I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sutent 12,5 mg cietās kapsulas
Sutent 25 mg cietās kapsulas
Sutent 37,5 mg cietās kapsulas
Sutent 50 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

12,5 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ir ekvivalents 12,5 mg sunitiniba (*sunitinib)*.

25 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ir ekvivalents 25 mg sunitiniba (*sunitinib)*.

37,5 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ir ekvivalents 37,5 mg sunitiniba (*sunitinib)*.

50 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ir ekvivalents 50 mg sunitiniba (*sunitinib)*.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Sutent 12,5 mg cietās kapsulas
Želatīna kapsulas ar oranžu vāciņu un oranžu pamatnes daļu, ar baltu uzrakstu ”Pfizer” uz vāciņa un uzrakstu ”STN 12.5 mg” uz pamatnes daļas, un tās satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

Sutent 25 mg cietās kapsulas
Želatīna kapsulas ar karameļu krāsas vāciņu un oranžu pamatnes daļu, ar baltu uzrakstu ”Pfizer” uz vāciņa un uzrakstu ”STN 25 mg” uz pamatnes daļas, un tās satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

Sutent 37,5 mg cietās kapsulas
Želatīna kapsulas ar dzeltenu vāciņu un dzeltenu pamatnes daļu, ar melnu uzrakstu ”Pfizer” uz vāciņa un uzrakstu ”STN 37.5 mg” uz pamatnes daļas, un tās satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

Sutent 50 mg cietās kapsulas
Želatīna kapsulas ar karameļu krāsas vāciņu un karameļu krāsas pamatnes daļu, ar baltu uzrakstu ”Pfizer” uz vāciņa un uzrakstu ”STN 50 mg” uz pamatnes daļas, un tās satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Gastrointestināls stromas audzējs (GISA)
Sutent 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)
Sutent indicēts progresējošas/metastātiskas nieru šūnu karcinomas (MNŠK) ārstēšanai pieaugušajiem.

Aizkuņģa dziedzera neiroendokrīnie audzēji (ADNEA)
Sutent indicēts neoperējamu vai metastātisku, augsti diferencētu aizkuņģa dziedzera neiroendokrīno audzēju (ADNEA) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem slimība progresē.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Sutent drīkst uzsākt tikai ārsts ar pieredzi ārstēšanā ar pretvēža līdzekļiem.

Devas
GISA un MNŠK ārstēšanai ieteicamā Sutent 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 Sutent 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 pakāpeniska 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

Pediatriskā populācija
Sutent 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 trešdaļa 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 klīniskie 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 viegli līdz smagi izteiktiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem ar nieru mazspēju 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
Sutent lietojams iekšķīgi. To var lietot gan ēšanas laikā, gan tukšā dūšā.

Ja deva ir izlaista, papildu deva nav jālieto. 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, čūlas 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 čūlām 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 hemorāģiskiem notikumiem, 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 hemorāģiskā blakusparādība, par ko visbiežāk tika saņemti ziņojumi; par to ziņoja apmēram puse pacientu ar norobežotiem audzējiem, kuriem bija radušās hemorāģiskas blakusparādības. 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. Sutent nav apstiprināts plaušu vēža terapijai.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem antikoagulantus (piemēram, varfarīnu, acenokumarolu), periodiski vajadzētu nozīmēt pilnu asins analīzi (trombocītus), noteikt koagulācijas faktorus (PL/SV) 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).

Šo blakusparādību novēršanai var izmantot pretvemšanas, pretcaurejas vai antacīdos līdzekļus. Pacientiem ar intraabdomināliem audzējiem, kurus ārstēja ar sunitinibu, novēroja nopietnas, dažreiz letālas kuņģa un zarnu trakta komplikācijas, tajā skaitā kuņģa un 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 minētajiem gadījumiem nebija kumulatīvs raksturs, parasti tie bija atgriezeniski un terapijas pārtraukšana nebija nepieciešama. Šajos 3. fāzes pētījumos neviens gadījums nebija letāls, bet pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ir ziņots par retiem 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 gadījumiem 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 šādu gadījumu risks vai tie ir bijuši jau iepriekš, sunitinibs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem pēdējo 12 mēnešu laikā pirms sunitiniba nozīmēšanas bijuši tādi kardiāli gadījumi 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 blakusslimībām 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 sākotnējas un periodiskas KKIF izvērtēšanas nepieciešamība. Pacientiem bez sirds riska faktoriem jāapsver izsviedes frakcijas sākotnējas 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, piemēram, 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 ≥ 65 gadiem, bija hipertensija, cukura diabēts un trombemboliska slimība anamnēzē.

