

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 12,5 mg cietās kapsulas

Sunitinib Accord 25 mg cietās kapsulas

Sunitinib Accord 37,5 mg cietās kapsulas

Sunitinib Accord 50 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Sunitinib Accord 12,5 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 12,5 mg sunitiniba (*sunitinib*)

Sunitinib Accord 25 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 25 mg sunitiniba (*sunitinib*)

Sunitinib Accord 37,5 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 37,5 mg sunitiniba (*sunitinib*)

Sunitinib Accord 50 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 50 mg sunitiniba (*sunitinib*)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

Sunitinib Accord 12,5 mg cietās kapsulas

4. izmēra želatīna kapsulas (aptuvenais garums 14,3 mm) ar oranžu vāciņu un oranžu korpusu, ar baltu uzrakstu "12,5 mg" uz korpusa daļas, un tās satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

Sunitinib Accord 25 mg cietās kapsulas

3. izmēra želatīna kapsulas (aptuvenais garums 15,9 mm) ar karameļu krāsas vāciņu un oranžu korpusu, ar baltu uzrakstu "25 mg" uz korpusa, un tās satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

Sunitinib Accord 37,5 mg cietās kapsulas

2. izmēra želatīna kapsulas (aptuvenais garums 18,0 mm) ar dzeltenu vāciņu un dzeltenu korpusu, ar melnu uzrakstu "37,5 mg" uz korpusa, un tās satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

Sunitinib Accord 50 mg cietās kapsulas

1. izmēra želatīna kapsulas (aptuvenais garums 19,4 mm) ar karameļu krāsas vāciņu un karameļu krāsas korpusu, ar baltu uzrakstu "50 mg" uz korpusa, un tās satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Gastrointestināls stromas audzējs (GISA)

Sunitinib Accord indicēts neoperējama un/vai metastātiska ļaundabīga gastrointestināla stromas audzēja (GISA) terapijai pieaugušajiem pēc neveiksmīgas terapijas ar imatinibu rezistences vai nepanesamības dēļ.

Metastātiska nieru šūnu karcinoma (MNŠK)

Sunitinib Accord indicēts progresējošas/metastātiskas nieru šūnu karcinomas (MNŠK) ārstēšanai pieaugušajiem.

Aizkuņģa dziedzera neuroendokrīnie audzēji (ADNEA)

Sunitinib Accord indicēts neoperējamu vai metastātisku, augsti diferencētu aizkuņģa dziedzera neuroendokrīno audzēju (ADNEA) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem slimība progresē.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Sunitinib Accord drīkst uzsākt tikai ārsts ar pieredzi

ārstēšanā ar pretvēža līdzekļiem.

Devas

GISA un MNŠK ārstēšanai ieteicamā Sunitinib Accord deva ir 50 mg iekšķīgi vienu reizi dienā 4 nedēļas pēc kārtas, pēc tam seko 2 nedēļu pārtraukums (terapijas shēma 4/2), kas kopā veido pilnu 6 nedēļu ciklu.

ADNEA ārstēšanai ieteicamā Sunitinib Accord deva ir 37,5 mg iekšķīgi vienu reizi dienā bez pārtraukuma terapijas shēmā.

Devas pielāgošana

Drošums un panesamība

Pamatojoties uz individuāliem drošuma un panesamības apsvērumiem, GISA un MNŠK ārstēšanai var izmantot devas pielāgošanu, pakāpeniski mainot devu par 12,5 mg. Dienas deva nedrīkst pārsniegt 75 mg un nedrīkst būt zemāka par 25 mg.

Pamatojoties uz individuāliem drošuma un panesamības apsvērumiem, ADNEA ārstēšanai var izmantot devas pielāgošanu, pakāpeniski mainot devu par 12,5 mg. 3. fāzes ADNEA pētījumā maksimālā nozīmētā deva bija 50 mg dienā.

Pamatojoties uz individuāliem drošuma un panesamības apsvērumiem, var būt nepieciešama devas lietošanas pārtraukšana.

CYP3A4 inhibitori/induktori

Jāizvairās no sunitiniba un spēcīgu CYP3A4 induktoru (kā rifampicīns) vienlaicīgas lietošanas (skatīt

4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja tas nav iespējams, var būt nepieciešama pakāpeniska sunitiniba devas palielināšana par 12,5 mg (līdz 87,5 mg dienā GISA un MNŠK ārstēšanai vai līdz 62,5 mg dienā ADNEA ārstēšanai), uzmanīgi kontrolējot panesamību.

Jāizvairās no sunitiniba un spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (kā ketokonazols) vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja tas nav iespējams, var būt nepieciešama sunitiniba devas samazināšana līdz 37,5 mg dienā GISA un MNŠK ārstēšanai vai līdz 25 mg dienā ADNEA ārstēšanai, uzmanīgi kontrolējot panesamību.

Jāapsver iespēja vienlaicīgai lietošanai izvēlēties alternatīvas zāles bez CYP3A4

indukcijas vai inhibīciju potencējošas iedarbības, vai arī tādas zāles, kurām šī potencējošā iedarbība būtu minimāla.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Sunitinib Accord drošums un efektivitāte pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav pierādīta.

Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Gados vecāki cilvēki

Apmēram viena trešā daļa pacientu, kuri saņēma sunitinibu klīniskajos pētījumos, bija 65 gadus veci un vecāki. Starp gados jauniem un veciem pacientiem netika novērotas būtiskas drošuma un efektivitātes atšķirības.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegli vai vidēji izteiktiem aknu darbības traucējumiem (A un B klase pēc *Child-Pugh*) nav nepieciešama sunitiniba sākuma devas pielāgošana. Nav veikti pētījumi, nozīmējot sunitinibu pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh*) aknu darbības traucējumiem un tādēļ šādiem pacientiem tā lietošana netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (viegli-smagi izteikti) vai pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem noteikta hemodialīze, nav nepieciešama sunitiniba sākuma devas pielāgošana. Turpmāka deva jāpielāgo, pamatojoties uz individuālo drošumu un panesamību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Sunitinib Accord lietojams iekšķīgi. To var lietot gan kopā ar ēdienu, gan bez tā.

Ja deva ir izlaista, pacientam papildu deva nav jālieto. Pacientam nākamajā dienā jālieto parastā nozīmētā deva.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, jo tie var samazināt sunitiniba koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, jo tie var palielināt sunitiniba koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Ādas un zemādas audu bojājumi

Pacienti jābrīdina, ka terapijas laikā ar sunitinibu var novērot matu vai ādas depigmentāciju. Citi iespējami dermatoloģiski efekti bija ādas sausums, sabiezēšana vai plaisāšana, pūšļi vai izsitumi uz roku plaukstām un kāju pēdu apakšām.

Augstāk minētās reakcijas nebija kumulatīvas, parasti tās bija atgriezeniskas un ārstēšana to dēļ nebija jāpārtrauc. Ziņots par *pyoderma gangrenosum* gadījumiem, kas parasti bija atgriezeniski pēc sunitiniba lietošanas pārtraukšanas. Ziņots par

smagām ādas reakcijām, tajā skaitā *erythema multiforme* (EM), gadījumiem, kas liecina par Stīvensa-Džonsona sindromu (SDS) un toksiskās epidermas nekrolīzes (TEN) gadījumiem. Daži šādi gadījumi ir bijuši letāli. Ja novēro SDS, TEN vai EM simptomus vai pazīmes (piemēram, progresējoši izsitumi uz ādas, bieži ar pūšļiem vai gļotādas bojājumiem), ārstēšana ar sunitinibu ir jāpārtrauc. Ja tiek apstiprināta SDS vai TEN diagnoze, ārstēšanu nedrīkst atsākt. Dažos gadījumos, kad bija aizdomas par EM, pacienti panesa atsāktu sunitiniba terapiju, lietojot zemākas devas pēc reakcijas izzušanas; daži no šiem pacientiem vienlaicīgi tika ārstēti arī ar kortikosteroīdiem vai antihistamīna līdzekļiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Asiņošana un audzēja asiņošana

Klīniskajos pētījumos ar sunitinibu ziņots par asiņošanas gadījumiem, no kuriem daži bija letāli, un pēcreģistrācijas periodā tika novēroti kuņģa-zarnu trakta, elpošanas ceļu, urīnceļu un smadzeņu asiņošanas gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Standarta izmeklēšanā asiņošanas epizožu gadījumā jāietver pilna asins analīze un fizikālā izmeklēšana.

Deguna asiņošana bija ar terapiju saistītā asiņošanas blakusparādība, par ko visbiežāk tika saņemti ziņojumi; par to ziņoja apmēram puse pacientu ar norobežotiem audzējiem, kuriem bija radusies asiņošana. Dažos gadījumos deguna asiņošana bijusi smaga, taču ļoti reti letāla.

Saņemti ziņojumi par audzēju asiņošanas gadījumiem, dažos gadījumos saistīti ar audzēju nekrozi. Daži no šiem asiņošanas gadījumiem bija letāli.

Audzēja asiņošana var sākties pēkšņi, un plaušu audzēja gadījumā tā var izpausties ar nopietnu un dzīvībai bīstamu asins spļaušanu un plaušu asiņošanu. Pacientiem, kuri sunitinibu lietoja MNŠK, ADNEA un plaušu vēža ārstēšanai, klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzes laikā tika ziņots par plaušu asiņošanu, kas dažos gadījumos bija letāla. Sunitinibs nav apstiprināts plaušu vēža terapijai.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem antikoagulantus (piemēram, varfarīnu, acenokumarolu), periodiski vajadzētu nozīmēt pilnu asins analīzi (trombocītus), noteikt koagulācijas faktorus (protrombīna laiks/starptautiska normalizēta attiecība (PL/SNA)) un fizikālo izmeklēšanu.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Visbiežāk ziņots par tādām nevēlamām blakusparādībām kuņģa-zarnu traktā kā caureja, slikta dūša/vemšana, sāpes vēderā, dispepsija un stomatīts/sāpes mutē. Ir ziņots arī par ezofagīta gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta blakusparādību, kurām nepieciešama ārstēšana, atbalstošai terapijai var izmantot pretvemšanas, pretcaurejas vai antacīdos līdzekļus.

Pacientiem ar intraabdomināliem audzējiem, kurus ārstēja ar sunitinibu, novēroja nopietnas, dažreiz letālas kuņģa - zarnu trakta komplikācijas, tajā skaitā kuņģa - zarnu perforāciju.

Hipertensija

Saistībā ar sunitiniba lietošanu ir ziņots par hipertensijas rašanos, tajā skaitā smagu hipertensiju (>200 mm/Hg sistoliskais vai 110 mm/Hg diastoliskais asinsspiediens). Tāpēc ir jāpārbauda, vai pacientiem nav hipertensija, un, ja nepieciešams, tā attiecīgi jāārstē. Pacientiem, kuriem ir smaga, ar zālēm nekontrolējama hipertensija, ieteicams uz laiku atlikt terapiju. Kad hipertensija ir atbilstoši koriģēta, terapiju var atsākt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiski traucējumi

Tika novērota neitrofilo leikocītu absolūtā skaita samazināšanās un trombocītu skaita samazināšanās saistībā ar sunitiniba lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Augstāk minētajie gadījumi nebija kumulatīvi, parasti tie bija atgriezeniski un terapijas pārtraukšana nebija nepieciešama. Šajos 3. fāzes pētījumos neviens gadījums nebija letāls, bet pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ir ziņots par retiemi letāliem ar hematoloģiju saistītiem gadījumiem, ieskaitot asiņošanu, kas saistīta ar trombocitopēniju un neitropēnisku infekciju.

Ārstēšanas laikā ar sunitinibu tika novērota anēmija gan agrīnā, gan vēlīnā periodā. Pacientiem, kurus ārstē ar sunitinibu, katra terapijas cikla sākumā jāveic pilna asins analīze (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sirds funkcijas traucējumi

Ziņots par sirds-asinsvadu notikumiem pacientiem, kuri ārstēti ar sunitinibu, ieskaitot sirds mazspēju, kardiomiopātiju, kreisā kambara izsviedes frakcijas samazināšanos zem apakšējās normas robežas, miokardītu, miokarda išēmiju un infarktu (daži no tiem bija letāli). Šie dati liecina par to, ka sunitinibs paaugstina kardiomiopātijas risku. Ārstētiem pacientiem bez zāļu specifiskās iedarbības nekonstatēja ar sunitinibu saistītus specifiskus papildus kardiomiopātijas riska faktorus. Pacientiem, kuriem ir šāds risks vai gadījumi ir bijuši jau iepriekš, sunitinibs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem pēdējo 12 mēnešu laikā pirms sunitiniba nozīmēšanas bijuši tādi kardiāli notikumi kā miokarda infarkts (ieskaitot smagu/nestabilu stenokardiju), koronāro/perifēro artēriju šuntēšanas operācija, simptomātiska sastrēguma sirds mazspēja (SSM), cerebrovaskulārs gadījums vai pārejoša išēmiska lēkme, vai plaušu embolija, netika iekļauti nevienā sunitiniba klīniskajā pētījumā. Nav zināms, vai pacientiem ar šādām blakus slimībām ir paaugstināts sunitiniba izraisītas kreisā kambara disfunkcijas risks.

Ārstiem ieteicams izvērtēt šī riska un potenciālās sunitiniba labvēlīgās iedarbības attiecību. Uzmanīgi jānovēro, vai pacientiem sunitiniba lietošanas laikā neattīstās SSM klīniskās pazīmes un simptomi, jo īpaši pacientiem ar sirds riska faktoriem un/vai koronāro sirds slimību anamnēzē. Sunitiniba lietošanas laikā jāapsver sākotnējās un periodiskas kreisās kambara izsviedes frakcijas-(KKIF) izvērtēšanas nepieciešamība. Pacientiem bez sirds riska faktoriem jāapsver izsviedes frakcijas sākotnējās izvērtēšanas nepieciešamība.

Sastrēguma sirds mazspējas klīniskas manifestācijas gadījumā ieteicams pārtraukt sunitiniba lietošanu. Pacientiem bez SSM klīniskiem simptomiem, bet ar izsviedes frakciju <50% un >20% zem apakšējās normas robežas, sunitiniba lietošana jāatliek un/vai jāsamazina deva.

QT intervāla pagarināšanās

Pacientiem, kuri lietoja sunitinibu, novērota QT intervāla pagarināšanās un *torsade de pointes*. QT intervāla pagarināšanās var būt par iemeslu paaugstinātam ventrikulāro aritmiju, ieskaitot *torsade de pointes*, riskam.

Sunitinibs jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem kādreiz jau konstatēta QT intervāla pagarināšanās, pacientiem, kuri lieto antiaritmiskos līdzekļus vai zāles, kas var izraisīt QT intervāla pagarināšanos, kā arī pacientiem ar attiecīgu sirds slimību, bradikardiju vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem anamnēzē. Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un sunitiniba vienlaicīga lietošana ir jāierobežo, jo tie var palielināt sunitiniba koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Venozas trombembolijas gadījumi

Saistībā ar sunitiniba lietošanu ziņots par venozas trombembolijas gadījumiem, ieskaitot dziļo vēnu trombozi un plaušu emboliju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Plaušu embolijas gadījumi ar letālu iznākumu novēroti zāļu pēcreģistrācijas novērošanas periodā.

Arteriālas trombembolijas gadījumi

Pacientiem, kuri lietoja sunitinibu, ziņots par arteriālas trombembolijas (ATE) gadījumiem, dažreiz ar letālu iznākumu. Visbiežāk ziņots par cerebrovaskulāriem gadījumiem, pārejošiem išēmiskiem traucējumiem un insultu. Arteriālas trombembolijas riska faktori, papildus ļaundabīgai pamatslimībai un vecumam \geq 65 gadiem, bija hipertensija, cukura diabēts un trombemboliska slimība anamnēzē.

