

**ANNEXE je**

**RÉSUMÉ DE PRODUIT  
CARACTÉRISTIQUES**

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

## 1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

SUNIFRA 12,5 mg dur gélules

SUNIFRA 25 mg dur gélules

SUNIFRA 37,5 mg dur gélules

SUNIFRA 50 mg dur gélules

## 2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

12,5 mg dur dur gélules

Chaque capsule contient. contient sunitinib malate, équivalent grand 12,5 mg de sunitinib.

25 mg dur dur gélules

Chaque capsule contient. contient sunitinib malate, équivalent grand 25 mg de sunitinib.

37,5 mg dur dur gélules

Chaque capsule contient. contient sunitinib malate, équivalent grand 37,5 mg de sunitinib.

50 mg dur dur gélules

Chaque capsule contient. contient sunitinib malate,

équivalent grand 50 mg de sunitinib. Pour le complet

liste. liste de excipients, voir voir section. section 6.1.

### 3. CLINIQUE PARTICULIERS

#### 3.1 Thérapeutique les indications

##### Gastro-intestinal stromal tumeur (ESSENTIEL)

SUNIFRA est indiqué dans le traitement des affections gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques. stromal tumeur (ESSENTIEL) imprimer adultes après échec de imatinib traitement.traitement exigible grand résistance ou intolérance.

##### Métastatique rénal. rénal cellule.cellule carcinome (MRCC)

SUNIFRA est indication pour le traitement.traitement de avancé/métastatique rénal. rénal cellule.cellule carcinome (MRCC) imprimer adultes.

##### Pancréatique neuroendocrinien tumeurs (pNET)

SUNIFRA est indication pour le traitement.traitement de non résécable ou métaboliser, bien différencié pancréatiqueneuroendocrinien tumeurs (pNET) avec progression de la maladie imprimer adultes.

#### 3.2 Posologie et méthode. méthode de administration

Thérapie avec SUNIFRA devrait. devrait beige initié par un médecin expérimenté imprimer le administration de anticancéreuxagents.

##### Posologie

Pour ESSENTIEL et MRCC, le recommandé dose.dose de SUNIFRA est 50 mg pris oralement une fois. une fois tous les jours, pour 4 consécutif. semaines, suivi. suivi par un 2 semaines repos période.période (Calendrier 4/2) grand inclure un complet.complet cycle.cycle de6 semaines. semaines.

Pour pNET, le recommandé dose.dose de SUNIFRA est 37,5 mg pris oralement une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement sans un programmé. programmé

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

repos période.

Dose ajustements

*Sécurité et tolérance*

Pour ESSENTIEL et MRCC, dose. dose modifications imprimer 12,5 mg étapes. couture beige appliqué basé. basé sur individuel sécurité et tolérance. Tous les jours dose. dose devrait. devrait pas dépasser 75 mg ni être diminué ci-dessous 25 mg.

Pour pNET, dose. dose modification. modification imprimer 12,5 mg étapes. couture beige appliqué basé. basé sur individuel sécurité et tolérance. Le maximum. maximum dose. dose administré imprimer le Phase 3 pNET étudier. étudier était 50 mg quotidiennement. quotidiennement.

Dose interruptions couture beige requis. obligatoire basé. basé sur individuel sécurité et tolérance.

*CYP3A4 inhibiteurs/inducteurs*

Co-administration de sunitinib avec puissant. puissant CYP3A4 inducteurs, tel comme la rifampicine, devrait. devrait beige éviter (voir sections 4.4 et 4.5). Si ce est pas possible, le dose. dose de sunitinib couture besoin. besoin grand beige augmenté. augmenté imprimer 12,5 mg étapes. (en haut grand 87,5 mg par jour pour ESSENTIEL et MRCC ou 62,5 mg par jour pour pNET) basé. basé sur une surveillance attentive de tolérance.

La co-administration du sunitinib avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4, tels que le kétoconazole, doit être éviter (voir sections 4.4 et 4.5). Si ce est pas possible, le dose. dose de sunitinib couture besoin. besoin grand beige réduit. réduit à un minimum de 37,5 mg par jour pour les GIST et les MRCC ou 25 mg par jour pour les pNET, sur la base d'une suivi de tolérance.

Sélection de un alternative concomitamment médicinal. médicinal produit avec Non ou minimal. minimal potentiel. grand induire. induire ou inhiber. inhiber Le CYP3A4

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

doit être envisagé.

### *Spécial populations*

#### *Pédiatrique population.population*

Le sécurité et efficacité de SUNIFRA imprimer patients. patients ci-dessous 18 années années de âge.âge avoir pas a été établi.

Actuellement disponible disponible données. données sont décrit imprimer sections 4.8, 5.1, et 5.2 mais Non recommandation sur unposologie peut. peut beige fait.

#### *Âgé*

Environ un tiers de le patients. patients imprimer clinique.clinique études OMS reçu sunitinib étaient 65 années années de âge.âgeou par-dessus. Aucune différence significative en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les plus jeunes et les plus âgés. patients.

#### *Hépatique déficience*

Non départ dose.dose ajustement est recommandé quand administration sunitinib grand patients. patients avec doux. doux ou modéré.modéré (Enfant-Pugh classe.classé UN et B) hépatique déficience. Sunitinib a pas a été étudié. étudié imprimer sujets sujetsprésentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et donc son utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère hépatique déficience ne peut pas. ne peut pas beige recommandé (voir section.section 5.2).

#### *Rénal déficience*

Non départ dose.dose ajustement est requis.obligatoire quand administration sunitinib grand patients. patients avec rénal. rénal déficience(léger à sévère) ou avec étape finale rénal. rénal maladie (IRT) sur hémodialyse. Subséquent dose.dose ajustements devrait. devrait beige basé.basé sur individuel sécurité et tolérance (voir section.section 5.2).

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

### Méthode de administration

SUNIFRA est pour oral administration. Il couture beige pris avec ou sans nourriture.

Si un dose.dose est manqué, le patiente. patiente devrait. devrait pas beige donné.donné un supplémentaire. supplémentaire dose. Le patiente. patiente devrait. devrait prendre le habituel. habituel prescrit dose sur le suivant jour.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité grand le actif substance. substance ou grand n'importe quel. n'importe quel de le excipients répertorié imprimer section.section 6.1.

### **4.4 Spécial avertissements. avertissements et précautions pour utiliser**

Co-administration avec puissant. puissant CYP3A4 inducteurs devrait. devrait beige éviter parce que il couture diminuer sunitinib plasma. concentration (voir sections 4.2 et 4.5).

Co-administration avec puissant. puissant CYP3A4 inhibiteurs. devrait. devrait beige éviter parce que il couture augmenter. augmenter le plasma. concentration.concentration de sunitinib (voir sections 4.2 et 4.5).

### Peau et tissu. tissu troubles. troubles

Les patients doivent être informés qu'une dépigmentation des cheveux ou de la peau peut survenir pendant le traitement par sunitinib. Autre possible dermatologique effets couture inclure. inclure sécheresse, épaisseur ou fissuration. fissuration de le peau, des ampoules, ou éruption cutanée sur les paumes de le les mains.les mains et semelles de le pieds.

Les réactions ci-dessus n'étaient pas cumulatives, étaient généralement réversibles et n'entraînaient généralement pas de traitement.traitement cesser. Cas de pyodermite gangrène, en général réversible après cesser du sunitinib, a été rapportée. Des réactions cutanées sévères ont été rapportées, notamment des cas

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

de érythème multiforme (EM), cas. cas suggestif de Stevens Johnson syndrome. syndrome (SJS) et toxique. toxique épidermique nécrolyse (DIX), quelques de lequel étaient fatal. fatal. Si panneaux ou symptômes symptômes de SJS, DIX, ou EM (par exemple, une éruption cutanée progressive, souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses), traitement par sunitinib devrait. devrait beige cesser. Si le diagnostic diagnostic de SJS ou DIX est confirmé, traitement. traitement doit pas beige redémarré. Dans certains cas de suspicion d'EM, les patients ont toléré la réintroduction du traitement par sunitinib à un niveau inférieur. dose. dose après résolution. résolution de la réaction, réaction; quelques de ces patients. patients aussi reçu concomitamment traitement. traitement avec corticostéroïdes ou antihistaminiques (voir section. section 4.8).

### Hémorragie et tumeur saignement

Hémorragie événements, quelques de lequel étaient fatal, signalé imprimer clinique. clinique études avec sunitinib et pendant la surveillance post-commercialisation a porté sur les troubles gastro-intestinaux, respiratoires, urinaires et cérébraux. hémorragies (voir section. section 4.8).

Routine évaluation. évaluation de saignement événements. événements devrait. devrait inclure. inclure complet. complet du sang. du sang compte et physique. physique examen.

L'épistaxis était l'effet indésirable hémorragique le plus fréquent, ayant été rapporté pour environ moitié moitié de le patients. patients avec solide. solide tumeurs OMS expérimenté hémorragique événements. Quelques de le épistaxis événements. événements étaient grave, mais très rarement fatal. fatal.

Événements de tumeur hémorragie, parfois associé. associé avec tumeur nécrose, avoir a été signalé; quelques de ces hémorragique événements. événements étaient fatal. fatal.

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

L'hémorragie tumorale peut survenir soudainement et, dans le cas de tumeurs pulmonaires, elle peut se présenter sous la forme d'une hémorragie tumorale. hémoptysie ou hémorragie pulmonaire grave et potentiellement mortelle. Cas de pneumonie hémorragique, quelques fois avec un résultat fatal, ont été observés. Ces cas ont été signalés pendant les essais cliniques et ont été signalés pendant l'expérience post-commercialisation. Les patients traités avec sunitinib pour MRCC, ESSENTIEL, et cancer du poumon. SUNIFRA n'est pas approuvé pour être utilisé chez les patients atteints de cancer du poumon.

Les patients recevant concomitamment un traitement avec des anticoagulants (par exemple, la warfarine, acénocoumarole) doivent être surveillés périodiquement par une formule sanguine complète (plaquettes), des facteurs de coagulation (PT/INR) et un examen physique.

### Gastro-intestinal troubles. troubles

La diarrhée, les nausées/vomissements, les douleurs abdominales, la dyspepsie et la stomatite/douleur buccale étaient les plus fréquentes. Les réactions gastro-intestinales négatives; œsophagite étaient les plus fréquentes. Ces événements ont été aussi signalés (voir section 4.8).

Les patients doivent être traités pour les réactions gastro-intestinales négatives. Le traitement doit inclure des médicaments antiémétiques, antidiarrhéiques, ou antiacides.

Sévéres, parfois mortels. Les complications gastro-intestinales y compris les perforations gastro-intestinales ont été signalées chez les patients atteints de tumeurs malignes traitées avec sunitinib.

### Hypertension

L'hypertension a été signalée chez les patients traités avec sunitinib, y compris une hypertension sévère (> 200 mmHg systolique ou 110 mmHg diastolique). Les patients doivent faire

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

l'objet d'un dépistage de l'hypertension et contrôlé. contrôlé comme approprié .  
Temporaire suspension.suspension est recommandé imprimer patients. patients  
avec sévère.sévère hypertensioncela n'est pas contrôlé par la gestion médicale. Le  
traitement peut être repris une fois l'hypertension guérie. approprié contrôlé.  
contrôlé (voir section.section 4.8) .

### Hématologique troubles. troubles

Diminué absolu neutrophile compte et diminué plaquette compte étaient signalé  
imprimer association.association avec sunitinib (voir rubrique 4.8). Les  
événements ci-dessus n'étaient pas cumulatifs, étaient généralement réversibles  
et en général a fait pas résultat.résultat imprimer traitement.traitement cesser.  
Aucun de ces événements. événements imprimer le Phase 3 études étaient  
événements hématologiques mortels, mais rares, mortels, y compris une  
hémorragie associée à une thrombocytopénieet neutropénique infections, ont été  
signalé pendant post-commercialisation surveillance.

Anémie a a été observé. observé grand se produire. se produire tôt comme Bien comme  
en retard. en retard pendant traitement.traitement avec sunitinib.

Complet du sang. du sang compte devrait. devrait beige effectué. effectué à le  
début.début de chacun. chacun traitement.traitement cycle.cycle pour patients.  
patientsrecevoir traitement.traitement avec sunitinib (voir section.section 4.8).

### Cardiaque troubles. troubles

Événements cardiovasculaires, y compris insuffisance cardiaque, cardiomyopathie,  
fraction d'éjection ventriculaire gauche diminue en dessous de la limite inférieure  
de la normale, myocardite, ischémie myocardique et myocarde infarctus, quelques  
de lequel étaient fatal, avoir a été signalé imprimer patients. patients traité avec  
sunitinib. Ces données. données suggèrent que le sunitinib augmente le risque de  
cardiomyopathie. Aucun facteur de risque supplémentaire spécifique pour Une  
cardiomyopathie induite par le sunitinib, outre l'effet spécifique du médicament, a  
été identifiée dans le patients traités. Utilisez le sunitinib avec prudence chez les  
patients à risque ou ayant des antécédents de ces événements. événements (voir

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

section 4.8).

Les patients OMS présentés avec cardiaque. cardiaque événements. événements dans douzième mois mois avant grand sunitinib administration, tel comme infarctus du myocarde (y compris angor sévère/instable), pontage aorto-coronarien/périphérique, symptôme. symptôme congestif coeur coeur échec (CHF), cérébrovasculaire accident. accident ou transitoire. transitoire ischémique attaque, ou pulmonaire embolie étaient exclu depuis tous sunitinib clinique. clinique études. Il est inconnu. inconnu si patients. Patients avec ces concomitamment conditions. couture beige à un plus haut risque de en développement. en développement lié au sunitinib à gauche. à gauche ventriculaire dysfonctionnement.

Médecins sont informés grand peser ce risque contre le potentiel. avantages de sunitinib. Les patients devraient. devrait beige étroitement surveillé pour détecter les signes et symptômes cliniques de l'ICC pendant le traitement par le sunitinib, en particulier patients présentant des facteurs de risque cardiaque et/ou des antécédents de maladie coronarienne. Base de référence et périodique des évaluations de la FEVG doivent également être envisagées pendant que le patient reçoit du sunitinib. Imprimer les patients sans cardiaque. cardiaque risque facteurs, un ligne de base. évaluation. de éjection fraction devrait. devrait beige considéré.

Imprimer le présence. présence de clinique. clinique manifestations de CHF, cesser de sunitinib est recommandé. Leadministration de sunitinib devrait. devrait beige interrompu. interrompu et/ou le dose. dose réduit. réduit imprimer patients. patients sans clinique. clinique preuve. preuve de CHF mais avec un éjection fraction < 50% et > 20% ci-dessous ligne de base.

#### QT intervalle. intervalle prolongement

Prolongement de QT intervalle. intervalle et Torsade de pointes avoir a été observé. observé imprimer exposé au sunitinib patients. QT intervalle. intervalle prolongement couture conduire. conduire grand un augmenté. augmenté risque de ventriculaire arythmies y compris Torsade de pointes.

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

Le sunitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT, patients. patients OMS sont prise antiarythmiques ou médicamenteux. médicamenteux des produits qui peuvent prolonger. prolonger QT intervalle, ou patients. patients avec une maladie cardiaque préexistante pertinente, une bradycardie ou des troubles électrolytiques. Concomitant l'administration de sunitinib avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 doit être limitée en raison du risque d'augmenter. augmenter l'impression de sunitinib plasma. concentré (voir sections 4.2, 4.5 et 4.8).

### Vénus thromboembolique événements. événements

Lié au traitement veineux thromboembolique événements. événements étaient signalés chez les patients. patients OMS reçus sunitinib compris profond veineux thrombose et pulmonaire embolie (voir section. section 4.8). Cas de pulmonaire embolie avec mortel. fatal résultat. résultat observé. observé chez les patients post-commercialisation surveillance.

### Artériel thromboembolique événements. événements

Des cas d'événements thromboemboliques artériels (ETA), parfois mortels, ont été rapportés chez des patients traités avec sunitinib. Le plus fréquent événement. événements inclus cérébrovasculaire accident, transitoire. transitoire ischémique attaque et infarctus cérébral. Facteurs de risque associés à l'ATE, en plus des facteurs sous-jacents maladie maligne et âge  $\geq$  65 ans, incluant l'hypertension, le diabète sucré et les antécédents thromboembolique maladie.

### Anévrismes et artère dissection

Le traitement de vasculaire. vasculaire endothélial croissance. facteur. facteur (VEGF) voie. voie inhibiteurs. l'impression de patients. patients avec ou sans l'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'initiation le sunitinib, ce risque devrait être soigneusement considéré chez les patients. patients avec risque facteurs facteurs tel que l'hypertension ou l'histoire. histoire de anévrisme.

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

### Thrombotique microangiopathie (TMA)

Le diagnostic de MAT, incluant le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) et le purpura hémolytique urémique syndrome (HUS), parfois menant à un grand échec rénal ou un résultat fatal, devrait être considéré en cas d'anémie hémolytique, de thrombocytopénie, de fatigue, de fluctuations neurologiques, manifestation, insuffisance rénale et fièvre. Le traitement par sunitinib doit être interrompu chez les patients qui développent une MAT et un traitement rapide est nécessaire. Une inversion des effets de la TMA a été observée après arrêt du traitement (voir section 4.8).

### Thyroïde dysfonctionnement. dysfonctionnement

Une mesure de base en laboratoire de la fonction thyroïdienne est recommandée chez tous les patients. Les patients avec une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie préexistante doivent être traités conformément à la pratique médicale standard avant le début du traitement par sunitinib. Pendant le traitement par sunitinib, une surveillance systématique de la fonction thyroïdienne doit être effectuée tous les 3 mois. De plus, les patients doivent être étroitement surveillés pour les signes et symptômes d'un dysfonctionnement thyroïdien pendant le traitement et les patients qui développent des signes et/ou symptômes suggestifs de dysfonctionnement thyroïdien. Les patients OMS doivent avoir un test de fonction thyroïdienne effectué comme indiqué. Les patients OMS doivent être traités conformément à la pratique médicale standard.

Hypothyroïdie a été observée grand se produire tôt ou tard pendant le traitement avec sunitinib (voir section 4.8).

### Pancréatite

Augmentations imprévisibles des activités sériques de lipase et d'amylase ont été observées chez les patients avec divers types de tumeurs qui ont reçu du

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

sunitinib. Les augmentations des activités lipasiques étaient transitoires et n'étaient généralement pas accompagnant par panneaux ou symptômes symptômes de pancréatite imprimer sujets sujets avec divers solide.solide tumeurs (voir section.section4.8).