Aneirismas un artēriju disekcijas
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. Pacientiem ar jau iepriekš diagnosticētu hipotireozi vai hipertireozi jākoriģē 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 jākoriģē 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 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 retiem 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 kaula nekroze (ŽKN)
Terapijas laikā ar Sutent saņemti ziņojumi par ŽKN gadījumiem. Vairums šo gadījumu tika ziņots pacientiem, kuri pirms tam vai vienlaicīgi saņēma bifosfonātus intravenozi, kur ŽKN ir identificēts riska faktors. Tādēļ piesardzība jāievēro gadījumos, kad Sutent un bifosfonāti intravenozi ir jālieto vienlaicīgi vai viens pēc otra.

Invazīvas zobu procedūras arī ir identificēts riska faktors. Pirms ārstēšanās ar Sutent 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. Pacientiem 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 pazeminināšanos asinīs. Dažos gadījumos tā bija ar klīniskiem simptomiem un samaņas zuduma dēļ bija nepieciešama hospitalizācija. Simptomātiskas hipoglikēmijas gadījumā sunitiniba terapija uz laiku ir jāpārtrauc. Pacientiem ar diabētu regulāri jākontrolē glikozes līmenis asinīs, lai novērtētu nepieciešamību pielāgot pretdiabēta līdzekļa devu un samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hiperamonēmiskā encefalopātija
Ārstēšanas laikā ar sunitinibu pacientiem novēroja hiperamonēmisko encefalopātiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas neizskaidrojama letarģija vai psihiskā stāvokļa izmaiņas, jānosaka amonjaka līmenis un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Palīgvielas

Nātrijs
Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 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, itrakonazola, 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, Sutent 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, Sutent 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

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm
Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi un izvairīties no grūtniecības iestāšanās Sutent lietošanas laikā.

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

Barošana ar krūti
Sunitinibs un/vai tā metabolīti izdalās žurku mātīšu 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 zīdaini, sievietes Sutent lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte
Neklīniskajos pētījumos konstatēts, ka sunitiniba terapija var negatīvi ietekmēt vīrieša un sievietes fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sutent 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 4.4. un 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 uzskaitījums 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 (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100), reti (≥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[a] 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	

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
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*	Hiperamonēmiskā encefalopātija
Acu bojājumi		Periorbitāla tūska Acu plakstiņu tūska Pastiprināta asarošana			
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda išēmija[k,*] Izsviedes frakcijas samazināšanās[1]	Sastrēguma sirds mazspēja Miokarda infarkts[m,*] Sirds mazspēja* Kardiomiopātija* Izsvīdums perikardā Elektrokardiogrammas QT intervāla pagarināšanās	Kreisā kambara mazspēja* *Torsade de pointes*	
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 spļaušana 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 Disfāgija 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 Nieze Ādas hiperpigmentācija Ādas bojājums Hiperkeratoze Dermatīts Nagu bojājumi[w]		*Erythema multiforme*[*] Stīvensa-Džonsona sindroms[*] *Pyoderma gangrenosum* Toksiskā epidermas nekrolīze[*]	

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes ekstremitātēs Locītavu sāpes Muguras sāpes	Skeleta muskuļu sāpes Muskuļu spazmas Sāpes muskuļos Muskuļu vājums	Žokļa kaula osteonekroze Fistulas*	Rabdomiolīze * Miopātija	
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		Ķermeņa masas samazināšanās Samazināts balto asins šūnu skaits Paaugstināts lipāzes līmenis Samazināts trombocītu skaits Pazeminināts hemoglobīna līmenis Paaugstināts amilāzes līmenis[z] Paaugstināts aspartātaminotransfe-rāzes līmenis Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts asinsspiediens Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs	Paaugstināts kreatīnfosfokinā-zes līmenis asinīs Paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis asinīs		

*Tajā skaitā letāli gadījumi

Kombinēti šādi termini:

[a] nazofaringīts un mutes herpes;

