# ANNESS I

# SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sutent 12.5 mg kapsuli ibsin
Sutent 25 mg kapsuli ibsin
Sutent 37.5 mg kapsuli ibsin
Sutent 50 mg kapsuli ibsin

## 2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

12.5 mg kapsuli ibsin
Kull kapsula fiha sunitinib malate, ekwivalenti għal 12.5 mg ta' sunitinib.

25 mg kapsuli ibsin
Kull kapsula fiha sunitinib malate, ekwivalenti għal 25 mg ta' sunitinib.

37.5 mg kapsuli ibsin
Kull kapsula fiha sunitinib malate, ekwivalenti għal 37.5 mg ta' sunitinib.

50 mg kapsuli ibsin
Kull kapsula fiha sunitinib malate, ekwivalenti għal 50 mg ta' sunitinib.

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

## 3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Sutent 12.5 mg kapsuli ibsin
Kapsuli tal-ġelatina b'għatu oranġjo u bil-parti ewlenija oranġjo, bil-kelma "Pfizer" stampata b'inka bajda fuq l-għatu, "STN 12.5 mg" fuq il-parti ewlenija, u li fihom granijiet safrani għal oranġjo.

Sutent 25 mg kapsuli ibsin
Kapsuli tal-ġelatina b'għatu kulur il-karamella u bil-parti ewlenija oranġjo, bil-kelma "Pfizer" stampata b'inka bajda fuq l-għatu, "STN 25 mg" fuq il-parti ewlenija, u li fihom granijiet safrani għal oranġjo.

Sutent 37.5 mg kapsuli ibsin
Kapsuli tal-ġelatina b'għatu isfar u bil-parti ewlenija safra, bil-kelma "Pfizer" stampata b'inka sewda fuq l-għatu, "STN 37.5 mg" fuq il-parti ewlenija, u li fihom granijiet safrani għal oranġjo.

Sutent 50 mg kapsuli ibsin
Kapsuli tal-ġelatina b'għatu kulur il-karamella u bil-parti ewlenija kulur il-karamella, bil-kelma "Pfizer" stampata b'inka bajda fuq l-għatu, "STN 50 mg" fuq il-parti ewlenija, u li fihom granijiet safrani għal oranġjo.

## 4. TAGĦRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tumur ta' l-istroma gastrointestinali (GIST)
Sutent 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 minħabba reżistenza jew intolleranza.

Karċinoma metastatika taċ-ċellola renali (MRCC)
Sutent huwa ndikat għat-trattament ta' karċinoma taċ-ċellola renali (MRCC) metastatika/avvanzata f'persuni adulti

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

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b'Sutent għandha tiġi inizjata minn tabib b'esperjenza fl-għoti ta' sustanzi kontra l-kanċer.

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

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

Modifikazzjonijiet fid-doża

*Sigurtà u tolerabbilità*
Għal GIST u MRCC, modifikazzjonijiet fid-doża b'inkrimenti ta' 12.5 mg jistgħu jiġu applikati fuq bażi individwali ta' sigurtà u tolerabbilità. 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 tollerabbilità. Id-doża massima mogħtija fl-istudju dwar pNET ta' Fażi 3 kienet 50 mg kuljum.

Jistgħu jkunu meħtieġa interruzzjonijiet tad-doża fuq il-bażi tas-sigurtà u t-tollerabbilità 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-tolerabbilità.

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-dożi ta' sunitinib għandhom mnejn jkollhom bżonn jitnaqqsu għal minimu ta' 37.5 mg kuljum għal GIST u MRCC jew 25 mg kuljum għal pNET, ibbażati fuq sorveljanza bir-reqqa tat-tolerabbilità.

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

Popolazzjonijiet speċjali

*Popolazzjoni pedjatrika*
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Sutent 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 żgħar 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 rakkomandat (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 emodijaliżi. 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
Sutent għandu jingħata mill-ħalq. Huwa jista' jittieħed ma' l-ikel jew fuq stonku vojt.

Il-pazjent m'għandux jingħata doża addizzjonali jekk doża ma tkunx ittieħdet. Il-pazjent għandu jieħu 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 prekawzjonijiet għall-użu

Ko-amministrazzjoni ma' induċituri qawwija ta' CYP3A4 għandha tiġi evitata minħabba 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 minħabba 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' jseħħ 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-qigħan tas-saqajn.

Ir-reazzjonijiet ta' hawn fuq ma kinux kumulattivi, kienu tipikament riversibbli u ġeneralment ma rriżultawx fi twaqqif ta' sunitinib. Ġew irrapurtati wkoll każijiet ta' pyoderma gangrenosum li ġeneralment kienu riversibbli wara li titwaqqaf il-mediċina. Reazzjonijiet severi taħt il-ġilda, inkluż każijiet ta' eritema multiformi (EM), każijiet li jissuġġerixxu is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS) u nekroliżi epidermali tossika (TEN), kienu rrapurtati, 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 jerġa' 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; ftit 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 irrappurtati 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-moħħ (ara sezzjoni 4.8).

Eżaminazzjoni regolari ta' episodji emorraġiċi għandha tinkludi test ta' l-għadd taċ-ċelluli tad-demm komplut u viżta fiżika.

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

Avvenimenti ta' fsada mit-tumuri, xi drabi assoċjata ma' nekrożi 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 jippreżentaw bħala emopteżi jew emorraġija pulmonari. Każijiet ta' emorraġija fil-pulmun, ftit minnhom b'riżultat fatali, kienu osservati fil-provi 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. Sutent 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-demm komplut (plejtlits), fatturi ta' koagulazzjoni (PT/INR), u eżami fiżiku.

<u>Disturbi gastrointestinali</u>
Dijarea, dardir/rimettar, uġigħ addominali, dispepsija u stomatite/uġigħ fil-ħalq kienu l-aktar reazzjonijiet avversi gastrointestinali rrappurtati b'mod komuni; avvenimenti ta' esofaġite 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.

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

<u>Disturbi ematoloġiċi</u>
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 riversibbli 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 emoraġija assoċjata ma' tromboċitopenja u infezzjonijiet b'newtropenija, ġew irrappurtati matul sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.
Ġiet osservata anemija li sseħħet fil-bidu kif ukoll aktar tard matul it-trattament b'sunitib.
Għadd taċ-ċelloli tad-demm kompluti għandhom jiġu magħmula fil-bidu ta' kull ċiklu tat-trattament għal pazjenti li qegħdin jingħataw trattament b'sunitinib (ara sezzjoni 4.8).

<u>Disturbi fil-qalb</u>
Episodji kardjovaskulari, li jinkludu falliment kardijaku, kardjomijopatija, porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikulu tan-naħa 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 rrappurtati f'pazjenti trattati b'sunitinib. Din l-informazzjoni tissuġerixxi li sunitinib iżid ir-riskju ta' kardjomijopatija. Barra mil-effett tal-mediċina speċifika, l-ebda fatturi ta' riskju addizjonali għal kardjomijopatija 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' ≥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 plaċebo. Dan it-tnaqqis LVEF ma dehrx li kien progressiv u ta' spiss tjieb 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 dijanjożat b'falliment konġestiv tal-qalb (CHF).

Pazjenti li ppreżentaw b'reazzjonijiet kardijaċi, bħal ma huwa infart mijokardjali (inkluż angina qawwija/instabbli), graft bajpass ta'arterja koronarja/periferali, kollass konġestiv 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 jieħdu 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-demm 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 jigi interrott u/jew id-doża titnaqqas f'pazjenti mingħajr evidenza klinika ta' CHF iżda bi frazzjoni ta' tfigħ 'il barra tad-demm 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' arritmiji ventrikulari inkluż Torsade de pointes.

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

Reazzjonijiet tromboemboliċi venużi
Reazzjonijiet tromboemboliċi venużi, relatati mat-trattament, kienu rrapurtati f'pazjenti li rċivew sunitinib inkluż trombożi venuża 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 jingħata sunitinib, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħal pressjoni għolja jew storja ta' marda ta' anewriżma.

Mikroanġjopatija trombotika (TMA)
Id-dijanjosi ta' TMA, inkluż purpura tromboċitopenika trombotika (TTP, thrombotic thrombocytopaenic 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-treġġigħ 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'ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu diġà ezistenti 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.

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

Pankreatite
Żidiet fl-attivitajiet ta' lipase u amylase fis-serum kienu osservati f'pazjenti b'diversi tumuri solidi li ngħataw sunitinib. Żidiet fl-attivitajiet 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 jieħdu sunitinib minħabba GIST jew MRCC, il-pankreatite ġiet osservata b'mod mhux komuni (<1%).

Kienu rrappurtati każijiet ta' episodji serji ta' pankreatite, wħud 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 wħud minnhom kienu fatali, kienu osservati f'<1% tal-pazjenti b'tumur solidu 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 wħud minnhom kienu fatali, kienu rrappurtati (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 rabdomijoliżi.

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

Kienu rrappurtati 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 tifforma fistula, it-trattament b'sunitinib għandu jitwaqqaf. Hemm tagħrif limitat dwar it-tkomplija 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 rrakkomandat 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 ġudizzju kliniku ta’ fejqan mill-intervent kirurġiku.

Osteonekrożi tax-xedaq (ONJ)
Każijiet ta’ ONJ kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b’Sutent. Il-maġġoranza tal-każijiet ġew irrapportati f'pazjenti li kienu rċevew trattament qabel jew flimkien ma’ bisphosphonates li jittieħdu ġol-vina, li għalihom ONJ huwa riskju identifikat. Għalhekk wieħed għandu juża Sutent u bisphosphonates li jittieħdu ġol-vina, flimkien jew wara xulxin, b’kawtela.