Des cas d'événements pancréatiques graves, dont certains avec une issue fatale, ont été rapportés. Si des symptômes de pancréatite sont présent patients. patients devrait. devrait avoir sunitinib cesser et beige fourni. fourni avec appropriéssoins de soutien.

### Hépatotoxicité

Hépatotoxicité a a été observé. observé imprimer patients. patients traité avec sunitinib. Cas de hépatique échec, quelques avecune issue fatale, ont été observés chez < 1 % des patients atteints de tumeurs solides traités par sunitinib. Surveiller le foie tests fonctionnels (alanine transaminase [ALT], aspartate transaminase [AST], taux de bilirubine) avant initiation de traitement, pendant chacun. chacun cycle.cycle de traitement, et comme concernant indication. Si panneaux ou symptômes symptômesde hépatique échec sont présent sunitinib devrait. devrait beige cesser et approprié favorable prendre soin. devrait. devrait beige fourni. fourni (voir section.section 4.8).

### Rénal fonction

Cas de rénal. rénal déficience, rénal. rénal échec et/ou aigu rénal. rénal échec, imprimer quelques cas. cas avec mortel. fatal résultat,avoir a été signalé (voir section.section 4.8).

Facteurs de risque associés à une insuffisance/insuffisance rénale chez les patients recevant du sunitinib inclus, dans ajout.ajout grand sous-jacent. sous-jacent RCC, plus vieux. plus vieux âge, diabète. diabète sucré, sous-jacent. sous-jacent rénal. rénal déficience, cardiaque. cardiaque échec, hypertension état septique, déshydratation/hypovolémie, et rhabdomyolyse.

Le sécurité de a continué sunitinib traitement.traitement imprimer patients. patients avec modéré.modéré grand sévère.sévère protéinurie a pasa été

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

scientifique évalué.

Cas de protéinurie et rare cas. cas de néphrotique syndrome. syndrome avoir a été signalé. Référence analyse d'urine est recommandé, et les patients doivent être surveillés pour détecter le développement ou l'aggravation d'une protéinurie. Cesser sunitinib imprimer patients avec néphrotique syndrome.

### Fistule

Si fistule formation se produire, sunitinib traitement. traitement devrait. devrait être interrompu. interrompu. Limité informations. informations est disponible disponiblesur le a continué utiliser de sunitinib imprimer patients. patients avec fistules (voir section. section 4.8).

### Avec facultés affaiblies blessure. blessure guérison. guérison

Cas de affaibli blessure. blessure guérison. guérison avoir a été signalé pendant sunitinib thérapie.

Aucune étude clinique formelle sur l'effet du sunitinib sur la cicatrisation des plaies n'a été menée. L'interruption temporaire du traitement par sunitinib est recommandée pour des raisons de précaution chez les patients. subir majeur. majeur chirurgical procédures. Là est limité clinique. clinique expérience. expérience concernant le timing. timing de reprise du traitement après une intervention chirurgicale majeure. Par conséquent, la décision de reprendre sunitinib thérapie suivant un majeur. majeur chirurgical intervention intervention devrait. devrait être basé. basé sur clinique. clinique jugement de récupération. récupération depuis Chirurgie.

### Ostéonécrose de la mâchoire. mâchoire (ONJ)

Cas de ONJ avoir a été signalé imprimer patients. patients traité avec SUNIFRA. La majorité de cas. cas étaient signalé imprimer patients. patients OMS avait reçu avant ou concomitamment traitement. traitement avec intraveineux les bisphosphonates, pour lequel ONJ est un identifié risque. Prudence devrait. devrait donc être exercé quand SUNIFRA et intraveineux bisphosphonates sont

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

utilisé. utilisé soit. soit simultanément ou séquentiellement.

Envahissant dentaire. dentaire procédures. sont aussi un identifié risque facteur. Avant grand traitement. traitement avec SUNIFRA, un dentaire. dentaire Un examen médical et une dentisterie préventive appropriée doivent être envisagés. Chez les patients qui ont précédemment reçu ou sont recevoir intraveineux les bisphosphonates, envahir. envahir dentaire. dentaire procédures. devrait. devrait beige éviter si possible (voir section. section 4.8).

### Hypersensibilité/angio-œdème

Si angio-œdème exigible grand hypersensibilité se produire, sunitinib traitement. traitement devrait. devrait beige interrompu. interrompu et standard médical. médical prendre soin. fourni. fourni (voir section. section 4.8).

### Saisies

Dans les études cliniques sur le sunitinib et lors de la surveillance post-commercialisation, des convulsions ont été rapportées. Patients présentant des convulsions et des signes/symptômes compatibles avec une leucoencéphalopathie postérieure réversible syndrome (RPLS), tel qu'hypertension, maux de tête, diminution de la vigilance, altération du fonctionnement mental et visuel perte, y compris cortical cécité, devrait. devrait beige contrôlé. contrôlé avec médical. médical gestion y compris contrôle de l'hypertension. Une suspension temporaire du sunitinib est recommandée ; suite à la résolution, traitement. traitement couture beige repris. repris à le discrétion. discrétion de le traiter médecin (voir section. section 4.8).

### Tumeur lyse syndrome. syndrome (TLS)

Des cas de SLT, dont certains mortels, ont été rarement observés dans les essais cliniques et ont été rapportés dans post-commercialisation surveillance. surveillance imprimer patients. patients traité avec sunitinib. Risque facteurs facteurs pour TLS inclure. inclure haut tumeur charge, insuffisance rénale chronique préexistante, oligurie, déshydratation, hypotension et urine acide. Ces patients doivent être surveillés de près et traités selon l'analyse, ainsi qu'un traitement prophylactique

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

hydratation. hydratation devrait. devrait beige considéré.

### Infections

Des infections graves, avec ou sans neutropénie, dont certaines avec une issue fatale, ont été signalé. Rare cas. cas de nécrosant fasciite, y compris de le périnée, parfois fatal, avoira été signalé (voir section. section 4.8).

Sunitinib thérapie devrait. devrait beige cesser imprimer patients. patients OMS développer nécrosant fasciite, et approprié traitement. traitement devrait. devrait beige rapidement initié.

### Hypoglycémie

Diminutions imprimer du sang. du sang glucose, imprimer quelques cas. cas concernant symptôme. symptôme et exiger hospitalisation exigible grande perte de conscience a été rapportée pendant le traitement par le sunitinib. En cas de symptômes hypoglycémie, sunitinib devrait. devrait beige temporaire. temporaire interrompu. interrompu. Sang glucose les niveaux imprimer diabétique patients. patients devrait. devrait beige vérifié. vérifié régulièrement imprimer commande. commande grand évaluer si antidiabétique médicinal. médicinal des produits posologie. posologie besoins. besoins grand beige ajusté grand minimiser le risque de hypoglycémie (voir section. section 4.8).

### Excipients

#### *Sodium*

Ce médicinal. médicinal produit contient. contient moins. moins charbon d'abord mmol (23 mg) sodium par capsule, que est grand ivrede « sans sodium ».

#### **4.5 Interaction avec autre médicinal. médicinal des produits et autre formes de interaction. interaction**

Interaction études avoir seulement. seulement a été effectué. effectué imprimer adultes.

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

Médicinal des produits que couture augmenter. augmenter sunitinib plasma. concentré*Effet de CYP3A4 inhibiteurs.*

Imprimer en bonne santé bénévoles, concomitamment administration de un  
célibataire dose.dose de sunitinib avec le puissant. puissant CYP3A4 inhibiteur  
kétoconazole résultat imprimer un augmenter. augmenter de le combiné.  
combiné [sunitinib + primaire.primaire métabolites] maximum.maximum  
concentration.concentration ( $C_{max}$ ) et zone. zone sous le courbe.courbe (ASC  
 $AUC_{0-\infty}$ ) valeurs.valeurs de 49% et 51%, respectivement.

Administration de sunitinib avec puissant. puissant CYP3A4 inhibiteurs. (par exemple, le  
ritonavir, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, pamplemousse jus) couture  
augmenter. augmenter sunitinib concentré.

L'association avec des inhibiteurs du CYP3A4 doit donc être évitée, ou la sélection  
d'un autre concomitamment médicinal. médicinal produit avec Non ou minimal.minimal  
potentiel. grand inhiber. inhiber CYP3A4 devrait. devrait beige considéré.

Si ce est pas possible, le dose.dose de SUNIFRA couture besoin. besoin grand beige  
réduit.réduit grand un minimum.minimum de 37,5 mg quotidiennement.  
quotidiennement pour ESSENTIEL et MRCC ou 25 mg quotidiennement.  
quotidiennement pour pNET, basé.basé sur prudent surveillance surveillance de  
tolérance (voir  
section.section 4.2).

*Effet de Sein Cancer Résistance La protéine (BCRP) inhibiteurs.*

Limité clinique.clinique données. données sont disponible disponible sur le  
interaction.interaction entre.entre sunitinib et BCRP inhibiteurs. et lela possibilité  
d'une interaction entre le sunitinib et d'autres inhibiteurs de la BCRP ne peut être  
exclue (voir section.section 5.2).

Médicinal des produits que couture diminuer sunitinib plasma. concentré*Effet de CYP3A4 inducteurs*

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

Imprimer en bonne santé bénévoles, concomitamment administration de un célibataire dose.dose de sunitinib avec le CYP3A4 inducteur rifampicine résultat imprimer un réduction.réduction de le combiné. combiné [sunitinib + primaire.primaire métabolites] Cmax \_ et ASC 0-1 valeurs.valeurs de 23% et quarante-six%, respectivement.

Administration de sunitinib avec puissant. puissant CYP3A4 inducteurs (par exemple, la dexaméthasone, la phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant du St. Jean Moût /*Hypericum perforant* ) couture diminuer sunitinib concentré. Combinaison avec

Les inducteurs du CYP3A4 doivent donc être évités, ou la sélection d'un autre médicament concomitant produit, avec Non ou minimal.minimal potentiel. grand induire. induire CYP3A4 devrait. devrait beige considéré. Si ce est pas possible, la dose de SUNIFRA devra peut-être être augmentée par incréments de 12,5 mg (jusqu'à 87,5 mg par jour pour les GIST).et MRCC ou 62,5 mg par jour pour pNET), basé.basé sur prudent surveillance surveillance de tolérance (voir section.section 4.2).

### 4.6 La fertilité, grossesse.grossesse et lactation

#### La contraception imprimer mâles et les femelles

Femmes de maternité potentiel. devrait. devrait beige informé grand utiliser efficace la contraception et éviter. éviter devenir enceinte. enceinte en recevant traitement.traitement avec SUNIFRA.

#### Grossesse

Il n'existe aucune étude chez les femmes enceintes utilisant le sunitinib. Des études chez les animaux ont montré la reproduction toxicité. y compris fœtal malformations (voir section.section 5.3). SUNIFRA devrait. devrait pas beige utilisé.utilisé pendant grossesse.grossesse ou imprimer femmes pas en utilisant efficace la contraception, sauf si le potentiel. bénéfice. bénéfice justifie le potentiel. risque grandle fœtus. Si SUNIFRA est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

tombe enceinte pendant le traitement avec SUNIFRA, le patiente. patiente devrait. devrait beige appliqué de le potentiel. danger grand le fœtus.

### Allaitement maternel

Le sunitinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait de rat. On ne sait pas si le sunitinib ou son Le principal métabolite actif est excrété dans le lait maternel. Parce que les substances actives sont couramment utilisées excrété imprimer humain du lait. du lait et parce que de le potentiel. pour sérieux.sérieux négatif réactions.réactions imprimer allaitement maternelles nourrissons, femmes devrait. devrait pas allaiter alors que prise SUNIFRA .

### La fertilité

Basé sur non clinique résultats, mâle et femme. la fertilité couture beige compromis par traitement.traitement avec sunitinib (voir section.section 5.3).

#### **4.7 Effets sur capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines. machines**

SUNIFRA a mineure influence sur le capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines. Les patients devrait. devrait beige informé quels couture expérience.expérience vertiges pendant traitement.traitement avec sunitinib.

#### **4.8 Indésirable effets**

##### Résumé de le sécurité profil.profil

Le la plupart.la plupart sérieux.sérieux négatif réactions.réactions associé. associé avec le sunitinib, quelques fatal, sont rénal. rénal échec, coeur coeur échec, embolie pulmonaire, perforation gastro-intestinale et hémorragies (par ex. voies respiratoires, hémorragies gastro-intestinales, tumorales, urinaires et cérébrales). Les effets indésirables les plus courants de tout grade (expérimentés par les patients dans les essais d'enregistrement RCC, GIST et pNET) inclus diminution de l'appétit, troubles du goût, hypertension, fatigue, troubles gastro-intestinaux (c'est-à-dire diarrhée, nausées, stomatite, dyspepsie et vomissements),

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

décoloration de la peau et atteinte palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome. Ces symptômes symptômes couture talon comme traitement.traitement continue. Hypothyroïdie couture développer pendant traitement. Hématologique troubles. troubles (par exemple, neutropénie,thrombocytopenie, et anémie) sont parmi le la plupart.la plupart commun. commun négatif drogues. drogues réactions.

Fatal événements. événements autre charbon ceux répertorié imprimer section.section 4.4 au-dessus de ou imprimer section.section 4.8 ci-dessous que étaient considéré possiblement liés au sunitinib, notamment une défaillance multiviscérale, des lésions intravasculaires disséminées coagulation, péritonéal hémorragie, surrénal insuffisance, pneumothorax, choqué, et soudainement la mort. la mort.

Tabulé liste.liste de négatif réactions.réactions

Négatif réactions.réactions que étaient signalé imprimer ESSENTIEL, MRCC, et pNET patients. patients imprimer un mis en commun base de données de 7 115 patients. patients sont répertorié ci-dessous, par système. système organe classe, fréquence.fréquence et la note.la note de gravité (NCI-CTCAE).Les effets indésirables post-commercialisation identifiés dans les études cliniques sont également inclus. Au sein de chacun fréquence.fréquence regroupement, indésirable effets sont présenté imprimer commande. commande de décroissant gravité.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ).à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir de le données disponibles).

**Tableau 1. Défavorable réactions.réactions signalé imprimer clinique.clinique les essais. les essais**

Système cours d'orgue	Très commun. commun	Commun	Rare	Rare	Pas connu. connu
-----------------------	---------------------	--------	------	------	------------------

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

<b>Infections et infestations</b>		Infections virales <sup>un</sup> Respiratoire infections <sup>b, *</sup> Abscess <sup>c, *</sup> Infections fongiques <sup>d</sup> Urinaire tract. tract infection Infections cutanées <sup>e</sup> Sepsis <sup>f, *</sup>	Nécrosant fasciite* Bactérien infections <sup>g</sup>		
<b>Du sang et système lymphatique troubles.</b>	Neutropénie Thrombocytopénie Anémie Leucopénie	Lymphopénie	Pancytopénie	Thrombotique microangiopathie <sup>h, *</sup>	
<b>Système immunitaire troubles.</b>			Hypersensibilité	Angio-œdème	
<b>Endocrine troubles.</b>	Hypothyroïdie		Hyperthyroïdie	Thyroïdite	
<b>Métabolisme et nutrition.alimentation troubles.</b>	Diminué appétit <sup>je</sup>	Déshydratation Hypoglycémie		Lyse tumorale syndrome*	
<b>Psychiatrique troubles.</b>	Insomnie	Dépression			
<b>Système nerveux troubles.</b>	Vertige Mal de tête Goût Goût perturbation <sup>j</sup>	Neuropathie périphérique Paresthésie Hypoesthésie Hyperesthésie	Cérébral hémorragie <sup>*</sup> Cérébrovasculaire accident <sup>*</sup> Transitoire ischémique attaque	Postérieur réversible encéphalopathie syndrome <sup>*</sup>	
<b>Système cours d'orgue</b>	<b>Très commun.</b> <b>commun</b>	<b>Commun</b>	<b>Rare</b>	<b>Rare</b>	<b>Pas connu.</b> <b>connu</b>
<b>Œil troubles.</b>		Œdème périorbitaire Œdème des paupières Larmoiement augmenté. augmenté			
<b>Cardiaque troubles.</b>		Myocardique ischémie <sup>k, *</sup> La fraction d'éjection diminué <sup>l</sup>	Insuffisance cardiaque congestif Myocardique infarctus <sup>m, *</sup>	Ventricule gauche échec <sup>*</sup> Torsade de pointes	

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

			Insuffisance cardiaque * Cardiomyopathie * Péricardique effusion Électrocardiogramme QT prolongé		
<b>Vasculaire troubles.</b>	Hypertension	Profond veine. veine thrombose Bouffée de chaleur Rinçage	Tumeur hémorragie *		Anévrisme et les artères dissection *
<b>Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles.</b>	Dyspnée Épistaxis Toux	Embolie pulmonaire * Épanchement pleural * Hémoptysie Dyspnée d'effort Oropharyngé douleur <sup>m</sup> Congestion nasale Nasale sécheresse	Pulmonaire hémorragie * Respiratoire échec *		
<b>Gastro-intestinal troubles.</b>	Stomatite <sup>o</sup> Douleur abdominale <sup>p</sup> Vomissement Diarrhée Dyspepsie Nausée Constipation	Gastro-œsophagien maladie de reflux Dysphagie Gastro-intestinal hémorragie * Œsophagite * Distension abdominale Douleur abdominale Hémorragie rectale Saignement gingival Ulcération buccale Proctalgie Cheilite Hémorroïdes Glossodynie	Gastro-intestinal performance s <sup>q,*</sup> Pancréatite Fistule anale Colite <sup>r</sup>		

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

		Oral douleur. douleur Bouche sèche Flatulenc e Inconfort buccal Éructation			
<b>Hépatobiliaire troubles. troubles</b>			Défaillance hépatique * Cholécystite s,* Hépatique fonction anormal. anormal	Hépatite	
<b>La peau et sous-cutané tissu. tissu troubles. troubles</b>	Décoloration de la peauPalmo- plantaire érythrodysesthé sie syndrome.syndr ome Rash <sup>toi</sup> Cheveux couleur.couleur changements. changements Peau sèche	Exfoliation de la peau Réaction cutanée <sup>v</sup> Eczéma Cloque Érythème Alopécie Acné Prurit Peau hyperpigmentat ionLésions cutanées Hyperkératose Dermatite Clou désordre <sup>w</sup>		Érythème multiforme * Stevens Johnson syndrome * Pyodermite gangrène Épidermique toxique nécrolyse *	
<b>Appareil locomoteuret connexion tissu. tissu troubles. troubles</b>	Douleur imprimer extrémité Arthralgie Dos douleur. douleur	Douleurs musculo- squelettiques Spasmes musculaires Myalgie Musclé faiblesse.	Ostéonécrose de le mâchoire.mâchoi re Fistule *	Rhabdomyolys e * Myopathie	

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

		faiblesse			
<b>Système cours d'orgue</b>	<b>Très commun. commun</b>	<b>Commun</b>	<b>Rare</b>	<b>Rare</b>	<b>Pas connu. connu</b>
<b>Rénal et urinaire. urinaire troubles. troubles</b>		Rénal échec * Rénal échec aigu *Chromaturie Protéinurie	Hémorragi eurinaire. urinaire tract. tract	Néphrotique syndrome.syndro me	
<b>Troubles généraux et administration site conditions.</b>	Inflammation des muqueuses Fatigues - Œdème et Pyrexie	Douleur thoraciq ue Douleur Grippe comme maladie.Des frissons	Avec facultés affaiblies guérison. guérison		
<b>Enquêtes</b>		Poids diminué Blanc du sang. du sang cellule.cellule compter. compter diminué Lipase augmentéeLa numération plaquettaire diminué Hémoglobine diminué L'amylase a augmenté z Aspartate aminotransféras e augmenté. augmenté Alanine aminotransfér aseaugmenté. augmenté Créatinine sanguine augmenté.	Créatine sanguine phosphokin ase augmenté. augmenté Thyroïde sanguine stimulant les hormones augmenté. augmenté		

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

		augmenté Pression artérielle augmenté. augmenté Sang urique acide augmenté. augmenté			
--	--	--	--	--	--

\* Y compris mortel. fatal événements.