[b] bronhīts, dziļo elpceļu infekcijas, pneimonija 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 osteomielīts;
[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 leikocītu absolūtā skaita samazināšanās, un 1,7% pacientu – 4. smaguma pakāpes neitrofilo leikocītu 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 epizodes novērotas 18% pacientu, kuri 3. fāzes GISA pētījumā saņēma sunitinibu, salīdzinot ar 17% pacientu, kuri saņēma placebo. 39% pacientu, kuri saņēma sunitinibu 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 sunitinibu ārstētiem pacientiem un 5 pacientiem (1,7%), kuri bija ārstēti ar IFN-α. No pacientiem, kuri lietoja sunitinibu citokīnrefraktāras MNŠK ārstēšanai, 26% novēroja asiņošanu. Asiņošanas epizodes, izņemot deguna asiņošanu, novērotas 21,7% pacientu, kuri 3. fāzes ADNEA pētījumā saņēma sunitinibu, 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 sunitinibu; 61 pacientam (16%), kuri saņēma sunitinibu, 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 sunitinibu, 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; Sutent 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 no pacientiem, 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 no pacientiem, kuri 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 no pacientiem, 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 ≥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. Pivotālā 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 (DVT) un 2 – 1. vai 2. pakāpes DVT. Četri no šiem 7 pacientiem ar GISA pēc pirmo DVT 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 DVT: 1 bija 1. pakāpes, 2 bija– 2. pakāpes, 4 bija – 3. pakāpes un 1bija – 4. pakāpes DVT. 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 DVT 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 DVT: 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 Sutent laikā saņemti ziņojumi par ŽKN gadījumiem. Vairumā gadījumu to novēroja pacientiem, kuriem ŽKN 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% 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 sērijveida EKG izmeklējumos atbilstoši terapeitiskai koncentrācijai vai koncentrācijai, kas pārsniedz terapeitisko, nevienam no izvērtētajiem pacientiem vai pacientiem, kuri iekļauti klīniskā 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).

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.

Pediatriskā 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 ievadītu sunitinibu, kurā piedalījās 35 pacienti, kas ietvēra 30 pediatriskus 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 pediatriskiem pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši sirds apstarošanu vai antraciklīnu, salīdzinot ar pediatriskiem pacientiem, kuri tos iepriekš nebija saņēmuši. Šiem pediatriskiem 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 pediatriskus 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 (≥10%) ar ārstēšanu saistītie nevēlamie notikumi bija neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās (6 [20,7%] pacientiem) un intrakraniāla asiņošana (3 [10,3%] pacientiem).

Ir veikts 1./2. fāzes vienas grupas pētījums 6 pediatriskiem 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, leikocītu 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 (16,7%) 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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Sutent 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, ATĶ kods: L01EX01

Darbības mehānisms
Sunitinibs inhibē daudzas RTKs, kas iesaistītas audzēja augšanas, patoloģiskas neoangioneoģenēzes un vēža metastātiskas progresēšanas procesā. Sunitinibs inhibē trombocītu augšanas faktora receptorus (*PDGFRα* un *PDGFRβ*), *VEGF* (*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 nepanesamību (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) pacientiem ar iepriekš neārstētu MNŠK un objektīvie atbildes reakcijas rādītāji (*objective response rates*- ORR) 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 nepanesamība, 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).

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 starpposma 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 starpposma analīzes, un vadoties pēc neatkarīga *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 starpposma 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	**Sutent**	**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	---

Saīsinajumi: 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 Sutent 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 ilgas ārstēšanās ar 50 mg iekšķīgi lietojamu devu dienā, kam sekoja 2 nedēļu ilgs 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 analīzē konstatēts statistiski nozīmīgs sunitiniba pārākums 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 analīzē 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 *versus* 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 *versus* IFN-α)	0,8209	
Riska attiecības 95% TI	(0,6730; 1,0013)	
p vērtība[a]	<0,0510	

Saīsinajumi: TI=ticamības intervāls; INF-α=interferons-α; ITT= ārstēšanai paredzētie (*intent-to-treat*); 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).

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 neiroendokrīnie 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* analīzē sunitinibam tika novērots klīniski nozīmīgs pārākums, salīdzinot ar placebo. PFS mediāna sunitiniba pacientu grupā bija 11,4 mēneši, bet placebo grupā – 5,5 mēneši [riska 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 5. tabulu). Sunitinibam labvēlīga riska attiecība tika novērota visās izvērtēto pamatrādītāju apakšgrupās, tajā skaitā tika analizēts iepriekšējo sistēmisko

terapiju skaits. 29 pacienti sunitiniba grupā un 24 pacienti placebo grupā iepriekš nesaņēma sistēmisko terapiju. Starp šiem pacientiem PFS riska 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.