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

Sensittivita’ eċċessiva/Anġjoedema
Jekk tirriżulta anġjoedema minħabba sensittivita’ 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 irrapportati aċċessjonijiet. Pazjenti b’aċċessjonijiet u sinjali/sintomi konsistenti ma’ sindrome ta’ lewkoenċefalopatija riversibbli posterjuri (RPLS, posterior reversible leukoencephalopathy syndrome) bħal ma huma pressjoni għolja, uġigħ ta’ ras, viġilanza mnaqqsa, tibdil fil-funzjoni mentali u telf tal-vista, inkluża għama kortikali għandhom jiġu kkontrollati b’ġestjoni medika inkluż 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, ftit minnhom fatali, kienu osservati b’mod rari fil-provi 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, deidrattazjoni, 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 mingħajr 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.

Ipogliċemija
Tnaqqis fil-livell tal-glucose fid-demm, f’xi każijiet klinikament sintomatiċi u jeħtieġu dħul fl-isptar minħabba telf tas-sensi, ġie rrappurtat matul it-trattament b’sunitinib. Fil-każ ta’ ipogliċemija sintomatika, sunitinib għandu jitwaqqaf temporanjament. Il-livelli tal-glucose fid-demm f’pazjenti dijabetiċi għandhom jiġu ċċekkjati regolarment sabiex jiġi evalwat jekk id-dożaġġ tal-mediċina kontra d-dijabete hemmx bżonn li jiġi aġġustat biex jiġi mminimizzat ir-riskju ta’ ipogliċemija (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 mingħajr spjegazzjoni, il-livell tal-ammonja għandu jitkejjel u għandha tinbeda ġestjoni klinika xierqa.

Eċċipjenti

*Sodium*
Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'ħieles 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' Sutent jista' jkollu bżonn 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-tolerabbilità (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-għoti 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-għoti ta' sunitinib ma' indutturi potenti ta' CYP3A4 (eż., dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampin, phenobarbital jew preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St John's Wort/*Hypericum perforatum*) jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' sunitinib. Għaldaqstant, kumbinazzjonijiet ma' indutturi ta' CYP3A4 għandhom jiġu evitati, jew l-għażla ta' prodott mediċinali konkomitanti alternattiv bla ebda, jew b'potenzjal minimu li jinibixxi CYP3A4 għandha tiġi kkunsidrata. Jekk dan mhuwiex possibbli, id-doża ta' Sutent 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-tolerabbilità (ara sezzjoni 4.2).

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa
Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu avżati biex jużaw kontraċettiv effettiv u jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jingħataw trattament b'Sutent.

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). Sutent 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 Sutent jintuża waqt it-tqala jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qiegħda tingħata trattament b'Sutent, il-pazjenta għandha tiġi avżata dwar il-potenzjal ta' periklu għall-fetu.

Treddigħ
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 jkunu qed jitreddgħu, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt li qed jieħdu Sutent.

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

## 4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Sutent għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem 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 (e.ż. 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 erythrodysaesthesi. Dawn is-sintomi jistgħu jonqsu matul it-trattament. Ipotirojdiżmu jista' jiżviluppa matul it-trattament. Disturbi ematoloġiċi (eż. newtropenja, tromboċitopenja, u anemija) huma fost l-aktar reazzjonijiet komuni avversi tal-mediċina.

Ġrajjiet fatali barra minn dawk 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, pnewmotoraċi, 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 taħt, skont is-Sistema ta' Klassifika ta' l-Organi, il-frekwenza u l-grad ta' severità (NCI-CTCAE). Reazzjonijiet avversi wara t-tqegħid fis-suq identifikati fi studji kliniċi huma inklużi 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 (≥1/10), komuni (≥1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥1/1,000 sa <1//100), rari (≥1/10,000 sa <1/1,000), rari ħafna (<1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 1. Reazzjonijet avversi rrapportati fil-provi kliniċi**

| Sistema tal-klassifika tal-organi | Komuni ħafna | Komuni | Mhux komuni | Rari | Mhux magħrufa |
|---|---|---|---|---|---|
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** | | Infezzjonijiet virali[a]<br>Infezzjonijiet respiratorji[b,]*<br>Axxessi[ċ,]*<br>Infezzjonijiet fungali[d]<br>Infezzjonijiet fl-apparat urinarju<br>Infezzjonijiet tal-ġilda[e]<br>Sepsis[f,*] | Faxxite nekrotizzanti*<br>Infezzjonijiet batterjali[g] | | |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** | Newtropenja<br>Tromboċitopenja<br>Anemija<br>Lewkopenija | Limfopenja | Panċitopenja | Mikroanġj opatija trombotika [h,*] | |
| **Disturbi fis-sistema immuni** | | | Sensittività eċċessiva | Anġjoedi ma | |
| **Disturbi fis-sistema endokrinarja** | Ipotirojdiżmu | | Ipertirojdiżmu | Tirojdite | |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | Tnaqqis fl-aptit[i] | Deidrazzjoni<br>Ipogliċemija | | Sindromu tad-diżintegra zzjoni tat-tumur* | |
| **Disturbi psikjatriċi** | Nuqqas ta' rqad | Dipressjoni | | | |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | Sturdament<br>Uġigħ ta' ras<br>Disturb fit-togħma[j] | Newropatija periferali<br>Parastesija<br>Ipoestesija<br>Iperestesija | Emorraġija ċerebrali[*]<br>Inċident ċerebrovaskular i[*]<br>Attakk iskemiku temporanju | Sindromu riversibbli ta' enċefalopa tija posterjuri[*] | Enċefalopatija iperammonemika |
| **Disturbi fl-għajnejn** | | Edema periorbitali<br>Edema fil-kappell tal-għajn<br>Żieda fid-dmugħ | | | |

| Sistema tal-klassifika tal-organi | Komuni ħafna | Komuni | Mhux komuni | Rari | Mhux magħrufa |
|---|---|---|---|---|---|
| **Disturbi fil-qalb** | | Iskemija mijokardijaka[k,*]<br>Tnaqqis fil-frazzjoni ta' tfigħ 'il barra tad-demm mill-ventrikuli għall-arterji prinċipali[l] | Insuffiċjenza tal-qalb konġestiva<br>Infart mijokardijaku[m,*]<br>Insuffiċjenza tal-qalb[*]<br>Kardjomijopatija[*]<br>Ħruġ ta' likwidu mill-plewra<br>Titwil tal-QT fuq l-elettrokardjogramma | Insuffiċjenza ventrikulari tax-xellug[*]<br>Torsade de pointes | |
| **Disturbi vaskulari** | Pressjoni għolja | Trombożi fil-vini fondi<br>Fawra<br>Tiħmar | Emorraġija minn tumur[*] | | Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji[*] |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | Dispnea<br>Epistassi<br>Sogħla | Emboliżmu fil-pulmun[*]<br>Ħruġ ta' likwidu mill-plewra[*]<br>Emoptisi<br>Dispnea kkawżata minn sforz<br>Uġigħ fil-ħalq u l-gerżuma[n]<br>Konġestjoni fl-imnieħer<br>Nixfa fl-imnieħer | Emorraġija fil-pulmun[*]<br>Insuffiċjenza respiratorja[*] | | |
| **Disturbi gastro-intestinali** | Stomatite[o]<br>Uġigħ addominali[p]<br>Rimettar<br>Dijarea<br>Dispepsja<br>Dardir<br>Stitikezza | Mard ta' rifluss gastro-esofagali<br>Disfaġja<br>Emorraġija gastrointestinali[*]<br>Esofaġite[*]<br>Distensjoni addominali<br>Skumdità addominali<br>Emorraġija fir-rektum<br>Fsada fil-ħanek<br>Ulċerazzjoni fil-ħalq<br>Proktalġja<br>Keljite<br>Murliti<br>Glossodinja (uġigħ fl-ilsien)<br>Uġigħ orali<br>Ħalq xott<br>Gass<br>Skumdità fil-ħalq<br>Tifwiq | Perforazzjoni gastrointestinali[q,*]<br>Pankreatite<br>Fistla anali<br>Kolite[r] | | |

| Sistema tal-klassifika tal-organi | Komuni ħafna | Komuni | Mhux komuni | Rari | Mhux magħrufa |
|---|---|---|---|---|---|
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | | | Insuffiċjenza tal-fwied*<br>Kolecistite[s,*]<br>Funzjoni tal-fwied mhux normali | Epatite | |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda** | Tibdil fil-kulur tal-ġilda[t]<br>Sindromu palmar-plantar eritrodisasteżija<br>Raxx[u]<br>Tibdil fil-kulur tax-xagħar<br>Ġilda xotta | Tistelaħ il-ġilda<br>Reazzjoni tal-ġilda[v]<br>Ekżema<br>Nuffata<br>Eritema<br>Alopeċja (jiħfief ix-xagħar)<br>Akne<br>Prurite<br>Pigmentazzjoni eċċessiva tal-ġilda<br>Leżjoni fil-ġilda<br>Iperkeratosi<br>Dermatite<br>Disturb fid-dwiefer[w] | | Erythema multiforme*<br>Sindromu ta' Stevens-Johnson*<br>Pyoderma gangrenosum (kankrena tal-ġilda)<br>Nekroliżi epidermali tossika* | |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | Uġigħ fl-estremità<br>Artralġja<br>Uġigħ fid-dahar | Uġigħ muskoluskeletrali<br>Spażmi fil-muskoli<br>Uġigħ fil-muskoli<br>Dgħufija fil-muskoli | Osteonekrożi tax-xedaq<br>Fistla* | Rabdomijoliżi*<br>Mijopatija | |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | | Insuffiċjenza renali*<br>Insuffiċjenza renali akuta*<br>Kromaturja<br>Proteina fl-awrina | Emorraġija fil-passaġġ urinarju | Sindromu nefrotiku | |
| **Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata** | Infjammazzjoni tal-mukoża<br>Għeja kbira[x]<br>Edema[y]<br>Deni | Uġigħ fis-sider<br>Uġigħ<br>Mard jixbah l-influwenza<br>Tertir | Nuqqas ta' fejqan | | |

| Sistema tal-klassifika tal-organi | Komuni ħafna | Komuni | Mhux komuni | Rari | Mhux magħrufa |
|---|---|---|---|---|---|
| **Investigazzjonijiet** | | Tnaqqis fil-piż<br>Tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demm<br>Żieda fil-lipase<br>Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits<br>Tnaqqis fl-emoglobina<br>Żieda fl-amylase[z]<br>Żieda fl-aspartate aminotransferase<br>Żieda fl-alanine aminotrasferase<br>Żieda fil-kreatinina fid-demm<br>Żieda fil-pressjoni tad-demm<br>Żieda fl-aċidu uriku tad-demm | Żidiet fil-creatinine phosphokinase fid-demm<br>Żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde fid-demm | | |

[*] Inklużi avvenimenti fatali.

