matura fil-hin tal-gheluq tal-istudju [20.6 xhur (95% CI 20.6, NR) għall-parti tal-istudju dwar sunitinib meta mqabbla ma' NR (95% CI 15.5, NR) għall- parti tal-istudju dwar il-plaċebo, proporzjon ta' periklu: 0.409 (95% CI: 0.187, 0.894), valur $p = 0.0204$]. Kien hemm 9 imwiet fil-grupp li ha sunitinib u 21 mewt fil-grupp li ha plaċebo.

Mal-progressjoni tal-marda, il-pazjenti ġew unblinded u l-pazjenti fuq plaċebo ġew offruti aċċess għal sunitinib open-label fi studju separat ta' estensjoni. Minhabba l-gheluq kmieni tal-istudju, il-pazjenti li kien fadal ġew unblinded u offruti aċċess għal sunitinib open-label fi studju ta' estensjoni. Total ta' 59 minn 85 (69.4%) pazjent mill-grupp li kien ha l-plaċebo nqalbu għall-open-label sunitinib wara l- progressjoni tal-marda jew unblinding fl-gheluq tal-istudju. OS osservata wara 5 snin ta' segwitu fl- istudju ta' estensjoni wriet proporzjon ta' periklu ta' 0.730 (95% CI 0.504, 1.057).

Ir-riżultati mill-Kwestjonarju dwar il-Kwalità tal-Hajja tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Riċerka u t- Trattament tal-Kanċer (EORTC QLQ-C30) wrew li l-kwalità ġenerali tal-hajja relatata mas-saħħa globali u l-5 oqsma ta' funzjonament (fiżiku, rwol, konoxxittiv, emozzjonali u soċjali) kienu miżmuma għall-pazjenti li rċewew trattament b'sunitinib meta mqabbel ma' plaċebo, b'effetti sintomatiċi avversi limitati.

Sar studju tal-fażi 4, multinazzjonali, f'ċentri multipli, open-label li evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' sunitinib f'pazjenti b'pNET progressiv, avanzat/metastatiku, differenzjat sewwa u li ma jistax jitneħħa.

Mija u sitt pazjenti (61 pazjent fil-grupp ta' dawk li qatt ma kienu hađu kura qabel bħalu u 45 pazjent fil-grupp tal-linja aktar tard) irċewew kura b'sunitinib b'mod orali ta' 37.5 mg darba kuljum fuq skeda ta' dożaġġ kontinwu kuljum (CDD, continuous daily dosing).

Il-PFS medjana globali kif kienet assessjata mill-Investigatur kienet ta' 13.2 xhur, kemm fil-popolazzjoni ġenerali (95% CI: 10.9, 16.7) kif ukoll fil-koorti ta' pazjenti li qatt ma rċewew kura (95% CI: 7.4, 16.8).

Popolazzjoni pedjatrika

Esperjenza dwar l-użu ta' sunitinib f'pazjenti pedjatriċi hija limitata (ara sezzjoni 4.2).

Studju ta' eskalazzjoni tad-doża ta' fażi 1 ta' sunitinib orali sar f'35 pazjent li kienu jikkonsistu minn 30 pazjent pedjatriku (li għandhom bejn 3-17-il sena) u 5 adulti żgħar (li għandhom bejn 18-21 sena), b'tumuri solidi refrattarji, li l-maġġoranza tagħhom kienu rreġistrati b'dijanjozi primarja ta' tumor fil- moħħ. Kardjotossicità li tillimita d-doża kienet osservata fl-ewwel parti tal-istudju li għalhekk kien emendat biex jeskludi pazjenti b'esponiment preċedenti għal terapiji potenzjalment kardjotossiċi (inklużi anthracyclines) jew għal radjazzjoni kardijaka. Fit-tieni parti tal-istudju li tinkludi pazjenti b'terapija kontra l-kanċer minn qabel iżda mingħajr fatturi ta' riskju għat-tossicità kardijaka, sunitinib kien ġeneralment tollerabbli u klinikament maniġibbli bid-doża ta' 15mg/m² kuljum (MTD) fuq Skeda 4/2. L-ebda wiehed mill-individwi ma kiseb rispons komplet jew rispons parzjali. Marda stabbli kienet osservata f'6 pazjenti (17%). Pazjent wiehed b'GIST kien irreġistrat fil-livell tad-doża 15/mg/m² mingħajr evidenza ta' benefiċċju. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicini osservati kienu simili b'mod ġenerali għal dawk li deħru fl-adulti (ara sezzjoni 4.8).

Studju bit-tikketta open-label ta' fażi 2 sar f'29 pazjent li kienu jikkonsistu minn 27 pazjent pedjatriku (ta' bejn 3-16-il sena) u 2 pazjenti adulti żgħar (ta' bejn 18-19-il sena) b'HGG jew endimoma. L- istudju ngħalaq fiż-żmien tal-analiżi interim pjanata minhabba nuqqas ta' kontroll tal-marda. Il-PFS medjana kienet ta' 2.3 xhur fil-grupp ta' HGG u 2.7 xhur fil-grupp ta' endimoma. L-OS ġenerali medjana kienet ta' 5.1 xhur fil-grupp ta' HGG u 12.3 xhur fil-grupp ta' endimoma. L-aktar reazzjonijiet avversi relatati mal-kura li ġew irrappurtati b'mod

komuni ($\geq 10\%$) fil-pazjenti fiż-żewġ gruppi kombinati kienu tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (6 pazjenti [20.7%]) u emorraġija intrakranjali (3 pazjenti [10.3%]) (ara sezzjoni 4.8).

Evidenza minn studju ta' fażi 1/2 ta' sunitinib orali li sar f'6 pazjenti pedjatriċi b'GIST ta' bejn 13-16- il sena li rċiew sunitinib fuq Skeda 4/2, bid-dożi li jvarjaw bejn 15 mg/m² kuljum u 30 mg/m² kuljum, u dejta ppubblikata disponibbli (20 pazjent pedjatriku jew pazjenti adulti żgħar b'GIST) indikat li kura b'sunitinib irriżultat fi stabbilizzazzjoni tal-marda fi 18 minn 26 (69.2%) pazjent, jew wara li ma rnexxiex imatinib jew wara intolleranza (16-il pazjent b'marda stabbli minn 21), jew de novo/wara kirurġija (2 pazjenti b'marda stabbli minn 5). Fl-istudju ta' Fażi 1/2, ġiet osservata marda stabbli u progressjoni tal-marda fi 3 minn 6 pazjenti kull wiehied (pazjent 1 irċieva imatinib neoagġuvanti u pazjent 1 irċieva imatinib aġġuvanti, rispettivament). Fl-istess studju, 4 minn 6 pazjenti (66.7%) esperjenzaw reazzjonijiet avversi relatati mal-kura ta' Grad 3-4 (ipofosfatemija, newtropenja, u tromboċitopenja ta' Grad 3 f'pazjent 1 kull wiehied u newtropenja ta' Grad 4 f'pazjent 1). Barra minn hekk, fil-pubblikazzjonijiet huma rrapportati r-reazzjonijiet avversi tal-medicina ta' Grad 3 li ġejjin esperjenzati minn 5 pazjenti: għeja (2), reazzjonijiet avversi tal-medicina gastrointestinali (inkluż dijarea) (2), reazzjonijiet avversi tal-medicina ematoloġiċi (inkluż anemija) (2), koleċistite (1), ipertirojdiżmu (1) u mukożite (1).