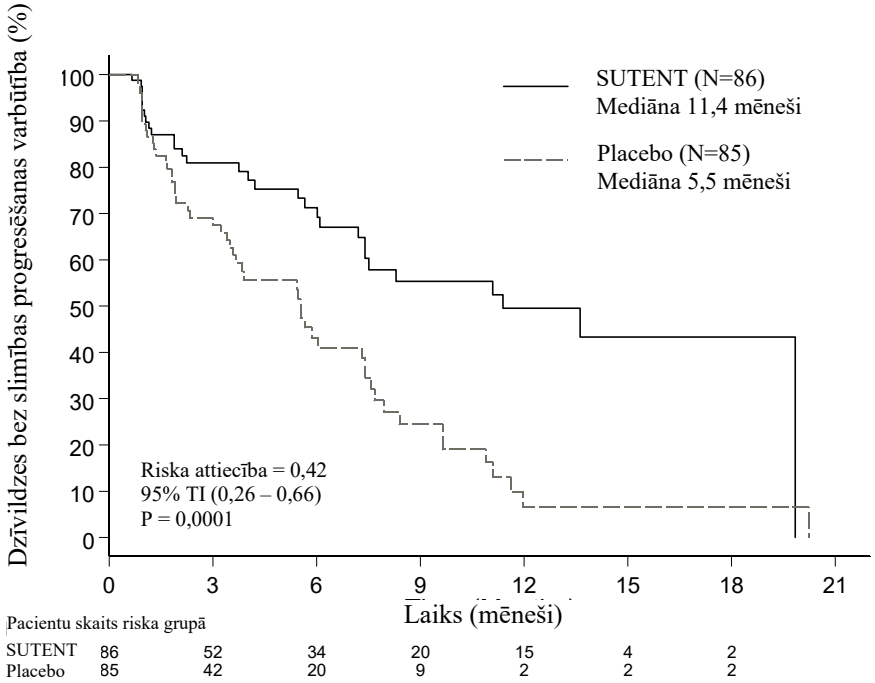
Lai izslēgtu pētnieka kļūdu PFS novērtēšanā, tika veikta BICR (*blinded independent central review*-centralizēta, neatkarīga, maskēta ievadīto datu pārbaude); šī pārbaude apstiprināja pētnieka novērtējumu, kas apkopots 4. tabulā.

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

Efektivitātes kritērijs	Sutent (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]

Saīsinajumi: 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



Saīsinajumi: TI=ticamības intervāls; N= pacientu skaits; PFS= dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*); ADNEA= aizkuņģa dziedzera neiroendokrīnie 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 daudznacionālajā, 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).

Pediatriskā populācija
Sunitiniba lietošanas pieredze pediatriskiem 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 pediatriskus 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 kardiotoksicitāte, tādēļ tajā tika veikti grozījumi, lai izslēgtu pacientus, kuri iepriekš saņēmuši potenciāli kardiotoksisku ārstēšanu (tajā skaitā antraciklīnus) vai sirds apstarošanu. Otrajā pētījuma daļā, kurā piedalījās pacienti, kuri iepriekš saņēmuši pretvēža ārstēšanu, bet kuriem nebija kardiotoksicitātes riska faktori, kopumā tika konstatēta sunitiniba panesamība, un toksicitāte bija klīniski kontrolējama, lietojot devu 15 mg/m^2 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/m^2 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 pediatriskus 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 starpposma 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 (≥10%) ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības abās grupās kopā bija neitrofilo leikocītu 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 pediatriskiem pacientiem ar GISA (vecums: 13–16 gadi), kuri saņēma sunitinibu ar shēmu 4/2, lietojot devu no 15 mg/m^2 dienā līdz 30 mg/m^2 dienā, un pieejamie publikāciju dati (par 20 pediatriskiem 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 pediatriskiem 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 pediatriskiem 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 Sutent pētījumu rezultātus visās pediatriskās 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 Sutent pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās gastroenteropankreatisku neiroendokrīno audzēju ārstēšanai (izņemot neiroblastomu, neirogangliblastomu, feohromacitomu) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sunitiniba FK izvērtēja 135 veseliem brīvprātīgajiem un 266 norobežota vēža pacientiem. FK bija līdzīga visiem pārbaudītajiem pacientiem ar norobežotu audzēju un veseliem 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 primārā 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 atkārtojot 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 izkliedes 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 Ki 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 plazmas klīrenss (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). 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 nelietojot) FK vērtības tika novērtētas kā sekundārais pētījuma mērķis. Sunitiniba FK rādītāju izmaiņas nebija klīniski būtiskas un neizraisīja jaunas 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 Sutent 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 analīzē 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 nekā vīriešiem; tomēr šīs starpības dēļ deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija
Sunitiniba lietošanas pieredze pediatriskiem 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 pediatriskiem 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 klīrensa kovariante (jo mazāks pediatriskā pacienta vecums, jo zemāks šķietamais klīrenss). Līdzīgā veidā ķermeņa virsmas laukums bija būtiska aktīvā metabolīta šķietamā klīrensa kovariante (jo mazāks ķermeņa virsmas laukums, jo zemāks šķietamais klīrenss).

