

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Sunitinib Accord 12,5 mg tvrdé kapsuly  
Sunitinib Accord 25 mg tvrdé kapsuly  
Sunitinib Accord 37,5 mg tvrdé kapsuly  
Sunitinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### 12,5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 12,5 mg sunitinibu.

### 25 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 25 mg sunitinibu.

### 37,5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 37,5 mg sunitinibu.

### 50 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 50 mg sunitinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

### Sunitinib Accord 12,5 mg tvrdé kapsuly

Želatinové kapsuly veľkosti 4 (približne 14,3 mm dlhé) s oranžovým uzáverom a oranžovým telom, potlačené bielym nápisom "12,5 mg" na uzávere, obsahujúce žlté až oranžové granuly.

### Sunitinib Accord 25 mg tvrdé kapsuly

Želatinové kapsuly vo veľkosti 3 (približne 15,9 mm dlhé) s karamelovým uzáverom a oranžovým telom, potlačené bielym nápisom "25 mg" na uzávere, obsahujúce žlté až oranžové granuly.

### Sunitinib Accord 37,5 mg tvrdé kapsuly

Želatinové kapsuly vo veľkosti 2 (približne 18,0 mm dlhé) so žltým uzáverom a žltým telom, potlačené čiernym nápisom "37,5 mg" na uzávere, obsahujúce žlté až oranžové granuly.

### Sunitinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly

Želatinové kapsuly vo veľkosti 1 (približne 19,4 mm dlhé) s karamelovým uzáverom a karamelovým telom, potlačené bielym nápisom "50 mg" na uzávere, obsahujúce žlté až oranžové granuly.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Gastronitestinálny stromálny tumor (gastrointestinal stromal tumor, GIST)

Sunitinib Accord je indikovaný na liečbu neresekovateľného a/alebo metastatického malígneho gastrointestinálneho stromálneho tumoru (GIST) u dospelých po zlyhaní liečby imatinibom v dôsledku rezistencie alebo neznášanlivosti.

Metastatický karcinóm z obličkových buniek (metastatic renal cell carcinoma, MRCC)

Sunitinib Accord je indikovaný na liečbu pokročilého/metastatického karcinómu z obličkových buniek (MRCC) u dospelých.

Pankreatické neuroendokrinné nádory (pancreatic neuroendocrine tumours, pNET)

Sunitinib Accord je indikovaný na liečbu neresekovateľných alebo metastatických, dobre diferencovaných pankreatických neuroendokrinných nádorov (pNET) s progresiou ochorenia u dospelých.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu liekom Sunitinib Accord má začať lekár, ktorý má skúsenosti v podávaní protinádorových liekov.

### Dávkovanie

Pre GIST a MRCC odporúčaná dávka Sunitinib Accord je 50 mg užívaná perorálne raz denne počas štyroch po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasleduje dvojtyždňová prestávka v liečbe (schéma 4/2), aby sa zavŕšil kompletný šesťtyždňový cyklus.

Pre pNET odporúčaná dávka Sunitinib Accord je 37,5 mg užívaná perorálne raz denne bez plánovanej prestávky v liečbe.

### Úpravy dávky

#### *Bezpečnosť a tolerabilita*

Pre GIST a MRCC sa zmeny dávky môžu vykonávať postupne po 12,5 mg v závislosti na individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti. Denná dávka nesmie prekročiť 75 mg, ani byť znížená pod 25 mg.

Pre pNET sa zmeny dávky môžu vykonávať postupne po 12,5 mg v závislosti od individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti. Maximálna dávka podávaná v 3. fáze štúdie s pNET bola 50 mg denne.

Prerušenie dávkovania sa môže vyžadovať v závislosti od individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti.

#### *Inhibítory CYP3A4/induktory*

Má sa vyhnúť spoločnému podávaniu sunitinibu so silnými induktormi CYP3A4, ako je rifampicín (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak to nie je možné, dávku sunitinibu bude možno potrebné zvýšiť po 12,5 mg prídavkoch (až na 87,5 mg denne pre GIST a MRCC alebo 62,5 mg denne pre pNET) na základe starostlivého monitorovania znášanlivosti.