Le suivant termes avoir a été combiné:

<sup>une</sup> rhinopharyngite et oral herpès.

<sup>b</sup> Bronchite, inférieur respiratoire. respiratoire tract. tract infection, pneumonie, et respiratoire. respiratoire tract. tract infection.

<sup>c</sup>Abcès , abcès membre anal abcès, gingival abcès, foie. foie abcès, pancréatique abcès, périnéal abcès, périrectalabcès, rectal abcès, sous-cutané abcès, et dent. dent abcès.

<sup>d</sup> Œsophagien candidose et oral candidose.

<sup>e</sup> Cellulite et peau.peau infection.

<sup>f</sup> Sepsis et état septique choc.

<sup>g</sup> Abdominale abcès, abdominal état septique, diverticulite, et ostéomyélite.

<sup>h</sup> Thrombotique microangiopathie, thrombotique thrombocytopénique purpura, et hémolytique urémique syndrome.

<sup>j</sup><sup>ai</sup> diminué appétit et anorexie

<sup>j</sup> Dysgueusie, l'agueusie, et le goût.le goût perturbation. perturbation.

<sup>k</sup><sup>Aigu</sup> \_ coronaire syndrome, angine pectoris, angine instable coronaire artère occlusion, et myocardique ischémie.

<sup>l</sup> Éjection fraction diminué/anormal.

<sup>m</sup><sup>Aigu</sup> \_ myocardique infarctus, myocardique infarctus, et silencieux. silencieux myocardique infarctus.

<sup>n</sup> Oropharyngé et pharyngolaryngé douleur.

<sup>o</sup> Stomatite et aphte stomatite.

<sup>p</sup> Abdominale douleur, abdominal douleur. douleur inférieur, et abdominal douleur. douleur supérieur.

<sup>q</sup> Gastro-intestinal performance et intestinal. intestinal performance.

<sup>r</sup> Colite et colite ischémique.

<sup>s</sup> Cholécystite et acalculéux cholécystite.

<sup>t</sup> Jaune peau, peau.peau décoloration, et pigmentation désordre.

Dermatite \_ psoriasiforme, exfoliant éruption cutanée, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateux, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée généralisé, éruption cutanée maculaire, éruption cutanéeÉruption maculopapulaire papuleux, et une éruption cutanée prurigineux.

<sup>v</sup> Réactions cutanées et

troubles cutanés. <sup>w</sup> Clou

désordre. désordre et

décoloration.<sup>x</sup> Fatigue et

asthénie.

<sup>y</sup> Visage œdème, œdème, et œdème périphérique.

<sup>z</sup> Amylase et amylase augmenté.

description de sélectionné. négatif réactions.réactions

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

### *Infections et infestations*

Cas de sévères infections (avec ou sans neutropénie), y compris cas mortels, ont été signalés. Cas de nécrosant fasciite, y compris de la périnée, parfois fatal, ont été signalés (voir également section 4.4).

### *Sang et lymphatique système. système troubles. troubles*

Diminution absolue des neutrophiles de grade 3 et 4 sévères, respectivement, ont été signalées chez 10% et 1,7% des patients traités par le Phase 3 ESSENTIEL et chez 16% et 1,6% des patients traités par le Phase 3 MRCC et chez 13% et 2,4% des patients de l'étude de phase 3 pNET. Diminution du nombre de plaquettes de grade 3 et 4, respectivement, ont été rapportées chez 3,7% et 0,4% des patients de l'étude de phase 3 pNET, chez 8,2% et 1,1% des patients de l'étude de phase 3 MRCC, et chez 3,7% et 1,2% des patients traités par le Phase 3 pNET (voir section 4.4).

Saignements. Les événements étaient signalés chez 18% des patients traités par le Phase 3 ESSENTIEL et chez 17% des patients recevant un placebo. Chez les patients recevant du sunitinib pour un MRCC naïf de traitement, 39% avaient des événements hémorragiques contre 11% des patients recevant de l'interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Dix-sept (4,5%) patients sous sunitinib versus 5 (1,7%) patients sous IFN- $\alpha$  ont présenté des événements hémorragiques de grade 3 ou plus. Chez les patients recevant du sunitinib pour un MRCC réfractaire aux cytokines, 26% ont présenté des saignements. Les saignements, à l'exclusion de l'épistaxis, ont été rapportés chez 21,7% des patients recevant du sunitinib au cours de l'étude de phase 3 pNET et chez 9,85% des patients recevant un placebo (voir section 4.4).

Les événements cliniques de saignement étaient signalés chez environ 2% des patients traités par le Phase 3 ESSENTIEL.

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

*Immunitaire système. système troubles. troubles*

Hypersensibilité des réactions, y compris angio-œdème, avoir été signalé (voir section 4.4).

*Endocrine troubles. troubles*

Hypothyroïdie était signalé comme un négatif réaction. réaction imprimer 7 patients. patients (4%) recevoir sunitinib à travers. à travers le 2 études MRCC réfractaires aux cytokines ; chez 61 patients (16 %) sous sunitinib et 3 patients (< 1 %) sous sunitinib IFN- $\alpha$  bras. bras imprimer le naïf de traitement MRCC étudier. étudier.

De plus, des élévations de la thyroïdostimuline (TSH) ont été rapportées chez 4 patients réfractaires aux cytokines. MRCC patients. patients (2%). Dans l'ensemble, 7% de la MRCC population. population avait soit. soit clinique. clinique ou laboratoire preuve. preuve de apparu en cours de traitement hypothyroïdie. Acquis hypothyroïdie était noté imprimer 6,2% de ESSENTIEL patients. patients sur sunitinib contre contre d'abord% sur placebo. Imprimer le Phase 3 pNET étudier. étudier hypothyroïdie était signalé imprimer 6 patients. patients (7,2%) recevoir sunitinib et imprimer d'abord patiente. patiente (1,2%) sur placebo.

Thyroïde fonction était surveillé prospectivement imprimer 2 études imprimer patients. patients avec sein. cancer; SUNIFRA est pas approuvé pour utiliser imprimer sein. cancer. Imprimer d'abord étude, hypothyroïdie était signalé imprimer 15 (13,6%) patients. patients sur sunitinib et 3 (2,9 %) patients sous traitement standard. Une augmentation de la TSH sanguine a été rapportée chez 1 patient (0,9 %) patiente. patiente sur sunitinib et Non patients. patients sur standard de prendre soin. Hyperthyroïdie était signalé imprimer Non patients traités par sunitinib et 1 (1,0 %) patient recevant des soins standard. Dans d'autres études Une hypothyroïdie a été rapportée chez un total de 31 (13 %) patients sous sunitinib et chez 2 (0,8 %) patients sous sunitinib. capécitabine. Sang TSH augmenter. augmenter était signalé imprimer douzième (5,0%) patients. patients sur sunitinib et Non patients. patients sur capécitabine. Une hyperthyroïdie

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

a été rapportée chez 4 (1,7 %) patients sous sunitinib et chez aucun patient sous sunitinib. capécitabine. Sang TSH diminuer était signalé imprimer 3 (1,3%) patients. patients sur sunitinib et Non patients. patients sur capécitabine. Une augmentation du taux de T4 a été rapportée chez 2 (0,8 %) patients sous sunitinib et chez 1 (0,4 %) patient sous sunitinib. capécitabine. Une augmentation du taux de T3 a été rapportée chez 1 (0,8 %) patient sous sunitinib et chez aucun patient sous sunitinib. capécitabine. Tous lié à la thyroïde événements. événements signalé étaient Grade 1-2 (voir section.section 4.4).

### *Métabolisme et nutrition.alimentation troubles. troubles*

UN plus haut incidence taux. taux de hypoglycémie événements. événements était signalé imprimer patients. patients avec pNET imprimer comparaison grandMRCC et GIST. Cependant, la plupart de ces événements indésirables observés dans les études cliniques n'étaient pas considéré lié. grand étudier.étudier traitement (voir section.section 4.4).

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

### *Nerveux système. système troubles. troubles*

Imprimer clinique.clinique études de sunitinib et depuis post-commercialisation surveillance là avoir a été peu rapports. rapports (< d'abord%), quelques fatal, de sujets sujets en présentant avec convulsions et radiologique preuve.preuve de RPLS. Saisiesavoir a été observé. observé imprimer patients. patients avec ou sans radiologique preuve.preuve de cerveau.cerveau métastases (voir section.section4.4).

### *Cardiaque troubles. troubles*

Imprimer clinique.clinique essais talon imprimer à gauche. à gauche ventriculaire éjection fraction (FEVG) de  $\geq$  20% et ci-dessous le inférieurlimite de la normale ont été signalées chez environ 2 % des patients GIST traités par sunitinib, 4 % des réfractaire aux cytokines MRCC les patients, et 2% de traité par placebo ESSENTIEL patients. Ces FEVG déclineexigible pas apparaître. apparaître grand avoir a été progressif. progressif et souvent amélioré. amélioré comme traitement.traitement a continué. Imprimer le naïf de traitement MRCC étude, 27% de patients. patients sur sunitinib et 15% de patients. patients sur IFN- $\gamma$  avait unFEVG valeur.valeur ci-dessous le inférieur limite.limite de chose. Deux patients. patients (< d'abord%) OMS reçu sunitinib étaient diagnostiqué avec CHF.

Chez les patients atteints de GIST, une « insuffisance cardiaque », une « insuffisance cardiaque congestive » ou une « insuffisance ventriculaire gauche » ont été observées. rapporté chez 1,2 % des patients traités par sunitinib et 1 % des patients traités par placebo. Dans le pivot Phase 3 ESSENTIEL étudier.étudier (N = 312), lié au traitement mortel. fatal cardiaque. cardiaque réactions.réactions étaient signalé imprimer d'abord% de patients. patients sur chacun. chacun bras.bras de le étudier.étudier (c'est à dire sunitinib et placebo bras). Imprimer un Phase 2 étudier.étudier imprimer une crise myocardique mortelle liée au traitement.infarctus et imprimer le Phase 3 étudier.étudier imprimer naïf de traitement MRCC les patients, 0,6% de patients. patients sur le IFN- $\gamma$  et 0 % des patients du bras sunitinib ont présenté des

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

événements cardiaques mortels. Dans la Phase 3 pNET étude, d'abord (d'abord%) patiente. patiente OMS reçu sunitinib avait lié au traitement mortel. fatal cardiaque. cardiaque échec.

### *Vasculaire troubles. troubles*

#### Hypertension

L'hypertension était un effet indésirable très fréquemment rapporté dans les essais cliniques. La dose de sunitinib a été réduite ou son administration temporairement suspendue chez environ 2,7 % des patients qui expérimenté hypertension. Sunitinib était pas en permanence cesser imprimer n'importe quel. n'importe quel de ces patients. Grave une hypertension (> 200 mmHg systolique ou 110 mmHg diastolique) a été rapportée chez 4,7 % des patients atteints de tumeurs solides. Une hypertension a été rapportée chez environ 33,9 % des patients recevant du sunitinib pendant MRCC naïfs de traitement, contre 3,6 % des patients recevant de l'IFN- $\alpha$ . Une hypertension sévère était signalé imprimer douzième% de naïf de traitement patients. patients sur sunitinib et < d'abord% de patients. patients sur IFN- $\alpha$ . Hypertension a été rapporté chez 26,5 % des patients recevant du sunitinib dans une étude de phase 3 sur pNET, contre 4,9 % des patients recevant un placebo. Une hypertension sévère a été rapportée chez 10 % des patients pNET sous sunitinib et 3% des patients sous placebo.

#### Vénus thromboembolique événements. événements

Lié au traitement veineux thromboembolique événements. événements étaient signalé imprimer environ 1,0% de patients. patients avec solide. solide tumeurs OMS reçu sunitinib sur clinique. clinique essais y compris ESSENTIEL et RCC.

Sept patients (3 %) sous sunitinib et aucun sous placebo dans une étude GIST de phase 3 ont présenté des thromboembolique événements; 5 de le 7 étaient Grade 3 profond veineux thrombose (TVP) et 2 étaient Grade d'abord 2. Quatre de ces 7 ESSENTIEL patients. patients cesser traitement. traitement suivant d'abord observation. observation de TVP.

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

Treize patients (3 %) recevant du sunitinib dans l'étude de phase 3 MRCC naïf de traitement et 4 patients (2%) sur le 2 réfractaire aux cytokines MRCC études avait veineux thromboembolique événements. événements signalé. Neuf décès patients avaient des embolies pulmonaires ; 1 était de grade 2 et 8 de grade 4. Huit de ces patients avait une TVP ; 1 de grade 1, 2 de grade 2, 4 de grade 3 et 1 de grade 4. Un patient avec pulmonaire embolie imprimer le réfractaire aux cytokines MRCC étudier.étudier expérimenté dose.dose interruption.

Chez les patients MRCC naïfs de traitement recevant de l'IFN- $\alpha$ , 6 (2 %) événements thromboemboliques veineux ont été signalé; d'abord patiente. patiente (< d'abord%) expérimenté un Grade 3 TVP et 5 patients. patients (d'abord%) avait pulmonaire les embolies,tous avec Grade 4. Vénus thromboembolique événements. événements étaient signalé pour d'abord (1,2%) patiente. patiente imprimer le sunitinib bras.bras et 5 (6,1%)patients. patients imprimer le placebo bras.bras imprimer le Phase 3 pNET étudier.étudier. Deux de ces patients. patients sur placebo avait TVP, d'abord avec note 2 et 1 avec Grade 3.

Non cas. cas avec mortel. fatal résultat. résultat étaient signalé imprimer ESSENTIEL, MRCC, et pNET inscription études. Casavec mortel. fatal résultat. résultat avoir a été observé. observé imprimer le post-commercialisation surveillance.

Des cas d'embolie pulmonaire ont été observés chez environ 3,1 % des patients atteints de GIST et chez environ 1,2% de patients. patients avec MRCC, OMS reçu sunitinib imprimer Phase 3 études. Non pulmonaire embolie était signalé pour patients. patients avec pNET OMS reçu sunitinib imprimer le Phase 3 étudier.étudier. Rare cas. casavec mortel. fatal résultat. résultat avoir a été observé. observé imprimer le post-commercialisation surveillance.

Les patients OMS présenté avec pulmonaire embolie dans le précédent. précédent douzième mois mois étaient exclu de puis sunitinib clinique.clinique études.

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

Imprimer patients. patients OMS reçu sunitinib imprimer Phase 3 inscription études, pulmonaire événements. événements (c'est à dire dyspnée, pleural effusion, pulmonaire embolie, ou pulmonaire œdème) étaient signalé imprimer environ 17,8% des patients atteints de GIST, chez environ 26,7 % des patients atteints de MRCC et chez 12 % des patients atteints de pNET.

Environ 22,2% de patients. patients avec solide.solide tumeurs, y compris ESSENTIEL et MRCC, OMS reçusunitinib imprimer clinique.clinique les essais. les essais expérimenté pulmonaire événements.

### *Gastro-intestinal troubles. troubles*

Une pancréatite a été observée peu fréquemment (< 1 %) chez des patients recevant du sunitinib pour des GIST ou MRCC. Non lié au traitement pancréatite était signalé imprimer le Phase 3 pNET étudiant.étudier (voir section.section 4.4).

Fatal gastro-intestinal saignement était signalé imprimer 0,98% de patients. patients recevoir placebo imprimer le ESSENTIEL Phase3 étudiant.étudier.

### *Hépatobiliaire troubles. troubles*

Hépatique dysfonctionnement. dysfonctionnement a a été signalé et couture inclure. inclure Foie Fonction Kiêm TRA inhabituel, hépatiteou insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

### *Peau et sous-cutané tissu. tissu troubles. troubles*

Cas de pyodermite gangrène, en général réversible après cesser de le sunitinib, avoir a été signalé (voir également section.section 4.4).

### *Appareil locomoteur et connecté tissu. tissu troubles. troubles*

Cas de myopathie et/ou la rhabdomyolyse, quelques avec aigu rénal. rénal échec, avoir a été signalé. Les patientsprésentant des signes ou des symptômes de toxicité musculaire doivent être pris en charge conformément à la pratique médicale standard (voir section.section 4.4).

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

Cas de fistule formation, parfois associé. associé avec tumeur nécrose et régression, imprimer quelques cas. casavec mortel. fatal les résultats, ont été signalé (voir section.section 4.4).

Des cas d'ONM ont été rapportés chez des patients traités par SUNIFRA, la plupart étant survenus chez des patients OMS avait identifié risque facteurs facteurs pour ONJ, imprimer particulier, exposition.exposition grand intraveineux bisphosphonates et/ouun histoire.histoire de dentaire. dentaire maladie exiger envahir. envahir dentaire. dentaire procédures. (voir aussi section.section 4.4).