Turklāt, ņemot vērā 3 pediatrisko pacientu pētījumos (2 pediatrisku norobežotu audzēju pētījumi un 1 pediatrisks GISA pētījums, vecums: 6–11 gadi un 12–17 gadi) apvienoto datu integrēto populācijas FK analīzi, ķermeņa virsmas laukums (ĶVL) sākuma stāvoklī bija būtiska sunitiniba un tā aktīvā metabolīta šķietamā klīrensa kovariante. Pamatojoties uz šo analīzi, ir paredzams, ka deva aptuveni 20 mg/m^2 dienā (pediatriskiem pacientiem ar ĶVL diapazonā: 1,10–1,87 m^2) 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/m^2 (pamatojoties uz MTD, kas noteikts 1. fāzes devas palielināšanas pētījumā, skatīt 5.1. apakšpunktu), kurā pediatriskiem pacientiem ar paaugstinātu GISA līdz 22,5 mg/m^2 un sekojoši līdz 30 mg/m^2 (nepārsniedzot kopējo devu 50 mg/dienā), balstoties uz individuālu pacientu drošumu/toleranci. Turklāt, saskaņā ar publicēto literatūru pediatriskiem pacientiem ar GISA, aprēķinātā sākuma deva bija diapazonā no 16,6 mg/m^2 līdz 36 mg/m^2, palielinot devas līdz 40,4 mg/m^2 (nepārsniedzot kopējo devu 50 mg/dienā).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Žurkām un pērtiķiem līdz 9 mēnešus ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos konstatēja iedarbību uz primāriem mērķa orgāniem: kuņģa un 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 dziedzera 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 gļotādas 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 iebarotas perorālas devas diapazona noteikšanas pētījumā (0, 10, 25, 75 vai 200 mg/kg/dienā) ar pastāvīgu diennakts devu (PDD) rasH2 transgēniskām pelēm, karcinomu un divpadsmitpirkstu zarnas Brunnera dziedzeru hiperplāziju novēroja, lietojot augstākās (200 mg/kg/dienā) pārbaudītās devas.

RasH2 transgēniskām pelēm tika veikts 6 mēnešu ilgs mākslīgi iebarotas 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 ≥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 sunitinibu 28 dienas ar sekojošu 7 dienu periodu bez terapijas, konstatēja palielinātu feohromacitomas un virsnieru serdes hiperplāzijas sastopamību žurku tēviņiem, lietojot devu 3 mg/kg/dienā ilgāk nekā gadu (≥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 ≥0,9; 7,8 un 7,8 reizes pārsniedzot AUC pacientiem, kuri lietoja ieteicamo diennakts devu. Sunitiniba kancerogenitātes pētījumos ar rasH2 transgēniskām pelēm un žurkām konstatētās neoplastiskās atrades nozīme cilvēkam nav skaidra.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte
Ietekmi uz mātīšu un tēviņu fertilitāti reproduktīvas toksicitātes pētījumos nekonstatēja. Tomēr atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiķiem klīniski nozīmīgas sistēmiskas iedarbības līmenī novēroja ietekmi uz mātīšu 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. Trušiem pie sunitiniba koncentrācijas plazmā, kas 3 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkiem, gravīdas dzemdes svara un dzīvu augļu skaita samazināšanos izraisīja resorbciju skaita palielināšanos, augļu bojāejas palielināšanos pēc implantācijas un visa metiena zaudējums 4 no 6 grūsnām trušu mātītēm. Žurkām organoģenēzes periodā terapija ar sunitinibu 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. Trušiem 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. Mātīšu 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 ≥ 0,9 reizes no zemlīknes laukuma pacientiem, kuri lietoja ieteicamo diennakts devu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

12,5 mg cietās kapsulas
Kapsulas sastāvs
Mannīts (E421)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Povidons (K-25)
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks
Želatīns
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)

Apdrukas tinte
Šellaka
Propilēnglikols
Nātrija hidroksīds
Povidons
Titāna dioksīds (E171)

25 mg cietās kapsulas
Kapsulas sastāvs
Mannīts (E421)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Povidons (K-25)
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks
Želatīns
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte
Šellaka
Propilēnglikols
Nātrija hidroksīds
Povidons
Titāna dioksīds (E171)