Aneirismas un artēriju disekcijas

Asinsvadu endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms sunitiniba terapijas uzsākšanas šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Trombotiska mikroangiopātija (TMA)

Jāapsver TMA diagnoze, ieskaitot trombotisku trombocitopēnisku purpuru (TTP) un hemolītiski urēmisko sindromu (HUS), kas dažkārt izraisa nieru mazspēju vai letālu iznākumu, gadījumos, ja rodas hemolītiskā anēmija, trombocitopēnija, nogurums, svārstīgas neiroloģiskas izpausmes, nieru darbības traucējumi un drudzis. Pacientiem, kuriem attīstās TMA, sunitiniba terapija ir jāpārtrauc un jāuzsāk tūlītēja ārstēšana. Pārtraucot terapiju, novērota TMA simptomu izzušana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vairogdziedzera funkcijas traucējumi

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar sunitinibu visiem pacientiem ieteicams noteikt vairogdziedzera funkcijas laboratoriskos pamatrādītājus. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar sunitinibu pacientiem ar jau iepriekš diagnosticētu hipotireozi vai hipertireozi jākorrigē vairogdziedzera funkcija saskaņā ar vispārpieņemto medicīnisko praksi. Terapijas laikā ar sunitinibu katrus 3 mēnešus jāveic parastā vairogdziedzera funkcijas pārbaude. Papildus tam, sunitiniba terapijas laikā pacienti rūpīgi jānovēro, raugoties, vai viņiem neparādās vairogdziedzera funkcijas traucējumu pazīmes un simptomi. Pacientiem, kuriem rodas pazīmes un/vai simptomi, kas varētu liecināt par vairogdziedzera funkcijas traucējumiem, atbilstoši klīniskai nepieciešamībai jāveic

vairogdziedzera funkcijas laboratoriskie testi. Gadījumos, kad attīstās vairogdziedzera funkcijas traucējumi, tie jākorrigē atbilstoši vispārpieņemtai medicīniskai praksei.

Terapijas laikā ar sunitinibu novēroja gan agrīnu, gan vēlīnu hipotireozi (skatīt

4.8. apakšpunktu). Pankreatīts

Pacientiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem, kuri lietoja sunitinibu, novēroja paaugstinātu seruma lipāzes un amilāzes aktivitāti. Pacientiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem lipāzes aktivitātes paaugstināšanās bija pārejoša, parasti bez pankreatīta pazīmēm un simptomiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ziņots par smagiem pankreatīta gadījumiem, daži no tiem bija letāli. Ja pacientam parādās pankreatīta simptomi, terapija ar sunitinibu jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Hepatotoksicitāte

Terapijas laikā ar sunitinibu pacientiem novēroja hepatotoksicitāti. <1% pacientu ar norobežotu audzēju, kuri lietoja sunitinibu, novēroja aknu mazspējas gadījumus, dažus ar letālām sekām. Pirms terapijas uzsākšanas, katra terapijas cikla laikā un klīnisku indikāciju gadījumā jākontrolē aknu funkcijas testu rādītāji (alanīna transamināzes [AlAT], aspartāta transamināzes [AsAT], bilirubīna līmenis). Ja novēro aknu mazspējas simptomus vai pazīmes, sunitiniba lietošana jāpārtrauc, un jāordinē atbilstoša uzturošā terapija (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Nieru darbība

Saņemti ziņojumi par nieru darbības traucējumiem, nieru mazspēju un/vai akūtu nieru mazspēju, dažos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto sunitinibu, ar nieru darbības traucējumiem/mazspēju saistītie riska faktori, papildus pamatslimībai nieru šūnu karcinomai (NŠK), ietver lielu vecumu, cukura diabētu, nieru darbības traucējumus kā pamatslimību, sirds mazspēju, hipertensiju, sepsi, dehidratāciju/hipovolēmiju un rabdomiolīzi.

Sunitiniba ilgstošas lietošanas drošums pacientiem ar mērenu un smagu proteinūriju sistemātiski nav pētīts.

Ir saņemti ziņojumi par proteinūriju un reti nefrotiskā sindroma gadījumiem. Ieteicams pirms terapijas pacientam veikt urīna analīzi. Jākontrolē, vai pacientam neattīstās vai nepasliktinās proteinūrija. Sunitinibs jāpārtrauc lietot pacientiem ar nefrotisko sindromu.

Fistula

Ja izveidojas fistula, sunitiniba terapija ir jāpārtrauc. Pieejama ierobežota informācija par terapijas ar sunitinibu turpināšanu šādiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Traucēta brūču dzīšana

Terapijas laikā ar sunitinibu saņemti ziņojumi par traucētas brūču dzīšanas gadījumiem.

Oficiāli klīniski pētījumi par sunitiniba ietekmi uz brūču dzīšanu nav veikti. Pacientiem, kuriem tiek plānotas apjomīgas ķirurģiskas procedūras, piesardzības nolūkā sunitiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Klīniskā pieredze attiecībā uz terapijas atsākšanas laiku pēc apjomīgas ķirurģiskas procedūras ir ierobežota. Tāpēc lēmums par sunitiniba terapijas atsākšanu pēc apjomīgas ķirurģiskas procedūras jāpieņem pēc klīniskā stāvokļa izvērtēšanas.

Žokļa osteonekroze (ŽON)

Terapijas laikā ar sunitinibu saņemti ziņojumi par ŽON gadījumiem. Vairums šo gadījumu tika ziņots pacientiem, kuri pirms tam vai vienlaicīgi saņēma bifosfonātus intravenozi, kur ŽON ir identificēts riska faktors. Tādēļ piesardzība jāievēro gadījumos, kad sunitinibs un bifosfonāti intravenozi ir jālieto vienlaicīgi vai viens pēc otra.

Invasīvas zobu procedūras arī ir identificēts riska faktors. Pirms ārstēšanās ar sunitinibu uzsākšanas, nepieciešams apsvērt iespēju apmeklēt zobārstu un veikt zobu apskati un profilaksi. Pacientiem, kuri

iepriekš saņēmuši vai šobrīd saņem bifosfonātus intravenozi, vajadzētu izvairīties no invazīvām zobu procedūrām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība/angioedēma

Ja paaugstinātas jutības dēļ rodas angioedēma, jāpārtrauc sunitiniba lietošana

un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Krampju lēkmes

Sunitiniba klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā tika ziņots par krampju lēkmēm. Pacienti ar krampju lēkmēm un pazīmēm/simptomiem, kas liecina par atgriezeniskās mugurējās leikoencefalopātijas sindromu (AMLS), tādām kā hipertensija, galvassāpes, samazināta uzmanība, traucētas garīgās funkcijas un redzes zudums, ieskaitot kortikālu aklumu, nepieciešama medikamentoza korekcija, tajā skaitā hipertensijas kontrole. Ieteicams uz laiku pārtraukt terapiju ar sunitinibu. Problēmai atrisinoties, terapiju pēc ārstējošā ārsta lēmuma var atsākt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Audzēju sabrukšanas sindroms (ASS)

Klīniskajos pētījumos un zāļu pēcreģistrācijas pieredzes laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar sunitinibu, tika novērots ASS, kas dažos gadījumos bija letāls. ASS riska faktori ir augsta audzēja slodze, iepriekš diagnosticēta hroniska nieru mazspēja, oligūrija, dehidratācija, hipotensija un skāba urīna reakcija. Šādi pacienti ir rūpīgi jānovēro un jāārstē atbilstoši klīniskajai ainai. Jāapsver profilaktiskas hidratācijas iespēja.

Infekcijas

Ir saņemti ziņojumi par smagām infekcijām (ar vai bez neitropēnijas), tai skaitā ar letālu iznākumu. Retāk ziņots par nekrotizējošu fasciītu (tajā skaitā starpenē), kas dažkārt bija letāls (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Pacientiem, kuriem attīstās nekrotizējošs fasciīts, jāpārtrauc sunitiniba lietošana un nekavējoties jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Hipoglikēmija

Sunitiniba lietošanas laikā tika ziņots par glikozes līmeņa pazemināšanos asinīs. Dažos gadījumos tā bija ar klīniskiem simptomiem un samaņas zuduma dēļ bija nepieciešama hospitalizācija.

Simptomātiskas hipoglikēmijas gadījumā sunitiniba terapija uz laiku ir jāpārtrauc. Pacienti ar diabētu regulāri jākontrolē glikozes līmenis asinīs, lai novērtētu nepieciešamību pielāgot pretdiabēta līdzekļa devas un samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija (kroskarmelozes nātrija sāls) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Zāles, kas var paaugstināt sunitiniba koncentrāciju plazmā

CYP3A4 inhibitoru iedarbība

Veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga sunitiniba reizes devas un spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola lietošana izraisīja kompleksu [sunitiniba + primārā metabolīta] maksimālās koncentrācijas (C_{max}) un zemlīknes laukuma ($AUC_{0-\infty}$) palielināšanos, attiecīgi par 49% un 51%.

Sunitiniba un spēcīgu CYP3A4 grupas inhibitoru (piemēram, ritonavīra, itraconazola, eritromicīna, klaritromicīna, greipfrūtu sulas) vienlaicīga lietošana var palielināt sunitiniba koncentrāciju.

Tāpēc jāizvairās no kombinācijas ar CYP3A4 inhibitoriem, vai vienlaicīgai lietošanai jāizvēlas alternatīvas zāles, kam nav inhibējošas iedarbības uz CYP3A4 vai arī šāda iedarbība ir minimāla.

Ja tas nav iespējams, sunitiniba deva jāsamazina līdz minimālajai devai – 37,5 mg dienā GISA un MNŠK gadījumā vai 25 mg dienā ADNEA gadījumā, rūpīgi kontrolējot panesamību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) inhibitoru iedarbība

Ir pieejami ierobežoti klīniski dati par sunitiniba un krūts vēža rezistences proteīna (*Breast Cancer Resistance Protein – BCRP*) inhibitoru mijiedarbību, un sunitiniba un citu BCRP inhibitoru mijiedarbība nevar tikt izslēgta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zāles, kas var pazemināt sunitiniba koncentrāciju plazmā CYP3A4 induktoru iedarbība

Veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga sunitiniba reizes devas un CYP3A4 induktora rifampicīna lietošana izraisīja kompleksu [sunitiniba + primārā metabolīta] C_{max} un zemlīknes laukuma ($AUC_{0-\infty}$) samazināšanos, attiecīgi par 23% un 46%.

Sunitiniba un spēcīgu CYP3A4 grupas induktoru (piemēram, deksametazona, fenitoīna, karbamazepīna, rifampicīna, fenobarbitāla vai asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu līdzekļu) vienlaicīga lietošana var samazināt sunitiniba koncentrāciju. Tāpēc no kombinācijas ar CYP3A4 induktoriem jāizvairās vai vienlaicīgai lietošanai jāizvēlas alternatīvas zāles, kam nav inducējošas iedarbības uz CYP3A4 vai arī šāda iedarbība ir minimāla. Ja tas nav iespējams, sunitiniba deva pakāpeniski jāpalielina par 12,5 mg katru reizi (līdz 87,5 mg dienā GISA un MNŠK gadījumā vai līdz 62,5 mg dienā ADNEA gadījumā), rūpīgi kontrolējot panesamību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi un izvairīties no grūtniecības iestāšanās sunitiniba lietošanas laikā.

Grūtniecība

Pētījumi par sunitiniba lietošanu grūtniecēm nav veikti. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte, ieskaitot augļa anomālijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sunitinību nedrīkst lietot grūtnieces, kā arī sievietes, kuras nelieto drošu un efektīvu kontracepcijas metodi, ja vien gaidāmais ieguvums neatsver potenciālo risku auglim. Ja sunitinibs tiek lietots grūtniecības laikā vai pacientei iestājas grūtniecība sunitiniba lietošanas laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Sunitinibs un/vai tā metabolīti izdalās žurku mātišu pienā. Nav zināms, vai sunitinibs un tā primārais aktīvais metabolīts izdalās mātes pienā arī cilvēkam. Tā kā aktīvās vielas parasti bieži izdalās mātes pienā un tām piemīt potenciāla negatīva ietekme uz ar krūti barotu zīdaiņi, sievietes sunitiniba lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos konstatēts, ka sunitiniba terapija var negatīvi ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sunitinibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacients jābrīdina, ka sunitiniba lietošanas laikā var parādīties reibonis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visnopietnākās, dažos gadījumos letālas, ar sunitiniba lietošanu saistītās blakusparādības ir nieru

mazspēja, sirds mazspēja, plaušu embolija, kuņģa-zarnu trakta perforācija un asiņošanas (piem., elpošanas sistēmā, kuņģa-zarnu traktā un audzēja, urīnceļu un smadzeņu asiņošana). Visbiežāk novērotās (novērotas pacientiem NŠK, GISA un ADNEA reģistrācijas pētījumos) jebkuras smaguma pakāpes blakusparādības ir šādas: samazināta ēstgriba, garšas sajūtas izmaiņas, hipertensija, nogurums, kuņģa-zarnu trakta traucējumi (piem., caureja, slikta dūša, stomatīts, dispepsija un vemšana), ādas krāsas maiņa un palmāri-plantārais eritrodizestēzijas sindroms. Turpinot terapiju, šie simptomi mazinās. Terapijas laikā var attīstīties hipotireoze. Hematoloģiski traucējumi (piem., neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija) ietilpst visbiežāk novērotajās nevēlamajās blakusparādībās.

Bez iepriekš 4.4. un tālāk 4.8. apakšpunktā minētajiem letāliem gadījumiem, kas varētu būt saistīti ar sunitiniba lietošanu, novērota arī daudzu sistēmu orgānu mazspēja, diseminēta intravaskulāra koagulācija, peritoneāla asiņošana, virsnieru mazspēja, pneimotorakss, šoks un pēkšņa nāve.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk uzskaitītas blakusparādības, par kurām ziņots 7115 pacientiem ar GISA, MNŠK un ADNEA apvienoto datu kopā. Tās sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmām, biežumam un smaguma pakāpei (*NCI- CTCAE*). Ir iekļautas arī pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības, kas identificētas klīniskajos pētījumos. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas		Vīrusu infekcijas* Elpceļu infekcijas ^{b,*} Abscess ^{c,*} Sēnīšu infekcijas ^d Urīnceļu infekcijas Ādas infekcijas ^e Sepse ^{f,*}	Nekrotizējošs fasciīts* Baktēriju infekcijas ^g		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija Trombocitopēnija Anēmija Leikopēnija	Limfopēnija	Pancitopēnija	Trombotiska mikroangiopātija ^{h,*}	
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība	Angioedēma	
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Hipotireoze		Hipertireoze	Tireoidīts	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ēstgribas samazināšanās ⁱ	Dehidratācija Hipoglikēmija		Audzēja sabrukšanas sindroms*	
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Depresija			
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes Garšas uztveres traucējumi ^j	Perifērā neiropātija Parestēzija Hipoestēzija Hiperestēzija	Cerebrāla hemorāģija* Cerebrovaskulāri notikumi* Pārejoša išēmiska lēkme	Atgriezenisks mugurējās encefalopātijas sindroms*	

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Acu bojājumi		Periorbitāla tūska Acu plakstiņu tūska Pastiprināta asarošana			
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda išēmija ^{k,*} Izsviedes frakcijas samazināšanās ^l	Sastrēguma sirds mazspēja Miokarda infarkts ^{m,*} Sirds mazspēja* Kardiomiopātija* Izsvīdums perikardā Elektrokardiogrammas QT intervāla pagarināšanās	Kreisā kambara mazspēja* <i>Torsade de pointes</i>	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija	Dziļo vēnu tromboze Karstuma viļņi Pietvīkums	Audzēja asiņošana*		Aneirismas un artēriju disekcijas*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Elpas trūkums Deguna asiņošana Klepus	Plaušu embolija* Izsvīdums pleiras dobumā* Asins sļāušana Elpas trūkums slodzes laikā Sāpes mutē un rīklē ⁿ Aizlikts deguns Deguna sausums	Plaušu asiņošana* Elpošanas mazspēja*		

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts ^o Sāpes vēderā ^p Vemšana Caureja Dispepsija Slikta dūša Aizcietējums	Gastroezofageālā refluksa slimība Disfāģija Asiņošana no kuņģa-zarnu trakta* Barības vada iekaisums* Vēdera pūšanās Diskomforta sajūta vēderā Asiņošana no taisnās zarnas Smaganu asiņošana Čūlas mutes gļotādā Sāpes taisnajā zarnā Lūpu kaktiņu iekaisums Hemoroīdi Sāpes mēlē Sāpes mutē Mutes sausums Meteorisms Diskomforta sajūta mutē Atraugas	Kuņģa-zarnu trakta perforācija ^{q,*} Pankreatīts Anālās atveres fistulas Kolīts ^r		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Aknu mazspēja* Holecistīts ^{s,*} Aknu darbības traucējumi	Hepatīts	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ādas krāsas pārmaiņas ^t Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms Izsitumi ^u Matu krāsas izmaiņas Sausa āda	Ādas lobīšanās Ādas reakcijas ^v Ekzēma Pūšļi Eritēma Matu izkrišana Pinnes Nieve Ādas hiperpigmentācija Ādas bojājums Hiperkeratoze Dermafīts Nagu bojājumi ^w		<i>Erythema multiforme</i> * Stīvensa-Džonsona sindroms* <i>Pyoderma gangrenosum</i> Toksiskā epidermas nekrolīze*	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes ekstremitātēs Locītavu sāpes Muguras sāpes	Skeleta muskuļu sāpes Muskuļu spazmas Sāpes muskuļos Muskuļu vājums	Žokļa osteonekroze Fistulas*	Rabdomiolīze* Miopātija	