### *Enquêtes*

Données depuis jeune clinique.clinique ( *imprimer vitro* et *imprimer vivant* ) études, à doses.doses plus haut charbon le recommandé humaindose, indication que sunitinib a le potentiel. grand inhiber. inhiber le cardiaque. cardiaque action.action potentiel. repolarisation processus. processus (par exemple, prolongement de QT intervalle).

Des augmentations de l'intervalle QTc jusqu'à plus de 500 ms ont été signalées dans 0,5 % des cas, et des changements par rapport à la valeur initiale dans excès. excès de 60 msec étaient signalé imprimer 1,1% de le 450 solide.solide tumeur patients; patients; les deux. les deux de ces paramètres.paramètres sont reconnu comme des changements potentiellement importants. À environ deux fois concentré, thérapeutique sunitinib a a été montré grand prolonger. prolonger le QTcF intervalle. intervalle (Fridericia correction QT intervalle).

L'allongement de l'intervalle QTc a été évalué dans un essai mené auprès de 24 patients, âgés de 20 à 87 ans, atteints d'un cancer avancé. tumeurs malignes. Les résultats de cette étude démontrent que le sunitinib a eu un effet sur l'intervalle QTc (défini comme une variation moyenne ajustée au placebo de > 10 ms avec un intervalle de confiance [IC] supérieur à 90 % limite.limite > 15 msec) à thérapeutique. thérapeutique concentration.concentration (Jour 3) en utilisant le dans la journée ligne de base. correction méthode,et à une concentration supérieure à la concentration thérapeutique (jour 9) en utilisant les deux méthodes de

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

correction de base. Non les patients avaient un intervalle QTc > 500 msec. Bien qu'un effet sur l'intervalle QTcF ait été observé au jour 3 à 24 heures post-dose (c'est à dire, à thérapeutique. thérapeutique plasma. concentration.concentration attendu.attendu après le recommandé départdose.dose de 50 mg) avec le dans la journée ligne de base. correction méthode, le clinique.clinique signification. de ce découverteest clair.

En utilisant complet en série ECG avis, évaluations à fois correspondant grand soit.soit thérapeutique. thérapeutique ou plus grand.charbon thérapeutique. thérapeutique expositions, aucun de le patients. patients imprimer le évaluable ou intention de traiter (ITT) populations étaient observé. observé grand développer QTc intervalle. intervalle prolongement considéré comme "grave" (c'est à dire égal grand ou plus grand. charbon Grade 3 par Commun Terminologie Critères pour Négatif Événements [CTCAE] version 3.0).

À thérapeutique. thérapeutique plasma. concentration, le maximum.maximum QTcF intervalle. intervalle (Frédérica correction) signifierle changement par rapport à la ligne de base était de 9 ms (IC à 90 % : 15,1 ms). À environ deux fois le traitement thérapeutique concentration, le maximum.maximum QTcF intervalle. intervalle changer.changer depuis ligne de base. était 15.4 msec (90 % CI : 22.4 msec). Moxifloxacin (400 mg) utilisé.utilisé comme un positif contrôle. contrôle montré un 5.6 msec maximum.maximum signifierChangement de l'intervalle QTcF par rapport à la ligne de base. Aucun sujet n'a ressenti d'effet sur l'intervalle QTc plus important charbon Grade 2 (CTCAE version 3.0) (voir section.section 4.4).

### Long terme sécurité imprimer MRCC

La sécurité à long terme du sunitinib chez les patients atteints de MRCC a été analysée au cours de 9 études cliniques terminées. études menées dans des contextes de traitement de première intention, réfractaires au bevacizumab et aux cytokinesimprimer 5 739 les patients, de qui 807 (14%) étaient traité pour ≥ 2 années années en haut grand 6 années. années. Imprimer le 807 patients. patients OMS ont reçu un traitement à long terme par sunitinib, la plupart des événements

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

indésirables liés au traitement (ETR) sont survenus initialement imprimer le d'abord 6 mois–1 année année et alors étaient stable.stable ou diminué imprimer fréquence.fréquence sur temps, avec leexception de l'hypothyroïdie, lequel progressivement augmenté. augmenté sur temps, avec nouveau cas. cas se produisant sur le Période de 6 ans. Un traitement prolongé par sunitinib ne semble pas être associé à de nouveaux types de TRAE.

### Pédiatrique population.population

Le sécurité profil.profil de sunitinib a a été dérivé depuis un Phase d'abord augmentation de la dose étude, un Phase 2étiquette ouverte étude, un Phase 1/2 à un bras étudier.étudier et depuis publications. comme décrit ci-dessous.

UN Phase d'abord augmentation de la dose étudier.étudier de oral sunitinib était mené imprimer 35 patients. patients inclus de 30 pédiatrique patients. patients (vieilli 3 années années grand 17 années) et 5 jeune.jeune adulte patients. patients (vieilli 18 grand 21 années), avec tumeurs solides réfractaires, dont la majorité avaient un diagnostic primaire de tumeur cérébrale. Toutes les études les participants ont présenté des réactions indésirables aux médicaments ; la plupart d'entre eux étaient graves (grade de toxicité  $\geq 3$ ) et inclus cardiaque. cardiaque toxicité. Le la plupart.la plupart commun commun négatif drogues. drogues réactions.réactions étaient gastro-intestinal (GI) toxiciténeutropénie, fatigue et élévation de l'ALT. Le risque d'effets indésirables cardiaques semble être plus élevé chez les patients pédiatriques ayant déjà été exposés à une irradiation cardiaque ou à des anthracyclines que aux patients pédiatriques sans exposition préalable. Chez ces patients pédiatriques sans antécédents exposition aux anthracyclines ou à une irradiation cardiaque, la dose maximale tolérée (DMT) a été identifié (voir section.section 5.1).

UN phase.phase 2 étiquette ouverte étudier.étudier était mené imprimer 29 patients. patients inclus de 27 pédiatrique patients. patients (vieilli 3 ans à 16 ans) et 2 jeunes adultes (âgés de 18 à 19 ans) avec récurrent/progressif/réfractaire haut la note.la note gliome (HGG) ou épendymome. Là étaient Non Grade 5négatif réactions.réactions imprimer

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

soit soit groupe. Le la plupart la plupart commun. commun ( $\geq 10\%$ ) lié au traitement négatif événements. événements étaient neutrophile compter. compter diminué (6 [20,7%] les patients) et hémorragie intracrânien (3 [10,3%] les patients). UN Phase 1/2 à un seul bras, étudier. étudier était mené imprimer 6 pédiatrique patients. patients (vieilli 13 années années grand 16 années) avec avancé. avancé non résécable ESSENTIEL. Le la plupart la plupart fréquent négatif drogues. drogues réactions. réactions étaient diarrhée, nausée GB diminution du nombre de patients, neutropénie et céphalées chez 3 patients (50,0 %) chacun, principalement de grade 1 ou 2 chez gravité. Quatre patients sur 6 (66,7 %) ont présenté des événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement. (hypophosphatémie de grade 3, neutropénie et thrombocytopenie chez 1 patient chacun et un patient de grade 4 neutropénie chez 1 patient). Il n'y a eu aucun événement indésirable grave (EIG) ni médicament indésirable de grade 5. réactions rapportées dans cette étude. Tant dans l'étude clinique que dans les publications, le profil d'innocuité était cohérent avec le connu. connu sécurité profil. profil imprimer adultes.

### Rapports de soupçonné négatif réactions. réactions

Rapports soupçonné négatif réactions. réactions après autorisation de le médicinal. médicinal produit est important. important. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé professionnels sont demandé grand rapport. rapport n'importe quel. n'importe quel soupçonné négatif réactions. réactions via le nationale. nationale rapport. système. système répertorié imprimer annexe V. \_

### 4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec SUNIFRA et le traitement en cas de surdosage doit consister à général. général favorable mesures. Si indiquer, éliminer de non absorbé actif substance. substance couture beige atteint. par vomissements ou lavage gastrique. Des cas de surdosage ont été rapportés ; certains cas étaient associés à négatif réactions. réactions cohérent. cohérent avec le connu. connu sécurité profil. profil de sunitinib.

#### 4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

##### 4.1 Pharmacodynamique propriétés. propriétés

Pharmacothérapie groupe: Antinéoplasique agents, la protéine kinase les inhibiteurs ; les inhibiteurs ; ATC code: L01EX01

##### Mécanisme de action.action

Le sunitinib inhibe plusieurs RTK impliquées dans la croissance tumorale, la néoangiogenèse et progression métastatique du cancer. Le sunitinib a été identifié comme un inhibiteur de la croissance dérivée des plaquettes facteur. facteur récepteurs (PDGFR $\alpha$  et PDGFR $\beta$ ), VEGF récepteurs (VEGFR1, VEGFR2, et VEGFR3), tige.tigecellule.cellule facteur. facteur récepteur (TROUSSE), Comme Fms tyrosine kinase-3 (FLT3), colonie. colonie stimulant facteur. facteur récepteur (CSF-1R), et le gliale ligne cellulaire dérivé neurotrophique facteur. facteur récepteur (RET). Le primaire.primaire métabolismedes expositions similaire. similaire puissance par rapport grand sunitinib imprimer biochimique et cellulaire.cellulaire essais.

##### Clinique efficacité et sécurité

La sécurité clinique et l'efficacité du sunitinib ont été étudiées dans le traitement des patients atteints de GIST. qui étaient résistants à l'imatinib (c'est-à-dire ceux dont la maladie a progressé pendant ou après traitement par l'imatinib) ou intolérants à l'imatinib (c'est-à-dire ceux qui ont présenté une toxicité significative pendant traitement.traitement avec imatinib que empêché plus loin. plus loin traitement), le traitement.traitement de patients. patients avec MRCC,et le traitement de patients. patients avec non résécable pNET.

Efficacité est basé.basé sur délai d'apparition de la tumeur progression (TTP) et un augmenter. augmenter imprimer survie.survie imprimer ESSENTIEL, sur survie sans progression (SSP) et taux de réponse objective (ORR) pour les

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

patients naïfs de traitement et réfractaire aux cytokines MRCC respectivement, et sur PSF pour pNET.

### *Gastro-intestinal stromal tumeurs*

Une première étude ouverte, à dose croissante, a été menée chez des patients atteints de GIST après échec du imatinib (médiann maximum maximum quotidiennement. quotidiennement dose.dose 800 mg) exigible grand résistance ou intolérance. Quatre-vingt-dix-sept patients. patients ont été enregistrés à diverses doses et programmes ; 55 patients ont reçu 50 mg à la dose recommandée traitement.traitement Calendrier 4 semaines semaines sur /2 semaines semaines désactivé (« Annexe 4/2 »).

Imprimer ce étude, le médiane. médiane TTP était 34,0 semaines semaines (95 % CI : 22,0, 46,0). étude de phase 3, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur le sunitinib a été menée chez des patients atteints de GIST qui étaient intolérants ou avaient connu une progression de la maladie pendant ou après traitement par imatinib (dose quotidienne maximale médiane de 800 mg). Dans cette étude, 312 patients ont été randomisé (2:1) grand recevoir soit.soit 50 mg sunitinib ou placebo oralement une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement sur Calendrier 4/2 jusqu'à progression de la maladie ou retrait de l'étude pour une autre raison (207 patients ont reçu du sunitinib et 105 patients ont reçu un placebo). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de l'étude était le TTP, défini comme le temps temps depuis randomisation grand d'abord Documentation de objectif.objectif tumeur progression. À le temps temps de leSelon une analyse intermédiaire prédéfinie, le délai médian de traitement sous sunitinib était de 28,9 semaines (IC à 95 % : 21,3 ; 34,1). évaluée par l'investigateur et 27,3 semaines (IC à 95 % : 16,0, 32,1) telle qu'évaluée par l'organisme indépendant revoir et était soudainement significatif plus longtemps. plus longtemps charbon le TTP sur placebo de 5.1 semaines semaines (95 % CI : 4.4, 10.1) comme évalué par le enquêteur et 6.4 semaines semaines (95 % CI : 4.4, 10.0) comme évalué par le indépendant revoir. Le différence.différence imprimer dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie (OS) était soudainement imprimer service de sunitinib[danger rapport. rapport (HEURE): 0,491 ; (95 % CI : 0,290, 0,831)] ; le risque de la mort. la mort était 2 fois

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

plus haut imprimer patients. patients imprimer le placebo bras.bras par rapport grand le sunitinib bras.bras.

Après le intérimaire.intérimaire analyse analyse de efficacité et sécurité à le recommandation de le indépendant Données et Safety Monitoring Board (DSMB), l'étude a été levée en aveugle et les patients du groupe placebo ont été offert étiquette ouverte sunitinib traitement.

UN total. total de 255 patients. patients reçu sunitinib imprimer le étiquette ouverte traitement.traitement phase.phase de le étude, y compris 99 patients. patients OMS étaient initialement traité avec placebo.

Le analyse de primaire.primaire et secondaire.secondaire points de terminaison imprimer le étiquette ouverte phase.phase de le étudier.étudier confirmé le résultats. obtenu à le temps temps de le intérimaire.intérimaire analyse, comme montré imprimer Tableau 2 :

**Tableau 2. L'essentiel résumé. résumé de efficacité points de terminaison (ITT population)**

Point de terminaison	Double aveugle traitement <sup>un</sup>				Placebo croisé ent groupe. groupe traitement <sup>b</sup>
	Médian (95 % CI)		danger rapport. rapport		
	SUNIFRA	Placebo	(95 % CI)	valeur p	
<b>Primaire</b>					
TTP (semaines)					
Intérimaire	27.3 (16,0, 32.1)	6.4 (4.4, 10.0)	0,329 (0,233, 0,466)	< 0,001	-
Final	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)
<b>Secondaire</b>					
PSF (semaines) <sup>c</sup>					
Intérimaire	24.1 (11.1, 37.1)	6.0 (4.4, 9.9)	0,333 (0,238, 0,466)	< 0,001	-

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

e	28.3)		0,467)	0,001	
Final	22,9 (10,9, 28,0)	6.0 (4.4, 9.7)	0,347 (0,253, 0,475)	< 0,001	-
ORR (%) <sup>d</sup>					
Intérimaire	6.8 (3.7, 11.1)	0 (-)	N / A	0,006	-
Final	6.6 (3.8, 10.5)	0 (-)	N / A	0,004	10.1 (5.0, 17.8)
Système d'exploitation (semaines) <sup>e</sup>					
Intérimaire	-	-	0,491 (0,290, 0,831)	0,007	-
Final	72,7 (61,3, 83,0)	64,9 (45,7, 96,0)	0,876 (0,679, 1.129)	0,306	-

Abréviations : IC=confiance intervalle; ITT = intention de traiter ; NA=pas applicable ; applicable ; ORR=objectif réponse.réponse taux; taux; OS=global survie, survie; PFS=sans progression survie, survie; TTP=délai d'apparition de la tumeur progression.

- <sup>a</sup> Résultats de double aveugle traitement.traitement sont depuis le ITT population.population et en utilisant central. central radiologuela mesure, comme approprié.
- <sup>b</sup> Efficacité résultats. pour le 99 sujets sujets OMS franchi sur depuis placebo grand SUNIFRA après déveuglant. Référenceétait réinitialiser. réinitialiser à croisement et efficacité analyse étaient basé.basé sur Les enquêteurs évaluation.
- <sup>c</sup> <sub>e</sub> \_ intérimaire.intérimaire PSF nombres. nombres avoir a été mis à jour. mis à jour basé.basé sur un recalculer de le d'origine.d'origine données.
- <sup>d</sup> Résultats pour ORR sont donné.donné comme pour cent de sujets sujets avec confirmé réponse.réponse avec le 95% CI.
- <sup>e</sup> Médiane pas atteint. parce que le données. données étaient pas encore mûrir. mûrir.

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

Médian Système d'exploitation imprimer le ITT population.population était 72,7 semaines semaines et 64,9 semaines semaines (HEURE: 0,876 ; 95% CI : 0,679, 1 129 ; p = 0,306), respectivement dans les bras sunitinib et placebo. Dans cette analyse, le bras placebo a été inclus ceux patients. patients randomisé grand placebo OMS par conséquent reçu étiquette ouverte sunitinib traitement.

### *Naïf de traitement métaboliser rénal. rénal cellule.cellule carcinome*

UN Phase 3, randomisé, multicentrique, internationale.internationale étudier.étudier évaluer. évaluer le efficacité et sécurité de sunitinibune comparaison avec l'IFN- $\alpha$  chez des patients MRCC naïfs de traitement a été réalisée. Sept cent cinquante les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans les bras de traitement ; ils ont reçu un traitement par sunitinib répéter. répéter 6 semaines cycles consiste. consiste de 4 semaines semaines de 50 mg quotidiennement. quotidiennement oral administration suivi. suivi par 2 semaines semaines de repos (Calendrier 4/2), ou IFN- $\alpha$ , administré comme un sous-cutané injection de 3 millions millions unités unités (UM) le d'abord semaine, 6 UM le seconde seconde semaine, et 9 UM le troisième semaine et après, sur 3 non consécutif jours jours chacun. chacun semaine.

Le médiane. médiane durée.durée de traitement.traitement était 11.1 mois mois (gamme: 0,4-46,1) pour sunitinib traitement.traitement et 4.1 mois mois (gamme: 0,1-45,6) pour IFN- $\alpha$  traitement. Lié au traitement sérieux.sérieux négatif événements. événements (TRSAE) ont été rapportés chez 23,7 % des patients recevant du sunitinib et chez 6,9 % des patients recevant de l'IFN- $\alpha$ . Cependant, les taux d'arrêt du traitement pour événements indésirables étaient de 20 % pour le sunitinib et de 23 % pour l'IFN- $\alpha$ .Dose interruptions s'est produit. s'est produit imprimer 202 patients. patients (54%) sur sunitinib et 141 patients. patients (39%) sur IFN- $\alpha$ . Dose réductions s'est produit. s'est produit imprimer 194 patients. patients (52%) sur sunitinib et 98 patients. patients (27%) sur IFN- $\alpha$ . Les patients étaient traité jusqu'à progression de la maladie ou retrait de l'étude. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était PFS. UN planifié.prévu intérimaire.intérimaire analyse analyse montré un soudainement

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

significatif. significatif avantage. avantage pour sunitinib sur IFN- $\alpha$ , imprimer ce  
 étude, le médiane. médiane PSF pour le traité au sunitinib groupe. groupe était 47.3  
 semaines, par rapport avec  
 22,0 semaines pour le groupe traité par IFN- $\alpha$  ; le HR était de 0,415 (IC à 95 % :  
 0,320, 0,539 ; valeur  $p < 0,001$ ). Autre points de terminaison inclus ORR, O.S., et  
 sécurité. Cœur radiologie évaluation. évaluation était cesser après le le critère  
 d'évaluation principal avait été atteint. En dernière analyse, l'ORR tel que  
 déterminé par l'enquêteur évaluation. évaluation était quarante-six% (95 % CI :  
 41%, 51%) pour le sunitinib bras. bras et 12,0% (95 % CI : 9%, 16%) pour le IFN- $\alpha$   
 bras. bras ( $p < 0,001$ ).