37,5 mg cietās kapsulas
Kapsulas sastāvs
Mannīts (E421)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Povidons (K-25)
Magnija stearāts

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

Apdrukas tinte
Šellaka
Propilēnglikols
Nātrija hidroksīds
Melnais dzelzs oksīds (E172)

50 mg cietās kapsulas
Kapsulas sastāvs
Mannīts (E421)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Povidons (K-25)
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks
Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte
Šellaka
Propilēnglikols
Nātrija hidroksīds

Povidons
Titāna dioksīds (E171)

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

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar polipropilēna vāciņu, kas satur 30 cietās kapsulas.

Poli(hlortrifluoretilēns)/PVH caurspīdīgs, perforēts blisteris ar vienu devu kontūrligzdā un aizvalcētu alumīnija pārklājumu. Blisteris satur 28 x 1 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Sutent 12,5 mg cietās kapsulas
EU/1/06/347/001
EU/1/06/347/004

Sutent 25 mg cietās kapsulas
EU/1/06/347/002
EU/1/06/347/005

Sutent 37,5 mg cietās kapsulas
EU/1/06/347/007
EU/1/06/347/008

Sutent50 mg cietās kapsulas
EU/1/06/347/003
EU/1/06/347/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 19. jūlijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 9. novembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, 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 EFEKTĪV ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE ABPE PUDELĪTEI – 12,5 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sutent 12,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

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

Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ekvivalents 12,5 mg sunitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/347/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sutent 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 MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ABPE PUDELĪTE – 12,5 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sutent 12,5 mg cietās kapsulas
sunitinib
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 kapsulas

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE ABPE PUDELĪTEI – 25 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sutent 25 mg cietās kapsulas
sunitinib

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

Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ekvivalents 25 mg sunitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/347/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sutent 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 MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ABPE PUDELĪTE – 25 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sutent 25 mg cietās kapsulas
sunitinib
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 kapsulas

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE ABPE PUDELĪTEI – 37,5 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sutent 37,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

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

Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ekvivalents 37,5 mg sunitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/347/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sutent 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 MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ABPE PUDELĪTE – 37,5 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sutent 37,5 mg cietās kapsulas
sunitinib
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 kapsulas

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE ABPE PUDELĪTEI – 50 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sutent 50 mg cietās kapsulas
sunitinib

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

Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ekvivalents 50 mg sunitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/347/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sutent 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 MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ABPE PUDELĪTE – 50 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sutent 50 mg cietās kapsulas
sunitinib
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 kapsulas

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE BLISTERIEM – 12,5 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sutent 12,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

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

Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ekvivalents 12,5 mg sunitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/347/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sutent 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 – 12,5 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sutent 12,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE BLISTERIEM – 25 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sutent 25 mg cietās kapsulas
sunitinib

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

Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ekvivalents 25 mg sunitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/347/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sutent 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 – 25 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sutent 25 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE BLISTERIEM – 37,5 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sutent 37,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

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

Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ekvivalents 37,5 mg sunitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/347/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sutent 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 – 37,5 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sutent 37,5 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE BLISTERIEM – 50 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sutent 50 mg cietās kapsulas
sunitinib

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

Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ekvivalents 50 mg sunitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/347/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sutent 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 – 50 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sutent 50 mg cietās kapsulas
sunitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Sutent 12,5 mg cietās kapsulas
Sutent 25 mg cietās kapsulas
Sutent 37,5 mg cietās kapsulas
Sutent 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 vai farmaceitam.
- 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. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Sutent un kādam nolūkam tās lieto

Sutent 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.

Sutent tiek nozīmētas pieaugušajiem šādu vēža veidu ārstēšanai:

- gastrointestināla stromas audzēja (GISA) ārstēšanai gadījumos, kad terapija ar imatinibu (citas pretvēža zāles) nav palīdzējusi vai to nedrīkst lietot. GISA ir kuņģa un zarnu vēzis;
- metastātiskas nieru šūnu karcinomas (MNŠK) ārstēšanai. Tā 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 Sutent darbības mehānismu vai to, kāpēc Jums parakstītas šīs zāles, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Sutent lietošanas

Nelietojiet Sutent šādos gadījumos

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Sutent lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- **Ja Jums ir augsts asinsspiediens.** Sutent lietošana var paaugstināt asinsspiedienu. Terapijas ar Sutent laikā Jūsu ārsts var pārbaudīt asinsspiedienu un, ja nepieciešams, parakstīt zāles asinsspiediena pazemināšanai.