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni (PK) u farmakodinamika farmakokinetika (PK/PD) saret bl-iskop li jiġu estrapolati l-punti ta' tmiem ewlenin ta' effikaċja u sigurtà u tal-PK ta' sunitinib f'pazjenti pedjatriċi b'GIST (li għandhom bejn 6-17-il sena). Din l-analizi kienet ibbażata fuq dejta miġbura minn adulti b'GIST jew b'tumuri solidi, u minn pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi. Ibbażati fuq analizi ta' mudellar, l-età iżgħar u d-daqs iżgħar tal-ġisem ma dehrux li jaffettwaw b'mod negattiv ir-risponsi ta' sigurtà u ta' effikaċja għal esponiment għal sunitinib tal-plażma. Benifiċċju/riskju ta' Sunitinib ma deherx li huwa affetwat b'mod negattiv minn età iżgħar jew minn daqs iżgħar tal-ġisem, u kien prinċipalment immexxi minn esponiment fil-plażma.

L-EMA rinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'sunitinib f'kull sett tal- popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' karċinoma tal-kliewi jew tal-pelvi renali (eskluzi nefroblastoma, nefroblastomatosi, phroblastomatosi, sarkoma taċ-ċelloli ċari, nefroma mesoblastika, karċinoma tal-medulla tal-kliewi u tumor rhabdoid tal-kliewi) (ara sezzjoni 4.2).

L-EMA ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'sunitinib f'wiehied jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika dwar it-tumuri tal-istroma gastro-intestinali (GIST) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku)

L-EMA rinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'sunitinib f'kull sett tal- popolazzjoni pedjatrika għat-trattament tat-tumuri newroendokrinali gastroenteropankreatiċi (eskluzi newroblastoma, newroganglioblastoma u phaeochromocytoma) (ara sezzjoni 4.2)

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-PK ta' sunitinib ġew evalwati f'135 voluntiera f'saħħithom u 266 pazjent b'tumuri solidi. Il-PK kienu simili fil-popolazzjonijiet kollha ttestjati b'tumuri solidi u fil-voluntiera b'saħħithom.

Fil-medda ta' dożi bejn 25 u 100 mg, l-arja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-hin (AUC) u l-C_{max} jizjedu b'mod proporzjonali mad-doża. B'għoti ripetut ta' kuljum, sunitinib jakkumula bi

3 għal 4 darbiet u l-metabolit attiv primarju tiegħu jakkumula b'7 għal 10 darbiet.

Konċentrazzjonijiet stabbli ta' sunitinib u l-metabolit attiv primarju tiegħu jinkisbu fi żmien 10 sa 14-il ġurnata. Sa Jum 14, il-konċentrazzjonijiet kombinati fil-plażma ta' sunitinib u l-

metabolitattiv tiegħu huma 62.9 - 101 ng/ml li huma konċentrazzjonijiet fil-mira previsti minn tagħrif ta' qabel l-użu kliniku sabiex jimpedixxu l-fosforilazzjoni tar-riċetturi in vitro u jirriżultaw fi stasi/tnaqqis tat-tkabbir tat-tumur in vivo. Il-metabolit attiv primarju jinkludi 23 sa 37% tal-esponiment totali. Ma kienu osservati l-ebda bidliet sinifikanti fil-PK ta' sunitinib jew tal-metabolit attiv primarju b'għoti ripetuti ta' kuljum jew b'ċikli ripetuti fl-iskedi ta' dożaġġ ittestjati.

Assorbiment

Wara l-għoti mill-halq ta' sunitinib, C_{max} huma ġeneralment osservati minn 6 sa 12-il siegħa hin għal konċentrazzjoni massima (t_{max}) wara l-għoti.

L-ikel m'għandu l-ebda effett fuq il-bijodisponibilità ta' sunitinib.

Distribuzzjoni

In vitro, l-irbit ta' sunitinib u l-metabolit attiv primarju tiegħu ma' proteina fil-plażma umana f'assaggi in vitro kien 95% u 90%, rispettivament, mingħajr l-ebda dipendenza tal-konċentrazzjoni evidenti. Il-volum ta' distribuzzjoni (V_d) evidenti għal sunitinib kien kbir, 2230 L, li jindika distribuzzjoni fit-tessuti.

Interazzjonijiet metabolici

Il-valuri K_i kkalkulati in vitro għall-izoforimi ċitokromi P450 (CYP) kollha ttestjati (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 u CYP4A9/11)

indikaw li sunitinib u l-metabolit attiv primarju tiegħu mhux probabbli li jinduċu l-metabolizmu ta' sustanzi attivi oħra li jistgħu jiġu metabolizzati b'mod klinikament rilevanti minn dawn l-enzimi.

Bijotrasformazzjoni

Sunitinib huwa metabolizzat prinċipalment minn CYP3A4, l-isoforma CYP, li tipproduċi l-metabolit attiv primarju tiegħu, desethyl sunitinib, li mbagħad huwa metabolizzat aktar mill-istess isoenzima.

L-għoti flimkien ta' sunitinib ma' indutturi jew inibituri qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat minhabba li l-livelli ta' sunitinib fil-plażma jistgħu jinbidlu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni hija prinċipalment ma' l-ippurgar (61%) b'eliminazzjoni renali ta' sustanza attiva mhix mibdula u l-metaboliti tammonta għal 16% tad-doża amministrata. Sunitinib u l-metabolit attiv primarju tiegħu kienu l-komposti maġġuri li ġew identifikati fil-plażma, l-awrina u l-ippurgar, u rappreżentaw 91.5%, 86.4% u 73.8% tar-radjoattività f'kampjuni ppuljati, rispettivament. Metaboliti minuri kienu identifikati fl-awrina u fl-ippurgar, iżda ġeneralment ma nstabux fil-plażma. L-eliminazzjoni orali totali (CL/F) kienet ta' 34-62 l/siegħa. Wara għoti orali lil voluntiera b'saħħithom, il-half-lives tal-eliminazzjoni ta' sunitinib u tal-metabolit attiv primarju tiegħu desethyl huma bejn wiehded u iehor 40-60 siegħa, u 80-110 siegħa, rispettivament.

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma impedituri ta' BCRP

In vitro, sunitinib huwa substrat tat-trasportatur tal-effluss ta' BCRP. Fl-istudju A6181038 l-għoti flimkien ta' gefitinib, impeditur ta' BCRP, ma rriżultax f'effett klinikament rilevanti fuq is- C_{max} u l-AUC għal sunitinib jew il-mediċina totali (sunitinib + metabolit) (ara sezzjoni 4.5). Dan l-istudju multiċentriku, open-label, ta' Fażi 1/2 li eżamina s-sigurtà/it-tollerabbiltà, id-doża massima ttollerata, u l-attività kontra t-tumur ta' sunitinib flimkien ma' gefitinib f'individwi b'MRCC. Il-PK ta' gefitinib (250 mg kuljum) u sunitinib (37.5 mg [Koorti 1, n=4] jew 50 mg [Koorti 2, n=7] kuljum fuq skeda ta' 4 ġimgħat iva, segwit minn skeda ta' ġimgħatejn le), meta mogħti flimkien ġie evalwat bħala objettiv sekondarju tal-istudju. It-tibdil fil-parametri tal-PK ta' sunitinib ma kien ta' l-ebda sinifikat kliniku u ma indika l-ebda interazzjoni mediċinali;

madankollu, meta jiġi kkunsidrat in-numru relattivament baxx ta' individwi (jiġifieri N=7+4) u l-varjabbiltà moderata-kbira bejn pazjent u ieħor fil-parametri farmakokinetiċi, għandha tingħata l-kawtela meta jiġu interpretati s-sejbiet tal-PK tal-interazzjoni mediċinali minn dan l-istudju.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

Sunitinib u l-metabolit primarju tiegħu huma prinċipalment metabolizzati mill-fwied. Esponimenti sistemiċi wara doża waħda ta' sunitinib kienu simili f'suġġetti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (Klassi Child-Pugh A u B) imqabbla ma' suġġetti b'funzjoni epatika normali. Sunitinib ma ġiex studjat f'suġġetti b'indeboliment epatiku qawwi (Klassi Child-Pugh C).