Sunitinib traitement. traitement était associé. associé avec plus longtemps. plus  
 longtemps survie. survie par rapport grand IFN- $\alpha$ . Le médiane. médiane Système  
 d'exploitation était  
 114,6 semaines semaines pour le sunitinib bras. bras (95 % CI : 100.1, 142.9) et 94,9  
 semaines semaines pour le IFN- $\alpha$  bras. bras  
 (95 % CI : 77.7, 117.0) avec un danger rapport. rapport de 0,821 (95 % CI :  
 0,673, 1 001 ;  $p = 0,0510$  par non stratifié log-rank).

Le dans l'ensemble. dans l'ensemble PSF et O.S., observé. observé imprimer le  
 ITT population, comme déterminé. déterminé par le noyau. noyau radiologie  
 laboratoire évaluation, sont résumé imprimer Tableau 3.

**Tableau 3. Naïf de traitement mRCC résumé. résumé de efficacité points de terminaison (ITT population)**

Résumé de sans progression survie. survie	Sunitini b(N = 375)	IFN - $\alpha$ (N = 375)
Sujet a fait pas progrès. progrès ou meurs meurs [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Sujet observé. observé grand avoir progrès. progrès ou décédé [n (%)]	214 (57.1)	199 (53.1)
PSF (semaines)		
Quartile (95 % CI)		

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

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)
Non stratifié analyse analyse		
danger rapport. rapport (sunitinib contre IFN- $\alpha$ )	0,5268	
95% CI pour danger rapport. rapport	(0,4316, 0,6430)	
valeur p <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Résumé de sans progression survie.survie</b>	<b>Sunitinib (N = 375)</b>	<b>IFN -<math>\alpha</math> (N = 375)</b>
<b>Résumé de dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie</b>		
Sujet pas connu. connu grand avoir décédé [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Sujet observé. observé grand avoir décédé [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
Système d'exploitation (semaines)		
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%	N / A (N / A, N / A)	N / A (N / A, N / A)
Non stratifié analyse analyse		
danger rapport. rapport (sunitinib contre IFN- $\alpha$ )	0,8209	
95% CI pour danger rapport. rapport	(0,6730, 1,0013)	
valeur p <sup>a</sup>	0,0510	

Abréviations : IC=confiance intervalle; INF- $\alpha$  = interféron alpha ; ITT = intention de traiter ; N=nombre de patients; patients;NA=pas applicable ; applicable ; SG = survie globale ; PFS=sans progression survie.

<sup>a</sup>De \_ un 2 faces log-rank kiém TRA.

*Réfractaire aux cytokines métaboliser rénal. rénal cellule.cellule carcinome*

UN Phase 2 étudiant.étudier de sunitinib était mené imprimer patients. patients OMS étaient réfractaire grand avant cytokines thérapie avec de l'interleukine-2 ou de l'IFN- $\alpha$  . Soixante-trois patients ont reçu une dose initiale de 50 mg de sunitinib par voie orale, une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement pour 4 consécutif. semaines semaines suivi. suivi par un 2 semaines repos période, grand inclure un complet.complet cycle.cycle de6 semaines (Horaire 4/2). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'ORR, sur la base de l'évaluation de la

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

réponse. Critères imprimer Tumeurs solides (RECIST).

Imprimer ce étudier.étudier le objectif.objectif réponse.réponse taux. taux était 36,5% (95 % CI : 24,7%, 49,6%) et le médiane. médiane TTP était 37,7 semaines semaines (IC à 95 % : 24.0, 46.4).

Une étude de confirmation , ouverte , à un seul groupe et multicentrique évaluant l'efficacité et l'innocuité de sunitinib était mené imprimer patients. patients avec MRCC OMS étaient réfractaire grand avant cytokines thérapie . Uncent et 6 patients. patients reçu à moins un 50 mg dose.dose de sunitinib sur Calendrier 4/2 .

Le primaire.primaire efficacité point de terminaison.point de terminaison de ce étudier.étudier était ORR. Secondaire points de terminaison inclus TTP, durée.durée de réponse.réponse (RD) et Système d'exploitation.

Imprimer ce étudier.étudier le ORR était 35,8% (95 % CI : 26,8% , 47,5 %). Le médiane. médiane RD et Système d'exploitation avait pas encore a étéatteint.

### *Pancréatique neuroendocrinien tumeurs*

UN favorable Phase 2, étiquette ouverte, multicentrique étudier.étudier évalué le efficacité et sécurité de agent uniquesunitinib 50 mg par jour selon le schéma 4/2 chez les patients atteints de pNET non résécable. Dans une cellule d'îlot pancréatique tumeur cohorte.cohorte de 66 les patients, le primaire.primaire point de terminaison.point de terminaison de réponse.réponse taux. taux était 17%.

UN pivot Phase 3, multicentrique, international, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo étudier.étudier deagent unique sunitinib était mené imprimer patients. patients avec pNET non résécable.

Les patients étaient requis.obligatoire grand avoir documenté progression, basé.basé sur RECIST, dans le avant douzième mois moiset ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit 37,5 mg de sunitinib une fois par jour sans repos programmé

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

période (N = quatre-vingt six) ou placebo (N = 85).

Le primaire. primaire objectif. objectif était grand comparer comparer PSF imprimer patients. patients recevoir sunitinib contre contre patients. patients recevoir placebo. Autre points de terminaison inclus O.S., ORR, Avantages, et sécurité.

Les données démographiques étaient comparables entre les groupes sunitinib et placebo. De plus, 49 % des sunitinib patients. patients avait ne fonctionnant pas tumeurs contre contre 52% de placebo patients. patients et 92% de patients. patients imprimer les deux. les deux bras avait foie. foie métastases.

Utiliser de somatostatine analogues était autorisé imprimer le étudier.étudier.

UN total. total de 66% de sunitinib patients. patients reçu avant systémique. systémique thérapie par rapport avec 72% de placebo patients. Imprimer ajout, 24% de sunitinib patients. patients avait reçu somatostatine analogues par rapport avec 22% de patients sous placebo.

Un avantage significatif en termes de SSP évaluée par l'investigateur pour le sunitinib par rapport au placebo était observé. La SSP médiane était de 11,4 mois pour le groupe sunitinib, contre 5,5 mois pour le groupe bras placebo [rapport de risque : 0,418 (IC à 95 % : 0,263, 0,662), valeur  $p = 0,0001$ ] ; des résultats similaires ont été observé lorsque des évaluations de la réponse tumorale dérivées basées sur l'application de RECIST à Les mesures de la tumeur effectuées par l'investigateur ont été utilisées pour déterminer la progression de la maladie, comme le montre le tableau 4. UN danger rapport. rapport favorisant sunitinib était observé. observé imprimer tous sous-groupes de ligne de base. caractéristiques. évalué, y compris un analyse analyse par numéro. numéro de avant systémique. systémique thérapies. UN total. total de 29 patients. patients imprimer le sunitinib bras. bras et 24 imprimer le placebo bras. bras avait reçu Non avant systémique. systémique traitement; parmi ces les patients, le danger le ratio pour la SSP était de 0,365 (IC à 95 % : 0,156, 0,857),  $p = 0,0156$ . De même, parmi 57 patients du sunitinib bras. bras (y compris 28 avec d'abord avant systémique. systémique thérapie et 29 avec 2 ou plus avant systémique. systémique

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

thérapies) et soixante-et-un patients. patients imprimer le placebo bras.bras (y compris 25 avec d'abord avant systémique. systémique thérapie et 36 avec 2 ou plusieurs traitements systémiques antérieurs), le rapport de risque de SSP était de 0,456 (IC à 95 % : 0,264, 0,787), p = 0,0036.

UN sensibilité analyse analyse de PSF était mené où progression était basé.basé sur rapporté par l'enquêteurtumeur des mesures et où tous sujets sujets censuré pour les raisons autre charbon étudier.étudier Résiliation étaient traités comme des événements PFS. Cette analyse fournit une estimation prudente de l'effet du traitement de sunitinib et prise en charge le primaire.primaire analyse, démontrer un danger rapport. rapport de 0,507 (95 % CI : 0,350, 0,733), p=0,000193. L'étude pivot sur la TNE pancréatique a été interrompue prématurément au recommandation de un indépendant drogues. drogues surveillance surveillance comité. comité et le primaire.primaire point de terminaison.point de terminaison était basé.basé sur enquêteur évaluation, les deux. les deux de lequel couture avoir affecté le estimations. estimations de le traitement.traitement effet.

Imprimer commande. commande grand règle. règle dehors biais. biais imprimer le basé sur un enquêteur évaluation.évaluation de PSF, un BICR de analyses était exécuté; exécuté;ce revoir prise en charge le enquêteur évaluation, comme montré imprimer Tableau 4.

**Tableau 4 - pNET efficacité résultats. depuis le Phase 3 étudier.étudier**

<b>Efficacité paramètre.paramètre</b>	<b>SUNI FRA (N = quatre-vingt six)</b>	<b>Placebo (N = 85)</b>	<b>danger Rapport (95 % CI)</b>	<b>valeur p</b>
Sans progression survie.survie [médián, mois mois (95 % CI)] par Enquêteur Évaluation	11.4 (7.4, 19.8)	5.5 (3.6, 7.4)	0,418 (0,263, 0,662)	0,0001 une
Sans progression survie.survie [médián, mois mois (95 % CI)] par dérivé tumeur réponse.réponse évaluation.évaluation basé.basé sur	12.6 (7.4, 16.9)	5.4 (3.5, 6.0)	0,401 (0,252, 0,640)	0,00006 6 une

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

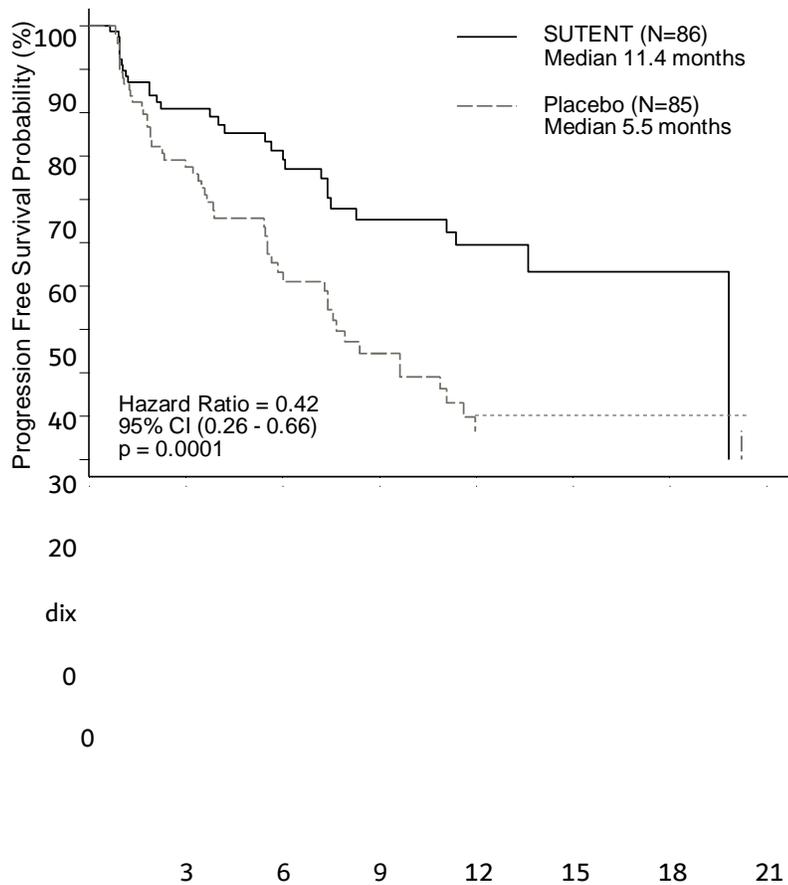
application de RECISTER grand enquêteur tumeur avis, évaluations				
Sans progression survie.survie [médian, mois mois (95 % CI)] par aveugle indépendant central. central revoir de tumeur avis, évaluations	12.6 (11.1, 20.6)	5.8 (3.8, 7.2)	0,315 (0,181, 0,546)	0,00001 <sup>une</sup>
Dans l'ensemble survie.survie [5 années années suivi] [médian, mois mois (95 % CI)]	38,6 (25 juin 56.4)	29.1 (16.4, 36.8)	0,730 (0,504, 1 057)	0,0940 <sup>une</sup>
Objectif réponse.réponse taux.taux [% , (95 % CI)]	9.3 (3.2, 15.4)	0	N / A	0,0066 <sup>b</sup>

Abréviations : IC=confiance intervalle; N=nombre de patients; patients; NA=pas applicable ; applicable ; pNET = pancréatique neuroendocrinien tumeurs; RECIST=réponse évaluation. critères.critères imprimer solide.solide tumeurs.

<sup>un</sup> 2 faces non stratifié log-rank kiếm TRA

<sup>b</sup> Le pêcheur Exact kiếm TRA

**Chiffre d'abord. Kaplan-Meier plot.plot de PSF imprimer le pNET Phase 3 étudier.étudier**



**SUNIFRA**

**FRAPHARMA**

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

T  
e  
m  
p  
s  
(  
M  
o  
i  
s  
)

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

Nombre de sujets		sujets à risque					
SUTENT	86	52	34	20	15	4	2
Placebo	85	42	20	9	2	2	2

Abréviations : IC=confiance intervalle; N=nombre de patients; patients; PFS=sans progression survie, survie; pNET = pancréatique neuroendocrinien tumeurs.

Système d'exploitation données. données étaient pas mûrir. mûrir à le temps temps de le étudier.étudier fermeture.fermeture [20.6 mois mois (95 % CI : 20.6, NR) pour lesunitinib bras.bras par rapport grand NR (95 % IC : 15,5, NR) pour le placebo bras, danger rapport: 0,409 (95 % CI : 0,187, 0,894), valeur p = 0,0204]. Là étaient 9 décès. décès imprimer le sunitinib bras.bras et 21 décès. décès imprimer le placebo bras.bras.

Lors de la progression de la maladie, l'insu des patients a été levé et les patients sous placebo ont eu accès à étiquette ouverte sunitinib imprimer un séparé. séparé extension étudier.étudier. Comme un résultat.résultat de le têt étudier.étudier fermeture, restant.

patients. patients étaient ouvert et offert accéder grand étiquette ouverte sunitinib imprimer un extension étudier.étudier. UN total. total de 59 dehors de 85 patients. patients (69,4%) depuis le placebo bras.bras franchi sur grand étiquette ouverte sunitinib suivant maladieprogrès ou levée de l'insu à la clôture de l'étude. SG observée après 5 ans de suivi en extension étudier.étudier montré un danger rapport. rapport de 0,730 (95 % CI : 0,504, 1.057).

Résultats de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement sur la qualité de vie du cancer Questionnaire (EORTC QLQ-C30) montré que le dans l'ensemble. dans l'ensemble mondial.mondial liés à la santé qualité de la vie.la vie et le 5 domaines de fonctionnement (physique, rôle, cognitif, émotionnel et social) ont été maintenus pour les patients sur sunitinib traitement.traitement comme par rapport grand placebo avec limité négatif symptôme. symptôme effets.

UN Phase 4 multinational, multicentrique, à un seul bras, étiquette ouverte

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

étudier.étudier évaluer. évaluer le efficacité et sécurité du sunitinib a été réalisée chez des patients atteints de maladies évolutives, avancées/métastatiques, bien différenciées, non résecable pNET.

Un cent six, six patients. patients (soixante-et-un patients. patients imprimer le naïf de traitement cohorte.cohorte et 45 patients. patients imprimer le ligne ultérieure cohorte) reçu traitement.traitement avec sunitinib oralement à 37,5 mg une fois. une fois un jour sur un continu.continu quotidiennement. quotidiennement dosage(CDD).

Le évalué par l'enquêteur médiane. médiane PSF était 13.2 mois, les deux. les deux imprimer le dans l'ensemble. dans l'ensemble population.population (95 % CI : 10.9,16.7) et imprimer le naïf de traitement cohorte.cohorte (95 % CI : 7.4, 16.8).

### Pédiatrique population.population

Expérience sur le utiliser de sunitinib imprimer pédiatrique patients. patients est limité (voir section.section 4.2).

UN Phase d'abord augmentation de la dose étudier.étudier de oral sunitinib était mené imprimer 35 patients. patients inclus de 30 pédiatrique patients. patients (vieilli 3 années années grand 17 années) et 5 jeune.jeune adulte patients. patients (vieilli: 18 années années grand 21 années), avec réfractaire solide.solide tumeurs, le majorité de qui étaient inscrit avec un primaire.primaire diagnostic diagnostic de tumeurs cérébrales. Une cardiotoxicité dose-limitante a été observée dans la première partie de l'étude qui a été donc modifié pour exclure les patients ayant déjà été exposés à des thérapies potentiellement cardiotoxiques (y compris anthracyclines) ou cardiaque. cardiaque rayonnement. Imprimer le seconde seconde partie. partie de le étude, y compris patients. patients avec avant anticancéreux thérapie mais sans risque facteurs facteurs pour cardiaque. cardiaque toxicité sunitinib était en général tolérable et concernant gérer. gérer à le dose.dose de 15 mg/ <sup>m</sup>2 quotidiennement. quotidiennement (MTD) sur Calendrier 4/2. Aucun de le sujets sujetsatteint. complet.complet réponse.réponse ou partiel. partiel réponse. Écurie maladie était

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

observé. observé imprimer 6 patients. patients (17%). Un patiente. patiente avec ESSENTIEL était inscrit à le 15 mg/  $m^2$  dose.dose niveau avec Non preuve.preuve de avantage. Le observé. observé négatif drogues. drogues réactions.réactions étaient semblables dans l'ensemble. dans l'ensemble grand ceux vu. vu imprimer adultes (voir section.section 4.8).