Dawn it-termini ġew ikkombinati:

[a] Nasofarinġite u herpes orali.

[b] Bronkite, infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel, pnewmonja 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] Kandidjasi esofagali u kandidjasi orali.

[e] Ċellulite u infezzjoni fil-ġilda.

[f] Sepsis u xokk settiku.

[g] Axxessi addominali, sepsis addominali, divertikulite u osteomijelite.

[h] Mikroanġjopatija trombotika, purpura tromboċitopenika trombotika, sindromu uremiku emolitiku.

[i] Tnaqqis fl-aptit u anoreksja.

[j] Disgewsja, aġewżsija u disturbi fit-togħma.

[k] Sindromu koronarju akut, anġina pectoris, anġina instabbli, okklużjoni tal-arterja koronarja, iskemija mijokardijaka.

[l] Frazzjoni tat-tfigħ 'il barra tad-demm mill-ventrikuli għall-arterji prinċipali mnaqqsa/anormali.

[m] Infart mijokardijaku akut, infart mijokardijaku, infart mijokardijaku silenzjuż.

[n] Uġigħ orofarinġeali u faringolarinġeali.

[o] Stomatite u stomatite aphtous.

[p] Uġigħ ta' żaqq, uġigħ addominali fil-parti t'isfel u wġigħ 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' psorjasi, 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] Għeja kbira/Telqa kbira.

[y] Edema fil-wiċċ, edema u edema periferali.

[z] Amylase u żieda fl-amylase.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

*Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*
Kienu rrappurtati 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 rrapurtati (ara wkoll sezzjoni 4.4).

*Disturbi tad-demm 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 irrapportati 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 ittieħed qabel, 39% kellhom reazzjonijiet emorraġiċi kontra 11% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu interferon-α (IFN-α). Sbatax (4.5%)-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. Seħħew 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).

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

*Disturbi fis-sistema immuni*
Reazzjonijiet ta' sensittivita' eċċessiva, li jinkludu anġjoedema (ara sezzjoni 4.4).

*Disturbi endokrinali*
L-ipotirojdiżmu kien irrapportat bħala reazzjoni avversa f'7 pazjenti (4%) li rċevew 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 jistimula 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 innotat f'6.2% tal- pazjenti GIST fuq sunitinib versus 1% fuq plaċebo. Fl-istudju pNET ta' Fażi 3, ipotirodjiżmu ġie rrappurtat f'6 pazjenti (7.2%) li rċevew sunitinib u f'pazjent 1 (1.2%) li ħa plaċebo.

Il-funzjoni tat-tirojde ġiet immonitorjata b'mod prospettiv f'2 studji f'pazjenti b'kanċer fis-sider; Sutent mhux approvat biex jintuża għal-kanċer fis-sider. Fi studju 1, ġie rrappurtat ipotirodjiżmu fi 15 (13.6%)-il pazjent fuq sunitinib u fi 3 (2.9%) pazjenti b'terapija standard. Żieda fit-TSH fid-demm ġiet irrappurtata f'pazjent 1 (0.9%) fuq sunitinib u fl-ebda pazjent b'terapija standard. Ġie rrappurtat ipertirojdiżmu 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 rrappurtat f'total ta' 31 (13%) pazjent b'sunitinib u f'2 pazjenti (0.8%) b'capecitabine. Żieda fit-TSH fid-demm ġiet irrappurtata fi 12 (5.0%) il-pazjent b'sunitinib u fl-ebda pazjent bcapecitabine. Ipertirojdiżmu ġie rrappurtat f'4 (1.7%) pazjenti b'sunitinib u fl-ebda pazjent b'capecitabine. Tnaqqis fit-TSH fid-demm ġie rrappurtat fi 3 pazjenti (1.3%) b'sunitinib u fl-ebda pazjent b'capecitabine. Żieda fit-T4 ġiet irrappurtata f'2 pazjenti (0.8%) b'sunitinib u f'pazjent 1 (0.4%) b'capecitabine. Żieda fit-T3 ġiet irrappurtata f'pazjent 1 (0.8%) b'sunitinib u fl-ebda pazjent b'capecitabine. Kull avveniment li ġie rrappurtat u li kien relatat mat-tirojde kien ta' Grad 1-2 (ara sezzjoni 4.4).

*Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni*
Ġiet irrappurtata rata ta' inċidenza ogħla ta' avvenimenti ta' ipogliċemija 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 rrappurtati 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 provi kliniċi, seħħ tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikulu tan-naħa tax-xellug (LVEF) ta' ≥ 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 plaċebo. Dan it-tnaqqis LVEF ma dehrx li kien progressiv u ta' spiss tjieb 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 konġestiv' jew 'falliment ventrikulari xellugi' kienu rrapportati f'1.2% tal-pazjenti ttrattati b'sunitinib u 1% ta' pazjenti ttrattati bi plaċebo. 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 plaċebo). 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 attakki tal-qalb fatali. Fl-isudju pNET ta' Fażi 3, pazjent 1(1%) li rċieva sunitinib sofra attakk tal-qalb fatali relatat mat-trattament.

*Disturbi vaskulari*
Pressjoni għolja
Pressjoni għolja kienet reazzjoni avversa komuni ħafna rrappurtata fil-provi kliniċi. Id-doża ta' sunitinib ġiet imnaqqsa jew l-għoti tagħha ġie temporanjament sospiż f'madwar 2.7% tal-pazjenti li esperjenzaw pressjoni għolja. Sunitinib ma twaqqafx b'mod permanenti, fl-ebda wieħed minn dawn il-pazjenti. Pressjoni għolja qawwija (> 200 mmHg sistolika jew 110 mmHg dijastolika) seħħet f'4.7% tal-pazjenti b'tumuri solidi. Pressjoni għolja kienet irrappurtata f'bejn wieħed u ieħor 33.9% tal-pazjenti li kienu jirċievu sunitinib għall-kura ta' MRCC, li qatt ma kienet trattata qabel, imqabbla ma' 3.6% ta' pazjenti li jirċievu IFN-α. Pressjoni għolja ħafna żviluppat fi 12% tal-pazjenti fuq sunitinib li qatt ma kienu ttrattati qabel u < 1% tal-pazjenti fuq IFN-α. Pressjoni għolja severa kienet irrappurtata fi 26.5% tal-pazjenti li rċevew sunitinib fi studju pNET ta' Fażi 3, meta pparagunat ma' 4.9% tal-pazjenti li rċevew plaċebo. Pressjoni għolja severa seħħet f'10% tal-pazjenti pNET fuq sunitinib u fi 3% tal-pazjenti fuq plaċebo.

Reazzjonijiet tromboemboliċi venużi
Reazzjonijiet tromboemboliċi venużi, relatati mat-trattament, kienu rrappurtati bejn wieħed u ieħor f' 1.0% tal-pazjenti b'tumuri solidi, li rċevew sunitinib fi studji kliniċi, inklużi GIST u RCC.

Fi studju GIST Fażi 3, seba' pazjenti (3%) fuq sunitinib u l-ebda pazjent fuq plaċebo esperjenzaw reazzjonijiet tromboemboliċi venużi; 5 mis-7 kienu trombożi 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 ngħataw sunitinib fit-tielet Fażi tal-istudju MRCC għal trattament li qatt ma kienu ħadu qabel din il-kura, u 4 pazjenti (2%) fuq iż-2 studji MRCC refrattarja għaċ-ċitokini kellhom reazzjonijiet tromboemboliċi venużi rrapportati. Disa' minn dawn il-pazjenti kellhom emboliżmu

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 seħħet f'pazjent wieħed b'emboliżmu pulmonari li kien fl-istudju ta' MRCC refrattarja għaċ-ċitokini.

F'pazjenti MRCC bi trattament li qatt ma kienu ħadu qabel din il-kura u li kienu qed jieħdu IFN-α, seħħew 6 (2%) reazzjonijiet tromboemboliċi venużi; pazjent 1 (<1%) esperjenza DVT Grad 3 u 5 pazjenti (1%) kellhom emboliżmu pulmonari, kollha bi Grad 4.

Episodji tromboemboliċi venużi 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-plaċebo fl-istudju pNET ta' Fażi 3. Tnejn minn dawn il-pazjenti li rċivew il-plaċebo kellhom DVT, 1 bi grad 2 u 1 bi grad 3.

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

Każijiet ta' emboliżmu respiratorju kienu nnutati fi 3.1% tal-pazjenti fuq GIST u bejn wieħed u ieħor f'1.2% tal-pazjenti fuq MRCC, li rċevew sunitinib fit-tielet Fażi tal-istudji. Ma ġie rrappurtat l-ebda emboliżmu pulmonari għal pazjenti b'pNET li rċevew sunitinib fl-istudju ta' Fażi 3. Każijiet rari b'eżitu fatali kienu osservati wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq.