Studji f'pazjenti bil-kanċer eskcludew pazjenti b'ALT jew AST $>2.5 \times \text{ULN}$ (Limitu ta' Fuq tan- Normal) jew, $>5.0 \times \text{ULN}$ jekk dovut għal metastazi tal-fwied.

Indeboliment renali

Analizi tal-PK tal-popolazzjoni indikaw li t-tneħħija apparenti (CL/F) ta' sunitinib ma kinitx effettwata mir-rata ta' tneħħija ta' creatinine (CLcr) fi ħdan il-medda evalwata (42-347 ml/min). Esponiment sistemiku wara doża waħda ta' sunitinib kien simili f'suġġetti b'indeboliment renali sever (CLcr <30 ml/min) meta kkumparat ma suġġetti b'funzjoni renali normali (CLcr >80 ml/min).

Għalkemm sunitinib u l-metabolu ewlieni tiegħu ma kienux eliminati permezz ta' l-omodijalisi f'suġġetti bil-ESRD, l-esponimenti sistemiċi totali kienu anqas minn 47% għal sunitinib u 31% għall-metabolu ewlieni tiegħu meta mqabbla ma' suġġetti b'funzjoni renali normali.

Piż, status tal-prestazzjoni

Analizi tal-PK fost il-popolazzjoni ta' informazzjoni demografika tindika li m'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża għall-piż jew għall-istatus tal-prestazzjoni tal-Grupp ta' Kooperazzjoni tal- Lvant dwar l-Onkologija (ECOG).

Is-sess tal-persuna

L-informazzjoni disponibbli tindika li n-nisa jista' jkollhom madwar 30% tneħħija apparenti aktar baxxa (CL/F) ta' sunitinib milli l-irġiel: din id-differenza, madankollu, ma teħtieġx aġġustament fid- doża.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esprejzenza dwar l-użu ta' sunitinib f'pazjenti pedjatriċi hija limitata (ara sezzjoni 4.2). Analizi PK tal-popolazzjoni ta' sett tad-dejta miġbura minn pazjenti adulti b'GIST u b'tumuri solidi u pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi ġew imwettqa. Analizi ta' mudellar kovarjanti gradwali ġew imwettqa sabiex jevalwaw l-effett tal-età u tad-daqs tal-ġisem (piż tal-ġisem totali jew l-erja tas-superfiċje tal-ġisem) kif ukoll kovarjanti oħrajn fuq parametri tal-PK importanti għal sunitinib u l-metabolit attiv tiegħu.

Fost il-kovarjanti relatati tal-età u tad-daqs tal-ġisem ittestjati, l-età kienet kovarjant sinifikanti fuq it- tneħħija apparenti ta' sunitinib (iktar kemm tkun baxxa l-età, iktar tkun baxxa t-tneħħija apparenti). Bl-istess mod, l-erja tas-superfiċje tal-ġisem kienet kovarjanti sinifikanti fuq it- tneħħija apparenti tal- metabolit attiv (iktar kemm tkun baxxa l-erja tas-superfiċje tal-ġisem, iktar tkun baxxa t-tneħħija apparenti).

Barra minn hekk, abbażi tal-analizi tal-PK tal-popolazzjoni integrata ta' dejta miġbura mit- 3 studji pedjatriċi (2 studji ta' tumuri solidi pedjatriċi u studju 1 ta' GIST pedjatriku; etajiet: 6 snin sa 11-il sena u 12-il sena sa 17-il sena), l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, body surface area) tal-linja bażi kienet kovarjanti sinifikanti fuq it-tneħħija apparenti ta' sunitinib u l-metabolit attiv tiegħu. Abbażi ta' din l-analizi, doża ta' madwar 20 mg/m^2 kuljum f'pazjenti pedjatriċi, b'valuri tal-BSA bejn 1.10 u

1.87 m², mistennija li tipprovdi esponiment fil-plażma għal sunitinib u l-metabolit attiv tiegħu komparabbli (bejn 75 u 125% tal-AUC) għal dak fl-adulti b'GIST mogħtija sunitinib 50 mg kuljum fuq Skeda 4/2 (AUC 1233 ng.hr/mL). Fl-istudji pedjatriċi, id-doża tal-bidu ta' sunitinib kienet

15 mg/m² (ibbażat fuq l-MTD identifikat fl-istudju ta' l-eskalazzjoni tad-doża ta' Fażi 1, ara sezzjoni 5.1), li fil-pazjenti pedjatriċi b'GIST żdiedet għal 22.5 mg/m² u sussegwentement għal 30 mg/m² (biex ma taqbiżx id-doża totali ta' 50 mg/jum) abbażi ta' sigurtà/tollerabbiltà tal-pazjent individwali. Barra minn hekk, skont il-letteraturi ppubblikati fil-pazjenti pedjatriċi b'GIST, id-doża tal-bidu kkalkulata varjat minn 16.6 mg/m² sa 36 mg/m², żdiedet għal doži għoljin daqs 40.4 mg/m² (biex ma taqbiżx id-doża totali ta' 50 mg/jum).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji ta' tossiċità b'doži ripetuti fil-firien u x-xadini fuq tul ta' żmien ta' 9 xhur, l-organi mmirati primarji kienu identifikati fil-passaġġ gastrointestinali (remettar u dijarea fix-xadini); glandola adrenali (kongestjoni kortikali u/jew emorragija fil-firien u fix-xadini, b'nekrozi segwita minn fibrozi fil-firien); sistema emolimfopojetika (ipoċellularità tal-mudullun, u żvujtar limfojde tat-tajmus, milsa, u glandoli limfatiċi); frixa eżokrina (degranulazzjoni ta' ċelloli aċinari b'nekrozi ta' ċellola waħda); glandola salivarja (ipertrofija aċinari); ġoġi ta' l-għadam (thaxxin tas-saff ta' l-iżvilupp); utru (atrofija); u ovarji (tnaqqis ta' żvilupp follikulari). Is-sejbiet kollha seħħew fl-livelli klinikament rilevanti ta' esponiment fil-plażma ta' sunitinib. Effetti addizzjonali, osservati fi studji oħra inkludew titwil ta' l-interval QTc, tnaqqis fl-LVEF u atrofija tubulari testikolari, zidiet fiċ-ċelloli mesangjali fil-

kilwa, emorragija fil-passaġġ gastro-intestinali u mukoża orali, u ipertrofija taċ-ċelloli pitwitarji anterjuri. Bidliet fl-utru (atrofija endometrijali) u s-saff ta' l-iżvilupp ta' l-għadam (thaxxin fisejali jew displejżja tal-qarquċa) huma maħsuba li huma relatati ma' l-azzjoni farmakoloġika ta' sunitinib. Il-parti l-kbir ta' dawn ir-riżultati kienu riversibbli wara 2 sa 6 ġimgħat mingħajr trattament.