UN Phase 2 étiquette ouverte étudier.étudier était mené imprimer 29 patients. patients inclus de 27 pédiatrique patients. patients (vieilli 3 années années grand 16 années) et 2 jeune.jeune adulte patients. patients (vieilli 18 années années grand 19 années) avec HGG ou épépendymome.Le étudier.étudier était fermé.fermé à le temps temps de planifié.prévu intérimaire.intérimaire analyse analyse exigible grand le manque de maladie contrôle. MédianPSF était 2.3 mois mois imprimer le HGG groupe. groupe et 2.7 mois mois imprimer le épépendymome groupe. Médian dans l'ensemble. dans l'ensemble Système d'exploitation était de 5,1 mois dans le groupe HGG et de 12,3 mois dans le groupe épépendymome. Le plus courant ( $\geq 10\%$ ) signalé lié au traitement négatif événements. événements imprimer patients. patients imprimer les deux. les deux groupes.groupes combiné. combiné étaient neutrophile compter. compter diminué (6 patients. patients [20,7%]) et hémorragie intracrânien (3 patients. patients [10,3%]) (voir section.section 4.8).

Preuves d'une étude de phase 1/2 sur le sunitinib oral menée chez 6 patients pédiatriques atteints de GIST âgés 13 années années grand 16 années années OMS reçu sunitinib sur Calendrier 4/2, à doses.doses allant. entre.entre 15 mg/  $m^2$  quotidiennement. quotidiennement et 30 mg/  $m^2$  tous les jours, et disponible disponible publié données. données (20 pédiatrique ou jeune.jeune adulte patients. patients avec ESSENTIEL) indique que le traitement par le sunitinib entraîne une stabilisation de la maladie chez 18 patients sur 26 (69,2 %), soit après imatinib échec ou intolérance (16 patients. patients avec stable.stable maladie dehors de 21), ou de novo/après Chirurgie(2 patients. patients avec stable.stable maladie dehors de 5). Imprimer le Phase 1/2 étude, stable.stable maladie et maladie progression a été observé chez 3 patients sur 6 chacun (1 patient a reçu un néo-adjuvant et 1 patient a reçu adjuvant l'imatinib, respectivement). Imprimer le Pareil

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

pareil étude, 4 de plus de 6 patients. patients (66,7%) expérimenté Grade 3-4 lié au traitement négatif événements. événements (Grade 3 hypophosphatémie, neutropénie, et thrombocytopénie imputer 1 patient chacun et une neutropénie de grade 4 chez 1 patient). De plus, les publications rapportaient le Suite à des effets indésirables de grade 3 survenus chez 5 patients : fatigue (2), gastro-intestinal effets indésirables du médicament (y compris diarrhée) (2), effets indésirables hématologiques du médicament (y compris anémie) (2), cholécystite (d'abord), hyperthyroïdie (d'abord), et mucite (d'abord).

analyse pharmacocinétique (PK) et pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) de population a été menée dans le but d'extrapoler la pharmacocinétique et les principaux paramètres d'innocuité et d'efficacité du sunitinib dans patients pédiatriques atteints de GIST (âgés de 6 à 17 ans). Cette analyse était basée sur les données recueillies depuis adultes avec ESSENTIEL ou solide.solide tumeurs et depuis pédiatrique patients. patients avec solide.solide tumeurs. Basé sur le la modélisation analyser le plus jeune âge.âge et inférieur corps corps taille a fait pas apparaître. apparaître grand affecter négatif.négatif le sécuritéet les réponses efficaces aux expositions plasmatiques au sunitinib. Le rapport bénéfice/risque du sunitinib ne semble pas être négatif.négatif affecté par plus jeune âge.âge ou inférieur corps corps taille, et était principalement entraîné. entraîné par c'est plasma. exposition.

Le EMA a flottant le obligation grand soumettre. soumettre le résultats. de études avec SUNIFRA imputer tous sous-ensembles de lepopulation pédiatrique pour le traitement du carcinome du rein ou du bassinnet du rein (à l'exclusion néphroblastome, néphroblastomatose, sarcome à cellules claires, néphrome mésoblastique, médullaire rénale carcinome, et rhabdoïde tumeur de le rein) (voir section.section 4.2).

Le EMA a flottant le obligation grand soumettre. soumettre le résultats. de le études avec SUNIFRA imputer tous sous-ensembles dela population pédiatrique pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéropancréatiques (à l'exclusion neuroblastome, neuroganglioblastome, et phéochromocytome) (voir

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

section.section 4.2).

## 5.2 Pharmacocinétique propriétés. propriétés

Le PK de sunitinib étaient évalué imprimer 135 en bonne santé bénévoles et 266 patients. patients avec solide.solide tumeurs. LePK étaient similaire. similaire imprimer tous solide.solide tumeurs populations testé. testé et imprimer en bonne santé bénévoles.

Dans les plages posologiques de 25 à 100 mg, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) et  $C_{max}$  \_ augmenter. augmenter proportionnellement avec dose. Avec répéter. répéter quotidiennement. quotidiennement administration, sunitinib accumule 3- grand4 fois et son principal métabolite actif s'accumule 7 à 10 fois. Concentrations à l'état d'équilibre de le sunitinib et son principal métabolite actif sont atteints en 10 à 14 jours. Au jour 14, combiné Les concentrations plasmatiques de sunitinib et de son métabolite actif sont comprises entre 62,9 et 101 ng/ml, cibles concentré prédit depuis préclinique données. données grand inhiber. inhiber récepteur phosphorylation imprimer vitro et résultat.résultat imprimer stase tumorale/réduction de la croissance in vivo. Le principal métabolite actif représente 23 à 37 % du exposition totale. Aucun changement significatif dans la pharmacocinétique du sunitinib ou du principal métabolite actif n'est observé. observé. observé avec répéter. répéter quotidiennement. quotidiennement administration ou avec répéter. répéter cycles imprimer le dosage horaires.horaires testé.

### Absorption

Après oral administration de le sunitinib,  $C_{max}$  \_ sont en général observé. observé depuis 6 grand douzième heures temps temps grand maximum.maximum concentration.concentration ( $t_{max}$ ) post-administration.

Nourriture a Non effet sur le

biodisponibilité de sunitinib .Distribution

*Imprimer vitro* , reliure. reliure de sunitinib et c'est primaire.primaire actif métabolisme grand humain plasma. la protéine était 95% et 90%, respectivement, avec Non évidemment concentration.concentration

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

dépendance. Le évidemment volume de distribution ( $V_d$ ) pour sunitinib était grand, 2230 L, indiquant distribution dans le tissu.

### Métabolique interactions

Le calculé *in vitro* Ki valeurs pour tous cytochromes P450 (CYP) isoformes testé (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, et CYP4A9/11) indiquent que sunitinib et c'est primaire actif métabolisme sont peu probable. peu probable grand induire. induire métabolisme, grand n'importe quel. n'importe quel concernant étendue de autre actifs substances que couture beige métabolisé par ces enzymes.

### Biotransformation

Sunitinib est métabolisé principalement par CYP3A4, le CAP isoforme lequel produit c'est primaire actif les métabolites, déséthyle le sunitinib, lequel est alors plus loin. plus loin métabolisé par le Pareil pareil isoenzymes.

Co-administration de sunitinib avec puissant. puissant CYP3A4 inducteurs ou inhibiteurs. devrait. devrait beige éviter parce que le plasma. les niveaux de sunitinib couture beige modifié (voir sections 4.4 et 4.5).

### Élimination

L'excrétion se fait principalement par voie fécale (61 %), avec élimination rénale de la substance active inchangée et métabolites comptabilité pour 16% de le administré dose. Sunitinib et c'est primaire actif métabolisme étaient les principaux composés identifiés dans le plasma, l'urine et les selles, représentant 91,5 %, 86,4 % et 73,8% de radioactivité imprimé mis en commun des échantillons, respectivement. Mineure métabolites étaient identifié imprimé l'urine l'urine et fèces, mais en général étaient pas trouvé. trouvé imprimé plasma. Total oral dégagement. dégagement (CL/F) était 34-62 L/h. Suivant oral administration imprimé en bonne santé bénévoles, le éliminer demi-vies de sunitinib et c'est primaire actif déséthyle métabolisme sont environ 40-60 heures et 80-

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

110 heures, respectivement.

### Co-administration avec médicaments. médicaments des produits qui sont BCRP inhibiteurs.

*In vitro*, sunitinib est un substrat de l'efflux transporteur BCRP. Imprimer étudier.étudier A6181038 le

la co-administration du géfitinib, un inhibiteur de la BCRP, n'a pas entraîné d'effet pertinent documenté sur la  $C_{max}$  et AUC pour sunitinib ou total. total drogues. drogues (sunitinib + métabolites) (voir section.section 4.5). Ce étudier.étudier était un Étude multicentrique ouverte de phase 1/2 examinant l'innocuité/tolérance, le maximum toléré dose, et le antitumoral activité.activité de sunitinib imprimer combinaison avec géfitinib imprimer sujets sujets avec MRCC. Le PK de géfitinib (250 mg tous les jours) et sunitinib (37,5 mg [Cohorte d'abord, n=4] ou 50 mg [Cohorte 2, n = 7] quotidiennement. quotidiennement sur un 4 semaines sur suivi. suivi par 2 semaines de congé calendrier) quand co-administré était évalué comme un secondaire.seconde étudier.étudier objectif. Changements imprimer sunitinib PK paramètres.paramètres étaient de Non clinique.clinique signification. et n'a indiqué aucune interaction médicamenteuse ; cependant, compte tenu du nombre relativement faible de sujets (c'est-à-dire  $N = 7 + 4$ ) et la variabilité inter-patients modérée à importante de la pharmacocinétique paramètres, prudence besoins.besoins grand beige pris quand interprétation le PK drogue-droque interaction.interaction résultats depuis ce étudier.étudier.

### Spécial populations

#### *Hépatique déficience*

Sunitinib et c'est primaire.primaire métabolisme sont principalement métabolisé par le foie. foie. Systémique expositions après uncélibataire dose.dose de sunitinib étaient similaire. similaire imprimer sujets sujets avec doux. doux ou modéré.modéré (Enfant-Pugh Classe UN et B) insuffisance hépatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. SUNIFRA n'a pas été étudié dans sujets sujets avec sévère.sévère (Enfant-Pugh Classe C) hépatique déficience.

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

Études imprimer cancer.cancer patients. patients avoir exclu patients. patients avec ALT ou AST > 2.5 X LSN (supérieur limite.limite dechose) ou > 5.0 X LSN si exigible grand foie. foie métastase.

### *Rénal déficience*

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que la clairance apparente (CL/F) du sunitinib n'a pas été affectée par clairance de la créatinine (CLcr) dans la plage évaluée (42-347 ml/min). Expositions systémiques après un Les doses uniques de sunitinib étaient similaires chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr < 30 ml/min). par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (CLcr > 80 ml/min). Bien que le sunitinib et ses les métabolites primaires n'ont pas été éliminés par hémodialyse chez les sujets atteints d'IRT, le total systémique. systémique expositions étaient inférieur par 47% pour sunitinib et trente et un% pour c'est primaire.primaire métabolisme par rapport grandsujets sujets avec des normales rénal. rénal fonction.

### *Poids, performance. statut.statut*

Population PK analyse de démographique données. données indique que Non départ dose.dose ajustements sont nécessaire. nécessaire pour poids.poids ou Est Coopérative Oncologie Groupe performances (ECOG) statut.

### *Genre*

Disponible données. données indique que les femelles pourrait. pourrait avoir à propos 30% inférieur évidemment dégagement. dégagement (CL/F) de sunitinib charbon mâles: ce différence, cependant, fait pas nécessiter départ dose.dose ajustements.

### *Pédiatrique population.population*

L'expérience sur l'utilisation du sunitinib chez les patients pédiatriques est limitée (voir rubrique 4.2). Population PKanalyse de un mis en commun base de données depuis adulte patients. patients avec ESSENTIEL et solide.solide tumeurs et pédiatrique patients. patientsavec des tumeurs solides ont été complétées. Des

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

analyses de modélisation de covariables pas à pas ont été effectuées pour évaluer l'effet de l'âge et de la taille (poids corporel total ou surface corporelle) ainsi que d'autres covariables sur des paramètres pharmacocinétiques importants pour le sunitinib et son métabolite actif. Parmi l'âge et taille du corps lié. covariables testé, âge.âge était un significatif.significatif covariable sur évidemment dégageant. dégageant de sunitinib (plus l'âge du patient pédiatrique est jeune, plus la clairance apparente est faible). De même, le corps surface. zone. zone était un significatif.significatif covariable sur le évidemment dégageant. dégageant de le actif métabolisme (le inférieur le corps corps surface. zone le inférieur le évidemment autorisation).

De plus, sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population intégrée des données regroupées des 3 études pédiatriques études (2 pédiatrique solide.solid tumeur études et d'abord pédiatrique ESSENTIEL étudier; étudier; âge: 6 années années grand 11 années années et 12 ans à 17 ans), la surface corporelle de base (BSA) était une covariable significative sur l'apparence dégageant. dégageant de sunitinib et c'est actif métabolisme. Basé sur ce analyse, un dose.dose de environ 20 mg/m<sup>2</sup> par jour chez les patients pédiatriques, avec des valeurs de BSA comprises entre 1,10 et 1,87 m<sup>2</sup>, devraient fournir. fournir plasma. expositions grand sunitinib et c'est actif métabolisme comparable (entre 75 et 125% de l'ASC) à ceux des adultes atteints de GIST ayant reçu 50 mg de sunitinib par jour selon le schéma 4/2 (ASC 1233 ng.h/mL). Imprimer pédiatrique études, le départ dose.dose de sunitinib était 15 mg/ m<sup>2</sup> (basé sur le MTD identifié imprimer le Phase d'abord augmentation de la dose étude, voir voir section.section 5.1), lequel imprimer pédiatrique patients. patients avec ESSENTIEL augmenté à 22,5 mg/m<sup>2</sup> puis à 30 mg/m<sup>2</sup> (sans dépasser la dose totale de 50 mg/jour) basé sur la sécurité/tolérance individuelle du patient. De plus, selon la littérature publiée dans chez les patients pédiatriques atteints de GIST, la dose initiale calculée variait entre 16,6 mg/m<sup>2</sup> et 36 mg/m<sup>2</sup>, augmenté. augmenté grand doses.doses comme haut comme 40.4 mg/m<sup>2</sup> (pas dépassement le total. total dose.dose de 50 mg/jour).

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

## 5.3 Préclinique sécurité données. données

Dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe d'une durée allant jusqu'à 9 mois, le principal organe cible des effets ont été identifiés au niveau du tractus gastro-intestinal (vomissements et diarrhée chez le singe) ; glande surrénale (congestion corticale et/ou hémorragie chez le rat et le singe, avec nécrose suivie de fibrose chez les rats); système hémolymphopoïétique (hypocellularité des os et déplétion lymphoïde du thymus, rate et ganglion lymphatique); pancréas exocrine (dégranulation des cellules acineuses avec nécrose unicellulaire) ; salivaire. salivaire glande. glande (acineux hypertrophie); os. os jointure. (croissance assiette. assiette épaississant); utérus (atrophie); et les ovaires (diminution du développement folliculaire). Tous les résultats sont survenus dans des analyses plasmatiques urgentes de sunitinib. niveaux d'exposition. Les effets supplémentaires observés dans d'autres études comprenaient : allongement de l'intervalle QTc, Réduction de la FEVG et atrophie des tubes testiculaires, augmentation des cellules mésangiales dans les reins, hémorragie dans tractus gastro-intestinal et muqueuse buccale et hypertrophie des cellules hypophysaires antérieures. Des changements dans l'utérus (atrophie de l'endomètre) et le cartilage de croissance (épaississement physique ou dysplasie du cartilage) sont pensée grand beige lié. grand le pharmacologique action.action de sunitinib. La plupart de ces résultats étaient réversible après 2 grand 6 semaines sans traitement.

Génotoxicité

Le génotoxique potentiel. de sunitinib était évalué *in vitro* et *in vivo*. Sunitinib était pas mutagène *in vitro* bactéries utilisant l'activation métabolique fournie par le foie de rat. Le sunitinib n'a pas induit d'effets structurels chromosome aberrations *in vitro* humain périphérique du sang. du sang lymphocytes cellules *in vitro*. Polyploïdie (numérique chromosome aberrations) était observé. observé *in vitro* humain périphérique du sang. du sang lymphocytes *in vitro*, les deux. les deux *in vitro* le présence.présence et absence de métabolisme activation. Sunitinib était pas clastogène *in vitro* rat os. os moelle. moelle *in vivo*. Le majeur. majeur actif métabolisme était pas évalué pour génotoxique

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

potentiel.

### Cancérogénicité

Imprimer un 1 mois, oral gavage gamme de doses découverte étudier.étudier (0, dix, 25, 75, ou 200 mg/kg/jour) avec continu.continudose quotidienne chez la souris transgénique rasH2, carcinome et hyperplasie des glandes de Brunner du duodénum étaient observé. observé à le plus élevé. dose.dose (200 mg/kg/jour) testé.

Une étude de cancérogénicité de 6 mois par gavage oral (0, 8, 25, 75 [réduite à 50] mg/kg/jour), avec une dose quotidienne dosage était mené imprimer éruption cutanée2 transgénique souris. Gastroduodéal les carcinomes, un augmenté. augmenté incidencede arrière-plan les hémangiosarcomes, et/ou gastrique. muqueuse hyperplasie étaient observé. observé à doses.doses de  $\geq 25$  mg/kg/jour suivant d'abord- ou 6 mois durée.durée ( $\geq 7.3$  fois le AUC imprimer patients. patients administréle recommandé quotidiennement dose [RDD]).

Imprimer un 2 ans rat cancérogénicité étudier.étudier (0, 0,33, d'abord, ou 3 mg/kg/jour), administration de sunitinib imprimer 28 joursdes cycles suivis de périodes sans dose de 7 jours entraînent une augmentation de l'incidence de phéochromocytomes et hyperplasie de la médullosurrénale chez des rats mâles ayant reçu 3 mg/kg/jour après > 1 an de traitement ( $\geq 7,8$  fois l'ASC chez les patients ayant reçu le RDD). de Brunner glandes carcinome s'est produit. s'est produit imprimer le duodénum à  $\geq$  d'abord mg/kg/jour imprimer les femelles et à 3 mg/kg/jour imprimer mâles,et une hyperplasie des cellules muqueuses était évidente dans l'estomac glandulaire à la dose de 3 mg/kg/jour chez les mâles, ce qui est survenu à  $\geq 0,9$ , 7,8 et 7,8 fois l'ASC chez les patients ayant reçu le RDD, respectivement. Le pertinence pour l'homme des résultats néoplasiques observés chez la souris (transgénique rasH2) et le rat cancérogénicité études avec sunitinib traitement.traitement n'est pas clair.