- **Ja Jums ir vai ir bijušas asins saslimšanas, ar asiņošanu vai zilumu veidošanos saistīti traucējumi.** Sutent lietošana var paaugstināt asiņošanas risku vai izmainīt noteiktu asins šūnu skaitu. Tas var novest pie anēmijas vai ietekmēt asins recēšanas spējas. Ja Jūs lietojat varfarīnu vai acenokumarolu asins šķidrināšanai, lai novērstu trombu veidošanos, asiņošanas risks var būt lielāks. Pastāstiet ārstam, ja Sutent lietošanas laikā Jums rodas asiņošana.

- **Ja Jums ir sirds funkcijas traucējumi.** Sutent 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 izmaiņas sirds ritmā.** Sutent lietošana var radīt izmaiņas sirds ritmā. Terapijas ar Sutent laikā ārsts var nozīmēt elektrokardiogrammu, lai izvērtētu sirds ritmu. Pastāstiet ārstam, ja Sutent lietošanas laikā Jūs jūtaties apreibis, Jums nāk ģībonis vai ir kādas 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 savam ārstam, ja Jums Sutent 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 sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sieniņā.

- **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.** Sutent lietošana var izraisīt vairogdziedzera darbības traucējumus. Pastāstiet ārstam, ja Sutent lietošanas laikā Jūs ātri nogurstat, Jums salst vairāk nekā cilvēkiem līdzās vai pazeminās Jūsu balss tembrs. Pirms Sutent lietošanas uzsākšanas jāpārbauda vairogdziedzera darbība, kā arī regulāri tā jāatkārto Sutent terapijas laikā. Ja vairogdziedzeris nepietiekamā daudzumā izstrādā hormonus, Jums varētu nozīmēt hormonu aizstājterapija.

- **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 Sutent lietošanas laikā Jums parādās kāda no šādām pazīmēm vai simptomiem: nieze, acu vai ādas dzelte, tumšs urīns, sāpes vai diskomforta sajūta labajā paribē. Lai pārbaudītu aknu darbību, Jūsu ārsts nozīmēs asins analīzes gan pirms ārstēšanās ar Sutent, gan Sutent lietošanas laikā, kā arī pēc klīniskās nepieciešamības.

- **Ja Jums ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi.** Jūsu ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību.

- **Ja Jūs gatavojaties ķirurģiskai operācijai vai operācija Jums bijusi nesen.** Sutent var ietekmēt Jūsu brūces dzīšanu. Pirms operācijas parasti jāpārtrauc Sutent lietošana. Jūsu ārsts izlems, kad jāatsāk lietot Sutent.

- **Jums var ieteikt zobu pārbaudi pirms Sutent 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 savam zobārstam, ka Jūs lietojiet Sutent, 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 savu 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 punktveida vai apļveida plankumi (bieži ar centrālām čūlām), kurus novēro uz rumpja. Izsitumi var progresēt, radot plašu ādas čūlošanos vai lobīšanos, un tie var būt bīstami dzīvībai. Ja Jums rodas izsitumi vai šādi (iepriekš minētie) ādas simptomi, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

- **Ja Jums ir vai ir bijušas krampju lēkmes.** Nekavējoties informējiet savu 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 devu un samazinātu zema cukura līmeņa asinīs risku. Pēc iespējas ātrāk informējiet savu 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

Sutent nav ieteicams bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Sutent

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 Sutent līmeni Jūsu organismā. Jums jāinformē savs ārsts, ja lietojat zāles, kas satur kādu no zemāk minētajām aktīvajām vielām:
- ketokonazols, itrakonazols – 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.

Sutent kopā ar uzturu un dzērienu

Sutent 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, Sutent terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja barojat bērnu ar krūti, pastāstiet ārstam. Sutent 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.

Sutent satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Sutent

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 Sutent lietošana.

Sutent var lietot gan ēšanas laikā, gan tukšā dūšā.

Ja esat lietojis Sutent vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Sutent

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 jāsazinās ar ārstu, ja Jums parādās kāda no šādām nopietnām blakusparādībām (skatīt arī punktu „**Kas Jums jāzina pirms Sutent 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, pēkšņas 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 vajadzība urinēt, jo tie var būt nieru mazspējas simptomi.