Ġenotossicità

Il-potenzjal ġenotossiku ta' sunitinib kien assessjat *in vitro* u *in vivo*. Sunitinib ma kienx mutaġeniku fil-batterji bl-użu ta' attivazzjoni metabolika fornita mill-fwied tal-far. Sunitinib *in vitro* ma induciex aberazzjonijiet strutturali fil-kromożomi taċ-ċelloli limfoċiti fid-demmi periferali uman. *In vitro*, poliploidji (aberrazzjonijiet numerici tal-kromożomi) kienet osservata fil-limfoċiti fid-demmi periferali uman, kemm fil-preżenza u fin-nuqqas ta' attivazzjoni metabolika. Sunitinib ma kienx klastoġeniku fil-mudullun tal-far *in vivo*. Il-metabolit attiv maġġur ma kienx evalwat għal potenzjal ġenotossiku.

Karċinoġenicità

Fi studju ta' riċerka fuq tul ta' xahar b'medda ta' doži li ngħataw b'mod orali permezz ta' pajp minn ġol-ħalq (0, 10, 25, 75, or 200 mg/kg/kuljum) b'CDD fi ġrieden transġeniċi rasH2, karċinoma u iperplasija tal-glandoli Brunner tad-duwodenu kienu osservati bid-doża l-aktar għolja li kienet ittestjata (200 mg/kg/kuljum).

Sar studju dwar il-karċinoġenicità fuq tul ta' 6 xhur, fejn ingħataw doži kuljum permezz ta' pajp minn ġol-ħalq (0, 8, 25, 75 [mnaqsa għal 50] mg/kg/kuljum) fi ġrieden transġeniċi rasH2. Karċinomi gastro-duwodenali, inċidenza akbar ta' haemangiosarcomas fl-isfond, u/jew iperplasija tal-mukoża gastrika kienu osservati f'doži ta' ≥25 mg/kg/kuljum wara trattament ta' xahar jew sitt xhur (≥7.3 darbjet tal-AUC tal-pazjenti li ngħataw id-doża rakkomandata ta' kuljum [RDD]).

Fi studju dwar il-karċinoġenicità li sar fuq il-firien fuq tul ta' sentejn (doża ta' 0, 0.33, 1, or 3 mg/kg/kuljum), amministrazzjoni ta' sunitinib f'ċikli ta' 28 ġurnata segwiti minn perjodi ta' 7 t'ijiem fejn ma ngħatawx doża rriżultaw f'żdidiet fl-inċidenza ta' fejkromoċitoma u iperplasija fil-medulla adrenali tal-firien maskili li ngħataw 3 mg/kg/kuljum segwiti minn >1 sena ta' dożaġġ (≥ 7.8 darbjet l-AUC tal-pazjenti amministrati l-RDD). Il-karċinoma tal-glandoli

Brunner seħħ fil-duwodenu tal-firien femminili f' doża ta' ≥ 1 mg/kg/kuljum u tal-firien maskili f' doża ta' 3 mg/kg/kuljum, u iperplażja tač-čelluli mukuži kienet evidenti fil-glandoli tal-istonku f' doża ta' 3 mg/kg/kuljum fil-firien maskili, li seħhew f' ≥ 0.9 , 7.8 u 7.8 darbiet l-AUC tal-pazjenti amministrati l-RDD, rispettivament. Ir-rilevanza tas-sejbiet neoplastiċi għal-bnedmin osservati fil-ġrieden (transġeniċi rasH2) u l-istudji dwar il-karċinogeniċità fuq il-far trattat b'sunitinib mhix ċara.

Tossiċità Riproduttiva u ta' l-Iżvilupp.

L-ebda effetti fuq il-fertilità tan-nisa u ta' l-irġiel ma kienu osservati fi studji ta' tossiċità riproduttiva. Madankollu, fi studji ta' tossiċità b' doži ripetuti fil-firien u fix-xadini, effetti fuq il-fertilità kienu osservati fil-forma ta' atriżżja follikulari, deġenerazzjoni ta' corpora lutea, bidliet endometrijali fl-utru u tnaqqis fil-piżijiet ta' l-utri u l-ovarji fl-livelli ta' esponiment sistemiku klinikament rilevanti. Fil-far effetti fuq il-fertilità tar-raġel kienu osservati fil-forma ta' atrofiya tubulari fit-testikoli, tnaqqis fl-ispermatożoa fl-epididimi u żvujtar tal-kollojde fil-prostata u vesikli seminali fl-livelli ta' esponiment fil-plażma 25 darba aktar mill-esponiment sistemiku fil-bniedem.

Fil-firien, il-mortalità embrijonali-fetali kienet evidenti bħala tnaqqis sinifikanti fl-ġħadd ta' fetujiet hajjin, żieda fin-numri ta' riassorbimenti, żiedet it-telf wara l-impjantazzjoni, u t-telf totali tal-boton fi 8 minn 28 mara tqila fl-livelli ta' esponiment fil-plażma 5.5 darbiet aktar mill-esponiment sistemiku fil-bniedem. Fil-fniek, tnaqqis fil-piżijiet ta' utri gravidji u n-numru ta' fetujiet hajjin kienu minħabba żidiet fin-numru ta' risorbimenti, żidiet fit-telf wara l-impjantazzjoni u telf komplut tal-boton f' 4 minn 6 nisa tqal fl-livelli ta' esponiment fil-plażma 3 darbiet aktar mill-esponiment sistemiku fil-bniedem.

Fil-firien, trattament b'sunitinib waqt l-organogenezi rriżulta f'effetti fuq l-iżvilupp b' ≥ 5 mg/kg/kuljum li kienu jikkonsistu minn żieda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet skeletriċi fetali, predominantament karatterizzati bħala dewmien fl-ossifikazzjoni tal-vertebre toraċiċi/lumbari u seħhew fl-livelli ta' esponiment fil-plażma 5.5 darbiet aktar mill-esponiment sistemiku fil-bniedem.

Fil-fniek, effetti fuq l-iżvilupp kkonsistew f' żidiet fl-inċidenza ta' palat mixquq fl-livelli

ta' esponiment fil-plażma bejn wiehded u ieħor daqs dawk osservati fil-klinika, u xoffa mixquqa u palat mixquq fl-livelli ta' esponiment 3 darbjet aktar mill-esponiment sistemiku fil-bniedem.