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

### Reproducteur et du développement toxicité.

Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été observé dans les études de toxicité sur la reproduction. Cependant, dans études de toxicité à doses répétées réalisées chez le rat et le singe, les effets sur la fertilité des femelles ont été observé sous forme d'atrésie folliculaire, de dégénérescence des corps jaunes, de modifications de l'endomètre dans l'utérus et une diminution du poids de l'utérus et des ovaires à des niveaux d'exposition systémique pertinents. Effets sur mâle la fertilité imprimer rat étaient observé. observé imprimer le formulaire de tubulaire atrophie imprimer le les testicules, réduction.réduction de spermatozoïdes dans les épидидymes et déplétion colloïdale dans la prostate et les vésicules séminales au niveau du plasma exposition.exposition les niveaux 25 fois le systémique exposition.exposition imprimer les humains.

Imprimer les rats, Embryo-foetal mortalité était évident. évident comme significatif.significatif réductions imprimer le numéro.numéro de en direct les fœtus, augmenté. augmenté nombres. nombres de les résorptions, augmenté. augmenté postimplantation perte, et total. total litière. litière perte. perte imprimer 8 de 28 enceinte. enceinte les femelles à plasma. exposition.exposition les niveaux 5.5 fois le systémique. systémique exposition.exposition imprimer les humains. Imprimer lapins, réductions imprimer gravide utérin poids et numéro.numéro de en direct fœtus étaient exigible grand augmente imprimer le numéro.numéro de les résorptions, augmente imprimer postimplantation perte. perte et complet.complet litière. litière perte. perte imprimer 4 de 6 enceinte. enceinte les femelles à niveaux d'exposition plasmatique 3 fois supérieurs à l'exposition systémique chez l'homme. Traitement par sunitinib chez le rat pendant organogenèse résultat imprimer du développement effets à 5 mg/kg/jour consiste. consiste de augmenté. augmenté incidence defœtal squelette des malformations, dominant caractérisé comme retardé ossification de thoracique/lombaire vertèbres et s'est produit à des niveaux d'exposition plasmatique 5,5 fois supérieurs à l'exposition systémique chez l'humain. Imprimer lapins, effets sur le développement contenus dans une incidence accrue de fente labiale aux niveaux d'exposition plasmatique environ égal grand que observé. observé imprimer clinique et fendu lèvre. lèvre et fendu palais à plasma. exposition.exposition les niveaux

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

2.7 fois le systémique. systémique exposition.exposition imprimer les humains.

Sunitinib (0,3, 1.0, 3.0 mg/kg/jour) était évalué imprimer un pré-et postnatal développement. étudier.étudier imprimerenceinte. enceinte les rats. Maternel corps corps poids.poids gains. gains étaient réduit.réduit pendant gestation et lactation à  $\geq 1$  mg/kg/jour mais aucune toxicité sur la reproduction maternelle n'a été observée jusqu'à 3 mg/kg/jour (estimation exposition.exposition  $\geq 2.3$  fois le AUC imprimer patients. patients administré le RDD). Réduit progéniture.progéniture corps corps poidsont été observés pendant les périodes de pré-sevrage et de post-sevrage à la dose de 3 mg/kg/jour. Aucun développement Une toxicité a été observée à la dose de 1 mg/kg/jour (exposition approximative  $\geq 0,9$  fois l'ASC chez les patients administré le RDD).

## 5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

### 5.1 Liste de excipients

#### Gélules de 12,5 mg

*Contenu des*

*capsules* Mannitol

(E421)

Croscarmellose

sodiumPovidone (K-

25) Magnésium

stéarate

#### *Gélules coquille. coquille*

Gélatine

Oxyde de fer rouge

(E172) Titane

dioxyde (E171)

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

*Encre à*

*imprimer*

Gomme laque

Propylène

glycol

Sodium hydroxyde

Povidone

Titane dioxyde (E171)

Gélules de 25 mg

*Contenu des*

*capsules* Mannitol

(E421)

Croscarmellose

sodiumPovidone (K-

25) Magnésium

stéarate

*Gélules coquille. coquille*

Gélatine

Oxyde de fer rouge

(E172) Dioxyde de

titane (E171) Jaune

fer à repasser oxyde

(E172) Noir fer à

repasser oxyde

(E172)

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

*Encre à*

*imprimer*

Gomme laque

Propylène

glycol

Sodium hydroxyde

Povidone

Titane dioxyde (E171)

37,5 mg gélules

*Contenu des*

*capsules* Mannitol

(E421)

Croscarmellose

sodiumPovidone (K-

25) Magnésium

stéarate

*Gélules coquille. coquille*

Gélatine

de titane (E171)

Jaune fer à repasser

oxyde (E172)

*Encre à*

*imprimer*

Gomme laque

Propylène

glycol

L'hydroxyde de

potassium Noir fer

à repasser oxyde

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

(E172)

Gélules de 50 mg

*Contenu des*

*capsules* Mannitol

(E421)

Croscarmellose

sodiumPovidone (K-

25) Magnésium

stéarate

*Gélules coquille. coquille*

Gélatine

de titane (E171)

Jaune fer à repasser

oxyde (E172)Oxyde

de fer rouge (E172)

Noir fer à repasser

oxyde (E172)

*Encre à*

*imprimer*

Gomme laque

Propylène

glycol

Sodium hydroxyde

Povidone

Titane dioxyde (E171)

## 6.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

### **6.3 Étagère la vie.la vie**

3 années. années.

### **6.4 Spécial précautions pour stockage**

Ce médicinal. médicinal produit fait pas exiger. exiger n'importe quel. n'importe quel spécial stockage conditions.

### **6.5 Nature et contenu. contenu de récipient**

Haute densité polyéthylène (PEHD) bouteille. bouteille avec un polypropylène fermeture.fermeture contenant 30 dur dur gélules.

Poly(chlorotrifluoroéthylène)/PVC transparent.transparent perforé unité.unité dose.dose cloque avec aluminium déjouer enduit. enduitavec chaleur.chaleur joint. laque contenant 28 X d'abord dur dur gélules.

Pas tous pack. pack tailles.tailles couture beige commercialisé.

### **6.6 Spécial précautions pour élimination**

Non spécial exigences.

N'importe lequel inutilisé médicinal. médicinal produit ou déchets matériel devrait. devrait beige disposé de imprimer légal avec localexigences.

**ANNEXE II**

- A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIRET UTILISER**
  
- B. AUTRE CONDITIONS ET EXIGENCES DE LE COMMERCIALISATION AUTORISATION**
  
- C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS AVEC CE QUI CONCERNE LE SÛR ET EFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINALPRODUIT**

**A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER**

Médicinal produit sujet. sujet grand restreint. restreint médical. médical ordonnance. ordonnance (voir Annexe JE: Résumé de Produit Caractéristiques, section. section 4.2).

**B. AUTRE CONDITIONS ET EXIGENCES DE LA COMMERCIALISATION AUTORISATION**

- **Périodique sécurité mettre à jour. mettre à jour rapports. rapports (PSUR)**

Les conditions de dépôt des PSUR pour ce médicament sont précisées dans la liste de syndicat référence. référence dates. dates (EURD liste) fourni. fourni pour sous article 107c(7) de Directif 2001/83/CE et n'importe quel. n'importe quel subséquent mises à jour. mises à jour publié sur le européen médicaments portail Web.

**C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS AVEC ÉGARD GRAND LE SÛR ETEFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT**

- **Risque gestion plan. plan (PMR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAM) doit effectuer les activités de pharmacovigilance requises et interventions. interventions détaillé imprimer le d'accord. d'accord PGR présenté imprimer Module 1.8.2 de le commercialisation autorisation et n'importe quel. n'importe quel d'accord. d'accord subséquent mises à jour de le RMP.

Un mis à jour. mis à jour PGR devrait. devrait beige soumis :

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

- À la demande de l'Agence européenne de la Médicine;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, en particulier comme le résultat de nouvelles informations reçues qui conduisent à un changement significatif du profil bénéfice/risque ou comme le résultat d'un événement important (pharmacovigilance ou risque de minimisation) jalon à atteindre.

**ANNEXE III**

**ÉTIQUETAGE ET EMBALLER BROCHURE**

**A. ÉTIQUETAGE**

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****HDPE BOTTLE OUTER CARTON - 12.5 MG CAPSULES****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

SUNIFRA 12,5 mg dur  
dur gélulessunitinib

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Chaque capsule contient. contient sunitinib malate, équivalent grand 12,5 mg de  
sunitinib.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

30 dur dur gélules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Lire le paquet. paquet  
brochure avant utiliser.Oral  
utiliser.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

Garder dehors de le vue. vue et atteindre.atteindre de les enfants.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP.

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Ce médicinal. médicinal produit fait pas exiger. exiger n'importe quel. n'importe quel spécial stockage conditions.

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**B. EMBALLER BROCHURE**

**Emballer dépliant : Information pour le  
utilisateur.utilisateur****SUNIFRA 12,5 mg dur****dur gélules****SUNIFRA 25 mg,****gélules****SUNIFRA 37,5 mg dur****dur gélules****SUNIFRA 50 mg,****gélules sunitinib**

**Lire tous de ce brochure soigneusement avant Toi commencer prise ce  
médecine.médecine parce que il contient. contient important. important  
informations.informations pour Toi.**

- Garder ce brochure. Toi couture besoin. besoin grand lire il encore.
- Si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel plus loin. plus loin des questions, des questions demander. demander ton médecin ou pharmacien.
- Ce médecine.médecine a a été prescrit pour Toi seulement.seulement.  
Exigible pas passer il sur grand autres. Il couture nuire. nuire plus,même si leur signes de maladie. sont le pareil que le vôtre.
- Si Toi obtenir n'importe quel. n'importe quel côté effets, parle parle grand ton médecin. Ce comprend n'importe quel. n'importe quel possible côté effets pas répertoriéimprimer ce brochure. Voir section.section 4.

**Quoi est imprimer ce brochure**

1. Quoi SUNIFRA est et quoi il est utilisé.utilisé pour
2. Quoi Toi besoin. besoin grand savoir avant Toi prendre SUNIFRA
3. Comment grand prendre SUNIFRA
4. Possible côté effets
5. Comment grand magasin. magasin SUNIFRA
6. Contenu de le pack. pack et autre informations.informations

**1. Quoi SUNIFRA est et quoi il est utilisé.utilisé pour**

SUNIFRA contient le principe actif sunitinib, qui est un inhibiteur de protéine kinase. Il est utilisé pour traiter cancer.cancer par prévenir. prévenir le activité.activité de un spécial groupe. groupe de protéines.protéines lequel sont connu. connu grand beige impliqué imprimer lecroissance. et se propager. de cancer.cancer cellules.

SUNIFRA est utilisé.utilisé grand traiter. traiter adultes avec le suivant types. types de cancer:

- Gastro-intestinal stromal tumeur (ESSENTIEL), un taper de cancer.cancer de le estomac. et intestin oùimatinib (un autre anticancéreux médecine) Non plus longtemps. plus longtemps ça marche. ça marche ou Toi ne peut pas. ne peut pas prendre imatinib.
- Métastatique rénal. rénal cellule.cellule carcinome (MRCC), un taper de rein cancer.cancer que a se propager. grand autre les piècesde le corps corps.
- Pancréatique neuroendocrinien tumeurs (pNET) (tumeurs de le producteur d'hormones cellules imprimer lepancréas) que avoir progrès. progrès ou ne peut pas. ne peut pas beige supprimé avec Chirurgie.

Si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel des questions.des questions à propos comment SUNIFRA ça marche. ça marche ou pourquoi ce médecine.médecine a a été prescrit pour Toi,demander. demander ton médecin.

**2. Quoi Toi besoin. besoin grand savoir**

**avant Toi prendre SUNIFRAExigible pas**

**prendre SUNIFRA**

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

- Si Toi sont allégorie grand sunitinib ou n'importe quel. n'importe quel de le autre ingrédients ingrédients de SUNIFRA (répertorié imprimer section.section 6).

**Avertissements et précautions****Parler grand ton médecin avant prise SUNIFRA :**

- **Si Toi avoir haut du sang. du sang pression.** SUNIFRA peut. peut augmenter du sang. du sang pression. Ton médecin couture vérifier tontension artérielle pendant le traitement par SUNIFRA, et vous pourrez être traité avec des médicaments pour réduirele du sang. du sang pression, si besoin.
- **Si vous avez ou avez eu une maladie du sang, des problèmes de saignement ou des ecchymoses.** Traitement avec SUNIFRA couture conduire. conduire grand un plus haut risque de saignement ou conduire. conduire grand changements. changements imprimer le numéro.numéro de certain cellules imprimer le du sang. du sang lequel couture conduire. conduire grand anémie ou affecter le capacité. capacité de ton du sang. du sang grand caillot. Si Toi sont prisela warfarine ou l'acénocoumarole, des médicaments qui fluidifient le sang pour prévenir la formation de caillots sanguins, il peut y avoirbeige un plus grand. risque de saignement. Dire ton médecin si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel saignement alors que sur traitement.traitement avec SUNIFRA.
- **Si Toi avoir coeur coeur problèmes.** SUNIFRA peut. peut cause. cause coeur coeur problèmes. Dire ton médecin si Toi sentir.ressentir trèsfatigué fatigué sont à court de haleine ou avoir enflé.enflé pieds et chevilles.
- **Si vous présentez des changements anormaux du rythme cardiaque.** SUNIFRA peut provoquer une anomalie cardiaque le rythme.le rythme. Ton médecin couture obtenir.obtenir électrocardiogrammes grand évaluer. évaluer pour ces problèmes.problèmes pendant tontraitement par SUNIFRA. Informez votre médecin si vous vous sentez étourdi, si vous vous évanouissez ou si vous avez des battements cardiaques anormaux. alors que prise

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

SUNIFRA.

- **Si Toi avoir avait un récent.récent problème.problème avec du sang. du sang caillots imprimer ton veines et/ou artères artères (les types de vaisseaux sanguins), y compris un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque, une embolie ou une thrombose.** Appelez votre médecin immédiatement si Toi obtenir symptôme tel comme poitrine douleur. douleur ou pression, douleur. douleur imprimer ton bras, dos, couou de la mâchoire, essoufflement, engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps, difficulté à parler, mal de tête ou vertiges alors que sur traitement.traitement avec SUNIFRA.
- **Si Toi avoir ou avoir avait un anévrisme** (élargissement et affaiblissement de un du sang. du sang navire. navire mur) ou unlarne. larme imprimer un du sang. du sang navire. navire mur.
- **Si vous avez ou avez eu des lésions des plus petits vaisseaux sanguins appelées thrombotiques microangiopathie (TMA).** Dire ton médecin si Toi développer fièvre, fatigue, fatigue, des ecchymoses, saignement gonflement, confusion, vision.vision perte, et convulsions.
- **Si vous avez des problèmes de glande thyroïde.** SUNIFRA peut causer des problèmes de glande thyroïde. Dites le vôtre médecin si vous vous fatiguez plus facilement, si vous avez généralement plus froid que les autres, ou si votre voix approfondit alors que prise SUNIFRA. Ton thyroïde. thyroïde fonction devrait. devrait beige vérifié. vérifié avant Toi prendre SUNIFRAet régulièrement pendant que vous le prenez. Si votre glande thyroïde ne produit pas suffisamment de thyroïde les hormones, Toi couture beige traité avec thyroïde. thyroïde les hormones remplacement.
- **Si Toi avoir ou avoir avait pancréatique ou vésicule biliaire troubles.** Dire ton médecin si Toi développerl'un des signes et symptômes suivants : douleur dans la région de l'estomac (haut de l'abdomen), nausées, vomissements et

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

fièvre. Celles-ci peuvent être causées par une inflammation du pancréas ou vésicule biliaire.

- **Si vous avez ou avez eu des problèmes de foie.** Informez votre médecin si vous développez l'un des symptômes suivants :  
 symptômes de foie. problèmes pendant SUNIFRA traitement :  
 démangeaison, jaunissement des yeux ou de la peau, somnolence et douleur, douleur ou inconfort abdominal, saignement ou vomissement.  
 supérieur estomac. Ton médecin devrait vérifier ton foie avant et pendant traitement avec SUNIFRA, et comme indiqué.
- **Si Tu as ou avais des problèmes de rein.** Ton médecin sera surveiller ton rein.
- **Si Tu as ou avais une blessure ou une chirurgie.** SUNIFRA peut affecter la cicatrisation.  
 Si Tu as une blessure ou une chirurgie, ton médecin décidera quand commencer SUNIFRA.
- **Toi qui as ou avais une denture dentaire.** dentaire vérification avant  
**Toi qui commences le traitement avec SUNIFRA.**
  - Si Tu as ou avais douleur, douleur à la bouche, les dents, les dents et/ou mâchoire, gonflement, gonflement ou plaies à l'intérieur de la bouche, engourdissement ou un sentiment de lourdeur à la mâchoire, ou relâchement d'un dent, dire à ton médecin et dentiste immédiatement.
  - Si Tu as besoin d'une denture dentaire. dentaire traitement ou dentaire chirurgie, dire à ton dentiste que Tu es traité avec SUNIFRA particulier quand Tu es aussi recevoir ou avoir reçu des bisphosphonates intraveineux. Les bisphosphonates sont des médicaments utilisés pour prévenir

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

complications que couture ont été donné.donné pour un autre un autre médical. médical état.

- **Si vous avez ou avez eu des troubles de la peau et du tissu sous-cutané.** Pendant que tu es là-dessus médicament « pyoderma gangrenosum » (ulcération douloureuse de la peau) ou « fasciite nécrosante » (rapidement diffusion infection de le peau/douce tissu. tissu que couture beige mettant la vie en danger) couture se produire. Contact ton médecin immédiatement si des symptômes d'infection apparaissent autour d'une lésion cutanée, notamment fièvre, douleur, rougeur, gonflement ou écoulement de pus ou de sang. Cet événement est généralement réversible après le sunitinib cesser. Éruptions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme) avoir a été signalé avec le utiliser de le sunitinib, apparaissant initialement comme rougeâtres taches en forme de cible ou plaques circulaires souvent avec des cloques centrales sur le tronc. L'éruption cutanée peut évolue vers de larges cloques ou une desquamation de la peau et peut mettre la vie en danger. Si tu développer un éruption cutanée ou ces peau.peau symptômes, chercher. chercher immédiat.immédiat conseil depuis un médecin.
- **Si Toi avoir ou avoir avait convulsions.** Notifier ton médecin comme Bientôt bientôt comme possible si Toi avoir haut du sang. du sang pression, mal de tête ou perte de vue.
- **Si vous souffrez de diabète.** La glycémie chez les patients diabétiques doit être vérifiée régulièrement commande. commande grand évaluer si antidiabétique médicaments posologie.posologie besoins.besoins grand beige ajusté grand minimiser le risque de faible glycémie. Informez votre médecin dès que possible si vous présentez des signes et symptômes de faible du sang. du sang sucre (fatigue, des palpitations, transpiration, la faim. la faim et perte. perte de conscience).