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Nieru mazspēja* Akūta nieru mazspēja* Hromatūrija Proteinūrija	Asiņošana no urīnceļiem	Nefrotiskais sindroms	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Gļotādas iekaisums Nogurums ^x Tūska ^y Drudzis	Sāpes krūtīs Sāpes Gripai līdzīga slimība Drebuļi	Traucēta brūču dzīšana		
Izmeklējumi		<p>Ķermeņa masas samazināšanās</p> <p>Samazināts balto asins šūnu skaits</p> <p>Paaugstināts lipāzes līmenis</p> <p>Samazināts trombocītu skaits</p> <p>Pazemināts hemoglobīna līmenis</p> <p>Paaugstināts amilāzes līmenis^z</p> <p>Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis</p> <p>Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis</p> <p>Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs</p> <p>Paaugstināts asinsspiediens</p> <p>Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs</p>	<p>Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs</p> <p>Paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis asinīs</p>		

*Tajā skaitā letāli gadījumi

Kombinēti šādi termini:

^a nazofaringīts un mutes herpes;

^b bronhīts, dziļo elpceļu infekcijas, pneimoniya un elpceļu infekcijas;

^c abscesi, arī ekstremitāšu, anālās atveres, smaganu, aknu, aizkuņģa dziedzera, starpenes, perirektāls, rektāls, zemādas vai zobu abscess;

^d barības vada un mutes kandidoze;

^e celulīts un ādas infekcija;

^f sepse un septisks šoks;

^g vēdera dobuma abscess, vēdera dobuma sepse, divertikulīts un osteomiēlīts;

^h trombotiska mikroangiopātija, trombotiska trombocitopēniska purpura un hemolītiski urēmiskais sindroms;

ⁱ ēstgribas samazināšanās un anoreksija;

^j disgeizija, ageizija un garšas sajūtas traucējumi;

^k akūts koronārais sindroms, stenokardija, nestabila stenokardija, koronāro artēriju oklūzija un miokarda išēmija;

l	samazināta/izmainīta sirds izsviedes frakcija;
m	akūts miokarda infarkts, miokarda infarkts un asimptomātisks miokarda infarkts;
n	sāpes mutē un rīklē vai balsenē un rīklē;
o	stomatīts un aftozs stomatīts;
p	sāpes vēderā, sāpes vēdera apakšdaļā un sāpes vēdera augšdaļā;
q	perforācija kuņģa-zarnu traktā un zarnu perforācija;
r	kolīts un išēmisks kolīts;
s	holecistīts un akalkulozs holecistīts;
t	ādas dzelte, ādas krāsas izmaiņas un pigmentācijas traucējumi;
u	psoriātisks dermatīts, eksfoliatīvi izsitumi, izsitumi, eritematozi izsitumi, folikulāri izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi un niezoši izsitumi;
v	ādas reakcijas un ādas bojājumi;
w	nagu patoloģijas un krāsas izmaiņas;
x	nogurums un astēnija;
y	sejas tūska, tūska, perifēra tūska;
z	amilāze un amilāzes paaugstināšanās;

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas un infestācijas

Tika saņemti ziņojumi par nopietnām infekcijām (ar vai bez neitropēnijas), ieskaitot gadījumus ar letālu iznākumu. Tika ziņots par nekrotizējošā fascīta, ieskaitot starpenes, gadījumiem, daži no tiem bija letāli (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

GISA 3. fāzes pētījumā 10% pacientu novērota 3. smaguma pakāpes neitrofilo leukocītu absolūtā skaita samazināšanās, un 1,7% pacientu – 4. smaguma pakāpes neitrofilo leukocītu absolūtā skaita samazināšanās. Savukārt MNŠK 3. fāzes pētījumā šie skaitļi attiecīgi bija 16% un 1,6%, bet 3. fāzes ADNEA pētījumā – attiecīgi 13% un 2,4%. GISA 3. fāzes pētījumā 3. un 4. smaguma pakāpes trombocītu skaita samazināšanos novēroja attiecīgi 3,7% un 0,4% pacientu, MNŠK 3. fāzes pētījumā šie rezultāti bija attiecīgi 8,2% un 1,1%, bet 3. fāzes ADNEA pētījumā – attiecīgi 3,7% un 1,2% (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asiņošanas gadījumi novēroti 18% pacientu, kuri 3. fāzes GISA pētījumā saņēma sunitinību, salīdzinot ar 17% pacientu, kuri saņēma placebo. 39% pacientu, kuri saņēma sunitinību neārstēta MNŠK dēļ, radās asiņošana salīdzinājumā ar 11% pacientu, kuri lietoja interferonu- α (IFN- α). 3. pakāpes vai smagāka asiņošana bija septiņpadsmit (4,5%) ar sunitinību ārstētiem pacientiem un 5 pacientiem (1,7%), kuri bija ārstēti ar IFN- α . No pacientiem, kuri lietoja sunitinību citokīnrefraktāras MNŠK ārstēšanai, 26% novēroja asiņošanu. Asiņošanas gadījumi, izņemot deguna asiņošanu, novēroti 21,7% pacientu, kuri 3. fāzes ADNEA pētījumā saņēma sunitinību, salīdzinot ar 9,85% pacientu, kuri saņēma placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos audzēja asiņošana tika ziņota aptuveni 2% pacientu ar GISA

Imūnās sistēmas traucējumi

Tika saņemti ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot angioedēmu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Endokrīnās sistēmas traucējumi

2 citokīnrefraktāras MNŠK pētījumos tika ziņots par blakusparādību – hipotireozi 7 pacientiem (4%), kuri saņēma sunitinību; 61 pacientam (16%), kuri saņēma sunitinību, un 3 pacientiem (<1%) iepriekš neārstētas MNŠK pētījuma IFN- α grupā.

Bez tam tika ziņots par vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmeņa paaugstināšanos 4 citokīnrefraktāras MNŠK pacientiem (2%). Kopumā 7% pacientu no MNŠK populācijas novēroja klīniskus vai laboratoriskus pierādījumus par hipotireozi, kas radusies ārstēšanas rezultātā. Iegūta hipotireoze, tika novērota 6,2% GISA pacientu, kuri lietoja sunitinību, un 1% pacientu, kuri lietoja

placebo. 3. fāzes ADNEA pētījumā 6 pacientiem (7,2%), kuri saņēma sunitinibu, un 1 pacientam (1,2%), kurš saņēma placebo, tika novērota hipotireoze.

2 prospektīvos pētījumos pacientiem ar krūts vēzi tika novērota vairogdziedzera funkcija; sunitiniba lietošana pacientiem ar krūts vēzi nav apstiprināta. 1 pētījumā tika ziņots par 15 (13,6%) hipotireozes gadījumiem pacientiem, kuri saņēma sunitinibu, un 3 (2,9%) pacientiem, kuri saņēma standarta terapiju. Par TSH pieaugumu asinīs tika ziņots 1 (0,9%) pacientam ar sunitinibu un nevienam – ar standarta terapiju. Par hipertireozi netika ziņots nevienam pacientam, kas saņēma sunitinibu un 1 (1,0%) pacientam, kurš saņēma standarta terapiju. Otrā pētījumā par hipotireozi tika ziņots kopumā 31 (13%) pacientam, kuri saņēma sunitinibu, un 2 (0,8%) pacientiem, kuri saņēma kapecitabīnu. Par TSH pieaugumu asinīs tika ziņots 12 (5,0%) pacientiem, kuri saņēma sunitinibu, un nevienam no pacientiem, kuri saņēma kapecitabīnu. Par hipertireozi tika ziņots 4 (1,7%) pacientiem, kas saņēma sunitinibu un nevienam no pacientiem, kuri saņēma kapecitabīnu. Par TSH samazinājumu asinīs tika ziņots 3 (1,3%) pacientiem, kuri saņēma sunitinibu un nevienam pacientam, kas saņēma kapecitabīnu. Par T4 pieaugumu tika ziņots 2 (0,8%) pacientiem, kas saņēma sunitinibu, un 1 (0,4%) pacientam, kas saņēma kapecitabīnu. Par T3 pieaugumu tika ziņots 1 (0,8%) pacientam, kas saņēma sunitinibu, un nevienam pacientam, kas saņēma kapecitabīnu. Visiem pacientiem ar vairogdziedzeri saistītajiem notikumiem bija 1.–2. smaguma pakāpe (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Pacientiem ar ADNEA tika ziņota lielāka hipoglikēmijas gadījumu sastopamība salīdzinājumā ar pacientiem ar GISA un MNŠK. Tomēr lielākā daļa šo klīniskajos pētījumos novēroto nevēlamo blakusparādību netika uzskatītas par saistītām ar pētījuma terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nervu sistēmas traucējumi

Klīniskajos pētījumos ar sunitinibu un pēcreģistrācijas novērošanas periodā tika ziņots par vairākiem (<1%), tajā skaitā letāliem, gadījumiem pacientiem ar krampjiem un radioloģiski pierādītu AMLS. Pacienti, kuriem tika novēroti krampji, bija gan ar radioloģiski pierādītām metastāzēm smadzenēs, gan bez tām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sirds funkcijas traucējumi

Klīniskajos pētījumos apmēram 2% pacientu ar GISA, kuri lietoja sunitinibu, 4% pacientu ar citokīnrefraktāru MNŠK, un 2% pacientu ar GISA, kuri lietoja placebo, novēroja kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanos $\geq 20\%$ un zem apakšējās normas robežas. Šīs KKIF novirzes nebija progresējošas un bieži uzlabojās, turpinot terapiju. Iepriekš neārstēta MNŠK pētījumā 27% pacientu, kuri lietoja sunitinibu, un 15% pacientu, kuri lietoja interferonu- α (IFN- α), KKIF bija mazāka par normas apakšējo robežu. Diviem (<1%) pacientiem, kuri ārstējās ar sunitinibu, bija diagnosticēta sastrēguma sirds mazspēja (SSM).

Sirds mazspēja, sastrēguma sirds mazspēja vai kreisā kambara mazspēja tika novērota 1,2% GISA pacientu, kuri lietoja sunitinibu, un 1% GISA pacientu, kuri lietoja placebo. Pivotalā 3. fāzes GISA pētījumā (N = 312) ar terapiju saistīti letāli kardiāli gadījumi bija 1% pacientu katrā no pētījuma grupām (proti, sunitiniba un placebo grupā). 2. fāzes pētījumā citokīnrefraktāras MNŠK pacientiem terapijas izraisīts letāls miokarda infarkts tika novērots 0,9% pacientu, un minētā 3. fāzes pētījumā iepriekš neārstētas MNŠK pacientiem letāli kardiāli gadījumi bija 0,6% pacientu IFN- α grupā un 0 pacientiem sunitiniba grupā. 3. fāzes ADNEA pētījumā vienam (1%) pacientam, kurš saņēma sunitinibu, tika konstatēts ar ārstēšanu saistīta letāla sirds mazspēja.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Hipertensija

Hipertensija bija ļoti bieži sastopama nevēlamā blakusparādība, par kuru ziņots klīniskajos pētījumos. Apmēram 2,7% pacientu ar hipertensiju sunitiniba deva tika samazināta, vai terapija uz laiku tika pārtraukta. Nevienam no šiem pacientiem terapija ar sunitinibu netika pārtraukta pavisam. 4,7% pacientu ar norobežotu audzēju novēroja smagu hipertensiju (>200 mm Hg sistoliskais vai 110 mm Hg diastoliskais asinsspiediens). Hipertensiju novēroja apmēram 33,9% pacientu, kuri lietoja sunitinibu līdz tam neārstētas MNŠK dēļ, un 3,6% pacientu, kuri lietoja IFN- α . Pie tam smaga hipertensija radās 12% ar sunitinibu ārstēto un <1% ar IFN- α ārstēto pacientu. Hipertensija novēroja 26,5% pacientu, kuri lietoja sunitinibu 3. fāzes ADNEA pētījumā, salīdzinot ar 4,9% pacientu, kuri lietoja placebo.

Smaga hipertensija radās 10% ar sunitinibu ārstēto ADNEA pacientu un 3% pacientu, kuri saņēma placebo.

Venozas trombembolijas gadījumi

Ar terapiju saistīta venoza trombembolija tika ziņota 1% pacientu ar norobežotu audzēju, kuri terapijā bija saņēmuši sunitinibu klīniskajos pētījumos (ieskaitot GISA un NŠK pētījumus).

3. fāzes GISA pētījumā venoza trombembolija radās septiņiem (3%) ar sunitinibu ārstētiem pacientiem un nevienam placebo grupā; 5 no šiem 7 pacientiem iestājās 3. pakāpes dziļo vēnu tromboze (DzVT) un 2 – 1. vai 2. pakāpes DzVT. Četri no šiem 7 pacientiem ar GISA pēc pirmo DzVT simptomu parādīšanās pārtrauca ārstēšanos.

Venoza trombembolija novērota trīspadsmit pacientiem (3%), kuri lietoja sunitinibu līdz tam neārstēta MNŠK 3. fāzes pētījumā, un 4 pacientiem (2%), kuri piedalījās 2 citokīnrefraktāra MNŠK pētījumos. Deviņiem no šiem pacientiem radās plaušu embolija: 1 bija – 2. pakāpes un 8 bija – 4. pakāpes plaušu embolija. Astoņiem no šiem pacientiem radās DzVT: 1 bija 1. pakāpes, 2 bija – 2. pakāpes, 4 bija – 3. pakāpes un 1 bija – 4. pakāpes DzVT. Vienam pacientam ar plaušu emboliju citokīnrefraktāra MNŠK pētījumā uz laiku tika pārtraukta zāļu lietošana.

No pacientiem ar neārstētu MNŠK, kuri saņēma IFN- α , venoza trombembolija radās 6 (2%) pacientiem; 1 pacientam (<1%) bija 3. pakāpes DzVT un 5 (1%) – 4. pakāpes plaušu embolija.

3. fāzes ADNEA pētījumā venoza trombembolija tika novērota 1 (1,2%) pacientam sunitiniba grupā un 5 (6,1%) pacientiem placebo grupā. Diviem no šiem placebo saņēmušajiem pacientiem bija DzVT: 1 – 2. pakāpes, 1 – 3. pakāpes.

GISA, MNŠK un ADNEA reģistrācijas pētījumos netika ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu. Gadījumi ar letālu iznākumu novēroti šo zāļu pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.

Plaušu embolijas gadījumi tika novēroti aptuveni 3,1% pacientu ar GISA un aptuveni 1,2% pacientu ar MNŠK, kuri saņēma sunitinibu 3. fāzes pētījumos. Nav ziņots par plaušu emboliju pacientiem ar ADNEA, kuri saņēma sunitinibu 3. fāzes pētījumā. Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā tika novēroti reti gadījumi ar letālu iznākumu.

No klīniskajiem pētījumiem ar sunitinibu tika izslēgti pacienti, kuriem pēdējo 12 mēnešu laikā bija konstatēta plaušu embolija.

Pacientiem, kuri sunitinibu saņēma 3. fāzes reģistrācijas pētījumos, elpošanas sistēmas traucējumi (t.i., elpas trūkums, šķidrums pleiras dobumā, plaušu embolija vai plaušu tūska) tika novēroti apmēram 17,8% pacientu ar GISA, apmēram 26,7% pacientu ar MNŠK un 12% pacientu ar ADNEA.