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

F'pazjenti li rċivew sunitinib fi studji reġistrazzjonali ta' Fażi 3, reazzjonijiet pulmonari (i.e., dispnea, effużjoni plewrali, emboliżmu pulmonari, jew edema ulmonari) kienu rrapportati 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 rċivew sunitinib fil-provi kliniċi 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 irrapportata f'0.98% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo 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' taħt il-ġilda*
Każijiet ta' pyoderma gangrenosum, ġeneralment riversibbli wara li jitwaqqaf sunitinib, kienu rrapurtati (ara wkoll sezzjoni 4.4).

*Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi*
Kienu rrappurtati każijiet ta' mijopatija 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 irrapppurtati każijiet ta' formazzjoni ta' fistula, li xi drabi kienu assoċċjati ma' nekrożi ta' tumur u rigressjoni, u f'xi każijiet kienu fatali (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' ONJ kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'Sutent, li ħafna minnhom seħħew f'pazjenti li kellhom fatturi ta' riskju identifikati għal ONJ, b'mod partikolari l-esponiment għal bisphosphonates li

jittieħdu ġol-vina u/jew storja ta' mard tas-snien li teħtieġ proċeduri dentali invażivi (ara wkoll sezzjoni 4.4).

*Investigazzjonijiet*
Tagħrif minn studji li mhumiex kliniċi (*in vitro* u *in vivo*), b'dożi ogħla 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).

Żidiet fl-intervall QTc għal iżjed minn 500 msec seħħew f'0.5% u l-bidliet mil-linja bażi li qabżu 60 msec seħħew 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' dawk terapewtiċi, sunitinib intwera li jtawwal l-intervall QTcF (intervall QT b'korrezzjoni ta' Fridericia).

Fi prova, it-titwil tal-intervall QTc kien mistħarreġ 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-plaċebo 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' dawk terapewtiċi, il-bidla massima fl-intervall QTcF mil-linja bażi kienet ta' 15.4 msec (90% CI 22.4 msec). Moxifloxacin (400 mg) użat bħala 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).

<u>Sigurtà fit-tul f'MRCC</u>
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 ≥sentejn sa 6 snin. Fit-807 pazjenti li rċivew 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-ipotirojdiżmu, 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.

<u>Popolazzjoni pedjatrika</u>
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' tumur fil-moħħ. Il-parteċipanti kollha tal-istudju kellhom reazzjonijiet avversi tal-mediċina; ħafna minn dawn kienu severi (grad ta' tossiċità ≥3) u kienu jinkludu tossiċità kardijaka. L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina komuni kienu tossiċità gastrointestinali (GI, gastrointestinal), newtropenja, għeja u

elevazzjoni ta' ALT. Ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina kardijaka deher li kien ogħla f'pazjenti pedjatriċi li kienu esposti qabel għal irradjazzjoni kardijaka jew għal anthracycline meta mqabbel ma' dawk il-pazjenti pedjatriċi mingħajr esponiment preċedenti. F'dawn il-pazjenti pedjartiċi 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 (≥10%) kienu tnaqqis fl-għadd tan-netwrofili (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 avvanzat. L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina frekwenti kienu dijarea, dardir, tnaqqis fl-għadd tal-WBC (white blood cells), newtropenja, u uġigħ 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, newtropenja, u tromboċitopenja ta' Grad 3 f'pazjent 1 kull wieħed u newtropenja ta' Grad 4 f'pazjent 1. Ma kien hemm l-ebda reazzjoni avversa serja (SAEs, serious adverse events) jew reazzjonijiet avversi tal-mediċina 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 rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. 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'Sutent u t-trattament għal doża eċċessiva għandu jikkonsisti minn miżuri t'appoġġ ġenerali. L-eliminazzjoni ta' sustanza attiva li tkun għadha ma ġietx assorbita tista' tinkiseb permezz ta' emesi (tqanqil tar-remettar) jew ħasil 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: Aġenti anti-neoplastiċi, impedituri tal-protein kinase, Kodiċi ATC: L01EX01

Mekkaniżmu ta' azzjoni
Sunitinib jimpedixxi RTKs multipli li huma implikati fl-iżvilupp tat-tumur, neoanġjoġenesi, u progressjoni metastatika tal-kanċer. Sunitinib kien identifikat bħala impeditur ta' riċettaturi tal-fatturi ta' l-iżvilupp li ġejjin mill-plejtlits (PDGFRα u PDGFRβ), riċettaturi VEGF (fatturi tal-iżvilupp tal-endotilju vaskulari – *vascular endothelial growth factor)* (VEGFR1, VEGFR2 uVEGFR3), riċettatur tal-fattur taċ-ċellola ta' l-għerq (KIT), Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), riċettaturi tal-fattur li jistimula 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 ġiet 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 ħielsa mill-progressjoni (PFS, progression-free survival) u rati ta' reazzjoni oġġettivi (ORR, objective response rates) għal MRCC bi trattament li qatt ma kien ittieħed 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) minħabba reżistenza jew intoleranza. Sebgħa u disgħin pazjent kienu elenkati b'diversi dożi u skedi; 55 pazjent ingħataw 50 mg skond Skeda ta' trattament irrakkomandata 4 ġimgħat fuq/2 ġimgħat mingħajr ("Skeda 4/2").

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

Studju ta' Fażi 3, randomised, double-blind, b'kontrolli bi plaċebo 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 plaċebo, oralment darba kuljum fuq Skeda 4/2 sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tneħħew mill-istudju għal raġuni oħra (207 pazjenti ngħataw sunitinib u 105 pazjenti ngħataw plaċebo). 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 ġimgħat (95% CI: 21.3, 34.1) hekk kif kien assessjat mill-Investigatur u 27.3 ġimgħat (95% CI: 16.0, 32.1) u kien statistikament sinifikattiv itwal mit-TTP tal-plaċebo ta' 5.1 ġimgħat (95% CI: 4.4, 10.1) hekk kif kien assessjat mill-Investigatur u 6.4 ġimgħat (95% CI = 4.4-10.0 ġimgħat) 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 ogħla 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 rċevew sunitinib.

L-analiżi tal-punti ta' tmiem primarji u sekondarji, fil-fażi ta' tikketta open-label ta' l-istudju, reġgħat affermat ir-riżultati li ħarġu 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' plaċebo li qaleb għal trattament ieħor |
| **Punt ta' Tmiem** | **Sutent** | **Plaċebo** | **(95% CI)** | **valur p** | **Trattament[b]** |
| **Primarju** | | | | | |
| **TTP (ġimgħat)** | | | | | |
| 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 (ġimgħat)[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 (ġimgħat)[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 Sutent wara li nqaleb l-istudju minn blind għal tikketta open-label. Linja bażi ġiet 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 milħuq minħabba li l-informazzjoni ma żviluppatx biżżejjed.

Il-medjan ta' OS fil-poplazzjoni ITT kienet ta' 72.7 ġimgħat u 64.9 ġimgħat (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-plaċebo tinkludi dawk il-pazjenti randomizzati li qalbu minn plaċebo għal sunitinib fit-trattament ta' tikketta open-label.

*Trattament li qatt ma kien ittieħed 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 ħadu kura qabel. Seba' mija u ħamsin pazjent kienu randomizzati 1:1 għad-dirgħajn ta' trattament; huma ngħataw trattament jew b'sunitinib f'ċikli rrepetuti ta' 6-ġimgħat, magħmula minn 4 ġimgħat ta' amministrazzjoni orali ta' 50 mg kuljum segwita minn ġimagħtejn ta' mistrieħ (Skeda 4/2), jew b'IFN-α, amministrat bħala injezzjoni taħt il-ġilda ta' 3 miljun junits (MU) fl-ewwel ġimgħa, u 9 MU fit-tielet ġimgħa u minn hemm 'l hemm fuq 3 ijiem mhux konsekuttivi kull ġimgħa.

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 interruzjonijiet 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 tneħħew mill-istudju. Il-punt tat-tmiem ta' l-effikaċja primarja kienet PFS. Vantaġġ statistikament sinifikanti ta' sunitinib fuq IFN-α ġie muri waqt analiżi pjanata. F'dan l-istudju l-PFS medjan għall-grupp ittrattat b'sunitinib kien ta' 47.3 ġimgħat meta imqabbel ma' 22.9 ġimgħat għall-grupp ittrattat b' IFN-α. L-HR kien 0.415 (95% Cl: 0.320, 0.539, valur – *p* < 0.001). Punti tat-tmiem oħrajn kienu jinkludu ORR, OS, u sigurta'. Il-valutazzjoni tal-laboraturju radjoloġiku ċentrali kien imwaqqaf wara li l-punt tat-tmiem primarju ġie milħuq. Fl-analiżi finali, il-OOR determinata mill-valutazzjoni ta' l-investigatur kien 46% (95% Cl: 41%, 51%) għad-drieġħ ta' sunitinib u 12.0% (95% Cl: 9%, 16%) għad-drieġħ 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 ġimgħat għad-drieġħ ta' sunitinib (95% Cl: 100.1, 142.9) u 94.9 ġimgħat għad-drieġħ ta' IFN-α (95% Cl: 77.7, 117.0) bl-HR ta' 0.821 (95% Cl: 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 radjoloġiku ċentrali, qeda mqassra f'Tabella 3:

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

| Sommarju tas-soppravivenza ħielsa 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 (ġimgħat) | | |
| *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) |
| Analażi 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 | Sunitinib (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) | | |
| *Quartile* (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) |
| Analażi 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 ħielsa 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 konfermatorju, open-label, ta' driegħ wieħed, 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 pivitali internazzjonali, multiċentri, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo, 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-tnax-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 plaċebo (n = 85).

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

Id-demografiċi kienu komparabbli bejn il-gruppi li ħadu sunitinib u dawk li ħadu plaċebo. Barra minn hekk, 49% tal-pazjenti li ħadu sunitinib kellhom tumuri li ma jiffunzjonawx kontra 52% tal-pazjenti fuq plaċebo 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 irċevew terapija sistemika preċedenti meta pparagunat ma' 72% tal-pazjenti fuq plaċebo. Barra minn hekk, 24% tal-pazjenti fuq sunitinib kienu rċevew analogi ta' somatostatin meta mqabbel ma' 22% tal-pazjenti fuq plaċebo.