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

### **Enfants et adolescents**

SUNIFRA est pas recommandé pour les gens. les gens vieilli sous 18.

### **Autre médicaments et SUNIFRA**

Dire ton médecin ou pharmacien si Toi sont prise, avoir récemment pris, ou pourrait prendre n'importe quel. n'importe quel autre médicaments, y compris médicaments obtenu sans un ordonnance.ordonnance et même ceux pas prescrit.

Quelques médicaments peut. peut affecter le les niveaux de SUNIFRA imprimer ton corps corps. Toi devrait. devrait informer ton médecin si Toi sont prise médicaments contenant le suivant actif substances :

- le kétoconazole, itraconazole – utilisé.utilisé grand traiter. traiter fongique infections.infections
- l'érythromycine, la clarithromycine, rifampicine -utilisé grand traiter. traiter infections.infections
- ritonavir -utilisé grand traiter. traiter VIH
- dexaméthasone – un corticostéroïdes utilisé.utilisé pour divers conditions. (tel comme respiration/respiration troubles ou maladies de la peau)
- la phénytoïne, la carbamazépine, phénobarbital – utilisé.utilisé grand traiter. traiter épilepsie et autre neurologique conditions.
- à base de plantes les préparatifs contenant St. Jean Moût ( *Hypericum perforant* ) – utilisé.utilisé grand traiter. traiter dépression. dépression et l'anxiété

### **SUNIFRA avec nourriture.nourriture et boire. boire**

Toi devrait. devrait éviter. éviter boire. boire pamplemousse jus.jus alors que sur traitement.traitement avec SUNIFRA.

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

### **Grossesse et allaitement maternel**

Si Toi sont enceinte. enceinte ou allaitement maternel, pense Toi couture beige  
enceinte, enceinte ou sont planification.planification grand avoir un bébé,  
demander. demanderton médecin ou pharmacien pour conseil avant prise ce  
médecine.médecine.

Si Toi pourrait obtenir enceinte, enceinte Toi devrait. devrait utiliser un fiable  
méthode. méthode de la contraception pendant traitement.traitement avec  
SUNIFRA.

Si Toi sont allaitement maternel, dire. dire ton médecin. Toi devrait. devrait pas allaiter  
pendant traitement.traitement avec SUNIFRA.

### **Conduite et en utilisant machines. machines**

Si Toi expérience.expérience vertiges ou Toi sentir.ressentir  
exceptionnellement fatigué fatigué prendre spécial prendre soin. quand  
conduire. conduire ou en utilisantmachines.

### **SUNIFRA contient. contient sodium**

Ce médecine.médecine contient. contient moins.moins charbon d'abord  
mmol (23 mg) sodium par capsule, que est grand ivre de« sans sodium ».

### **3. Comment grand prendre SUNIFRA**

Toujours prendre ce médecine.médecine exactement comme ton médecin a dit. dit  
Toi. Vérifier avec ton médecin si Toi sont pasbien sûr.

Ton médecin sera sera ordonnance un dose.dose que est c'est vrai. c'est vrai pour  
Toi, en fonction, dépendemment sur le taper de cancer.cancer grand beige traité. Si

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

Toi sont être.être traité pour:

- ESSENTIEL ou MRCC : le habituel. habituel dose.dose est 50 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement pris pour 28 jours jours (4 semaines), suivi. suivi par 14 jours jours (2 semaines) de repos (Non médecine), imprimer 6 semaines cycles.
- pNET : le habituel. habituel dose.dose est 37,5 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement sans un repos période.

Ton médecin sera sera déterminer. déterminer le approprié dose.dose Toi besoin. besoin grand prendre, comme Bien comme si et quand Toi besoin. besoin grand stop STOP traitement.traitement avec SUNIFRA.

SUNIFRA peut. peut beige pris avec ou sans nourriture.

### **Si Toi prendre plus SUNIFRA charbon Toi devrait. devrait**

Si Toi avoir accidentellement pris aussi. aussi beaucoup les gélules, parle parle grand ton médecin droit. droit loin. loin. Toi couture exiger. exiger médical. médical attention.

### **Si Toi oublier oublier grand prendre SUNIFRA**

Exigible pas prendre un double dose.dose grand faire en haut pour un oublié dose.

#### **4. Possible côté effets**

Comme tous médicaments, ce médecine.médecine peut. peut cause. cause côté effets, bien que pas tout le monde obtient. obtient eux.

Toi doit immédiatement contact.contact ton médecin si Toi expérience.expérience n'importe quel. n'importe quel de ceux sérieux.sérieux côté effets (voir aussi

**Quoi Toi besoin. besoin grand savoir avant Toi prendre SUNIFRA ):**

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

**Cœur problèmes.** Dire ton médecin si Toi sentir.ressentir très fatigué fatigué sont court de haleine ou avoir enflé.enflé pieds et chevilles. Il peut s'agir de symptômes de problèmes cardiaques pouvant inclure une insuffisance cardiaque et des troubles du muscle cardiaque. problèmes (cardiomyopathie).

**Problèmes pulmonaires ou respiratoires.** Informez votre médecin si vous développez une toux, des douleurs thoraciques, une apparition soudaine de essoufflement de haleine ou tousser en haut du sang. du sang. Ces couture beige symptômes symptômes de un état état appelé pulmonairembolie que se produit. se produit quand du sang. du sang caillots voyage grand ton poumons.

**Rein troubles.** Dire ton médecin si Toi expérience.expérience modifié fréquence.fréquence ou absence de miction lequelcouture beige symptômes symptômes de rein échec.

**Saignement.** Informez votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes ou un problème de saignement grave pendanttraitement par SUNIFRA : ventre (abdomen) douloureux et gonflé ; Vomir du sang; selles noires et collantes ; sanglant. sanglant urines, urines; mal de tête. ou changer.changer imprimer ton mental.mental statut;statut; tousser en haut de du sang. du sang ou sanglant. sanglant expectorations depuisle poumons ou voies respiratoires.

**Tumeur destruction menant. menant grand trou.trou imprimer le intestin.** Dire ton médecin si Toi avoir sévère.sévère abdominaldouleur, fièvre, nausée vomissement, du sang. du sang imprimer ton tabouret ou des changements imprimer intestin. habitudes.

Autre côté effets avec SUNIFRA couture inclure:

Très commun: couture affecter plus charbon d'abord imprimer dix les gens. les gens

- Réduction imprimer le numéro.numéro de plaquettes, rouge du sang. du sang cellules et/ou blanc du sang. du sang cellules (par exemple neutrophiles).
- Essoufflement de souffle. souffle.

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

- Haut du sang. du sang pression.
- Extrême fatigue, perte. perte de force.
- Gonflement causé. causé par fluide.fluide sous le peau.peau et autour. autour le œil, profond allégoirie éruption cutanée.
- Douleur/irritation buccale, plaies/inflammation/sécheresse buccale, troubles du goût, maux d'estomac, nausée vomissement, diarrhée, constipation, constipation abdominal douleur/gonflement, perte/diminution de appétit.
- Diminué activité.activité de thyroïde. thyroïde glande. glande (hypothyroïdie).
- Vertiges.
- Mal de tête.
- Nez saignement.
- Dos douleur, jointure. douleur.
- Douleur imprimer bras et jambes.
- Jaune peau/peau décoloration, excès. excès pigmentation de le peau, cheveux.cheveux couleur.couleur changement, éruption cutanée sur lepaumes de le les mains.les mains et semelles de le pieds, éruption cutanée, sécheresse de le peau.
- Toux.
- Fièvre.
- Difficulté imprimer tomber. tomber dormir. dormir.

Commun: couture affecter en haut grand d'abord imprimer dix les gens. les gens

- Sang caillots imprimer le du sang. du sang vaisseaux.
- Carence de du sang. du sang fournir grand le coeur coeur muscle, exigible grand obstruction ou constriction de lecoronaire artères.
- Poitrine douleur.
- Diminué imprimer le montant. montant de du sang. du sang pompé par le coeur coeur.
- Fluide rétention y compris autour. autour le poumons.
- Infections.
- Complication de sévère.sévère infection (infection est présent imprimer le

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

- sang) que peut. peut conduire. conduire grand tissu. tissudommage, organe échec, et la mort. la mort.
- Diminué du sang. du sang sucre niveau (voir section.section 2)..
  - Perte de la protéine imprimer le l'urine l'urine parfois résultant imprimer gonflement.
  - De type grippal syndrome.
  - Anormal du sang. du sang des tests. des tests y compris pancréatique et foie. foie enzymes.
  - Haut niveau de urique acide imprimer le du sang. du sang.
  - Hémorroïdes, douleur. douleur imprimer le rectum, gingival saignement difficulté. difficulté imprimer avaler ou incapacité grand avaler. avaler.
  - Brûlant ou douloureux sensation.sensation imprimer le langue inflammation de le digestif tract. tract garniture, excessif. excessif gaz. gaz dans le estomac. ou intestin.
  - Poids perte.
  - Appareil locomoteur douleur. douleur (douleur imprimer muscles.muscles et os), musclé. musclé faiblesse, musclé. musclé fatigue, muscle.musclé douleur, muscle.muscle spasmes.
  - Nasale sécheresse, congestionné nez.
  - Excessif larme. larme couler.
  - Anormal sensation.sensation de le peau, démangeaison, écaillage et inflammation de le peau, des ampoules, acné, cloudécoloration, cheveux.cheveux perte.
  - Anormal sensations imprimer extrémités.
  - Anormalement diminué/augmenté sensible, particulièrement grand touche.
  - Acide brûlures d'estomac.
  - Déshydratation.
  - Chaud rougeurs.
  - Anormalement coloré l'urine.
  - Dépression.
  - Des frissons.

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

Rare: couture affecter en haut grand d'abord imprimer 100 les gens. les gens

- Mettant la vie en danger infection de le doux tissu. tissu y compris le ano-génital région. région (voir section.section 2).
- Accident vasculaire cérébral.
- Cœur attaque attaque causé. causé par un interrompu. interrompu ou diminué du sang. du sang fournir grand le coeur coeur.
- Changements imprimer le électrique. électrique activité.activité ou anormal. anormal le rythme le rythme de le coeur coeur.
- Fluide autour. autour le coeur coeur (péricardique effusion).
- Foie échec.
- Douleur imprimer le estomac. (abdomen) causé. causé par inflammation de le pancréas.
- Tumeur destruction menant. menant grand trou.trou imprimer le intestin. (perforation).
- Inflammation (gonflement et rougeur) de le vésicule biliaire avec ou sans associé. associé calculs biliaires.
- Anormal tube comme passage.passage depuis un chose corps corps cavité. cavité grand un autre un autre corps corps cavité. cavité ou le peau.
- Douleur imprimer le bouche, les dents.les dents et/ou mâchoire, gonflement. gonflement ou plaies à l'intérieur. à l'intérieur le bouche, engourdissement ou un sentiment. sentiment delourdeur dans la mâchoire ou déchaussement d'une dent. Ceux-ci peuvent être des signes et des symptômes des os dommage. dommage imprimer le mâchoire.mâchoire (ostéonécrose), voir voir section.section 2.
- Surproduction de thyroïde. thyroïde les hormones.les hormones lequel augmente le montant. montant de énergie.énergie le corps corps les usages à repos.
- Problèmes avec blessure. blessure guérison. guérison après Chirurgie.
- Augmenté du sang. du sang niveau de enzyme (créatine phosphokinase) depuis muscle.muscle.
- Excessif réaction.réaction grand un allergène y compris bien fièvre, peau.peau éruption cutanée, qui démange peau, urticaire, gonflement. gonflement decorps corps pièces, et trouble trouble respiration.

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

- Inflammation de le côlon. côlon (colite, colite ischémique).

Rare: couture affecter en haut grand d'abord imprimer 1 000 les gens. les gens

- Grave réaction.réaction de le peau.peau et/ou muqueux membrane (Stevens-Johnson syndrome, toxique. toxiqueépidermique nécrolyse, érythème multiforme).
- Syndrome de lyse tumorale (TLS) – Le TLS comprend un groupe de complications métaboliques qui peuvent se produire. se produire pendant traitement.traitement de cancer. Ces complications sont causé. causé par le panne des produits decellules cancéreuses mourantes et peuvent inclure les éléments suivants : nausées, essoufflement, irrégularité rythme cardiaque, crampes musculaires, convulsions, trouble de l'urine et fatigue associés à des troubles anormaux. laboratoire kiếm TRA résultats. (haut potassium, urique acide et phosphoreux les niveaux et faible calcium. calcium les niveaux imprimer le sang) que peut. peut conduire. conduire grand changements. changements imprimer rein fonction et aigu rénal. rénal échec.
- Anormal muscle.muscle panne lequel peut. peut conduire. conduire grand rein problèmes.problèmes (rhabdomyolyse).
- Anormal changements. changements imprimer le cerveau.cerveau que peut. peut cause. cause un collection de symptômes symptômes y compris mal de têteconfusion, des convulsions, et vision.vision perte. perte (réversible postérieur.postérieur leucoencéphalopathie syndrome).
- Dououreux peau.peau ulcération (pyodermite gangrène).
- Inflammation de le foie. foie (hépatite).
- Inflammation de le thyroïde. thyroïde glande.
- Dommage grand le le plus petit. le plus petit du sang. du sang navires. connu. connu comme thrombotique microangiopathie (TMA).

Pas connu. connu (fréquence ne peut pas. ne peut pas beige estimé. estimé depuis disponible disponible données):

- Un élargissement et affaiblissement de un du sang. du sang navire. navire mur ou un larme. larme imprimer un du sang. du sang navire. navire mur(anévrismes et artère dissection).

## Sunitinib 25 mg &amp; Sunitinib 50 mg

**Rapports de côté effets**

Si Toi obtenir n'importe quel. n'importe quel côté effets, parle parle grand ton médecin. Ce comprend n'importe quel. n'importe quel possible côté effets pas répertorié imprimer ce brochure. Toi peut. peut aussi rapport. rapport côté effets directement. directement via le nationale.nationale rapport. système. système répertorié en annexe V. \_ Par rapport. côté effets Toi peut. peut à l'aide fournir. fournir plus informations.informations sur le sécurité de ce médecine.médecine.

**5. Comment grand magasin. magasin SUNIFRA**

- Garder ce médecine.médecine dehors de le vue. vue et atteindre.atteindre de les enfants.
- Exigible pas utiliser ce médecine.médecine après le expiration date.date lequel est déclaré sur papier carton, bouteille. bouteille et cloque déjouer après "EXP". Le expiration date.date fait référence grand le dernier. dernier jour de que mois.mois.
- Ce médecine.médecine fait pas exiger. exiger n'importe quel. n'importe quel spécial stockage conditions.
- Exigible pas utiliser ce médecine.médecine si Toi avis.avis que le pack. pack est endommagé ou spectacles. spectacles panneaux de falsification.

Exigible pas jeter. jeter loin. loin n'importe quel. n'importe quel médicaments via Eaux usées ou ménage. ménage déchets. Demander ton pharmacien comment grandjeter. jeter loin. loin médicaments Toi Non plus longtemps. plus longtemps utiliser. Ces mesures sera sera à l'aide protéger. protéger le environnement.

**6. Contenu de le pack. pack et autre****informations.informationsQuoi****SUNIFRA contient. contient**

Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

**SUNIFRA 12,5 mg dur dur gélules**

Le actif substance. substance est sunitinib. Chaque capsule contient. contient sunitinib malate équivalent grand 12,5 mgsunitinib. Les autres ingrédients ingrédients sont:

- *Gélules Non, c'est de la bouse* :mannitol (E421), croscarmellose sodium, povidone (K-25), et magnésiumstéarate.
- *Gélules coquille*:Gélatine rouge fer à repasser oxyde (E172), et titane dioxyde (E171).
- *Impression encre*:gomme laque, propylène glycol, sodium hydroxyde, povidone et titane dioxyde(E171).

**SUNIFRA 25 mg dur dur gélules**

Le actif substance. substance est sunitinib. Chaque capsule contient. contient sunitinib malate équivalent grand 25 mg.Le autre ingrédients ingrédients sont:

- *Gélules Non, c'est de la bouse* :le mannitol, croscarmellose sodium, povidone (K-25), et magnésium stéarate.
- *Gélules coquille*:Gélatine titane dioxyde (E171), jaune.jaune fer à repasser oxyde (E172), rouge fer à repasser oxyde(E172), noir fer à repasser oxyde (E172).
- *Impression encre*:gomme laque, propylène glycol, sodium hydroxyde, povidone, et titane dioxyde(E171).

**SUNIFRA 37,5 mg dur dur gélules**

Le actif substance. substance est sunitinib. Chaque capsule contient. contient sunitinib malate équivalent grand 37,5 mg.Le autre ingrédients ingrédients sont:

- *Gélules Non, c'est de la bouse* :le mannitol, croscarmellose sodium, povidone (K-25), et magnésium stéarate.
- *Gélules coquille*:Gélatine titane dioxyde (E171), jaune.jaune fer à repasser oxyde

## Sunitinib 25 mg & Sunitinib 50 mg

---

(E172).

- *Impression encre:* gomme laque, propylène glycol, potassium.potassium hydroxyde, noir fer à repasser oxyde (E172).

### **SUNIFRA 50 mg dur dur gélules**

Le actif substance. substance est sunitinib. Chaque capsule contient. contient sunitinib malate équivalent grand 50 mg.Le autre ingrédients ingrédients sont:

- *Gélules Non, c'est de la bouse :* le mannitol, croscarmellose sodium, povidone (K-25), et magnésium stéarate.
- *Gélules coquille:* Gélatine titane dioxyde (E171), jaune.jaune fer à repasser oxyde (E172), rouge fer à repasser oxyde(E172), et fer noir oxyde (E172).
- *Impression encre:* gomme laque, propylène glycol, sodium hydroxyde, povidone, et titane dioxyde(E171).