Asiņošana. Pastāstiet ārstam, ja Sutent 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 garastāvokļa 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 Sutent saistītas blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem
- Trombocītu, sarkano asins šūnu un/vai balto asins šūnu (piem., neitrofilo leikocītu) skaita samazināšanās.
- Elpas trūkums.
- Augsts asinsspiediens.
- Ļoti izteikts nogurums, nespēks.
- Tūska, ko izraisa šķidruma uzkrāšanās zem ādas un ap acīm, dziļi alerģiski 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, nespēks, svara zaudēšana.
- 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.
- Pazeminātс 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/pazeminātа) 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).
- Trieka.
- 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 kreatīnfosfokinātzes 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 izmainīti laboratorisko izmeklējumu rezultāti (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).
- Enerģijas trūkums, apjukums, miegainība, bezsamaņa/koma – šie simptomi var būt smadzeņu toksicitātes pazīmes, ko izraisa augsts amonjaka līmenis asinīs (hiperamonēmiskā encefalopātija).

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. 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 Sutent

- 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 Sutent satur

Sutent 12,5 mg cietās kapsulas

Aktīvā viela ir sunitinibs. Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ekvivalents 12,5 mg sunitiniba.
Citas sastāvdaļas ir:
- *Kapsulas saturā*: mannīts (E421), kroskarmelozes nātrija sāls, povidons (K-25) un magnija stearāts.
- *Kapsulas apvalkā*: želatīns, sarkanais dzelzs oksīds (E172) un titāna dioksīds (E171).
- *Apdrukas tintē:* šellaka, propilēnglikols, nātrija hidroksīds, povidons un titāna dioksīds (E171).

Sutent 25 mg cietās kapsulas

Aktīvā viela ir sunitinibs. Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ekvivalents 25 mg sunitiniba.
Citas sastāvdaļas ir:
- *Kapsulas saturā*: mannīts (E421), kroskarmelozes nātrija sāls, povidons (K-25) un magnija stearāts.
- *Kapsulas apvalkā*: želatīns, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E 172) un melnais dzelzs oksīds (E172).
- *Apdrukas tintē:* šellaka, propilēnglikols, nātrija hidroksīds, povidons un titāna dioksīds (E171).

Sutent 37,5 mg cietās kapsulas

Aktīvā viela ir sunitinibs. Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ekvivalents 37,5 mg sunitiniba.
Citas sastāvdaļas ir:

- *Kapsulas saturā*: mannīts (E421), kroskarmelozes nātrija sāls, povidons (K-25) un magnija stearāts.
- *Kapsulas apvalkā*: želatīns, dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un titāna dioksīds (E171).
- *Apdrukas tintē:* šellaka, propilēnglikols, kālija hidroksīds un melnais dzelzs oksīds (E172).

Sutent 50 mg cietās kapsulas

Aktīvā viela ir sunitinibs. Katra kapsula satur sunitiniba malātu, kas ekvivalents 50 mg sunitiniba. Citas sastāvdaļas ir:
- *Kapsulas saturā*: mannīts (E421), kroskarmelozes nātrija sāls, povidons (K-25) un magnija stearāts.
- *Kapsulas apvalkā*: želatīns, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172) un melnais dzelzs oksīds (E172).
- *Apdrukas tintē:* šellaka, propilēnglikols, nātrija hidroksīds, povidons un titāna dioksīds (E171).

Sutent ārējais izskats un iepakojums

Sutent 12,5 mg pieejams cieto želatīna kapsulu veidā ar oranžu vāciņu un oranžu pamatni, uz vāciņa ar baltu tinti uzrakstīts ”Pfizer”, uz pamatnes – ”STN 12.5 mg”. Satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

Sutent 25 mg pieejams cieto želatīna kapsulu veidā ar karameļu krāsas vāciņu un oranžu pamatni, uz vāciņa ar baltu tinti uzrakstīts ”Pfizer”, uz pamatnes – ”STN 25 mg”. Satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

Sutent 37,5 mg pieejams cieto želatīna kapsulu veidā ar dzeltenas krāsas vāciņu un dzeltenu pamatni, uz vāciņa ar melnu tinti uzrakstīts ”Pfizer”, uz pamatnes – ”STN 37.5 mg”. Satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

Sutent 50 mg pieejams cieto želatīna kapsulu veidā ar karameļu krāsas vāciņu un karameļu krāsas pamatni, uz vāciņa ar baltu tinti uzrakstīts ”Pfizer”, uz pamatnes – ”STN 50 mg”. Satur dzeltenas līdz oranžas krāsas granulas.

Zāles ir pieejamas plastmasas pudelītēs ar 30 kapsulām un perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā, kas satur 28 x 1 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

България
Пфайзер, Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 43 33

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

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

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 67 85 800

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

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