Kien osservat vantaġġ klinikament sinifikanti fil-PFS stmata mill-investigatur għal sunitinib fuq il-plaċebo. Il-PFS medjana kienet 11.4-il xahar għall-grupp li ngħata sunitinib meta pparagunata ma' 5.5 xhur għall-grupp li ħa plaċebo [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 plaċebo 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 plaċebo (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' sensittività 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 pivitali dwar il-NET tal-frixa ġie mwaqqaf qabel iż-żmien fuq rakkomandazzjoni ta' Kumitat indipendenti għall-Monitoraġġ tal-Mediċini, u l-endpoint primarju kien ibbażat fuq valutazzjoni mill-investigatur, li t-tnejn setgħu affettwaw l-istimi tal-effett tat-trattament.

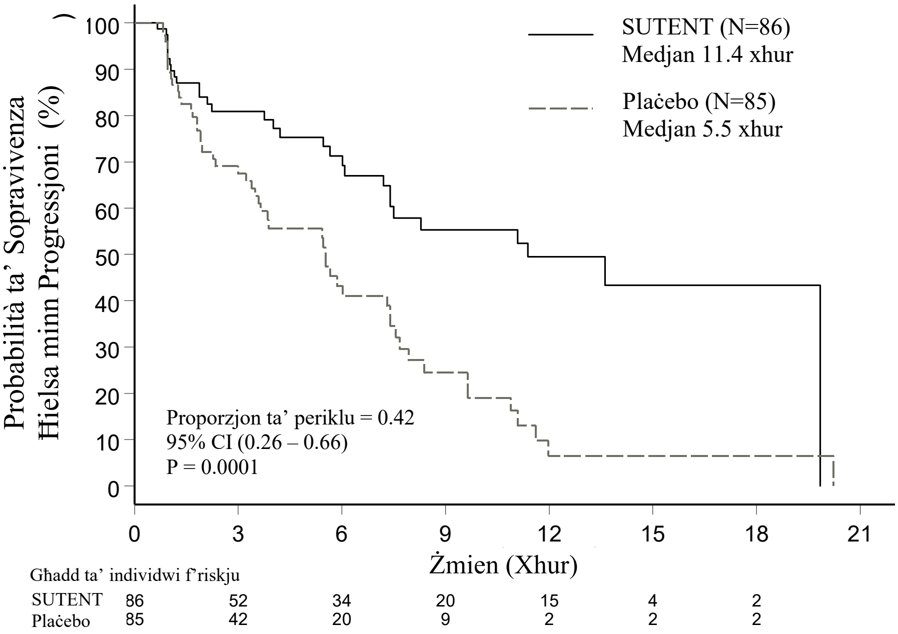
Sabiex tiġi eliminata l-parzjalità fl-istima tal-PFS ibbażata fuq l-investigatur, sar BICR tal-iskansjonijiet; din l-analiżi appoġġjat l-istima tal-investigatur, kif jidher f'Tabella 4.

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

| Parametru ta' effikaċja | Sutent (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.
[a] test *2-sided log-rank*
[b] Test eżatt ta' Fisher

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




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

Id-dejta dwar is-Sopravivenza Globali ma kinitx matura fil-ħin tal-għeluq 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 ħa sunitinib u 21 mewt fil-grupp li ħa 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. Minħabba l-għeluq 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 ħa l-plaċebo nqalbu għall-open-label sunitinib wara l-progressjoni tal-marda jew unblinding fl-għeluq 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-Ħajja tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Riċerka u t-Trattament tal-Kanċer (EORTC QLQ-C30) wrew li l-kwalità ġenerali tal-ħajja relatata mas-saħħa globali u l-5 oqsma ta' funzjonament (fiżiku, rwol, konoxxittiv, emozzjonali u soċjali) kienu miżmuma għall-pazjenti li rċevew 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, avvanzat/metastatiku, differenzjat sewwa u li ma jistax jitneħħa.

Mija u sitt pazjenti (61 pazjent fil-grupp ta' dawk li qatt ma kienu ħadu kura qabel bħalu u 45 pazjent fil-grupp tal-linja aktar tard) irċivew 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 rċivew kura (95% CI: 7.4, 16.8).

Popolazzjoni pedjatrika
Esperjenza dwar l-użu ta' sunitib 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'dijanjosi primarja ta' tumur fil-moħħ. Kardjotossiċità 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-tossiċità kardijaka, sunitinib kien ġeneralment tollerabbli u klinikament maniġibbli bid-doża ta' 15mg/m$^2$ kuljum (MTD) fuq Skeda 4/2. L-ebda wieħed mill-individwi ma kiseb rispons komplet jew rispons parzjali. Marda stabbli kienet osservata f'6 pazjenti (17%). Pazjent wieħed b'GIST kien irreġistrat fil-livell tad-doża 15/mg/m2 mingħajr evidenza ta' benefiċċju. Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċini osservati kienu simili b'mod ġenerali għal dawk li dehru 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 ependimoma. L-istudju ngħalaq fiż-żmien tal-analiżi interim pjanata minħabba nuqqas ta' kontroll tal-marda. Il-PFS medjana kienet ta' 2.3 xhur fil-grupp ta' HGG u 2.7 xhur fil-grupp ta' ependimoma. L-OS ġenerali medjana kienet ta' 5.1 xhur fil-grupp ta' HGG u 12.3 xhur fil-grupp ta' ependimoma. L-aktar reazzjonijiet avversi relatati mal-kura li ġew irrappurtati b'mod komuni (≥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 rċivew sunitinib fuq Skeda 4/2, bid-dożi li jvarjaw bejn 15 mg/m$^2$ kuljum u 30 mg/m$^2$ 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 wieħed (pazjent 1 irċieva imatinib neoaġġuvanti 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 trombocitopenja ta' Grad 3 f'pazjent 1 kull wieħed u newtropenja ta' Grad 4 f'pazjent 1). Barra minn hekk, fil-pubblikazzjonijiet huma rrappurtati r-reazzjonijiet avversi tal-mediċina ta' Grad 3 li ġejjin esperjenzati minn 5 pazjenti: għeja (2), reazzjonijiet avversi tal-mediċina gastrointestinali (inkluż dijarea) (2), reazzjonijiet avversi tal-mediċina ematoloġiċi (inkluż anemija) (2), koleċistite (1), ipertirojdiżmu (1) u mukożite (1).

Analiżi 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-analiżi kienet ibbażata fuq dejta miġbura minn adulti b'GIST jew b'tumuri solidi, u minn pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi. Ibbażati fuq analiżi 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 rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Sutent f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' karċinoma tal-kliewi jew tal-pelvi renali (esklużi

nefroblastoma, nefroblastomatosi, phroblastomatosis, sarkoma taċ-ċelloli ċari, nefroma mesoblastika, karċinoma tal-medulla tal-kliewi u tumur rhabdoid tal-kliewi) (ara sezzjoni 4.2).

L-EMA ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Sutent f'wieħed 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 rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Sutent f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament tat-tumuri newroendokrinali gastroenteropankreatiċi (esklużi 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-ħin (AUC) u l-Cmax jiżdiedu 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 ripetut ta' kuljum jew b'ċikli ripetuti fl-iskedi ta' dożaġġ ittestjati.

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

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

Distribuzzjoni
*In vitro*, l-irbit ta' sunitinib u l-metabolit attiv primarju tiegħu ma' proteina fil-plażma umana f'assaġġi *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 metaboliċi
Il-valuri Ki kkalkulati *in vitro* għall-iżoformi 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-metaboliżmu 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 minħabba 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 rrappreżentaw 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 wieħed u ieħor 40-60 siegħa, u 80-110 sigħat, 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' ġimagħtejn 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. Sutent ma ġiex studjat f'suġġetti b'indeboliment epatiku qawwi (Klassi Child-Pugh C).

Studji f'pazjenti bil-kanċer eskludew pazjenti b'ALT jew AST >2.5 x ULN (Limitu ta' Fuq tan-Normal) jew, >5.0 x ULN jekk dovut għal metastażi tal-fwied.

*Indeboliment renali*
Analiżi 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-emodijalisi 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*
Analiżi 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-Onkoloġija (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-esprejenza dwar l-użu ta' sunitinib f'pazjenti pedjatriċi hija limitata (ara sezzjoni 4.2). Analiżi PK tal-popolazzjoni ta' sett tad-dejta miġbura minn pazjenti adulti b'GIST u b'tumuri solidi u pazjenti pedjartiċi b'tumuri solidi ġew imwettqa. Analiżi 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-analiżi 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-analiżi, doża ta' madwar 20 mg/$m^2$ kuljum f'pazjenti pedjatriċi, b'valuri tal-BSA bejn 1.10 u 1.87 $m^2$, 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/$m^2$ (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/$m^2$ u sussegwentement għal 30 mg/$m^2$ (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/$m^2$ sa 36 mg/$m^2$, żdiedet għal dożi għoljin daqs 40.4 mg/$m^2$ (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'dożi 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 (konġestjoni kortikali u/jew emorraġija fil-firien u fix-xadini, b'nekrożi segwita minn fibrożi fil-firien); sistema emolimfopojetika (ipoċellolarità tal-mudullun, u żvujtar limfojde tat-tajmus, milsa, u glandoli limfatiċi); frixa eżokrina (degranulazzjoni ta' ċelloli aċinari b'nekrożi ta' ċellola waħda); glandola salivarja (ipertrofija aċinari); ġoġi ta' l-għadam (tħaxxin tas-saff ta' l-iżvilupp); utru (atrofija); u ovarji (tnaqqis ta' żvilupp follikulari). Is-sejbiet kollha seħħew fl-livelli klinikament relevanti 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, żidiet 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 (tħaxxin 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.