Apmēram 22,2% pacientu ar norobežotu vēzi, ieskaitot GISA un MNŠK, kuri klīniskajos pētījumos saņēma sunitinibu, tika novēroti elpošanas sistēmas traucējumi.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pacientiem, kuriem sunitinibs nozīmēts GISA un MNŠK ārstēšanai, retāk (<1%) tika novērots pankreatīts. 3. fāzes ADNEA pētījumā netika novērots ar terapiju saistīts pankreatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

GISA 3. fāzes pētījuma laikā letāla asiņošana kuņģa-zarnu traktā novērota 0,98% pacientu, kuri saņēma placebo.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Saņemti ziņojumi par aknu darbības traucējumiem, kas var ietvert aknu darbības testu novirzes, hepatītu vai aknu mazspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ziņots par *pyoderma gangrenosum* gadījumiem, parasti atgriezeniskiem pēc sunitiniba lietošanas pārtraukšanas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Tika saņemti ziņojumi par miopātijas un/vai rabdomiolīzes gadījumiem, dažos gadījumos kopā ar akūtu nieru mazspēju. Pacienti ar muskuļu toksicitātes pazīmēm vai simptomiem jāārstē atbilstoši standarta medicīniskai praksei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tika saņemti ziņojumi par fistulas veidošanos, kas dažreiz saistīta ar audzēju nekrozi un regresiju, un dažos gadījumos beidzās letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Terapijas ar sunitinibu laikā saņemti ziņojumi par ŽON gadījumiem. Vairumā gadījumu to novēroja pacientiem, kuriem ŽON bija identificēts riska faktors, piemēram, bifosfonātu intravenoza ievadīšana un/vai ar zobu problēmām saistīta invazīva procedūra (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Izmeklējumi

Neklīnisko pētījumu (*in vitro* un *in vivo*) dati, kuros lietotas devas, kas pārsniedz ieteicamās devas cilvēkiem, liecina par sunitiniba spēju inhibēt sirds darbības potenciāla repolarizācijas procesu (piemēram, pagarināt QT intervālu).

QTc intervāla pagarināšanos virs 500 msek novēroja 0,5% gadījumu, izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, kas pārsniedza 60 msek, novēroja 1,1% no 450 pacientiem ar norobežotu audzēju; abi parametri novērtēti kā potenciāli nozīmīgas izmaiņas. Pie apmēram divas reizes lielākas sunitiniba terapeitiskās koncentrācijas novēroja QTcF intervāla (Frederika korekcija) pagarināšanos.

QTc intervāla pagarināšanās tika vērtēta klīniskajā pētījumā, kurā tika iekļauti 24 pacienti ar progresējošu audzēju vecumā no 20 līdz 87 gadiem. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka terapeitiskā koncentrācijā (3. dienā) sunitinibs ietekmē QTc intervālu (definēts kā vidējās placebo pielāgotās izmaiņas par > 10 msek ar 90% ticamības intervāla (TI) augšējo robežu > 15 msek), izmantojot diennakts sākotnējās korekcijas metodi, bet koncentrācijā, kas pārsniedz terapeitisko koncentrāciju (9. diena), izmantojot abas sākotnējās korekcijas metodes. Nevienam no pacientiem QTc intervāla rādītāji nepārsniedza 500 msek. Kaut arī iedarbība uz QTcF intervālu tika konstatēta 3. dienā 24 stundas pēc devas lietošanas (terapeitiskā plazmas koncentrācijā, kas sagaidāma pēc ieteicamās sākuma devas 50 mg), izmantojot diennakts sākotnējās korekcijas metodi, šīs atradnes klīniskā nozīme nav skaidra.

Plašos sērījveida EKG izmeklējumos atbilstoši terapeitiskai koncentrācijai vai koncentrācijai, kas pārsniedz terapeitisko, nevienam no izvērtētajiem pacientiem vai pacientiem, kuri iekļauti klīniskajā pētījumā pēc protokola, netika konstatēta QTc intervāla pagarināšanās, kas vērtēta kā "smaga" (vienāda vai lielāka par 3. pakāpi CTCAE v3.0).

Terapeitiskā plazmas koncentrācijā QTcF intervāla (Frederika korekcija) maksimālās vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija 9 msek (90% TI 15,1 msek). Sunitiniba terapeitiskai koncentrācijai palielinoties apmēram divas reizes, maksimālās QTcF intervāla izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija 15,4 msek (90% TI 22,4 msek). Pozitīvai kontrolei izmantojot moksiflokascīnu (400 mg), maksimālās vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija 5,6 msek. Nevienam pacientam nekonstatēja lielāku par 2. pakāpes QTc intervāla pagarināšanos (CTCAE v.3.0) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ilgtermiņa drošums MNŠK pacientiem

Sunitiniba drošums ilgtermiņā pacientiem ar MNŠK tika analizēts 9 pabeigtos klīniskajos pētījumos, kas tika rīkoti pirmreizējas, bevacizumaba refraktāras un citokīnrefraktāras MNŠK terapijas vidē. Analīzē tika ietverti 5739 pacienti, no kuriem 807 (14%) tika ārstēti ≥ 2 gadus līdz pat 6 gadiem. 807 pacientiem, kuri sunitinibu lietoja ilgstoši, lielākā daļa ar ārstēšanu saistīto nevēlamo blakusparādību (TRAEs- *treatment-related adverse events*) sākotnēji radās laikā no pirmajiem 6 mēnešiem līdz 1 gadam, bet pēc tam nemainījās vai laika gaitā mazinājās, izņemot hipotireozi, kas laika gaitā pakāpeniski pastiprinājās, un 6 gadu periodā radās jauni gadījumi. Ilgstoša ārstēšana ar sunitinibu netika saistīta ar jaunām TRAEs.

Pediātriskā populācija

Sunitiniba drošuma profils ir iegūts 1. fāzes devas palielināšanas pētījumā, 2. fāzes atklātā pētījumā, 1./2. fāzes vienas grupas pētījumā un no publikācijām, kā aprakstīts tālāk.

Ir veikts 1. fāzes devas palielināšanas pētījums ar iekšķīgi lietotu sunitinibu, kurā piedalījās 35 pacienti, kas ietvēra 30 pediatrikus pacientus (3–17 gadu vecumā) un 5 jaunus pieaugušos pacientus (18–21 gada vecumā) ar refraktāriem norobežotiem audzējiem, no kuriem lielākajai daļai primārā diagnoze bija smadzeņu audzējs. Visiem pētījuma dalībniekiem tika novērotas nevēlamas zāļu blakusparādības, vairums no blakusparādībām bija smagas (toksicitātes pakāpe ≥ 3) un ietvēra kardiotoksicitāti. Visbiežāk novērotās nevēlamās zāļu blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta (KZT) toksicitāte, neitropēnija, nogurums un ALAT rādītāju paaugstināšanās. Nevēlamu sirds blakusparādību risks bija augstāks pediatrikiem pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši sirds apstarošanu vai antraciklīnu, salīdzinot ar pediatrikiem pacientiem, kuri tos iepriekš nebija saņēmuši. Šiem pediatrikiem pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši antraciklīnus vai sirds apstarošanu, tika noteikta maksimālā panesamā deva (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ir veikts 2. fāzes atklāts pētījums, kurā piedalījās 29 pacienti, kas ietvēra 27 pediatrikus pacientus (3–16 gadu vecumā) un 2 jaunus pieaugušos pacientus (18–19 gadu vecumā) ar atkārtotu/progresējošu/refraktāru augstas malignitātes pakāpes gliomu (*high grade glioma* – HGG) vai ependimomu. Nevienā grupā netika konstatētas 5. smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības. Visbiežāk novērotie ($\geq 10\%$) ar ārstēšanu saistītie nevēlamie notikumi bija neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (6 [20,7%] pacientiem) un intrakraniāla asiņošana (3 [10,3%] pacientiem).

Ir veikts 1./2. fāzes vienas grupas pētījums 6 pediatrikiem pacientiem (13–16 gadu vecumā) ar progresējošu nerezecējamu GISA. Visbiežāk novērotās nevēlamās zāļu blakusparādības, kurām galvenokārt bija 1. vai 2. smaguma pakāpe, bija caureja, slikta dūša, leukocītu skaita samazināšanās, neitropēnija un galvassāpes 3 (50,0%) pacientiem. Četriem no 6 pacientiem (66,7%) radās 3.–4. smaguma pakāpes ar ārstēšanu saistīti nevēlamie notikumi (3. smaguma pakāpes hipofosfatēmija, neitropēnija un trombocitopēnija, katra 1 pacientam, un 1 pacientam tika konstatēta 4. smaguma pakāpes neitropēnija). Šajā pētījumā netika konstatētas nopietnas nevēlamās blakusparādības (NNB) vai 5. smaguma pakāpes nevēlamās zāļu blakusparādības. Gan klīnisko pētījumu, gan publikāciju drošuma profils atbilda zināmajam pieaugušajiem novērotajam drošuma profilam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Sunitiniba pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota, pārdozēšanas terapija sastāv no vispārīgiem uzturošiem pasākumiem. Ja nepieciešams, neabsorbētās aktīvās vielas izvadīšanu var panākt ar vemšanu vai kuņģa skalošanu. Ir saņemti ziņojumi par pārdozēšanu; dažos gadījumos novēroja sunitinibam raksturīgās blakusparādības.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATKĶ kods: LO1XE04

Darbības mehānisms

Sunitinibs inhibē daudzas RTKs, kas iesaistītas audzēja augšanas, neoangioneoģenēzes un vēža metastātiskas progresēšanas procesā. Sunitinibs inhibē trombocītu augšanas faktora receptorus (*PDGFR α* un *PDGFR β*), asinsvadu endotēlija augšanas faktora receptorus (*vascular endothelial growth factor receptors* - *VEGFR1*, *VEGFR2* un *VEGFR3*), cilmes šūnu faktora receptorus (*KIT*),

Fms-veida tirozīnkināzi-3 (*FLT3*), kolonijas stimulējošā faktora receptorus (*CSF-1R*) un glijas šūnu neirotropā faktora receptorus (*RET*). Bioķīmiskajos un šūnu testos primārajam metabolītam novēro tādu pašu aktivitāti kā sunitinibam.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Sunitiniba klīniskais drošums un efektivitāte pētīti, ārstējot pacientus ar GISA, kuri bija rezistenti pret terapiju ar imatinibu (tādi, kuriem slimība progresēja imatiniba terapijas laikā vai uzreiz pēc tās) vai kuriem novēroja imatiniba nepanesību (tādi, kuriem imatiniba terapijas laikā novēroja būtisku toksicitāti, kuras dēļ terapiju nevarēja turpināt), kā arī pacientus ar MNŠK un pacientus ar neoperējamu ADNEA.

Efektivitātes kritēriji bija laiks līdz audzēja progresēšanai (*time-to-tumour progression- TTP*) un dzīvildzes pagarināšanās pacientiem ar GISA, dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival- PFS*) un objektīvie atbildes reakcijas rādītāji (*objective response rates- ORR*) pacientiem ar iepriekš neārstētu MNŠK un pacientiem ar citokīnrefraktāru MNŠK, PFS pacientiem ar ADNEA.

Gastrointestināli stromas audzēji

Pacientiem ar GISA pēc neveiksmīgas terapijas ar imatinibu (mediānā maksimālā dienas deva 800 mg), kuriem neveiksmīgas terapijas cēlonis bija efektivitātes trūkums vai zāļu nepanesība, tika veikts iniciāls, atklāts, devu palielināšanas pētījums. Pētījumā tika iekļauti deviņdesmit septiņi pacienti, kuriem piemēroja dažādas devas un dažādas terapijas shēmas; 55 pacienti saņēma 50 mg sunitiniba atbilstoši ieteicamajai terapijas shēmai: “4 nedēļas lieto/2 nedēļas nelieto” (shēma 4/2).

Šajā pētījumā TTP mediāna bija 34,0 nedēļas (95% TI; 22,0; 46,0).

Sunitiniba 3. fāzes randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā tika iesaistīti pacienti ar GISA, kuri nepanesa terapiju ar imatinibu vai kuriem terapijas laikā vai uzreiz pēc tās slimība progresēja (mediānā maksimālā dienas deva 800 mg). Šajā pētījumā 312 pacienti tika randomizēti (2:1) terapijai ar sunitinibu 50 mg vai placebo: 207 pacienti saņēma sunitinibu iekšķīgi vienreiz dienā atbilstoši shēmai 4/2 līdz slimības progresēšanai vai dalības pētījumā pārtraukšanai cita iemesla dēļ, 105 pacienti saņēma placebo. Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija TTP, kas definēts kā laiks no randomizācijas līdz pirmajai dokumentētai objektīvai audzēja progresēšanai. Analizējot iepriekš noteikta starposma rezultātus, pētnieka noteiktā TTP mediāna sunitinibam terapijas laikā bija 28,9 nedēļas (95% TI: 21,3; 34,1) un 27,3 nedēļas (95% TI: 16; 32,1) pēc neatkarīgi veiktas analīzes, un tas bija statistiski ticami garāks par TTP placebo terapijas laikā – 5,1 nedēļa (95% TI: 4,4; 10,1) pēc pētnieka veiktās analīzes un 6,4 nedēļas (95% TI: 4,4; 10s) pēc neatkarīgi veiktas analīzes. Kopējā dzīvildze (*OS- overall survival*) sunitiniba terapijas grupā bija statistiski ticami garāka [riska attiecība (*hazard ratio- HR*): 0,491 (95% TI: 0,290; 0,831)]; placebo grupā nāves risks bija divas reizes lielāks nekā sunitiniba grupā.

Pēc drošuma un efektivitātes rezultātu starposma analīzes, un vadoties pēc neatkarīgas datu un drošuma uzraudzības padomes (*Data and Safety Monitoring Board (DSMB)*) rekomendācijām, pētījums tika atklāts, un pacientiem placebo grupā tika piedāvāta sunitiniba terapija.

Kopumā 255 pacienti saņēma sunitiniba terapiju pētījuma atklātajā fāzē, ieskaitot 99 pacientus, kuri sākotnēji saņēma terapiju ar placebo.

Analizējot primāros un sekundāros mērķa kritērijus pētījuma atklātajā fāzē, vēlreiz tika apstiprināti iepriekš starposma analīzē iegūtie rezultāti, kas parādīti 2. tabulā.

2. tabula. GISA efektivitātes mērķa kritēriju apkopojums (ITT (Intention To Treat) pacientu grupā)

Dubultmaskēta terapija ^a					
	Mediāna (95% TI)		Riska attiecība		Sākotnēji placebo terapiju saņēmušo grupa ^b
Mērķa kritērijs	Sunitinibs	Placebo	(95% TI)	p-vērtība	
Primārais					
TTP (nedēļas)					
Starpposma	27,3 (16; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	<0,001	---
Galīgā	26,6 (16; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,339 (0,244; 0,472)	<0,001	10,4 (4,3; 22,0)
Sekundārais					
PFS (nedēļas)^c					
Starpposma	24,1 (11,1; 28,3)	6 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	<0,001	---
Galīgā	22,9 (10,9; 28)	6 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	<0,001	---
ORR (%)^d					
Starpposma	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NP	0,006	---
Galīgā	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NP	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (nedēļas)^e					
Starpposma	---	---	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	---
Galīgā	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	---

Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls ; ITT= ārstēšanai paredzētie (*intent-to-treat*); NP= nav piemērojams; ORR=objektīvā atbildes reakcija (*objective response rate*); OS= kopējā dzīvildze (*overall survival*); PFS= dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*); TTP= laiks līdz audzēja progresēšanai (*time-to-tumour progression*).

^a dubultmaskētā pētījuma rezultāti ITT pacientu grupā, izmantojot atbilstošus vispārējus radiologu mērījumus.

^b Efektivitātes rādītāji 99 iepriekš placebo saņēmušajiem pacientiem, kuri pētījuma atklātajā fāzē tika iekļauti sunitiniba grupā. Sākotnējie rādītāji tika ņemti terapijas maiņas brīdī un efektivitāte tika analizēta par pamatu ņemot pētnieka novērtējumu.

^c Starpposma PFS tika pārskatīts, pamatojoties uz sākotnējo rezultātu pārrēķinu.

^d ORR ir dots procentuāli kā subjektu īpatsvars ar apstiprinātu atbildes reakciju un 95% TI.

^e Mediāna nav sasniegta, jo rezultāti vēl nebija izvērtēti.

OS mediāna ITT pacientu grupā bija 72,7 nedēļas un 64,9 nedēļas (HR: 0,876; 95% TI: 0,679; 1,129, p = 0,306) attiecīgi sunitiniba un placebo grupās. Šajos rezultātos placebo grupā iekļauti arī tie pacienti, kuri pētījuma atklātajā fāzē tika iekļauti sunitiniba terapijas grupā.