Má sa vyhnúť spoločnému podávaniu sunitinibu so silnými inhibítormi CYP3A4, ako je ketokonazol (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak to nie je možné, dávky sunitinibu bude možno potrebné znížiť na minimálnu dennú dávku 37,5 mg pre GIST a MRCC alebo 25 mg denne pre pNET na základe starostlivého monitorovania znášanlivosti.

Musí sa zvážiť výber alternatívnych súčasne podávaných liekov so žiadnou alebo minimálnou schopnosťou indukovať alebo inhibovať CYP3A4.

### Osobitné skupiny pacientov

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť sunitinibu u pacientov mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

### *Starší ľudia*

Približne jedna tretina pacientov v klinických štúdiách, ktorá dostávala sunitinib, mala 65 rokov a viac. Medzi mladšími a staršími pacientmi sa nepozorovali žiadne signifikantné rozdiely, čo sa týka bezpečnosti alebo účinnosti.

### *Porucha funkcie pečene*

Pri podávaní sunitinibu pacientom s miernym alebo stredným (trieda A a B klasifikácie podľa Childa-Pugha) poškodením pečene sa neodporúča úprava úvodnej dávky. Sunitinib sa neskúmal u jedincov so závažným pečevým poškodením triedy C klasifikácie podľa Childa-Pugha, a preto sa jeho použitie u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nemôže odporúčať (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

Ak sa sunitinib podáva pacientom s poruchou funkcie obličiek (miernym až závažným) alebo s terminálnym ochorením obličiek (end stage renal disease, ESRD) na hemodialýze, úprava úvodnej dávky sa nevyžaduje. Úprava dávky pri nasledujúcich podaniach má byť založená na individuálnej bezpečnosti a tolerabilite (pozri časť 5.2).

### Spôsob podávania

Sunitinib Accord je na perorálne podávanie. Môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak pacient vynechá dávku, nesmie sa mu podať dodatočná dávka. Pacient má užiť zvyčajnú predpísanú dávku na nasledujúci deň.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Treba sa vyhnúť spoločnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A4, pretože sa môžu znížiť koncentrácie sunitinibu v plazme (pozri časti 4.2 a 4.5).

Treba sa vyhnúť spoločnému podávaniu so silným inhibítorom CYP3A4, pretože sa môžu zvýšiť koncentrácie sunitinibu v plazme (pozri časti 4.2 a 4.5).

### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Pacientov treba upozorniť, že počas liečby sunitinibom sa môže objaviť depigmentácia vlasov alebo kože. Medzi ďalšie dermatologické účinky patrí suchosť, zhrubnutie alebo praskanie kože, pľuzgiere alebo vyrážka na dlaniach rúk a chodidlách nôh.

Vyššie uvedené reakcie neboli kumulatívne, zvyčajne boli reverzibilné a vo všeobecnosti nevedli k prerušeniu liečby. Boli hlásené prípady pyoderma gangrenosum, vo všeobecnosti reverzibilné po prerušení liečby sunitinibom. Boli hlásené závažné kožné reakcie, vrátane multiformného erytému (EM – erythema multiforme), prípady podozrenia na Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), z ktorých niektoré boli fatálne. Ak sú prítomné znaky a príznaky SJS, TEN a EM (napr. progresívna kožná vyrážka často s pľuzgiermi alebo léziami slizníc), liečba sunitinibom

má byť prerušená. Ak sa potvrdí diagnóza SJS alebo TEN, liečba už nesmie byť znovu obnovená. V niektorých prípadoch podozrivých z EM, pacienti tolerujú opätovné podanie sunitinibu v nižšej dávke po ústupe reakcie; niektorí títo pacienti dostávali súčasnú liečbu kortikosteroidmi alebo antihistaminikami (pozri časť 4.8).

#### Krvácanie a krvácanie do tumoru

Hemoragické príhody, z ktorých niektoré boli smrteľné, hlásené v klinických štúdiách so sunitinibom a počas dohľadu po uvedení lieku na trh zahŕňali krvácanie z gastrointestinálneho traktu, dýchacej sústavy, močových ciest a krvácanie do mozgu (pozri časť 4.8).

Rutinné vyšetrenie prípadov krvácania má zahŕňať kompletný krvný obraz a fyzikálne vyšetrenie.