Ġenotossiċità
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 induċiex aberazzjonijiet strutturali fil-kromożomi taċ-ċelloli limfoċiti fid-demm periferali uman. *In vitro*, poliplojdi (aberazzjonijiet numeriċi tal-kromożomi) kienet osservata fil-limfoċiti fid-demm 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.

Karċinoġeniċità
Fi studju ta' riċerka fuq tul ta' xahar b'medda ta' dożi 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-karċinoġeniċità fuq tul ta' 6 xhur, fejn ingħataw dożi kuljum permezz ta' pajp minn ġol-ħalq (0, 8, 25, 75 [mnaqqsa għal 50] mg/kg/kuljum) fi ġrieden transġeniċi rasH2. Karċinomi gastro-duwodenali, inċidenza akbar ta' haemangiosarcomas fl-isfond, u/jew iperplasija tal-mukuża gastrika kienu osservati f'dożi ta' ≥25 mg/kg/kuljum wara trattament ta' xahar jew sitt xhur (≥7.3 darbiet tal-AUC tal-pazjenti li ngħataw id-doża rakkomandata ta' kuljum [RDD]).

Fi studju dwar il-karċinoġeniċità 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' fejokromoċitoma u iperplasija fil-medulla adrenali tal-firien maskili li ngħataw 3 mg/kg/kuljum segwiti minn >1 sena ta' dożaġġ (≥ 7.8 darbiet 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 taċ-ċelluli mukużi kienet evidenti fil-glandoli tal-istonku f'doża ta' 3 mg/kg/kuljum fil-firien maskili, li seħħew 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-karċinoġeniċità fuq il-far trattat b'sunitinib mhix ċara.

<u>Tossiċità Riproduttiva u ta' l-Iżvilupp.</u>
L-ebda effetti fuq il-fertilità tan-nisa u ta' l-irġiel ma kienu osservati fi studji ta' tossiċità riproduttiva. Madankollu, fi studji ta' tossiċita b'dożi ripetuti fil-firien u fix-xadini, effetti fuq il-fertiltà kienu osservati fil-forma ta' atrijżja 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' atrofija 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-għadd ta' fetujiet ħajjin, 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 gravidi u n-numru ta' fetujiet ħajjin 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-organoġenesi 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 seħħew fl-livelli ta'esponiment fil-plażma 5.5 darbiet aktar mill-esponiment sistemiku fil-bniedem. Fil-fniek, effetti fuq l-iżvilupp kkunsistew f'żidiet fl-inċidenza ta' palat mixquq fl-livelli ta'esponiment fil-plażma bejn wieħed u ieħor daqs dawk osservati fil-klinika, u xoffa mixquqa u palat mixquq fl-livelli ta' esponiment 3 darbiet 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 treddigħ 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 darbiet 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'dożi ta' 3 mg/kg/kuljum. L-ebda tossiċità fl-iżvilupp ma kienet osservata f'dożi ta' 1 mg/kg/kuljum (bejn wieħed u ieħor esponimnet ta' ≥ 0.9 darbiet l-AUC tal-pazjenti amministrati l-RDD).

## 6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

<u>12.5mg kapsuli ibsin</u>
*Kontenut tal-kapsula*
Mannitol (E421)
Croscarmellose Sodium
Povidone (K-25)
Magnesium Stearate

*Qoxra tal-kapsula*
Gelatin
Red iron oxide (E172)
Titanium dioxide (E171)

*Inka tal-istampar*
Shellac
Propylene glycol
Sodium hydroxide
Povidone
Titanium dioxide (E171)

<u>25 mg kapsuli ibsin</u>
*Kontenut tal-kapsula*
Mannitol (E421)
Croscarmellose sodium
Povidone (K-25)
Magnesium Stearate

*Qoxra tal-kapsula*
Gelatin
Red iron oxide (E172)
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)
Black iron oxide (E172)

*Inka tal-istampar*
Shellac
Propylene glycol
Sodium hydroxide
Povidone
Titanium dioxide (E171)

<u>37.5 mg kapsuli ibsin</u>
*Kontenut tal-kapsula*
Mannitol (E421)
Croscarmellose sodium
Povidone (K-25)
Magnesium stearate

*Qoxra tal-kapsula*
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)

*Inka tal-istampar*
Shellac
Propylene glycol
Potassium hydroxide
Black iron oxide (E172)

<u>50 mg kapsuli ibsin</u>
*Kontenut tal-kapsula*
Mannitol (E421)
Croscarmellose sodium
Povidone (K-25)
Magnesium stearate

*Qoxra tal-kapsula*
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172)
Black iron oxide (E172)

*Inka tal-istampar*
Shellac
Propylene glycol
Sodium hydroxide
Povidone
Titanium dioxide (E171)

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

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 ġo fih

Flixkun ta' high-density polyethylene (HDPE) b'tapp tal-polypropylene, li fih 30 kapsula iebsa.

Folja trasparenti ta' Poly(chlorotrifluoroethylene)/PVC b'folja ta' l-aluminjum miksija u ssiġġillata b'lega msaħnna, li fiha 28 x 1 kapsuli ibsin.

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

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

## 8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

<u>Sutent 12.5 mg kapsuli ibsin</u>
EU/1/06/347/001
EU/1//06/347/004

Sutent 25 mg kapsuli ibsin
EU/1/06/347/002
EU/1/06/347/005

Sutent 37.5 mg kapsuli ibsin
EU/1/06/347/007
EU/1/06/347/008

Sutent 50 mg kapsuli ibsin
EU/1/06/347/003
EU/1/06/347/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Lulju 2006
Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Novembru 2016

## 10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

## ANNESS II

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

## A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

PFIZER Italia S.r.l
Via del Commercio
Zona Industriale
IT-63100 Marino del Tronto (Ascoli Piceno)
L-Italja

## 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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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-tqegħid 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-tqegħid 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 minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

## ANNESS III

## TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF

# A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA FLIXKUN HDPE - 12.5 MG KAPSULI**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sutent 12.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

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

Kull kapsula fiha sunitinib malate, ekwivalenti għal 12.5 mg ta' sunitinib

## 3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

## 4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

## 5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

## 6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

## 7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

## 8. DATA TA' SKADENZA

JIS

## 9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

## 11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

## 12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/06/347/001

## 13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

## 14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

## 15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

## 16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sutent 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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**FLIXKUN TAL-HDPE – 12.5 MG KAPSULI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Sutent 12.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib
Użu orali

**2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA**

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

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

30 kapsula

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA FLIXKUN HDPE– 25 MG KAPSULI**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sutent 25 mg kapsuli ibsin
sunitinib

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

Kull kapsula fiha sunitinib malate, ekwivalenti għal 25 mg ta' sunitinib.

## 3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

## 4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

## 5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

## 6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

## 7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

## 8. DATA TA' SKADENZA

JIS

## 9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

## 11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

## 12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/06/347/002

## 13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

## 14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

## 15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

## 16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sutent 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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**FLIXKUN TAL-HDPE – 25 MG KAPSULI**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Sutent 25 mg kapsuli ibsin
sunitnib
Użu orali

## 2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

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

## 3. DATA TA' SKADENZA

JIS

## 4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

## 5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 kapsula

## 6. OĦRAJN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA GĦALL-FLIXKUN TAL-HDPE – 37.5 MG KAPSULI**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sutent 37.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

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

Kull kapsula fiha sunitinib malate, ekwivalenti għal 37.5 mg ta' sunitinib.

## 3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

## 4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa.

## 5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

## 6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

## 7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

## 8. DATA TA' SKADENZA

JIS

## 9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

## 11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

## 12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/06/347/007

## 13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

## 14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

## 15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

## 16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sutent 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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**FLIXKUN TAL-HDPE – 37.5 MG KAPSULI**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Sutent 37.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib
Użu orali

## 2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

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

## 3. DATA TA' SKADENZA

JIS

## 4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

## 5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 kapsula

## 6. OĦRAJN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA FLIXKUN HDPE – 50 MG KAPSULI**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sutent 50 mg kapsuli ibsin
sunitinib

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

Kull kapsula fiha sunitinib malate, ekwivalenti għal 50 mg ta' sunitinib.

## 3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

## 4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

## 5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

## 6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

## 7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

## 8. DATA TA' SKADENZA

JIS

## 9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/347/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sutent 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

**SUTENT 50 MG TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**FLIXKUN TAL-HDPE – 50 MG KAPSULI**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Sutent 50 mg kapsuli ibsin
sunitinib
Użu orali

## 2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

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

## 3. DATA TA' SKADENZA

JIS

## 4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

## 5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 kapsula

## 6. OĦRAJN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA B'FOLJA - 12.5 MG KAPSULA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sutent 12.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

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

Kull kapsula fiha sunitinib malate, ekwivalenti għal 12.5mg ta' sunitinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 x1 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA**

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

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

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/347/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sutent 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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

**FOLJA – 12.5 MG KAPSULI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sutent 12.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Pfizer

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OĦRAJN**

TNE
TLI
ERB
ĦAM
ĠIM
SIB
ĦAD

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA B'FOLJA – 25 MG KAPSULA**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sutent 25 mg kapsuli ibsin
sunitinib

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

Kull kapsula fiha sunitinib malate, ekwivalenti għal 25 mg ta' sunitinib.

## 3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

## 4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 x 1 kapsula iebsa

## 5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

## 6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

## 7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

## 8. DATA TA' SKADENZA

JIS

## 9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

## 11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

## 12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/06/347/005

## 13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

## 14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

## 15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

## 16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sutent 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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

**FOLJA– 25MG KAPSULI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sutent 25mg kapsuli ibsin
sunitinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Pfizer

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OĦRAJN**

TNE
TLI
ERB
ĦAM
ĠIM
SIB
ĦAD

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GĦALL-FOLJA– 37.5 MG KAPSULI**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sutent 37.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

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

Kull kapsula fiha sunitinib malate, ekwivalenti għal 37.5 mg ta' sunitinib.