Iepriekš neārstēta metastātiska nieru šūnu karcinoma

3. fāzes randomizētā, daudzcentru, starptautiskā pētījumā sunitiniba drošums un efektivitāte salīdzinājumā ar IFN- α vērtēti pacientiem ar iepriekš neārstētu MNŠK. Septiņsimt piecdesmit pacienti tika randomizēti 1:1 terapijas grupās; viņi saņēma atkārtotus, 6 nedēļu ilgus sunitiniba kursus, kas sastāvēja no 4 nedēļu ilgās ārstēšanās ar 50 mg iekšķīgi lietojamu devu dienā, kam sekoja 2 nedēļu ilgus pārtraukums (shēma 4/2), vai IFN- α , kas tika ievadīts subkutānas injekcijas veidā – 3 miljoni vienību (MV) pirmajā nedēļā, 6 MV - otrajā nedēļā un 9 MV trešajā nedēļā, un pēc tam 3 reizes nedēļā pārdienās.

Ārstēšanās ilguma mediāna bija 11,1 mēneši (diapazons: 0,4- 46,1) pacientiem, kuri saņēma sunitinibu, un 4,1 mēnesis (diapazons: 0,1- 45,6) pacientiem, kuri saņēma IFN- α . Ar terapiju saistītas nopietnas blakusparādības (*TRSAEs-treatment related serious adverse events*) novērotas 23,7% ar

sunitinibu ārstēto pacientu un 6,9% IFN- α saņēmušo pacientu. Tomēr nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšanos pārtrauca tikai 20% šo pacientu sunitiniba grupā un 23% IFN- α grupā. Pārtraukumi ārstēšanā radās 202 ar sunitinibu ārstētiem pacientiem (54%) un 141 ar IFN- α ārstētam pacientam (39%). Deva tika samazināta 194 pacientiem (52%) sunitiniba grupā un 98 pacientiem (27%) IFN- α grupā. Pacientus ārstēja līdz slimības progresēšanai vai kamēr tie izstājās no pētījuma. Primārais efektivitātes kritērijs bija PFS. Pētījuma starpposmu analizē konstatēts statistiski nozīmīgs sunitiniba pārkums pār IFN- α : šajā pētījumā PFS mediāna ar sunitinibu ārstēto grupā bija 47,3 nedēļas, bet IFN- α grupā – 22 nedēļas; HR bija 0,415 (95% TI: 0,320; 0,539; $p < 0,001$). Pārējie mērķa kritēriji bija ORR, OS un terapijas drošums. Centralizēta radioloģiska izvērtēšana tika pārtraukta pēc primārā mērķa kritērija sasniegšanas. Pētījuma beigu analizē ORR pēc pētnieka novērtējumiem bija 46% (95% TI: 41%; 51%) sunitiniba grupā un 12,0% (95% TI: 9%; 16%) IFN- α grupā ($p < 0,001$).

Sunitiniba terapija bija saistīta ar garāku dzīvildzi nekā IFN- α terapija. OS mediāna bija 114,6 nedēļas sunitiniba grupā (95% TI: 100,1; 142,9 nedēļas) un 94,9 nedēļas IFN- α grupā (95% TI: 77,7; 117,0) ar riska koeficientu 0,821 (95% TI: 0,673; 1,001; nestratificēta *log-rank* testa $p = 0,0510$).

ITT populācijā novērotā kopējā PFS un OS, kas noteikta saskaņā ar centralizētās radioloģijas laboratorijas vērtējumu, norādīta 3. tabulā:

3. tabula. Iepriekš neārstētas MNŠK efektivitātes mērķa kritēriju apkopojums (ITT pacientu grupā)

Kopsavilkums par dzīvildzi bez slimības progresēšanas	Sunitinibs (N = 375)	IFN-α (N = 375)
Pacienti bez slimības progresēšanas vai letāla iznākuma [n(%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Pacienti, kuriem novērota slimības progresēšana vai kuri miruši [n(%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (nedēļas)		
Kvartile (95% TI)		
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)
Nestratificēta analīze		
Riska attiecība (sunitinibs <i>versus</i> IFN- α)	0,5268	
Riska attiecības 95% TI	(0,4316; 0,6430)	
p vērtība ^a	<0,0001	
Kopsavilkums par kopējo dzīvildzi	Sunitinibs (N=375)	IFN-α (N=375)
Pacienti, kuriem nav konstatēts letāls iznākums [n(%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Pacienti, kuri ir miruši [n(%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (nedēļas)		
Kvartile (95% TI)		
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%	NP (NP; NP)	NP (NP; NP)
Nestratificēta analīze		
Riska attiecība (sunitinibs <i>versus</i> IFN- α)	0,8209	
Riska attiecības 95% TI	(0,6730; 1,0013)	
p vērtība ^a	<0,0510	

Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; INF- α =interferons- α ; ITT= ārstēšanai paredzētie (*intent-to-treat*); N=pacientu skaits; NP= nav piemērojams; OS= kopējā dzīvildze (*overall survival*); PFS= dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*).

^a Pēc 2-pusēja *log-rank* testa.

Pret citokīniem refraktāra metastātiska nieru šūnu karcinoma

Sunitiniba 2. fāzes pētījumā tika iesaistīti pacienti, kuri iepriekš bija refraktāri pret terapiju ar

citokīniem – interleikīnu-2 vai IFN- α . Sešdesmit trīs pacienti iekšķīgi lietoja sunitiniba sākuma devu 50 mg vienu reizi dienā 4 nedēļas pēc kārtas ar sekojošu 2 nedēļu pārtraukumu, kas kopā veido vienu 6 nedēļu ciklu (shēma 4/2). Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija ORR, pamatojoties uz norobežota vēža atbildes reakcijas izvērtēšanas kritērijiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*- RECIST).

Šajā pētījumā objektīvas atbildes reakcijas rādītājs bija 36,5% (95% TI: 24,7%; 49,6%), bet laika mediāna līdz TTP – 37,7 nedēļas (95% TI: 24,0;46,4 nedēļas).

Apstiprinot, atklātā, vienas grupas, daudzcentru pētījumā izvērtēja sunitiniba drošumu un efektivitāti pacientiem ar MNŠK, kuri iepriekš bija refraktāri pret terapiju ar citokīniem. Simtu seši pacienti saņēma vismaz vienu 50 mg sunitiniba devu atbilstoši shēmai 4/2.

Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija ORR. Sekundārie mērķa kritēriji bija TTP, atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*- DR) un OS.

Šajā pētījumā ORR bija 35,8% (95% TI: 26,8%; 47,5%). DR un OS mediāna šobrīd vēl nav sasniegta.

Aizkuņģa dziedzera neuroendokrīnie audzēji

Monoterapijā lietotā sunitiniba drošums un efektivitāte pacientiem ar neoperējamu ADNEA tika izvērtēti 2. fāzes atbalstošā, atklātā, daudzcentru pētījumā. Pacienti saņēma 50 mg sunitiniba dienā terapijas shēmā 4/2. 66 pacientu grupā ar aizkuņģa dziedzera saliņu šūnu audzēju primārais mērķa kritērijs – atbildes reakcijas rādītājs bija 17%.

Pacientiem ar neoperējamu ADNEA, kuri monoterapijā saņēma sunitinibu, tika veikts 3. fāzes pivotāls, daudzcentru, starptautisks, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums.

Pacientiem bija jābūt dokumentētai slimības progresēšanai pēdējo 12 mēnešu laikā (pamatojoties uz RECIST), un viņi tika randomizēti (1:1), lai saņemtu 37,5 mg sunitiniba vienu reizi dienā bez pārtraukuma (N = 86) vai placebo (N = 85).

Pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt PFS sunitiniba pacientu grupā un placebo pacientu grupā. Pārējie mērķa kritēriji bija OS, ORR, pacientu ziņotie iznākumi (PRO)s un drošums.

Demogrāfiskie dati sunitiniba un placebo pacientu grupās bija salīdzināmi. 49% sunitiniba grupas pacientu un 52% placebo grupas pacientu bija nefunkcionējoši audzēji, bet 92% pacientu abās grupās bija metastāzes aknās.

Pētījuma laikā tika atļauta somatostatīna analogu lietošana.

Kopā 66% pacientu sunitiniba grupā iepriekš bija saņēmuši sistēmisko terapiju, salīdzinot ar 72% pacientu placebo grupā. Turklāt 24% sunitiniba grupas pacientu saņēma somatostatīna analogus, salīdzinot ar 22% pacientu placebo grupā.

Pētnieka veiktajā PFS analizē sunitinibam tika novērots klīniski nozīmīgs pārkums, salīdzinot ar placebo. PFS mediāna sunitiniba pacientu grupā bija 11,4 mēneši, bet placebo grupā – 5,5 mēneši [risks attiecība: 0,418 (95% TI: 0,263; 0,662), $p = 0,0001$]. Līdzīgi rezultāti tika novēroti, izvērtējot audzēja atbildes kritērijus (pamatojoties uz RECIST), kas ņemti par pamatu pētnieka veiktajai audzēja analīzei, lai noteiktu slimības progresiju (skatīt 4. tabulu). Sunitinibam labvēlīga risks attiecība tika novērota visās izvērtēto pamatrādītāju apakšgrupās, tajā skaitā tika analizēts iepriekšējo sistēmisko terapiju skaits. Kopā 29 pacienti sunitiniba grupā un 24 pacienti placebo grupā iepriekš nesaņēma sistēmisko terapiju. Starp šiem pacientiem PFS risks attiecība bija 0,365 (95% TI: 0,156; 0,857), $p = 0,0156$.

Līdzīgi, starp 57 pacientiem sunitiniba grupā (ieskaitot 28 pacientus, kuri iepriekš saņēma 1 sistēmiskās terapijas kursu, un 29 pacientus, kuri iepriekš saņēma 2 vai vairākus sistēmiskās terapijas kursus) un 61 pacientu placebo grupā (ieskaitot 25 pacientus, kuri iepriekš saņēma 1 sistēmiskās

terapijas kursu, un 36 pacientus, kuri iepriekš saņēma 2 vai vairākus sistēmiskās terapijas kursus) PFS riska attiecība bija 0,456 (95% TI: 0,264; 0,787), $p = 0,0036$.

PFS jutības analīze tika veikta gadījumos, ja, pamatojoties uz pētnieka veikto audzēja novērtējumu, tika noteikta slimības progresēšana, un visi gadījumi, kad pacienti pārtrauca dalību pētījumā, izņemot pētījuma izbeigšanas dēļ, tika uzskatīti par PFS gadījumiem. Šīs analīzes laikā tika izvērtēts ārstēšanas efekts ar sunitinibu, kā arī apstiprināti primārajā analīzē iegūtie dati, parādot riska attiecību 0,507 (95% TI: 0,350; 0,733), $p = 0,000193$. ADNEA pivotāls pētījums tika pārtraukts priekšlaicīgi (pēc neatkarīgās zāļu uzraudzības komitejas ieteikuma), un pētījuma primārais mērķa kritērijs pamatojās uz pētnieka novērtējumu, kas var ietekmēt ārstēšanas efekta vērtējumu.

Lai izslēgtu pētnieka kļūdu PFS novērtēšanā, tika veikta izmeklējumu BICR (*blinded independent central review*- centralizēta, neatkarīga, maskēta ievadīto datu pārbaude); šī pārbaude apstiprināja pētnieka novērtējumu, kas apkopots 4. tabulā.

4. tabula. 3. fāzes pētījuma rezultāti attiecībā uz ADNEA efektivitāti

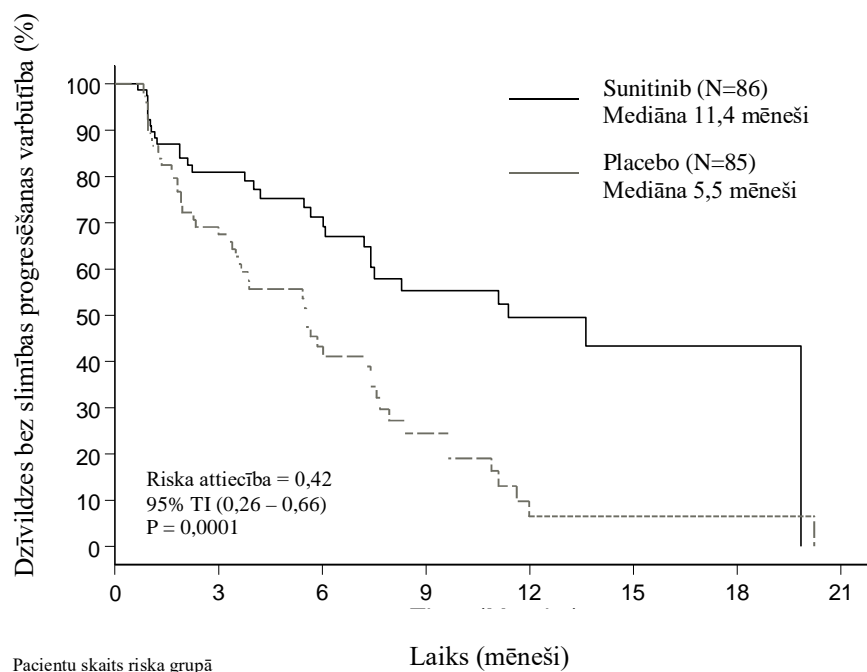
Efektivitātes kritērijs	Sunitinibs (N = 86)	Placebo (N = 85)	Riska attiecība (95% TI)	p vērtība
Dzīvildze bez slimības progresēšanas [mediāna, mēneši (95%TI)] pēc pētnieka novērtējuma	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Dzīvildze bez slimības progresēšanas [mediāna, mēneši (95%TI)], izvērtējot audzēja atbildes kritērijus (pamatojoties uz RECIST), kas ņemti par pamatu pētnieka veiktajai audzēju analīzei	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^a
Dzīvildze bez slimības progresēšanas [mediāna, mēneši (95%TI)], kas noteikta veicot centralizētu, neatkarīgu, maskētu audzēju analīzes pārbaudi	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 ^a
Kopējā dzīvildze [5 gadu novērošana] [mediāna, mēneši (95% TI)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 ^a
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs [% , (95% TI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NP	0,0066 ^b

Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; N= pacientu skaits; NP= nav piemērojams; ADNEA= aizkuņģa dziedzera neiroendokrīnie audzēji; RECIST= norobežota vēža atbildes reakcijas izvērtēšanas kritēriji (*response evaluation criteria in solid tumours*).

^a pēc divpusēja *long-rank* testa.

^b Fišera precīzais tests.

1. attēls. 3. fāzes ADNEA pētījuma PFS Kaplana-Meijera diagramma



Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; N= pacientu skaits; PFS= dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*); ADNEA= aizkuņģa dziedzera neuroendokrīnā audzēji.

OS dati vēl nebija pieejami pētījuma slēgšanas laikā [20,6 mēneši (95% TI: 20,6; NS (nav sasniegts)) sunitiniba grupā, salīdzinot ar NS (95% TI: 15,5; NS) placebo grupu, riska attiecība: 0,409 (95% TI: 0,187; 0,894), p vērtība= 0,0204]. Sunitiniba grupā tika novēroti 9 nāves gadījumi un 21 nāves gadījums placebo grupā.

Slimībai progresējot, pētījums tika atklāts, un pacientiem placebo grupā tika piedāvāta sunitiniba terapija atsevišķā pētījuma pagarinājumā. Priekšlaicīgās pārtraukšanas rezultātā pētījums tika atklāts, un atlikušajiem pacientiem tika piedāvāta sunitiniba terapija. Kopā 59 no 85 (69,4%) iepriekš placebo saņēmušajiem pacientiem pētījuma atklātajā fāzē tika iekļauti sunitiniba grupā pēc slimības progresēšanas vai terapijas maskēšanas atcelšanas pētījuma slēgšanas laikā. OS riska attiecība pēc 5 gadu novērošanas pētījuma pagarinājumā bija 0,730 (95% TI: 0,504; 1,057).

Eiropas Vēža pētniecības un ārstēšanas organizācijas Dzīves kvalitātes aptaujas (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- EORTC QLQ- C30*) rezultāti liecināja, ka ar veselību saistītie vispārējie dzīves kvalitātes rādītāji un 5 darbības sfēras (fiziskā, lomas, izziņas, emocionālā un sociālā) saglabājās ar sunitinibu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, ar atsevišķām simptomātiskām blakusparādībām.

4. fāzes daudz nacionālajā, daudzcentru, vienas grupas, atklātajā pētījumā tika novērtēta sunitiniba efektivitāte un drošums pacientiem ar progresējošu, progresējošu/metastātisku, augsti diferencētu neoperējamu ADNEA.