Sunitinib (f'doża ta' 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg/kuljum) kien evalwat fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fuq firien tqal. Iż-żidiet fil-piż tal-ġisem tal-omm kienu mnaqqsa waqt it-tqala u treddiġh f'doża ta' ≥ 1 mg/kg/kuljum, madankollu l-ebda tossiċità riproduttiva tal-omm ma kienet osservata sa doża ta' 3 mg/kg/kuljum (stima tal-esponiment ≥ 2.3 darbjet l-AUC tal-pazjenti amministrati l-RDD). Tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieħ kienu osservati fil-perjodu ta' qabel u wara l-ftim f'doži ta' 3 mg/kg/kuljum. L-ebda tossiċità fl-iżvilupp ma kienet osservata f'doži ta' 1 mg/kg/kuljum (bejn wiehded u ieħor esponimnet ta' ≥ 0.9 darbjet l-AUC tal-pazjenti amministrati l-RDD).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sunitinib Accord 12.5 mg kapsuli

ibsin *Kontenut tal-kapsula*

Cellulose, microcrystalline
Mannitol (E421)
Croscarmellose sodium
Povidone (E1201)
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Red Iron oxide (E172)
Inka tal-istampar bajda

Inka tal-istampar bajda

Shellac
Titanium dioxide (E171)
Propylene glycol

Sunitinib Accord 25 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula

Cellulose, microcrystalline
Mannitol (E421)
Croscarmellose sodium
Povidone (E1201)
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Black Iron oxide (E172)
Red Iron oxide (E172)
Yellow Iron oxide (E172)
Inka tal-istampar bajda

Inka tal-istampar bajda

Shellac
Titanium dioxide (E171)

Propylene glycol

Sunitinib Accord 37.5 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula

Cellulose, microcrystalline

Mannitol (E421)

Croscarmellose sodium

Povidone (E1201)

Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

Yellow Iron oxide (E172)

Inka tal-istampar sewda

Inka tal-istampar sewda

Shellac

Black iron oxide (E172)

Propylene glycol

Ammonium hydroxide

Sunitinib Accord 50 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula

Cellulose, microcrystalline

Mannitol (E421)

Croscarmellose sodium

Povidone (E1201)

Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Gelatin

Titanium dioxide (E171)

Black Iron oxide (E172)

Red Iron oxide (E172)

Yellow Iron oxide (E172)

Inka tal-istampar bajda

Inka tal-istampar bajda

Shellac

Titanium dioxide (E171)

Propylene glycol

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Folja tal-Aluminju-OPA/Alu/PVC f'daqsijiet tal-pakkett ta' 28 kapsula iebsa f'kull kartuna.

Folja b'doża unitarja mtaqqba tal-Aluminium-OPA/Alu/PVC f'daqsijiet tal-pakkett ta' 28 x 1 kapsula iebsa f'kull kartuna.

Flixxun ta' high-density polyethylene (HDPE) b'tapp tal-polypropylene rezistenti għat-tfal li fih 30 kapsula iebsa f'kull kartuna.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immanigġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll De Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039,
Spanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sunitinib Accord 12.5 mg kapsuli ibsin
EU/1/20/1511/001-003

Sunitinib Accord 25 mg kapsuli ibsin
EU/1/20/1511/004-006

Sunitinib Accord 37.5 mg kapsuli ibsin
EU/1/20/1511/007-009

Sunitinib Accord 50 mg kapsuli ibsin
EU/1/20/1511/010-012

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Frar 2021
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET
RIGWARD IL- PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA
TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL- UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Remedica Ltd.
Aharnon Street, Limassol Industrial Estate
3056 Limassol
Ċipru

Pharmacare Premium Ltd.
HHF003 Hal Far Industrial Estate
Birzebbugia, BBG3000
Malta

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA GHAL PAKKETT B'FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 12.5 mg kapsuli ibsin sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 12.5 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1511/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sunitinib Accord 12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Sunitinib Accord 12.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA GHAL PAKKET B'FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 25 mg
kapsuli ibsin sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 25.0 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1511/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sunitinib Accord 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Sunitinib Accord 25 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
PAKKETT TA' BARRA GHAL PAKKETT B'FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 37.5 mg
kapsuli ibsin sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 37.5 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1511/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sunitinib Accord 37.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Sunitinib Accord 37.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA GHAL PAKKETT B'FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord
50 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa 50.0 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif
qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1511/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sunitinib Accord 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

2. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 50 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA GHAL PAKKETT B'FOLJA TA' DOŻA UNITAJRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 12.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 12.5mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 x1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/20/1511/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sunitinib Accord 12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI
FOLJA TA' DOŻA UNITARJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 12.5 mg kapsuli
ibsin sunitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA GHAL PAKKETT B'FOLJA TA' DOŻA UNITARJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 25 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 25.0 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 x 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1511/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sunitinib Accord 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI
FOLJA TA' DOŻA UNITARJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 25 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 37.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 37.5 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 x 1 kapsuli ibsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/20/1511/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sunitinib Accord 37.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' DOŻA UNITARJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 37.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA GHAL PAKKETT B'FOLJA TA' DOŻA UNITARJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 50 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 50.0 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 x 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1511/011

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sunitinib Accord 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI FOLJA TA' DOŻA UNITARJA
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 50 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA GHAL PAKKETT TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Sunitinib Accord 12.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 12.5 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1511/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sunitinib Accord 12.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA GHAL PAKKETT TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 12.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 12.5 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/20/1511/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA GHAL PAKKETT TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Sunitinib Accord 25 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 25.0 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1511/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sunitinib Accord 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA GHAL PAKKETT TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 25 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 25.0 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1511/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA GHAL PAKKETT TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Sunitinib Accord 37.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 37.5 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1511/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sunitinib Accord 37.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA GHAL PAKKETT TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 37.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 37.5 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1511/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA GHAL PAKKETT TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Sunitinib Accord 50 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 50.0 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1511/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sunitinib Accord 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA GHAL PAKKETT TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunitinib Accord 50 mg kapsuli ibsin
sunitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 50.0 mg ta' sunitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1511/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta taghrif: Informazzjoni għall-utent

Sunitinib Accord 12.5 mg kapsuli ibsin
Sunitinib Accord 25 mg kapsuli ibsin
Sunitinib Accord 37.5 mg kapsuli ibsin
Sunitinib Accord 50 mg kapsuli ibsin
sunitinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Sunitinib Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sunitinib Accord
3. Kif għandek tiehu Sunitinib Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Sunitinib Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Sunitinib Accord u għalxiex jintuża

Sunitinib Accord fih is-sustanza attiva sunitinib, li huwa inibitur tal-proteina kinase. Dan jintuża biex tittratta l-kanċer billi timpedixxi l-attività ta' grupp ta' proteini speċjali li huma magħrufa li huma involuti fl-iżvilupp u t-tifrix ta' ċelloli tal-kanċer.

Sunitinib Accord huwa wżat fl-adulti biex jiġu ttrattati t-tipi ta' kanċer li ġejjin:

- Tumor tal-istroma gastrointestinali (GIST), tip ta' kanċer tal-istonku u l-imsaren, meta imatinib (medicina oħra kontra l-kanċer) m'għadux jaħdem jew inti ma tistax tiehu imatinib.
- Karċinoma metastatika taċ-ċellola renali (MRCC), tip ta' kanċer tal-kliwi li jkun infirex f'partijiet oħra tal-ġisem.
- Tumuri newroendokrinali fil-frixa (pNET) (tumuri li joriġinaw fiċ-ċelloli tal-frixa li jnixxu l-ormoni) li kibru u li ma jistgħux jitneħħew b'operazzjoni.