## 3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

## 4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 x 1 kapsuli ibsin

## 5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

## 6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

## 7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

## 8. DATA TA' SKADENZA

JIS

## 9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

## 11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

## 12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/06/347/008

## 13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

## 14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

## 15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

## 16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sutent 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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA– 37.5 MG KAPSULI**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sutent 37.5 mg kapsuli ibsin
sunitinib

## 2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Pfizer

## 3. DATA TA' SKADENZA

JIS

## 4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

## 5. OĦRAJN

TNE
TLI
ERB
ĦAM
ĠIM
SIB
ĦAD

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**FOLJA– 50MG KAPSULI**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sutent 50 mg kapsuli ibsin
sunitinib

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

Kull kapsula fiha sunitinib malate, ekwivalenti għal 50 mg sunitinib.

## 3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

## 4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 x 1 kapsula iebsa

## 5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

## 6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

## 7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

## 8. DATA TA' SKADENZA

JIS

## 9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

## 11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

## 12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/06/347/006

## 13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

## 14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

## 15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

## 16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sutent 50mg

## 17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

## 18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

**FOLJA– 50 MG KAPSULI**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sutent 50 mg kapsuli ibsin
sunitinib

## 2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Pfizer

## 3. DATA TA’ SKADENZA

JIS

## 4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

## 5. OĦRAJN

TNE
TLI
ERB
ĦAM
ĠIM
SIB
ĦAD

## B. FULJETT TA' TAGĦRIF

**Fuljett ta tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Sutent 12.5 mg kapsuli ibsin**
**Sutent 25 mg kapsuli ibsin**
**Sutent 37.5 mg kapsuli ibsin**
**Sutent 50 mg kapsuli ibsin**
sunitinib

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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 tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett**


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


## 1. X'inhu Sutent u għalxiex jintuża

Sutent 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.

Sutent huwa wżat fl-adulti biex jiġu ttrattati t-tipi ta' kanċer li ġejjin:
- Tumur tal-istroma gastrointestinali (GIST), tip ta' kanċer tal-istonku u l-imsaren, meta imatinib (mediċina oħra konta l-kanċer) m'għadux jaħdem jew inti ma tistax tieħu imatinib.
- Karċinoma metastatika taċ-ċellola renali (MRCC), tip ta' kanċer tal-kliewi 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 Sutent jew għaliex din il-mediċina ġiet ħotija lilek b'riċetta, staqsi lit-tabib tiegħek.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Sutent

**Tiħux Sutent**

- Jekk inti allerġiku għal sunitinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

**Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Sutent:**

- **Jekk għandek pressjoni għolja.** Sutent jista' jgħolli l-pressjoni. It-tabib tiegħek jista' jiċċekjalek il-pressjoni matul it-trattament Sutent, u jekk ikun hemm bżonn, tista' tingħata mediċini oħra biex tnaqqas il-pressjoni.

- **Jekk għandek jew kellek mard fid-demm, problemi ta' fsada, jew tbenġil.** Trattament b'Sutent jista' jżid ir-riskju ta' fsada jew jista' jwassal għal tibdil fin-numri ta' ċerti ċelloli fid-demm. Dawn jistgħu iwasslu għal anemija jew jaffetwaw il-ħila tad-demm biex jaqgħad. Jista' jkun hemm riskju akbar ta' fsada jekk inti tieħu warfarin jew acenocoumarole, mediċini li jraqqu d-demm biex jiprevjenu emboli tad-demm. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi fsada waqt it-trattament b'Sutent.

- **Jekk għandek problemi tal-qalb.** Sutent jista' jikkawża problemi fil-qalb. Għid lit-tabib tiegħek jekk tħossok għajjien ħafna, nifsek maqtugħ, jew għandek saqajk u l-għaksa minfuħin.

- **Jekk għandek bdil fir-ritmu tal-qalb mhux normali.** Sutent jista' jikkawża anormalità fir-ritmu tal-qalb tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jikseb elekrokardjogrammi sabiex ikun jista' jevalwa dawn il-problemi waqt it-trattament tiegħek b'Sutent. Għid lit-tabib tiegħek jekk tħossok stordut, jekk tħossok ħażin, jew għandek ritmu tal-qalb mhux normali waqt li qed tieħu Sutent.

- **Jekk kellek dan l-aħħar problema b'emboli tad-demm fil-vini u/jew arterji (tipi ta' vessili tad-demm) tiegħek, li jinkludud puplesija, attakk tal-qalb, emboliżmu, u trombożi.** Ċempel lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal uġigħ jew tagħfis fis-sider, uġigħ fl-idejn, fid-dahar, jew fix-xedaq, qtugħ ta' nifs, tnemnim jew dgħufija f'naħa waħda tal-ġisem tiegħek, problemi biex titkellem, uġigħ ta' ras, jew sturdament waqt it-trattament b'Sutent.

- **Jekk għandek jew kellek anewriżma** (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.

- **Jekk għandek jew kellek ħsara fl-iżgħar vini/arterji tad-demm magħrufa bħala mikroanġjopatija trombotika (TMA).** Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa deni, għeja, tbenġil, fsada, nefħa, konfużjoni, tnaqqis fil-vista u aċċessjonijiet.

- **Jekk għandek problemi fil-glandola tat-tirojde.** Sutent jista' jikkawża problemi fil-glandola tat-tirojde. Għid lit-tabib tiegħek jekk tħossok għajjien aktar faċilment, ġeneralment tħoss aktar kesħa minn nies oħra jew leħnek ikun aktar baxx waqt li qed tieħu Sutent. Il-funzjoni tat-tirojde tiegħek għandu jiġi ċċekkjat qabel ma tieħu Sutent u regolarment waqt li tkun qed tieħdu. Jekk il-glandola tat-tirojde ma tkunx qed tipproduċi biżżejjed ormoni tat-tirojde, inti tista' tkun kkurata sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde.

- **Jekk għandek jew kellek disturbi fil-frixa jew fil-marrara.** Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sinjali jew sintomi: uġigħ fil-parti tal-istonku (il-parti ta' fuq tal-addome), nawseja, rimettar, u deni. Dawn jistgħu ikunu ikkawżati minn infjammazjoni tal-frixa jew tal-marrara.

- **Jekk għandek jew kellek problemi fil-fwied.** Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sinjali jew sintomi ta' problemi fil-fwied waqt it-trattament b'Sutent: ħakk, sfurija fl-għajnejn jew fil-ġilda, awrina skura, u uġigħ jew skumdità fil-parti leminija ta' l-istonku. It-tabib tiegħek jista' jgħamillek testijiet tad-demm biex jiċċekja il-funzjoni tal-fwied tiegħek qabel u waqt it-trattament b'Sutent, u kif indikat klinikament.

- **Jekk għandek jew kellek problemi fil-kliewi.** It-tabib tiegħek se jagħmel osservazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi.

- **Jekk ħa tagħmel intervent kirurġiku jew għamilt operazzjoni riċentement.** Sutent jista' jaffettwa il-mod ta' kif ifiequ il-feriti tiegħek. Normalment Sutent jitwaqqaf jekk ser tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek jiddeċiedi meta għandek terġa tibda Sutent.

- **Tista' tingħata parir biex teżamina s-snien qabel ma' tibda t-trattament b'Sutent**
  - Għid lit-tabib tiegħek u lid-dentist minnufih jekk ikollok jew kellek uġigħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefħa jew ferita fil-ħalq, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew sinna li tibda tiċċaqlaq.
  - Għid lid-dentist tiegħek jekk ikollok bżonn trattament invażiv fis-snien jew jekk ħa tagħmel kirurġija dentali. Dan għandu jsir jekk inti qed tieħu Sutent partikolarment jekk qed ukoll tirċievi jew irċivejt bisphosphonates li jittieħdu ġol-vina. Bisphosphonates huma mediċini li jintużaw biex jiprevjenu komplikazzjonijiet tal-għadam li jistgħu jkunu mogħtija minħabba xi kundizzjoni medika oħra.

- **Jekk għandek jew kellek disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda.** Waqt li qed tieħu din il-mediċina, jista' jkollok "pyoderma gangrenosum" (ulċerazzjoni tal-ġilda bl-uġigħ) 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, inkluż deni, uġigħ, ħmura, nefħa, 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, ħu parir mingħand it-tabib tiegħek immedjatament.

- **Jekk għandek jew kellek aċċessjonijiet.** Informa lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun jekk ikollok pressjoni għolja, uġigħ 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-dożaġġ tal-mediċini kontra d-dijabete għandux bżonn jiġi aġġustat 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**

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

**Mediċini oħra u Sutent**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra u anke dawk mingħajr riċetta.

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-livelli ta' Sutent fil-ġisem tiegħek. Inti għandek tinforma lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu 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 – kortikosterojd użat għal diversi kundizzjonijiet (bħal disturbi allerġiċi/tan-nifs jew il-mard tal-ġilda)
- pheytoin, 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

**Sutent ma' ikel u xorb**

Inti għandek tevita li tieħu meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tieħu trattament b'Sutent.

**Tqala u treddigħ**

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 tieħu din il-mediċina.

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

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

**Sewqan u tħaddim ta' magni**

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

**Sutent fih sodium**

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

## 3. Kif għandek tieħu Sutent

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek.Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek jagħtik doża li tkun tgħodd 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 mediċina) mogħti f'ċikli ta' 6-ġimgħat.
- pNET: id-doża li s-soltu tingħata hija 37.5 mg darba kuljum mingħajr perjodu ta' mistrieħ.

It-tabib tiegħek jidditermina id-doża xierqa li trid tieħu, kif ukoll jekk u meta għandek bżonn twaqqaf it-trattament b'Sutent.