Simtu seši pacienti (61 pacients iepriekš neārstētā grupā un 45 pacienti turpmākās ārstēšanas grupā) saņēma ārstēšanu ar sunitinibu iekšķīgi 37,5 mg reizi dienā saskaņā ar pastāvīgas dienas devas (PDD) grafiku.

Pētnieku novērtētā PFS mediāna bija 13,2 mēneši gan kopējā populācijā (95% TI: 10,9; 16,7) gan iepriekš neārstēto pacientu grupā (95% TI: 7,4; 16,8).

Pediātriskā populācija

Sunitiniba lietošanas pieredze pediātriskiem pacientiem ir ierobežota (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ir veikts 1. fāzes devas palielināšanas pētījums ar iekšķīgi lietotu sunitinibu, kurā piedalījās 35 pacienti, kas ietvēra 30 pediātriskus pacientus (vecums: 3–17 gadi) un 5 jaunus pieaugušos pacientus (vecums: 18–21 gads), ar refraktāriem norobežotiem audzējiem, no kuriem lielākajai daļai pacientu primārā diagnoze bija smadzeņu audzējs. Pētījuma pirmajā daļā tika novērota devu ierobežojoša kardiotoxicitāte, tādēļ tajā tika veikti grozījumi, lai izslēgtu pacientus, kuri iepriekš saņēmuši potenciāli kardiotoxicisku ārstēšanu (tajā skaitā antraciklīnus) vai sirds apstarošanu. Otrajā pētījuma daļā, kurā piedalījās pacienti, kuri iepriekš saņēmuši pretvēža ārstēšanu, bet kuriem nebija kardiotoxicitātes riska faktori, kopumā tika konstatēta sunitiniba panesība, un toksicitāte bija klīniski kontrolējama, lietojot devu 15 mg/m² dienā (maksimālā panesamā deva) atbilstoši shēmai 4/2. Nevienai no pētāmajām personām netika sasniegta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija. 6 pacientiem (17%) tika novērota stabila slimība. Viens pacients ar GISA tika iesaistīts 15 mg/m² devas līmenī bez pierādījumiem par ieguvumu. Novērotās nevēlamās zāļu blakusparādības kopumā bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ir veikts 2. fāzes atklāts pētījums, kurā piedalījās 29 pacienti, kas ietvēra 27

pediatrikus pacientus (vecums: 3–16 gadi) un 2 jaunus pieaugušos pacientus (vecums: 18–19 gadi) ar HGG vai ependimomu. Pētījums tika izbeigts brīdī, kad bija jāveic plānotā starposma analīze, jo slimība netika kontrolēta. PFS mediāna HGG grupā bija 2,3 mēneši un 2,7 mēneši ependimomas grupā. Kopējā OS mediāna HGG grupā bija 5,1 mēneši un 12,3 mēneši ependimomas grupā. Visbiežāk novērotās ($\geq 10\%$) ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības abās grupās kopā bija neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (6 [20,7%] pacientiem) un intrakraniāla asiņošana (3 [10,3%] pacientiem) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Dati, kas iegūti 1./2. fāzes pētījumā par iekšķīgu sunitiniba lietošanu 6 pediatrikiem pacientiem ar GISA (vecums: 13–16 gadi), kuri saņēma sunitinibu ar shēmu 4/2, lietojot devu no 15 mg/m² dienā līdz 30 mg/m² dienā, un pieejamie publikāciju dati (par 20 pediatrikiem vai jauniem pieaugušiem pacientiem ar GISA) liecina, ka ārstēšana ar sunitinibu izraisīja slimības stabilizēšanos 18 no 26 pacientiem (69,2%) vai nu pēc nesekmīgas ārstēšanas ar imatinibu vai zāļu nepanesības (16 stabilizēti pacienti no 21), vai *de novo*/pēc operācijas (2 stabilizēti pacienti no 5). Šajā 1./2. fāzes pētījumā slimības stabilizēšanās un slimības progresēšana katra tika novērota 3 no 6 pacientiem (attiecīgi 1 pacients saņēma neo-adjuvantu un 1 pacients saņēma adjuvantu imatiniba terapiju). Šajā pašā pētījumā 4 no 6 pacientiem (66,7%) radās 3.–4. smaguma pakāpes nevēlamās zāļu blakusparādības. Konstatētās

3. smaguma pakāpes ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija hipofosfatēmija, neitropēnija un trombocitopēnija, katra 1 pacientam, un 1 pacientam tika konstatēta 4. smaguma pakāpes neitropēnija. Publikācijās ir arī ziņots par šādām 3. smaguma pakāpes nevēlamām zāļu blakusparādībām, kuras izjuta 5 pacienti: nogurums (2), kuņģa-zarnu trakta blakusparādības (ieskaitot caureju) (2), hematoloģiskas blakusparādības (ieskaitot anēmiju) (2), holecistīts (1), hipertireoze (1) un mukozīts (1).

Tika veikta populācijas farmakokinētikas (FK) un farmakokinētikas/farmakodinamikas (FK/FD) analīze ar mērķi ekstrapolēt sunitiniba FK un galvenos drošuma un efektivitātes mērķa kritērijus pediatrikiem pacientiem ar GISA (vecumā no 6 līdz 17 gadiem). Šī analīze pamatojās uz datiem, kas iegūti no pieaugušajiem ar GISA vai ar norobežotiem audzējiem, un no pediatrikiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem. Pamatojoties uz modelēšanas analīzēm, jaunāks vecums un mazāks ķermeņa izmērs negatīvi neietekmēja drošuma un efektivitātes atbildes reakcijas uz sunitiniba koncentrāciju plazmā. Jaunāks vecums vai mazāks ķermeņa izmērs negatīvi neietekmēja sunitiniba ieguvumu/risku, un to galvenokārt ietekmēja tā koncentrācija plazmā.

EMA atbrīvojusi no pienākuma iesniegt sunitiniba pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās nieru vai nieru bļodiņu karcinomas ārstēšanai (izņemot nefroblastomu, nefroblastomatozi, gaišo šūnu karcinomu, mezoblastisko nefromu, nieru medulārās daļas karcinomu un nieru rabdoīdo audzēju) (skatīt 4.2. apakšpunktu). EMA atbrīvojusi no pienākuma iesniegt sunitiniba pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās gastroenteropankreatisku neuroendokrīno audzēju ārstēšanai (izņemot neuroblastomu, neuroanglioblastomu, feohromocitomu) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sunitiniba FK izvērtēja 135 veselīgiem brīvprātīgajiem un 266 norobežota vēža pacientiem. FK bija līdzīga visiem pārbaudītajiem pacientiem ar norobežotu audzēju un veselīgiem brīvprātīgajiem.

Devu robežās no 25 līdz 100 mg plazmas koncentrācijas zemlīknes laukums (AUC) un C_{max} palielinājās proporcionāli devai. Pēc atkārtotām dienas devām novēro 3-4-kārtīgu sunitiniba un 7-10- kārtīgu primārā aktīvā metabolīta uzkrāšanos. Sunitiniba un tā primārā aktīvā metabolīta stabila līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 10 līdz 14 dienu laikā. 14. dienā sunitiniba un tā aktīvā metabolīta kopējā plazmas koncentrācija ir 62,9-101 ng/ml, kas atbilst preklīniskajos pētījumos noteiktajai mērķa koncentrācijai, kas inhibē receptoru fosforilēšanu *in vitro* un nodrošina audzēja apstāšanos/augšanas samazināšanos *in vivo*. Primārais aktīvais metabolīts sastāda 23-37% no kopējās iedarbības. Turpinot lietot atkārtotas dienas devas vai atkārtot ciklus, lietojot pārbaudītās devu shēmas, netika novērotas būtiskas izmaiņas sunitiniba un tā primārā, aktīvā metabolīta FK.

Uzsūkšanās

Lietojot sunitinibu iekšķīgi, C_{max} parasti tiek sasniegta 6–12 stundu laikā līdz maksimālai koncentrācijai (t_{max}) pēc lietošanas.

Ēdiens neietekmē

sunitiniba

biopieejamību. Izkliede

Sunitiniba un tā primārā aktīvā metabolīta saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām testos *in vitro* bija attiecīgi 95% un 90% bez redzamas atkarības no koncentrācijas.

Sunitiniba izkļiedes tilpums (V_d) bija liels – 2230 l, kas liecina par izplatību audos.

Metaboliska mijiedarbība

Visu testēto citohroma P450 (CYP) izoformu (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 un CYP4A9/11) *in vitro* aprēķinātie K_i rādītāji liecina, ka sunitinibs un tā primārais aktīvais metabolīts nevarētu ierosināt šo enzīmu metabolizēto citu aktīvo vielu metabolismu līdz klīniski nozīmīgai pakāpei.

Biotransformācija

Sunitinibs metabolizējas galvenokārt ar CYP izoformu CYP3A4 starpniecību, rezultātā veidojas primārais aktīvais metabolīts, desetilsunitinibs, kas ar tā paša izoenzīma starpniecību metabolizējas tālāk.

Jāizvairās no sunitiniba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem vai inhibitoriem, jo šādas vielas var izmainīt sunitiniba koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Ekskrēcija notiek galvenokārt ar izkārnījumiem (61%), caur nierēm izdalās 16% no ievadītās devas neizmainītas aktīvās vielas un tās metabolītu veidā. Sunitinibs un tā primārais aktīvais metabolīts bija galvenās vielas, ko identificēja plazmā, urīnā un izkārnījumos. Kopējos paraugos konstatēja, attiecīgi 91,5%, 86,4% un 73,8% iezīmētās radioaktīvās vielas. Mazāk nozīmīgus metabolītus identificēja urīnā un izkārnījumos, taču plazmā tie parasti netika konstatēti. Kopējais perorālais klirens (CL/F) bija 34–62 l/h. Pēc iekšķīgi lietotas devas veseliem brīvprātīgajiem, sunitiniba un tā primārā aktīvā desetil metabolīta eliminācijas pusperiods attiecīgi bija apmēram 40-60 stundas un 80-110 stundas.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir BCRP inhibitori

In vitro sunitinibs ir izvadīšanas transportiera BCRP substrāts. Pētījumā A6181038 vienlaicīga gefitiniba, BCRP inhibitora, lietošana neizraisīja klīniski būtisku iedarbību uz sunitiniba vai kopējo aktīvo vielu (sunitinibs + metabolīti)

C_{max} un AUC vērtībām (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šis pētījums

bija daudzcentru, atklāts, 1./2. fāzes pētījums, kurā tika novērtēts sunitiniba un gefitiniba kombinācijas drošums/panesamība, maksimālā panesamā deva un pretaudzēja iedarbība pacientiem ar metastātisku nieru šūnu karcinomu (MNŠK). Vienlaicīgi lietota gefitiniba (250 mg dienā) un sunitiniba (37,5 mg [1. grupa, n=4] vai 50 mg [2. grupa, n=7] dienā, 4 nedēļas lietojot/2 nedēļas nelietojojot) FK vērtības tika novērtētas kā sekundārais pētījuma mērķis. Sunitiniba FK rādītāju izmaiņas nebija klīniski būtiskas un neizraisīja nekādas ar vienlaicīgu zāļu lietošanu saistītas mijiedarbības. Tomēr, ņemot vērā salīdzinoši zemu pētījuma dalībnieku skaitu (t.i., N=7+4) un vidējas līdz lielas farmakokinētisko rādītāju atšķirības dažādiem pacientiem, šajā pētījumā iegūtās, ar vienlaicīgu zāļu lietošanu saistītas, FK mijiedarbības atrades jāinterpretē piesardzīgi.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Sunitinibs un tā primārie metabolīti galvenokārt metabolizējas aknās. Sistēmiskā iedarbība pēc vienas sunitiniba devas pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh A un B klase*) bija tādi pati kā pacientiem bez aknu darbības traucējumiem. Klīniskie pētījumi par sunitiniba lietošanu pacientiem ar smagiem (*Child-Pugh C klases*) aknu darbības traucējumiem nav veikti.

Pētījumos ar vēža pacientiem netika iekļauti pacienti ar ALAT vai ASAT > 2,5 x NAR (normas augšējā robeža), vai >5,0 x NAR, ja ir metastāzes aknās.

Nieru darbības traucējumi

Populācijas FK analizē konstatēts, ka kreatinīna klīrenss (CLcr) vērtētajā diapazonā (42–347 ml/min) sunitiniba šķietamo klīrensu (CL/F) neietekmēja. Sistēmiskā iedarbība pēc vienas sunitiniba devas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr <30 ml/min) bija tāda pati kā pacientiem bez nieru darbības traucējumiem (CLcr >80 ml/min). Neskatoties uz to, ka sunitinibs un tā primārie metabolīti netiek izvadīti hemodialīzes ceļā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem terminālā stadijā, kopējā sistēmiskā iedarbība bija zemāka – 47% sunitinibam un 31% tā primārajiem metabolītiem, salīdzinot ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem.

Ķermeņa masa un vispārējais stāvoklis

Populācijas demogrāfisko datu FK analīze liecina, ka nav nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši ķermeņa masai vai Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG*) skalai.

Dzimums

Pieejamie dati liecina, ka sievietēm var būt par 30% zemāks sunitiniba klīrenss (CL/F) nekā vīriešiem; tomēr šīs starpības dēļ deva nav jāpielāgo.

Pediātriskā populācija

Sunitiniba lietošanas pieredze pediātriskiem pacientiem ir ierobežota (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tika pabeigtas populācijas FK analīzes, izmantojot apvienoto datu kopu no pieaugušiem pacientiem ar GISA un ar norobežotiem audzējiem, kā arī no pediātriskiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem. Tika veiktas pakāpeniskas kovarianšu modelēšanas analīzes, lai novērtētu vecuma un ķermeņa izmēra (kopējās ķermeņa masas vai ķermeņa virsmas laukuma) ietekmi, kā arī citas svarīgu FK parametru kovariantes sunitinibam un tā aktīvajam metabolītam. Pārbaudītajām vecuma un ķermeņa izmēra kovariantēm vecums bija būtiska

sunitiniba šķietamā klirensa kovariante (jo mazāks pediatriiskā pacienta vecums, jo zemāks šķietamais klirens). Līdzīgā veidā ķermeņa virsmas laukums bija būtiska aktīvā metabolīta šķietamā klirensa kovariante (jo mazāks ķermeņa virsmas laukums, jo zemāks šķietamais klirens).

Turklāt, ņemot vērā 3 pediatriisko pacientu pētījumos (2 pediatriisku norobežotu audzēju pētījumi un 1 pediatriisks GISA pētījums, vecums: 6–11 gadi un 12–17 gadi) apvienoto datu integrēto populācijas FK analīzi, ķermeņa virsmas laukums (KVL) sākuma stāvoklī bija būtiska sunitiniba un tā aktīvā metabolīta šķietamā klirensa kovariante. Pamatojoties uz šo analīzi, ir paredzams, ka deva aptuveni 20 mg/m² dienā (pediatriiskiem pacientiem ar KVL diapazonā: 1,10–1,87 m²) nodrošina sunitiniba un tā aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā, kas ir salīdzināma ar rādītājiem (starp 75 un 125% no

AUC), kas ir novēroti pieaugušiem pacientiem ar GISA, kuri saņēmuši sunitinibu 50 mg dienā atbilstoši shēmai 4/2 (AUC 1233 ng.h/ml).