Jekk għandek xi mistoqsijiet fuq kif jaħdem Sunitinib Accord jew għaliex din il-medicina għet hotija lilek b'riċetta, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu

Sunitinib Accord

Tiħux Sunitinib Accord

- Jekk inti allergiku għal sunitinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis- sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar tieghek qabel ma tiehu Sunitinib Accord:

- **Jekk ghandek pressjoni gholja.** Sunitinib Accord jista' jgholli l-pressjoni. It-tabib tieghek jista' jiċċekjalek il-pressjoni matul it-trattament Sunitinib Accord, u jekk ikun hemm bżonn, tista' tinghata medicini oħra biex tnaqqas il-pressjoni.
- **Jekk ghandek jew kellek mard fid-demmm, problemi ta' fsada, jew tbengil.** Trattament b'Sunitinib Accord jista' jżid ir-riskju ta' fsada jew jista' jwassal għal tibdil fin-numri ta' ċerti ċelloli fid- demmm. Dawn jistgħu iwasslu għal anemija jew jaffetwaw il-hila tad-demmm biex jaqgħad. Jista' jkun hemm riskju akbar ta' fsada jekk inti tiehu warfarin jew acenocoumarole, medicini li jraqu d-demmm biex jiprevjenu emboli tad-demmm. Għid lit-tabib tieghek jekk ikollok xi fsada waqt it-trattament b'Sunitinib Accord.
- **Jekk ghandek problemi tal-qalb.** Sunitinib Accord jista' jikkawża problemi fil-qalb. Għid lit-tabib tieghek jekk thossok għajjen hafna, nifsek maqtugħ, jew ghandek saqajk u l-għaksa minfuhin.
- **Jekk ghandek bdil fir-ritmu tal-qalb mhux normali.** Sunitinib Accord jista' jikkawża anormalità fir- ritmu tal-qalb tieghek. It-tabib tieghek jista' jikseb elektrokardjogrammi sabien ikun jista' jevalwa dawn il-problemi waqt it-trattament tieghek b'Sunitinib Accord. Għid lit-tabib tieghek jekk thossok stordut, jekk thossok hażin, jew ghandek ritmu tal-qalb mhux normali waqt li qed tiehu Sunitinib Accord.
- **Jekk kellek dan l-aħħar problema b'emboli tad-demmm fil-vini u/jew arterji (tipi ta' vessili tad-demmm) tieghek, li jinkludud puplesija, attack tal-qalb, emboliżmu, u trombozi.** Ċempel lit-tabib tieghek jekk ikollok sintomi bħal uġiġh jew tagħfis fis-sider, uġiġh fl-idejn, fid-dahar, jew fix-xedaq, qtugħ ta' nifs, tnemnim jew dgħufija f'naħa waħda tal-ġisem tieghek, problemi biex titkellem, uġiġh ta' ras, jew sturdament waqt it-trattament b'Sunitinib Accord.
- **Jekk ghandek jew kellek anewriżma** (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.
- **Jekk ghandek jew kellek hsara fl-iżgħar vini/arterji tad-demmm magħrufa bħala mikroaŋġjopatija trombotika (TMA).** Għid lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa deni, għeja, tbengil, fsada, nefha, konfużjoni, tnaqqis fil-vista u aċċessjonijiet.
- **Jekk ghandek problemi fil-glandola tat-tirojde.** Sunitinib Accord jista' jikkawża problemi fil-glandola tat-tirojde. Għid lit-tabib tieghek jekk thossok għajjen aktar faċilment, ġeneralment thoss aktar kesħa minn nies oħra jew leħnek ikun aktar baxx waqt li qed tiehu Sunitinib Accord. Il-funzjoni tat-tirojde tieghek għandu jiġi ċċekkjat qabel ma tiehu Sunitinib Accord u regolarment waqt li tkun qed tiehdu. Jekk il-glandola tat-tirojde ma tkunx qed tipproduċi biżżejjed ormoni tat-tirojde, inti tista' tkun kkurata sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde.
- **Jekk ghandek jew kellek disturbi fil-frixa jew fil-marrara.** Għid lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sinjali jew sintomi: uġiġh fil-parti tal-istonku (il-parti ta' fuq tal-addome), nawseja, rimettar, u deni. Dawn jistgħu ikunu ikkawżati minn infjammazzjoni tal-frixa jew tal-marrara.
- **Jekk ghandek jew kellek problemi fil-fwied.** Għid lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sinjali jew sintomi ta' problemi fil-fwied waqt it-trattament b'Sunitinib Accord: ħakk, sfurija fl-għajnejn jew fil-ġilda, awrina skura, u uġiġh jew skumdità fil-parti leminija ta' l-istonku. It- tabib tieghek jista' jgħamillek testijiet tad-demmm biex jiċċekja il-funzjoni tal-fwied tieghek qabel u waqt it-trattament b'Sunitinib Accord, u kif indikat klinikament.
- **Jekk ghandek jew kellek problemi fil-kliewi.** It-tabib tieghek se jagħmel osservazzjoni tal-

funzjoni tal-kliewi.

- **Jekk ha tagħmel intervent kirurġiku jew għamilt operazzjoni riċentement.** Sunitinib Accord jista' jaffettwa il-mod ta' kif ifiequ il-feriti tiegħek. Normalment Sunitinib Accord jitwaqqaf jekk ser tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek jiddeċiedi meta għandek terġa' tibda Sunitinib Accord.
- **Tista' tingħata parir biex teżamina s-snien qabel ma' tibda t-trattament b'Sunitinib Accord**
 - Għid lit-tabib tiegħek u lid-dentist minnufih jekk ikollok jew kellek uġiġh fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefha jew ferita fil-ħalq, tnefnim jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew sinna li tibda tiċċaqlaq.
 - Għid lid-dentist tiegħek jekk ikollok bżonn trattament invażiv fis-snien jew jekk ha tagħmel kirurġija dentali. Dan għandu jsir jekk inti qed tiehu Sunitinib Accord partikolarment jekk qed ukoll tirċievi jew irċievejt bisphosphonates li jittiehdu ġol-vina. Bisphosphonates huma mediċini li jintużaw biex jiprevjenu komplikazzjonijiet tal-għadam li jistgħu jkunu mogħtija minhabba xi kundizzjoni medika oħra.
- **Jekk għandek jew kellek disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda.** Waqt li qed tiehu din il-mediċina, jista' jkollok "pyoderma gangrenosum" (ulċerazzjoni tal-ġilda bl-uġiġh) jew "faxxite nekrotizzanti" (infezzjoni tal-ġilda/tessut artab li tinfirex malajr u li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sintomi ta' infezzjoni madwar ferita fil-ġilda, inkluz deni, uġiġh, ħmura, nefha, jew tnixxija ta' materja jew demm. Dan l-avveniment huwa ġeneralment riversibbli wara li jitwaqqaf sunitinib. Raxx sever fil-ġilda (sindromu ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika, eritema multiformi) kien irrapurtat waqt l-użu ta' sunitinib, li deher fil-bidu bħala tikek bi dbabar ħomor jew irqajja' ċirkolari spiss b'infafet fin-nofs fuq it-tronk. Ir-raxx jista' javvanza għal infafet mifruxin mal-ġisem jew tqaxxir tal-ġilda, u jista' jkun ta' theddida għall-ħajja. Jekk inti jkollok raxx jew dawn is-sintomi tal-ġilda, hu parir mingħand it-tabib tiegħek immedjatament.
- **Jekk għandek jew kellek aċċessjonijiet.** Informa lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun jekk ikollok pressjoni għolja, uġiġh ta' ras jew telf tal-vista.
- **Jekk għandek id-dijabete.** Il-livelli taz-zokkor fid-demm f'pazjenti dijabetiċi għandhom jiġu ċċekkjati regolarment sabiex jiġi evalwat jekk id-dożi tal-mediċini kontra d-dijabete għandhomx bżonn jiġu aġġustati biex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' livell baxx ta' zokkor fid-demm. Avża lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibli jekk tesperjenza sinjali u sintomi ta' zokkor baxx fid-demm (għeja, palpitazzjonijiet, għaraq, ġuħ u tintilef minn sensik).