Sutent jista' jittieħed mal-ikel jew mhux mal-ikel.

**Jekk tieħu Sutent aktar milli suppost**

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

**Jekk tinsa tieħu Sutent**

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

## 4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għandek tinforma lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tesperjenza xi wieħed mill-effetti sekondarji serji (ara wkoll **X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Sutent**):

**Problemi tal-qalb.** Għid lit-tabib tiegħek jekk tħossok għajjien ħafna, 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, uġigħ 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 wieħed minn dawn is-sintomi jew problema serja ta' fsada waqt it-trattament b'Sutent: uġigħ u nefħa fl-istonku (addome); rimettar bid-demm; ippurgar iswed u jwaħħal; awrina bid-demm; uġigħ ta' ras u tibdil fl-istat mentali tiegħek; sogħla bid-demm jew bżieq 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 uġigħ addominali sever, deni, nawseja, rimettar, ippurgar bid-demm, jew tibdil fl-ippurgar.

Effetti sekondarji oħra b'Sutent jistgħu jinkludu:

Komuni ħafna: jaffettwa iżjed minn persuna1 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.
- Għeja estrema, tħossok bla saħħa.
- Nefħa kkawżata minn fluwidu taħt il-ġilda u madwar l-għajnejn, raxx allerġiku fil-fond.
- Uġigħ /irritazzjoni/nixfa fil-ħalq, ġrieħi fil-ħalq, disturbi tat-togħma, stonku mħawwad, dardir, remettar, dijarea, stitikezza, uġigħ/nefħa addominali, tnaqqis fl-aptit.
- Tnaqqis tal-attività tal-glandola tat-tirojde (ipotirojdiżmu).
- Sturdament
- Uġigħ ta' ras.
- Tinfaraġ.
- Uġigħ fid-dahar, uġigħ fil-ġogi, uġigħ fil-muskoli.
- Uġigħ fid-driegħ u fis-saqajn.
- Ġilda safra/tibdil fil-kulur tal-ġilda, pigmentazzjoni eċċessiva tal-ġilda, bidla fil-kulur tax-xagħar, raxx fil-pala tal-idejn u fil-qiegħ 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.
- Uġigħ fis-sider.
- Nuqqas fl-ammont ta' demm ippumpjat mill-qalb.
- Jinġema' fluwidu inkluż 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'nefħa.
- Mard jixbah l-influwenza.
- Testijiet tad-demm b'riżultat mhux normali li jinkludu enzimi tal-frixa u tal-fwied.
- Livell għoli ta' aċidu uriku fid-demm.
- Murliti, uġigħ fir-rektum, fsada mill-ħanek, diffikulta' biex tibla' jew ma tistax tibla'.
- Tħoss ħruq jew uġigħ fl-ilsien, infjammazzjoni tar-rita tal-apparat diġestiv, gass eċċessiv fl-istonku jew fl-imsaren.
- Tnaqqis fil-piż.
- Uġigħ muskoloskeletriku (uġigħ fil-muskoli u fl-għadam), dgħjufija fil-muskoli, għeja fil-muskoli, uġigħ fil-muskoli, spażmi fil-muskoli.
- Nixfa nażali, konġestjoni nażali.
- Tnixxiegħa ta' dmugħ eċċessiva.
- Sensazzjoni anormali fil-ġilda, ħakk, qxur fil-ġilda u ffjammazzjoni, bżieżaq, akne, id-dwiefer jitilfu l-kulur, titlef ix-xagħar.
- Sensazzjoni annormali fl-estremitajiet.
- Żieda jew tnaqqis annormali fis-sensittivita', 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 dawk fil-parti ano-ġenitali li tipperikola l-ħajja (ara sezzjoni 2).
- Puplesija.
- Attakk tal-qalb ikkawżat minn provvista tad-demm 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.
- Uġigħ fl-istonku (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa.
- Qerda tat-tumur li twassal għal toqba fl-intestini (perforazzjoni).
- Infjammazjoni (nefħa 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.
- Uġigħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefħa 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 (osteonekrożi), ara sezzjoni 2.
- Produzzjoni eċċessiva ta' l-ormuni tat-tirojde li jżidu l-ammot ta' enerġija wżata mill-ġisem mistrieħ.
- Problemi bil-fejqan ta' feriti wara intervent kirurġiku.
- Żieda fil-livell ta' enzima (creatine phosphokinase) fid-demm mill-muskoli.
- Reazzjoni eċċessiva għall-allergen inkluż hay fever, raxx tal-ġilda, ħakk fil-ġilda, ħorriqija, nefħa ta' partijiet tal-ġisem u problemi bit-teħid 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, bugħawwieġ 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 (rabdomijolisi).
- Bidla mhux normali fil-moħħ u li tista' tikkaġuna numru ta' sintomi li jinkludu, uġigħ ta' ras, konfużjoni, aċċessjonijiet, u tnaqqis fil-vista (sindromu riversibbli ta' lewkoenċefalopatija posterjuri).
- Ulċerazzjoni tal-ġilda bl-uġigħ (pyoderma gangrenosum).
- Infjammazjoni fil-fwied (epatite).
- Infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde.
- Ħsara fl-iżgħar vini/arterji tad-demm magħrufa bħala mikroanġjopatija trombotika (TMA).

Mhux magħrufa (ma tistax tittieħed 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, ngħas, tintilef minn sensik/koma – dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali ta' tossiċità fil-moħħ ikkawżata minn livelli għoljin ta' ammonja fid-demm (enċefalopatija iperammonemika).

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju 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' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## 5. Kif taħżen Sutent

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**X'fih Sutent**

**Sutent 12.5 mg kapsuli ibsin**

Is-sustanza attiva hija sunitinib. Kull kapsula fiha sunitinib malate ekwivalenti għal 12.5 mg
Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
- *Il-kontenut tal-kapsula:* mannitol (E421), croscarmellose sodium, povidone (K-25) u magnesium stearate.
- *Il-qoxra tal-kapsula:* gelatin, red iron oxide (E172) u titanium dioxide (E171).
- *Il-linka tal-istampar:* shellac, propylene glycol, sodium hydroxide, povidone u titanium dioxide (E171).

**Sutent 25 mg kapsuli ibsin**

Is-sustanza attiva hija sunitinib. Kull kapsula fiha sunitinib malate ekwivalenti għal 25 mg
Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- *Il-kontenut tal-kapsula:* mannitol, croscarmellose sodium, povidone (K-25) u magnesium stearate.
- *Il-qoxra tal-kapsula:* gelatin, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172).
- *Il-linka tal-istampar:* shellac, propylene glycol, sodium hydroxide, povidone u titanium dioxide (E171).

**Sutent 37.5 mg kapsuli ibsin**

Is-sustanza attiva hija sunitinib. Kull kapsula fiha sunitinib malate ekwivalenti għal 37.5 mg
Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
- *Il-kontenut tal-kapsula:* mannitol, croscarmellose sodium, povidone (K-25) u magnesium stearate.
- *Il-qoxra tal-kapsula:* gelatin, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172).
- *Il-linka tal-istampar:* shellac, propylene glycol, potassium hydroxide, black iron oxide (E172).

**Sutent 50 mg kapsuli ibsin**

Is-sustanza attiva hija sunitinib. Kull kapsula fiha sunitinib malate ekwivalenti għal 50 mg
Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
- *Il-kontenut tal-kapsula:* mannitol, croscarmellose sodium, povidone (K-25) u magnesium stearate.
- *Il-qoxra tal-kapsula:* gelatin, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172) u black iron oxide (E172).
- *Il-linka tal-istampar:* shellac, propylene glycol, sodium hydroxide, povidone u titanium dioxide (E171).

**Kif jidher Sutent u l-kontenut tal-pakkett**

Sutent 12.5 mg jiġi bħala kapsuli ibsin tal-ġelatina b'għatu oranġjo u parti ewlenija oranġjo, bil-kelma "Pfizer" miktuba b'linka bajda fuq l-għatu, u "STN 12.5 mg" fuq il-parti ewlenija, li fihom granijiet sofor għal oranġjo.

Sutent 25 mg jiġi bħala kapsuli ibsin tal-ġelatina b'għatu kulur il-karamella u parti ewlenija oranġjo, bil-kelma "Pfizer" miktuba b'linka bajda fuq l-għatu, u "STN 25mg" fuq il-parti ewlenija, li fihom granijiet sofor għal oranġjo.

Sutent 37.5 mg jiġi bħala kapsuli ibsin tal-ġelatina b'għatu isfar u parti ewlenija safra, bil-kelma "Pfizer" miktuba b'linka sewda fuq l-għatu, u "STN 37.5 mg" fuq il-parti ewlenija, li fihom granijiet sofor għal oranġjo.

Sutent 50 mg jiġi bħala kapsuli ibsin tal-ġelatina b'għatu kulur il-karamella u parti ewlenija oranġjo, bil-kelma "Pfizer" miktuba b'linka bajda fuq l-għatu, u "STN 50mg" fuq il-parti ewlenija, li fihom granijiet sofor għal oranġjo.

Jiġi fi fliexken tal-plastik ta' 30 pillola u f'folji ta' 28 x 1 kapsula.

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

**Manifattur**

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

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

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

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

**Danmark**
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

**Ελλάδα**
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800.

**España**
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

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

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

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

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

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

**Malta**
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

**Norge**
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

**Ísland**
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}.**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu.

**ANNESS IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GĦALL-VARJAZZJONI GĦAT-TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal sunitinib, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

B'konsiderazzjoni ta' *data* disponibbli dwar ir-riskju ta' enċefalopatija iperammonemika mil-letteratura, mir-rapporti spontanji li jinkludu f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib, de-challenge u/jew re-challenge pożittiv, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn sunitinib u l-enċefalopatija iperammonemika hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom sunitinib għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet ġenerali tal-PRAC u r-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni.

**Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal sunitinib, is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom sunitinib mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.