Pediatrijas pētījumos sunitiniba sākuma deva bija 15 mg/m² (pamatojoties uz MTD, kas noteikts 1. fāzes devas palielināšanas pētījumā, skatīt 5.1.

apakšpunktu), kurā pediatriiskiem pacientiem ar paaugstinātu GISA līdz 22,5 mg/m² un sekojoši līdz 30 mg/m² (nepārsniedzot kopējo devu 50 mg/dienā), balstoties uz individuālu pacientu drošumu/toleranci. Turklāt, saskaņā ar publicēto literatūru pediatriiskiem pacientiem ar GISA, aprēķinātā sākuma deva bija diapazonā no 16,6 mg/m² līdz 36 mg/m², palielinot devas līdz 40,4 mg/m² (nepārsniedzot kopējo devu 50 mg/dienā).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Žurkām un pērtiķiem līdz 9 mēnešus ilgus atkārtotu devu toksicitātes pētījumos konstatēja iedarbību uz primāriem mērķa orgāniem: kuņģa - zarnu traktu (vemšana un caureja pērtiķiem); virsnierēm (kortikāls sastrēgums un/vai asiņošana žurkām un pērtiķiem, ar nekrozi un tai sekojošu fibrozi žurkām); hemolimfopoētisko sistēmu (kaula smadzeņu hipocelularitāte un limfoīdo audu zudums aizkrūts dziedzerī, liesā un limfmezglos); aizkuņģa dziedera eksokrīno daļu (acināro šūnu degranulācija ar atsevišķu šūnu nekrozi); siekalu dziedzeriem (acināra hipertrofija); locītavām (augšanas zonas sabiezināšanās); dzemdi (atrofija) un olnīcām (samazināta folikulu veidošanās). Visa šī atrade bija novērota klīniski nozīmīgas sunitiniba plazmas koncentrācijas gadījumā. Citos pētījumos bez tam novērota QTc intervāla pagarināšanās, kreisā kambara izsviedes frakcijas samazināšanās, sēklinieku tubulāra atrofija, mezangiālo šūnu savairošanās nierēs, kuņģa-zarnu trakta un mutes glotādas asiņošana, hipofīzes priekšējās daļas šūnu hipertrofija. Domājams, ka izmaiņas dzemdē (endometrija atrofija) un kaulu augšanas zonā (skrimšļa fizeāls sabiezējums vai displāzija) ir saistītas ar sunitiniba farmakoloģisko darbību. Vairums šo izmaiņu bija atgriezeniskas, tās izzuda 2–6 nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Genotoksicitāte

Sunitiniba genotoksisko potenciālu noteica *in vitro* un *in vivo*. Baktēriju testos, izmantojot metabolisko aktivāciju žurku aknu šūnās, sunitinibam mutagēnu iedarbību nekonstatēja. Sunitinibs neierosināja strukturālas hromosomu aberācijas cilvēka perifēro asiņu limfocītos *in vitro*. Cilvēka perifēro asiņu limfocītos *in vitro* novēroja poliploīdus (skaitliskas hromosomu aberācijas) ar metabolisko aktivāciju un bez tās. Žurku kaulu smadzenēs *in vivo* sunitinibam nekonstatēja klastogēnu iedarbību. Galvenā aktīvā metabolīta genotoksiskais potenciāls nav izvērtēts.

Kancerogenitāte

1 mēnesi ilgā mākslīgi iedarotā perorālas devas diapazona noteikšanas pētījumā (0, 10, 25, 75 vai 200 mg/kg/dienā) ar pastāvīgu diennakts devu (PDD) rasH2 transgēnām pelēm, karcinomu un divpadsmitpirkstu zarnas

Brunnera dziedzeru hiperplāziju novēroja, lietojot augstākās (200 mg/kg/dienā) pārbaudītās devas.

RasH2 transgēnām pelēm tika veikts 6 mēnešu ilgs mākslīgi iedarotās devas kancerogenitātes pētījums, lietojot diennakts devu (0, 8, 25, 75 [samazināta līdz 50] mg/kg/dienā). Lietojot devās ≥ 25 mg/kg/dienā 1 vai 6 mēnešus (šīs devas $\geq 7,3$ reizes pārsniedz zemlīknes laukumu pacientiem, kuri lietoja ieteicamo diennakts devu), novēroja kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas karcinomas, hemangiosarkomu sastopamības palielināšanos un/vai kuņģa gļotādas hiperplāziju.

2 gadu ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām (0; 0,33, 1 vai 3 mg/kg/dienā), cikliski lietojot sunitinību 28 dienas ar sekojošu 7 dienu periodu bez terapijas, konstatēja palielinātu feohromocitomas un virsnieru serdes hiperplāzijas sastopamību žurku tēviņiem, lietojot devu 3 mg/kg/dienā ilgāk nekā gadu ($\geq 7,8$ reizes pārsniedz zemlīknes laukumu (AUC) pacientiem, kuri lietoja ieteicamo diennakts devu). Brunnera dziedzeru karcinomu divpadsmitpirkstu zarnā novēroja mātītēm, lietojot devu

≥ 1 mg/kg/dienā un tēviņiem, lietojot devu 3 mg/kg/dienā. Gļotādas šūnu hiperplāzija tika konstatēta kuņģa dziedzeros tēviņiem, lietojot devu 3 mg/kg/dienā. To novēroja attiecīgi pie $\geq 0,9$; 7,8 un 7,8 reizes pārsniedzot AUC pacientiem, kuri lietoja ieteicamo diennakts devu. Sunitiniba kancerogenitātes pētījumos ar rasH2 transgēnām pelēm un žurkām konstatētās neoplastiskās atrades nozīme cilvēkam nav skaidra.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Ietekmi uz mātišu un tēviņu fertilitāti reproduktīvas toksicitātes pētījumos nekonstatēja. Tomēr atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiķiem klīniski nozīmīgas sistēmiskas iedarbības līmenī novēroja ietekmi uz mātišu fertilitāti, kas izpaudās ar folikulu atrēziju, dzeltenā ķermeņa deģenerāciju, endometrija pārmaiņām dzemdē un samazinātu dzemdes un olnīcu svaru. Žurku tēviņiem ietekme uz fertilitāti izpaudās ar tubulāru sēklinieku atrofiju, spermatozoīdu skaita samazināšanos sēklinieku piedēkļos, koloīda samazināšanos priekšdziedzerī un sēklas pūslīšos, plazmas koncentrācijai 25 reizes pārsniedzot sistēmisko iedarbību cilvēkiem.

Žurkām embriofetāla mirstība izpaudās kā būtiska dzīvu augļu skaita samazināšanās, lielāka skaita embriju resorbēšanās, lielāka skaita augļu bojāeja pēc implantācijas un visa metiena zaudējums astoņām no 28 grūsnām žurku mātītēm pie sunitiniba koncentrācijas plazmā, kas 5,5 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkiem. Trušiņiem pie sunitiniba koncentrācijas plazmā, kas 3 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkiem, konstatēja gravīdas dzemdes svara un dzīvu augļu skaita samazināšanos resorbijas skaita palielināšanās dēļ, augļu bojāejas palielināšanos pēc implantācijas un visa metiena zaudējumu 4 no 6 grūsnām trušu mātītēm. Žurkām organoģenēzes periodā terapija ar sunitinību devā 5 mg/kg/dienā izraisīja attīstības traucējumus, kas izpaudās ar palielinātu augļa skeleta anomāliju sastopamību, galvenokārt torakālo/lumbālo skriemeļu osifikācijas kavējumu, ko novēroja pie sunitiniba koncentrācijas plazmā, kas 5,5 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkiem. Trušiņiem attīstības traucējumi pie sunitiniba koncentrācijas plazmā, kas bija aptuveni tāda pati kā klīniskos apstākļos, bija lūpas šķeltnes sastopamības palielināšanās, bet pie sunitiniba koncentrācijas plazmā, kas 2,7 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkiem, –lūpas un aukslēju šķeltnes sastopamības palielināšanās.

Sunitinibs (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/dienā) tika izvērtēts prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā ar grūsnām žurkām. Mātišu ķermeņa masas pieaugums samazinājās grūsnības un zīdīšanas periodā, lietojot devu > 1 mg/kg/dienā, bet

reproduktīvā toksicitāte netika konstatēta, lietojot devu līdz 3 mg/kg/dienā (aptuvenā iedarbība >2,3 reizes pārsniedz AUC pacientiem, kuri lietoja ieteicamo diennakts devu). Samazināta pēcnācēju ķermeņa masa tika novērota zīdīšanas periodā un pēc zīdīšanas pārtraukšanas, lietojot devu 3 mg/kg/dienā. Lietojot devu 1 mg/kg/dienā, netika novērota attīstības toksicitāte (aptuvenā iedarbība $\geq 0,9$ reizes no zemlīknes laukuma pacientiem, kuri lietoja ieteicamo diennakts devu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Sunitinib Accord 12,5 mg cietās kapsulas

Kapsulas sastāvs

Mikrokristāliskā celuloze
Mannīts (E421)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Povidons (E1201)
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Balta apdrukas tinte

Balta apdrukas tinte

Šellaka
Titāna dioksīds (E171)
Propilēnglikols

Sunitinib Accord 25 mg cietās kapsulas

Kapsulas sastāvs

Mikrokristāliskā celuloze
Mannīts (E421)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Povidons (E1201)
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Balta apdrukas tinte

Balta apdrukas tinte

Šellaka
Titāna dioksīds (E171)
Propilēnglikols

Sunitinib Accord 37,5 mg cietās kapsulas

Kapsulas sastāvs

Mikrokristāliskā celuloze

Mannīts (E421)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Povidons (E1201)
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks
Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnā apdrukā tinte

Melnā apdrukā tinte
Šellaka
Melns dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols
Amonija hidroksīds

Sunitinib Accord 50 mg cietās kapsulas

Kapsulas sastāvs
Mikrokristāliskā celuloze
Mannīts (E421)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Povidons (E1201)
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks
Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Melns dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Balta apdrukā tinte

Balta apdrukā tinte
Šellaka
Titāna dioksīds (E171)
Propilēnglikols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija-OPA/Al/PVH blisteri iepakojumā pa 28 cietajām kapsulām katrā kastītē.

Alumīnija-OPA/Al/PVH perforēts dozējamu vienību blisteris, iepakojumos pa 28 x 1 cietajām kapsulām katrā kastītē.

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, kas satur 30 cietās kapsulas katrā kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Sunitinib Accord 12,5 mg cietās kapsulas
EU/1/20/1511/001-003

Sunitinib Accord 25 mg cietās kapsulas
EU/1/20/1511/004-006

Sunitinib Accord 37,5 mg cietās kapsulas
EU/1/20/1511/007-009

Sunitinib Accord 50 mg cietās kapsulas
EU/1/20/1511/010-012

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 12,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 12,5 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sunitinib Accord 12,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 12,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 25 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 25,0 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sunitinib Accord 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 25 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 37,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 37,5 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sunitinib Accord 37,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 37,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 50 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 50,0 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sunitinib Accord 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 50 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERU IEPAKOJUMAM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 12,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 12,5 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 x 1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sunitinib Accord 12,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 12,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERU IEPAKOJUMAM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 25 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 25,0 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 x 1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sunitinib Accord 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 25 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERU IEPAKOJUMAM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 37,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 37,5 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 x 1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sunitinib Accord 37,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 37,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERU IEPAKOJUMAM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 50 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 50,0 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 x 1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/011

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sunitinib Accord 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 50 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE PUDELES IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 12,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 12,5 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sunitinib Accord 12,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS PUDELES IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 12,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 12,5 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE PUDELES IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 25 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 25,0 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sunitinib Accord 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS PUDELES IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 25 mg kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 25,0 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE PUDELES IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 37,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 37,5 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sunitinib Accord 37,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS PUDELES IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 37,5 mg kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 37,5 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE PUDELES IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 50 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 50,0 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sunitinib Accord 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS PUDELES IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sunitinib Accord 50 mg kapsulas
sunitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 50,0 mg sunitiniba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1511/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

A. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Sunitinib Accord 12,5 mg cietās kapsulas

Sunitinib Accord 25 mg cietās kapsulas

Sunitinib Accord 37,5 mg cietās kapsulas

Sunitinib Accord 50 mg cietās kapsulas

sunitinib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam, vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sunitinib Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sunitinib Accord lietošanas
3. Kā lietot Sunitinib Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sunitinib Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sunitinib Accord un kādam nolūkam tās lieto

Sunitinib Accord satur aktīvo vielu sunitinibu, kas ir proteīnkināzes inhibitors. Tās lieto vēža ārstēšanai, nomācot īpašas grupas proteīnu aktivitāti, kas ir saistīti ar vēža šūnu augšanu un izplatīšanos.

Sunitinib Accord tiek nozīmētas pieaugušajiem šādu vēža veidu ārstēšanai:

- gastrointestināla stromas audzēja ((GISA) kuņģa un zarnu vēža veids) ārstēšanai gadījumos, kad terapija ar imatinibu (citas pretvēža zāles) nav palīdzējusi vai to nedrīkst lietot;
- metastātiskas nieru šūnu karcinomas (MNŠK) ārstēšanai. Tas ir nieru vēža veids, kam raksturīga izplatīšanās uz citām ķermeņa daļām;
- aizkuņģa dziedzera neiroendokrīno audzēju (ADNEA - vēža veids, kura izcelsmes vieta ir aizkuņģa dziedzera hormonu producējošās šūnas) ārstēšanai gadījumos, kad slimība progresē vai nevar tikt izārstēta ķirurģiskā ceļā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Sunitinib Accord darbības mehānismu vai to, kāpēc Jums parakstītas šīs zāles, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Sunitinib

Accord lietošanas Nelietojiet Sunitinib

Accord šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret sunitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Sunitinib Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- **Ja Jums ir augsts asinsspiediens.** Sunitinib Accord lietošana var paaugstināt asinsspiedienu. Terapijas ar Sunitinib Accord laikā Jūsu ārsts var pārbaudīt asinsspiedienu un, ja nepieciešams, parakstīt zāles asinsspiediena pazemināšanai.
- **Ja Jums ir vai ir bijušas asins saslimšanas, ar asiņošanu vai ar zilumu veidošanos saistīti traucējumi.** Sunitinib Accord lietošana var paaugstināt asiņošanas risku vai izmainīt noteiktu asins šūnu skaitu. Tas var izraisīt anēmiju vai ietekmēt asins recēšanas spējas. Ja Jūs lietojat varfarīnu vai acenokumarolu, kas ir zāles asins šķīdināšanai, lai novērstu trombu veidošanos, asiņošanas risks var būt lielāks. Pastāstiet ārstam, ja Sunitinib Accord lietošanas laikā Jums rodas asiņošana.
- **Ja Jums ir sirds funkcijas traucējumi.** Sunitinib Accord lietošana var izraisīt sirds funkcijas traucējumus. Pastāstiet ārstam, ja Jūs jūtaties noguris, Jums ir elpas trūkums vai Jums ir pietūkušas pēdas un potītes.
- **Ja Jums ir patoloģiskas izmaiņas sirds ritmā.** Sunitinib Accord lietošana var radīt izmaiņas sirds ritmā. Terapijas ar Sunitinib Accord laikā ārsts var nozīmēt elektrokardiogrammu, lai izvērtētu šīs problēmas. Pastāstiet ārstam, ja Sunitinib Accord lietošanas laikā Jūs jūtaties apreibis, Jums nāk ģībbonis vai ir kādas patoloģiskas izmaiņas sirds ritmā.
- **Ja Jums nesen bijuši ar asins recekļiem vēnās un/vai artērijās (asinsvadu veidi) saistīti traucējumi, ieskaitot insultu, sirdslēkmi, emboliju vai trombozi.** Nekavējoties zvaniet ārstam, ja Jums Sunitinib Accord lietošanas laikā parādās tādi simptomi kā sāpes vai spiediena sajūta krūtīs, sāpes rokās, mugurā, kaklā vai žoklī, elpas trūkums, ķermeņa 1 puses vājums vai nejutīgums, runas traucējumi, galvassāpes vai reibonis.
- **Ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma** (asinsvadu sienīgas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienīgā.
- **Ja Jums ir vai ir bijuši mazāko asinsvadu bojājumi jeb trombotiska mikroangiopātija (TMA).** Pastāstiet ārstam, ja Jums ir drudzis, nogurums, nespēks, zilumi, asiņošana, pietūkums, apjukuma sajūta, redzes zudums un krampji.
- **Ja Jums ir vairogdziedzera darbības traucējumi.** Sunitinib Accord lietošana var izraisīt vairogdziedzera darbības traucējumus. Pastāstiet ārstam, ja Sunitinib Accord lietošanas laikā Jūs ātri nogurstat, Jums salst vairāk nekā cilvēkiem līdzās vai pazeminās Jūsu balss tembrs. Pirms Sunitinib Accord lietošanas uzsākšanas jāpārbauda vairogdziedzera darbība, kā arī regulāri tā jāatkārto Sunitinib Accord terapijas laikā. Ja vairogdziedzera nepietiekamā daudzumā izstrādā hormonus, Jums varētu nozīmēt hormonu aizstājterapiju.
- **Ja Jums ir vai ir bijuši aizkuņģa dziedzera vai žultspūšļa darbības traucējumi.** Pastāstiet ārstam, ja Jums parādās kāda no šādām pazīmēm vai simptomiem: sāpes vēdera apvidū (vēdera augšējā daļā), slikta dūša, vemšana un drudzis. Tas varētu norādīt uz aizkuņģa dziedzera vai žultspūšļa iekaisumu.