Tfal u adolexxenti

Sunitinib Accord mhuwiex rakkomandat f'persuni ta' taħt it-18 il-sena.

Mediċini oħra u Sunitinib Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-livelli ta' Sunitinib Accord fil-ġisem tiegħek. Inti għandek tinforma lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu mediċini li fihom is-sustanzi attivi li ġejjin:

- ketoconazole, itraconazole – użati għall-kura ta' infezzjonijiet fungali
- erythromycin, clarithromycin, rifampicin – użati għall-kura ta' infezzjonijiet
- ritonavir – użati għall-kura tal-HIV
- dexamethasone – kortikosteroid użat għal diversi kundizzjonijiet (bħal disturbi allergiċi/tan-nifs jew il-mard tal-ġilda)
- pheytain, carbamazepine phenobarbital – użati għall-kura ta' epilessija u kundizzjonijiet newroloġiċi oħra
- preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St. John's Wort (Hypericum perforatum), – użati għall-kura tad-dipressjoni u l-ansjetà Sunitinib Accord ma' ikel u xorb

Inti ghandek tevita li tiehu meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tiehu trattament b'Sunitinib Accord.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Jekk inti tista' toħroġ tqila, għandek tuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament b'Sunitinib Accord.

Jekk tkun qed tredda', għid lit-tabib tiegħek. M'għandekx tredda' waqt trattament b'Sunitinib Accord.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thoss sturdament jew thoss għeja mhux tas-soltu, agħti attenzjoni speċjali waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni.

Sunitinib Accord fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol (23 mg) sodium (croscarmellose sodium) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Sunitinib Accord

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek jagħtik doża li tkun tghodd għalik, skont it-tip ta' kanċer li jrid jiġi ttrattat. Jekk qed tiġi ttrattat għal:

- GIST jew MRCC: id-doża li s-soltu tingħata hija 50 mg darba kuljum meħuda għal 28 jum (4 ġimgħat), segwiti minn 14-il jum (2 ġimgħat) ta' mistrieħ (mingħajr medicina) mogħti f'cikli ta' 6-ġimgħat.
- pNET: id-doża li s-soltu tingħata hija 37.5 mg darba kuljum mingħajr perjodu ta' mistrieħ.

It-tabib tiegħek jiddetermina id-doża xierqa li trid tiehu, kif ukoll jekk u meta għandek bżonn twaqqaf it-trattament b'Sunitinib Accord.

Sunitinib Accord jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Jekk tiehu Sunitinib Accord aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment ħadt aktar kapsuli milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek minnufih. Tista' teħtieġ attenzjoni medika.

Jekk tinsa tiehu Sunitinib Accord

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għandek tinforma lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tesperjenza xi wiehed mill-effetti sekondarji serji (ara wkoll sezzjoni 2 **X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sunitinib Accord**):

Problemi tal-qalb. Għid lit-tabib tiegħek jekk thossok għajjen hafna, nifs maqtugħ, jew għandek saqajk u l-għaksa minfuħin. Dawn jistgħu ikunu sintomi ta' problemi fil-qalb li jistgħu jinkludu insuffiċjenza tal-qalb u problemi fil-muskolu tal-qalb (kardjomijopatija).

Problemi tal-pulmun jew fin-nifs. Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa sogħla, uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs f'daqqa jew sogħla bid-demm. Dawn jistgħu ikunu sintomi ta' kundizzjoni li tissejjaħ emboliżmu fil-pulmun li sseħħ meta emboli tad-demm jimxu fil-pulmun tiegħek.

Disturbi tal-fwied. Għid lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza tibdil fil-frekwenza tal-awrina jew jekk ma tagħmilx l-awrina jistgħu ikunu sintomi ta' insuffiċjenza tal-fwied.

Fsada. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi jew problema serja ta' fsada waqt it-trattament b'Sunitinib Accord: uġiġħ u nefha fl-istonku (addome); rimettar bid-demm; ippurgar iswed u jwāħħal; awrina bid-demm; uġiġħ ta' ras u tibdil fl-istat mentali tiegħek; sogħla bid-demm jew bzieq bid-demm li ġej mil-pulmun jew mill-passaġġ tal-arja.

Qerda tat-tumur li twassal għal toqba fl-intestini. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek uġiġħ addominali sever, deni, nawseja, rimettar, ippurgar bid-demm, jew tibdil fl-ippurgar.

Effetti sekondarji oħra b'Sunitinib Accord jistgħu jinkludu:

Komuni hafna: jaffettwa iżjed minn persuna l f'kull 10

- Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, ċelloli tad-demm ħomor u/jew ċelloli tad-demm bojod (e.ż. newtrofili).
- Qtugħ ta' nifs.
- Pressjoni għolja.
- Gheja estrema, thossok bla saħħa.
- Nefha kkawżata minn fluwidu taħt il-ġilda u madwar l-għajnejn, raxx allergiku fil-fond.
- Uġiġħ /irritazzjoni/nixfa fil-ħalq, ġrieħi fil-ħalq, disturbi tat-togħma, stonku mhawwad, dardir, remettar, dijarea, stitikezza, uġiġħ/nefha addominali, tnaqqis fl-aptit.
- Tnaqqis tal-attività tal-glandola tat-tirojde (ipotirojdiżmu).
- Sturdament
- Uġiġħ ta' ras.
- Tinfaraġ.
- Uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fil-muskoli.
- Uġiġħ fid-driegħ u fis-saqajn.
- Ġilda safra/tibdil fil-kulur tal-ġilda, pigmentazzjoni eċċessiva tal-ġilda, bidla fil-kulur tax-xaġħar, raxx fil-pala tal-idejn u fil-qieġħ tas-saqajn, raxx, ġilda xotta.
- Sogħla.
- Deni.
- Diffikultà biex torqod.

Komuni: jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10

- Jagħqad id-demm fil-vini/arterji.
- Nuqqas ta' provvista tad-demm lejn il-muskolu tal-qalb, minħabba ostruzzjoni jew tidjieq tal-arterji koronarji.
- Uġiġħ fis-sider.
- Nuqqas fl-ammont ta' demm ippumpjat mill-qalb.
- Jingema' fluwidu inkluz madwar il-pulmun.
- Infezzjonijiet.
- Kumplikazzjoni ta' infezzjoni severa (infezzjoni preżenti fil-fluss tad-demm) li tista' twassal għal ħsara fit-tessut, insuffiċjenza tal-organi, u mewt.
- Tnaqqis fil-livell taz-zokkor fid-demm (ara sezzjoni 2).

- Telf ta' proteina fl-awrina li xi kultant jirriżulta f'nefha.
- Mard jixbah l-influenza.
- Testijiet tad-demem b'riżultat mhux normali li jinkludu enzimi tal-frixa u tal-fwied.
- Livell għoli ta' aċidu uriku fid-demem.
- Murliti, uġiġħ fir-rektum, fsada mill-ħanek, diffikulta' biex tibra' jew ma tistax tibra'.
- Thoss ħruq jew uġiġħ fl-ilsien, infjammazzjoni tar-rita tal-apparat diġestiv, gass eċċessiv fl-istonku jew fl-imsaren.
- Tnaqqis fil-piż.
- Uġiġħ muskoloskeletriku (uġiġħ fil-muskoli u fl-għadam), dgħjufija fil-muskoli, għeja fil-muskoli, uġiġħ fil-muskoli, spażmi fil-muskoli.
- Nixfa nażali, kongestjoni nażali.
- Tnixxieġha ta' dmugħ eċċessiva.
- Sensazzjoni anormali fil-ġilda, ħakk, qxur fil-ġilda u ffjammazzjoni, bżieža, akne, id-dwiefer jitlef l-kulur, tlelf ix-xagħar.
- Sensazzjoni annormali fl-estremajiet.
- Żieda jew tnaqqis annormali fis-sensittività, speċjalment għall-mess.
- Ħruq ta' stonku.
- Deidratazzjoni.
- Fwawar.
- Kulur mhux tas-soltu ta' l-awrina.
- Dipressjoni.
- Tertir ta' bard.

Mhux komuni: jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100

- Infezzjoni tat-tessuti rotob inklużi daww fil-parti ano-ġenitali li tipperikola l-ħajja (ara sezzjoni 2).
- Puplesija.
- Attakk tal-qalb ikkawżat minn provvista tad-demem interrotta jew imnaqqsa lejn il-qalb.
- Tibdil fl-attività elettrika tal-qalb jew ritmu mhux normali tal-qalb.
- Fluwidu madwar il-qalb (ħruġ ta' likwidu mill-perikardju).
- Insuffiċjenza tal-fwied.
- Uġiġħ fl-istonku (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa.
- Qerda tat-tumur li twassal għal toqba fl-intestini (perforazzjoni).
- Infjammazzjoni (nefha jew ħmura) tal-marrara bi jew mingħajr ġebel fil-marrara.
- Passaġġ mhux normali forma ta' tubu minn kavità waħda tal-ġisem għall-oħra, jew minn kavità għall-ġilda.
- Uġiġħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefha jew ferita fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew sinna li tibda tiċċaqlaq. Dawn jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta' ħsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrozi), ara sezzjoni 2.
- Produzzjoni eċċessiva ta' l-ormuni tat-tirojde li jżidu l-ammot ta' enerġija wżata mill-ġisem mistrieħ.
- Problemi bil-fejġan ta' feriti wara intervent kirurġiku.
- Żieda fil-livell ta' enzima (creatine phosphokinase) fid-demem mill-muskoli.
- Reazzjoni eċċessiva għall-allergen inkluż hay fever, raxx tal-ġilda, ħakk fil-ġilda, ħorriqija, nefha ta' partijiet tal-ġisem u problemi bit-tehid tan-nifs.
- Infjammazzjoni tal-kolon (kolite, kolite iskemika).

Rari: jaffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000

- Reazzjoni severa fil-ġilda u/jew fil-membrani mukużi (sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika, eritema multiformi).
- Sindromu tad-diżintegrazzjoni tat-tumur (TLS) – TLS jikkonsisti minn grupp ta' kumplikazzjonijiet metaboliċi li jistgħu jseħħu matul it-trattament tal-kanċer. Dawn il-kumplikazzjonijiet huma kkawżati mit-tkissir tal-prodotti ta' ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu u jistgħu jinkludu dawn li ġejjin: nawseja, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, bughawwieġ fil-muskoli, puplesija, tidnis tal-awrina u għeja assoċjata ma' riżultati mhux normali tat-testijiet tal-laboratorju (livelli għoljin tal-potassju, aċidu uriku u fosfru u

livelli baxxi ta' kalċju fid-demm) li jistgħu jwasslu għal bidliet fil-funzjoni tal-kliewi u insuffiċjenza renali akuta.

- Kollass mhux normali tal-muskoli li jista' jwassal għal problemi fil-kliewi (rabbdomijolisi).
- Bidla mhux normali fil-moħħ u li tista' tikkaguna numru ta' sintomi li jinkludu, uġiġħ ta' ras, konfużjoni, aċċessjonijiet, u tnaqqis fil-vista (sindromu reversibbli ta' lewkoencefalopatija posterjuri).
- Ulċerazzjoni tal-ġilda bl-uġiġħ (pyoderma gangrenosum).
- Infjammazzjoni fil-fwied (epatite).
- Infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde.
- Ħsara fl-iżgħar vini/arterji tad-demm magħrufa bħala mikroangjopatija trombotika (TMA).

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli):

- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji).
- Nuqqas ta' enerġija, konfużjoni, nġhas, tintilef minn sensik/koma – dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali ta' tossiċità fil-moħħ ikkawżata minn livelli għoljin ta' ammonja fid-demm (encefalopatija iperammonemika).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Sunitinib Accord

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, flixxkun u l-fojl tal-fojl wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett fiha xi ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u

informazzjoni ohra X'fih Sunitinib Accord

Is-sustanza attiva hija sunitinib. Kull kapsula iebsa fiha 12.5mg, 25mg, 37.5mg, jew 50mg ta' sunitinib. Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- *Il-kontenut tal-kapsula:* cellulose, microcrystalline, mannitol (E421), croscarmellose sodium, povidone (E1201), magnesium stearate.
- *Il-qoxra tal-kapsula:* gelatin, titanium dioxide (E171), black iron oxide (E172) (Għal 25 mg u 50 mg), red iron oxide (E172) (Għal 12.5 mg, 25 mg, 50 mg), yellow iron oxide (E172) (Għal 25 mg, 37.5 mg, 50 mg)
- *Il-linka tal-istampar:* shellac, titanium dioxide (E171), black iron oxide (E172), propylene glycol, ammonium hydroxide.

Kif jidher Sunitinib Accord u l-kontenut tal-pakkett

Sunitinib Accord 12.5 mg kapsuli ibsin

Kapsuli tal-ġelatina (tul ta' madwar 14.3 mm) b'għatu oranġjo u bil-parti ewlenija oranġjo, bi "12.5 mg" stampata b'inka bajda fuq il-parti ewlenija, u li fihom granijiet safrani għal oranġjo.

Sunitinib Accord 25 mg kapsuli ibsin

Kapsuli tal-ġelatina (tul ta' madwar 15.9 mm) b'għatu kulur il-karamella u bil-parti ewlenija oranġjo b'"25 mg" stampata b'inka bajda fuq il-parti ewlenija, u li fihom granijiet safrani għal oranġjo.

Sunitinib Accord 37.5 mg kapsuli ibsin

Kapsuli tal-ġelatina (tul ta' madwar 18.00 mm) b'għatu isfar u bil-parti ewlenija safra, b'"37.5 mg" stampata b'inka sewda fuq il-parti ewlenija, u li fihom granijiet safrani għal oranġjo.

Sunitinib Accord 50 mg kapsuli ibsin

Kapsuli tal-ġelatina (tul ta' madwar 19.4 mm) b'għatu kulur il-karamella u bil-parti ewlenija kulur il-karamella, b'"50 mg" stampata b'inka bajda fuq il-parti ewlenija, u li fihom granijiet safrani għal oranġjo.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll De Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039,
Spanja

Manifattur

Remedica Ltd.
Aharnon Street, Limassol Industrial Estate,
Building 10, 3056 Limassol,
Ċipru

Pharmacare Premium Ltd.
HHF003 Hal Far Industrial Estate,
Birzebbugia, BBG3000
Malta

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>