- **Ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi.** Pastāstiet ārstam, ja Sunitinib Accord lietošanas laikā Jums parādās kāda no šādām **aknu traucējumu** pazīmēm vai simptomiem: nieze, acu vai ādas dzelte, tumšs urīns, sāpes vai diskomforta sajūta labajā paribē. Lai pārbaudītu aknu darbību, ārsts nozīmēs asins analīzes gan pirms ārstēšanās ar Sunitinib Accord, gan Sunitinib Accord lietošanas laikā, kā arī pēc klīniskās nepieciešamības.
- **Ja Jums ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi.** Ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību.
- **Ja Jūs gatavojaties ķirurģiskai operācijai vai operācija Jums bijusi nesen.** Sunitinib Accord var ietekmēt Jūsu brūces dzīšanu. Pirms operācijas parasti jāpārtrauc Sunitinib Accord lietošana. Ārsts izlems, kad jāatsāk lietot Sunitinib Accord.
- **Jums var ieteikt zobu pārbaudi pirms Sunitinib Accord lietošanas uzsākšanas.**
 - ja Jums ir vai ir bijušas sāpes mutē, zobu sāpes un/vai sāpes žoklī, pietūkums vai iekaisums mutē, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī, vai zobi sāk kustēties, nekavējoties pastāstiet ārstam un zobārstam;
 - ja Jums paredzēta invazīva zobārstnieciska procedūra vai ķirurģiska iejaukšanās, pastāstiet zobārstam, ka Jūs lietojiet Sunitinib Accord, īpaši gadījumos, ja vienlaicīgi saņemat bifosfonātus intravenozi. Bifosfonāti ir zāles, kuras lieto kaulu komplikāciju novēršanai un kuras varētu būt Jums nozīmētas cita medicīniska stāvokļa ārstēšanai.
- **Ja Jums ir vai ir bijuši ādas un zemādas audu bojājumi.** Kamēr Jūs lietojat šīs zāles, var rasties *pyoderma gangrenosum* (sāpīga ādas čūlošanās) vai nekrotizējošs fasciīts (ādas/mīksto audu infekcija, kas strauji izplatās un var būt dzīvībai bīstama). Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja pēc ādas ievainojuma rodas infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, sāpes, apsārtums vai tūska, kā arī tad, ja sūcas strutas vai asinis. Šī blakusparādība parasti izzūd pēc sunitiniba lietošanas pārtraukšanas. Lietojot sunitinibu, ir ziņots par smagiem ādas izsitumiem (Stīvensa- Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze, *erythema multiforme*), kas sākotnēji izpaužas kā sarkanīgi **mērķim līdzīgi** vai apļveida plankumi (bieži ar **pūšļiem** centrā), kurus novēro uz rumpja. Izsitumi var progresēt, radot plašu ādas **pūšļu veidošanos** vai lobīšanos, un tie var būt bīstami dzīvībai. Ja Jums rodas izsitumi vai šādi ādas simptomi, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- **Ja Jums ir vai ir bijušas krampju lēkmes.** Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir augsts asinsspiediens, galvassāpes vai redzes zudums.
- **Ja Jums ir diabēts.** Pacientiem ar diabētu regulāri jākontrolē cukura līmenis asinīs, lai novērtētu nepieciešamību pielāgot pretdiabēta līdzekļa devas un samazinātu zema cukura līmeņa asinīs risku. Pēc iespējas ātrāk informējiet ārstu, ja Jums rodas jebkādas pazīmes vai simptomi, kas liecina par zemu cukura līmeni asinīs (nogurums, sirdsklauves, svīšana, bada sajūta un apziņas zudums).

Bērni un pusaudži

Sunitinib Accord nav ieteicams bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Sunitinib Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, kuras var iegādāties bez receptes.

Dažas zāles var ietekmēt Sunitinib Accord līmeni Jūsu organismā. Jums jāinformē

ārsts, ja lietojat zāles, kas satur kādu no zemāk minētajām aktīvajām vielām:

- ketokonazols, itraconazols – sēnīšu infekciju ārstēšanai,
- eritromicīns, klaritromicīns, rifampicīns – infekciju ārstēšanai,
- ritonavīrs – HIV ārstēšanai,
- deksametazons – kortikosteroīds dažādu stāvokļu ārstēšanai (tādu kā alerģiski/elpošanas traucējumi vai ādas bojājumi),
- fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls – epilepsijas un citu neiroloģisku stāvokļu ārstēšanai,
- augu valsts līdzekļi, kas satur *Hypericum perforatum* (asinszāle) – lieto depresijas un nemiera ārstēšanai.

Sunitinib Accord kopā ar uzturu un dzērienu

Sunitinib Accord lietošanas laikā Jums jāizvairās no greipfrūtu sulas lietošanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietēm, kurām iespējama grūtniecība, Sunitinib Accord terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja barojat bērnu ar krūti, pastāstiet ārstam.

Sunitinib Accord lietošanas laikā nevajadzētu barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja Jums ir reibonis vai izteikts nogurums, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, nepieciešama īpaša piesardzība.

Sunitinib Accord satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija (kroskarmelozes nātrija sāls) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Sunitinib Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam. Ārsts parakstīs Jums devu, kas piemērota tieši Jums, atkarībā no ārstējamā vēža veida. Ja Jums ārstē:

- GISA vai MNŠK: parastā deva ir 50 mg vienu reizi dienā 28 dienas (4 nedēļas) pēc kārtas ar sekojošu 14 dienu (2 nedēļu) pārtraukumu (kad zāles netiek lietotas), kas kopā veido 6 nedēļu ciklus.
- ADNEA: parastā deva ir 37,5 mg vienu reizi dienā bez pārtraukuma.

Ārsts noteiks, kāda ir Jums nepieciešamā deva, vai un kad ir jāpārtrauc Sunitinib Accord lietošana.

Sunitinib Accord var lietot gan kopā ar ēdienu, gan neatkarīgi no tā.

Ja esat lietojis Sunitinib Accord vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis vairāk kapsulu nekā nepieciešams, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniskā palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Sunitinib Accord

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jums nekavējoties jāsaazinās ar ārstu, ja Jums parādās kāda no šādām nopietnām blakusparādībām (skatīt arī 2. punktu „**Kas Jums jāzina pirms Sunitinib Accord lietošanas**”):

Sirdsdarbības traucējumi. Pastāstiet ārstam, ja jūtaties ļoti noguris, Jums ir aizdusa, pietūkušas pēdas un potītes. Šie simptomi var liecināt par sirdsdarbības traucējumiem, ieskaitot sirdstrieku un sirds muskuļa bojājumus (kardiomiopātija).

Plaušu funkcijas traucējumi vai elpošanas traucējumi. Pastāstiet ārstam, ja Jums parādās klepus, sāpes krūtīs, pēkšņās elpas trūkuma lēkmes vai Jūs atklepojat asinis. Šīs varētu būt plaušu embolijas (stāvoklis, kad asins recekļi nonāk plaušās) pazīmes.

Nieru darbības traucējumi. Pastāstiet ārstam, ja Jums izmainās urinācijas biežums vai vairs nav **urinācijas**, jo tie var būt nieru mazspējas simptomi.

Asiņošana. Pastāstiet ārstam, ja Sunitinib Accord lietošanas laikā Jums ir nopietni ar asiņošanu saistīti traucējumi, vai parādās kāds no šādiem simptomiem: sāpīgs, uzpūties kuņģis (vēders), asinis atvemtajās masās, melni, lipīgi izkārnījumi, asinis urīnā, galvassāpes vai **mentālā stāvokļa** izmaiņas, asins vai asiņainu krēpu atklepošana no plaušām vai elpceļiem.

Audzēja sabrukšana, kas noved pie cauruma veidošanās zarnās. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir spēcīgas sāpes vēderā, drudzis, slikta dūša, vemšana, asinis izkārnījumos vai izmaiņas zarnu darbībā.

Citas ar Sunitinib Accord saistītas blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Trombocītu, sarkano asins šūnu un/vai balto asins šūnu (piem., neitrofilo leukocītu) skaita samazināšanās.
- Elpas trūkums.
- Augsts asinsspiediens.
- Ļoti izteikts nogurums, nespēks.
- Tūska, ko izraisa šķidrums uzkrāšanās zem ādas un ap acīm, dziļi alergiski izsitumi.
- Sāpes/kairinājums mutes dobumā, sāpīgums/iekaisums/sausums mutē, garšas traucējumi, gremošanas traucējumi, slikta dūša, vemšana, caureja, aizcietējums, sāpes vēderā vai vēdera pietūkums, ēstgribas zudums vai samazināta ēstgriba.
- Vairogdziedzera aktivitātes samazināšanās (hipotireoze).
- Reibonis.
- Galvassāpes.
- Deguna asiņošana.
- Muguras sāpes, locītavu sāpes.
- Sāpes rokās un kājās.

- Dzeltena āda/ādas krāsas izmaiņas, pārmērīga ādas pigmentācija, matu krāsas izmaiņas, izsitumi uz plaukstām un pēdu apakšām, izsitumi, sausa āda.
- Klepus.
- Drudzis.
- Apgrūtināta iemigšana.

Biežas blakusparādības: var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- Trombu veidošanās asinsvados.
- Koronāro artēriju aizsprostošanās vai sašaurināšanās izraisīts sirds muskuļa apasiņošanas deficīts.
- Sāpes krūtīs.
- Sirds pārsūknētās asins daudzuma samazināšanās.
- Šķidruma uzkrāšanās audos, ieskaitot audus ap plaušām.
- Infekcijas.
- Smagas infekcijas izraisītas komplikācijas (infekcija atrodas asinsritē), kas var izraisīt audu bojājumus, orgānu darbības traucējumus un nāvi.
- Pazemināts cukura līmenis asinīs (skatīt 2. punktu).
- Olbaltumvielu zudums ar urīnu, dažkārt var izraisīt tūsku.
- Gripai līdzīgs sindroms.
- Izmaiņas asins analīzēs, tai skaitā aizkuņģa dziedzera un aknu enzīmu līmenī.
- Augsts urīnskābes līmenis asinīs.
- Hemoroīdi, sāpes taisnajā zarnā, smaganu asiņošana, apgrūtināta rīšana vai nespēja norīt.
- Sāpes vai dedzināšanas sajūta mēlē, gremošanas trakta gļotādas iekaisums, pārmērīga gāzu uzkrāšanās kuņģī vai zarnu traktā.
- Ķermeņa masas samazināšanās.

- Skeleta muskuļu sāpes (muskuļu un kaulu sāpes), muskuļu vājums, muskuļu nespēks, muskuļu sāpes, muskuļu spazmas.
- Sausa deguna gļotāda, aizlikts deguns.
- Pastiprināta acu asarošana.
- Izmainīts ādas jutīgums, nieze, ādas iekaisums un lobīšanās, pūšļi, pinnes, nagu krāsas izmaiņas, matu izkrišana.
- Savādas sajūtas ekstremitātēs.
- Izmainīta (pastiprināta/pazemināta) jutība, īpaši uz pieskārienu.
- Skābas atraugas.
- Dehidratācija.
- Karstuma viļņi.
- Urīna krāsas izmaiņas.
- Depresija.
- Drebuļi.

Retākas blakusparādības: var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem

- Dzīvībai bīstamas mīksto audu infekcijas, tai skaitā anālās atveres un dzimumorgānu rajonā (skatīt 2. punktu).
- **Insults.**
- Pārtrauktas vai samazinātas sirds apasiņošanas izraisīta sirdslēkme.
- Sirds elektriskās aktivitātes vai sirds ritma izmaiņas.
- Šķidruma uzkrāšanās sirds somiņā (izsvīdums perikardā).
- Aknu mazspēja.
- Sāpes vēderā (kuņģī), ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums.
- Audzēja sabrukšana, kas noved pie cauruma veidošanās zarnās (perforācija).
- Žultspūšļa iekaisums (pietūkums un apsārtums) ar žultsakmeņu veidošanos vai bez tās.
- Patoloģiski cauruļveida savienojumi starp ķermeņa dobumiem vai ķermeņa dobumiem un ādu.
- Sāpes mutē, zobu sāpes un/vai sāpes žoklī, pietūkums vai iekaisums

mutē, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī vai zobu kustēšanās. Šīs var būt žokļa kaula bojājuma (kaula nekroze) pazīmes, skatīt 2. punktu.

- Vairogdziedzera hormonu pastiprināta veidošanās, kas palielina organisma enerģijas patēriņu miera stāvoklī.
- Brūču dzīšanas traucējumi pēc operācijas.
- Paaugstināts muskuļu enzīma kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs.
- Izteikti spēcīga reakcija uz alergēnu, tajā skaitā siena drudzis, izsitumi uz ādas, ādas nieze, nātrene, ķermeņa daļu pietūkums un elpošanas traucējumi.
- Resnās zarnas iekaisums (kolīts, išēmisks kolīts).

Retas blakusparādības: var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem

- Smagas ādas un/vai gļotādu reakcijas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze vai *erythema multiforme*).
- Audzēja sabrukšanas sindroms (ASS) – ASS ir vielmaiņas komplikāciju grupa, kas var rasties vēža ārstēšanas laikā. Šīs komplikācijas izraisa bojāgājušo vēža šūnu noārdīšanās produkti, un iespējamie simptomi ir slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, krampju lēkmes, urīna saduļķošanās un **nogurums, kas saistīts ar izmaiņiem** laboratorisko izmeklējumu rezultātiem (augsts kālija, urīnskābes un fosfora līmenis un zems kalcija līmenis asinīs), kas var izraisīt nieru darbības izmaiņas un akūtu nieru mazspēju.
- Patoloģiska muskuļu audu noārdīšanās (rabdomiolīze), kas var izraisīt nieru darbības traucējumus.
- Patoloģiskas izmaiņas smadzenēs (atgriezeniskās mugurējās leikoencefalopātijas sindroms), kas var izraisīt vairākus simptomus, tai skaitā galvassāpes, apjukumu, krampjus un redzes zudumu.
- Sāpīgas čūlas uz ādas (gangrenozā piodermija).
- Aknu iekaisums (hepatīts).
- Vairogdziedzera iekaisums.
- Mazāko asinsvadu bojājumi jeb trombotiska mikroangiopātija (TMA).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Asinsvadu sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsuma asinsvada sieniņā (aneirismas un artēriju disekcijas).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sunitinib Accord

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, pudeles un blistera folijas pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai redzamas viltojuma pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs

un cita informācija

Ko Sunitinib Accord satur

Aktīvā viela ir sunitinibs. Katra kapsula satur 12,5mg, 25mg, 37,5mg, vai 50 mg sunitiniba. Citas sastāvdaļas ir:

- *Kapsulas saturs:* mikrokristāliskā celuloze, mannīts (E421), kroskarmelozes nātrija sāls, povidons (E1201), magnija stearāts.
- *Kapsulas apvalks:* želatīns, titāna dioksīds (E171), melnais dzelzs oksīds (E172) (25 mg un 50 mg), sarkanais dzelzs oksīds (E172) (12,5 mg, 25 mg, 50 mg), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (25 mg, 37,5 mg, 50 mg).
- *Apdrukas tinte:* šellaka, titāna dioksīds (E171), melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols, amonija hidroksīds.

Sunitinib Accord ārējais izskats un iepakojums

Sunitinib Accord 12,5 mg cietās kapsulas

Želatīna kapsulas (aptuvenais garums 14,3 mm) ar oranžu vāciņu un oranžu korpusu, ar baltu uzrakstu "12,5 mg" uz korpusa, un tās satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

Sunitinib Accord 25 mg cietās kapsulas

Želatīna kapsulas (aptuvenais garums 15,9 mm) ar karameļu krāsas vāciņu un oranžu korpusu, ar baltu uzrakstu "25 mg" uz korpusa, un tās satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

Sunitinib Accord 37,5 mg cietās kapsulas

Želatīna kapsulas (aptuvenais garums 18,0 mm) ar dzeltenu vāciņu un dzeltenu korpusu, ar melnu uzrakstu "37,5 mg" uz korpusa, un tās satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

Sunitinib Accord 50 mg cietās kapsulas

Želatīna kapsulas (aptuvenais garums 19,4 mm) ar karameļu krāsas vāciņu un karameļu krāsas korpusu, ar baltu uzrakstu "50 mg" uz korpusa, un tās satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

Sunitinib Accord ir pieejams plastmasas pudelītēs ar 30 kapsulām un blisteru iepakojumos, kas satur 28 kapsulas, un perforētos dozējamu vienību blisteru iepakojumos, kas satur 28 x 1 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.