Epistaxa bola najčastejšou hemoragickou nežiaducou reakciou, ktorá bola hlásená približne u polovice pacientov s tumorami, u ktorých sa vyskytli hemoragické príhody. Niektoré z týchto udalostí epistaxy boli závažné, ale veľmi zriedkavo smrteľné.

Boli hlásené prípady krvácania do tumoru, niekedy spojené s nádorovou nekrózou; niektoré z týchto hemoragických príhod boli smrteľné.

Krvácanie do nádoru sa môže objaviť náhle a v prípade pľúcnych nádorov sa môže prejaviť ako závažné a život ohrozujúca hemoptýza alebo pľúcna hemorágia. Prípady pľúcnej hemorágie, niektoré so smrteľným koncom, sa pozorovali v klinických štúdiách a boli hlásené aj u pacientov s MRCC, GIST a pľúcnym karcinómom liečených sunitinibom po uvedení lieku na trh. Použitie sunitinibu nie je schválené u pacientov s pľúcnym karcinómom.

Pacientom, ktorí sú súčasne liečení antikoagulantami (napr. warfarínom, acenokumarolom), sa má pravidelne kontrolovať krvný obraz (trombocyty), hemokoagulačné faktory (PT/INR) a robiť fyzikálne vyšetrenie.

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najčastejšie hlásenými gastrointestinálnymi nežiaducimi účinkami boli hnačka, nevoľnosť/vracanie, bolesť brucha, dyspepsia a stomatitída/bolesť v ústach. Hlásené boli aj prípady ezofagitídy (pozri časť 4.8).

Podporná starostlivosť pri gastrointestinálnych nežiaducich reakciách vyžadujúcich liečbu môže zahŕňať medikamentóznú liečbu antiemetikami, antidiaroidikami alebo antacidami.

U pacientov s vnútrobrušnými malígnymi nádormi, ktorí boli liečení sunitinibom, boli hlásené závažné, niekedy smrteľné gastrointestinálne komplikácie vrátane gastrointestinálnej perforácie.

#### Hypertenzia

V súvislosti so sunitinibom bola hlásená hypertenzia, vrátane závažnej hypertenzie (systolický tlak > 200 mmHg alebo diastolický tlak > 110 mmHg). Pacienti majú byť preventívne vyšetrení na hypertenziu a v prípade potreby primerane liečení. Pacientom so závažnou a nedostatočne medikamentózne kontrolovanou hypertenziou sa odporúča dočasné prerušenie liečby. V liečbe je možné pokračovať, akonáhle je hypertenzia primerane kontrolovaná (pozri časť 4.8).

#### Hematologické poruchy

V súvislosti so sunitinibom bol hlásený pokles absolútneho počtu neutrofilov a pokles počtu trombocytov (pozri časť 4.8). Vyššie uvedené účinky neboli kumulatívne, zvyčajne boli reverzibilné a vo všeobecnosti neviedli k prerušeniu liečby. Žiadna z

týchto príhod v štúdiách fázy 3 nebola smrteľná, avšak zriedkavé smrteľné hematologické príhody, vrátane hemorágie spojenej s trombocytopéniou a neutropenickými infekciami, boli hlásené počas sledovania po uvedení lieku na trh.

Počas liečby sunitinibom bol pozorovaný včasný, ale aj neskorý výskyt anémie.

Na začiatku každého liečebného cyklu sunitinibom sa musí pacientom vyšetriť celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

#### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Kardiovaskulárne príhody, vrátane zlyhania srdca, kardiomyopatie, zníženia ejekčnej frakcie ľavej komory pod dolnú hranicu normy, myokarditídy, ischemie myokardu a infarktu myokardu, z ktorých niektoré boli smrteľné, boli hlásené u pacientov liečených sunitinibom. Tieto údaje naznačujú, že sunitinib zvyšuje riziko kardiomyopatie. U liečených pacientov neboli okrem účinku špecifického pre liek identifikované žiadne špecifické dodatočné rizikové faktory pre kardiomyopatiu indukovanú sunitinibom. Sunitinib používajte s opatnosťou u pacientov, u ktorých sa vyskytuje riziko týchto udalostí alebo ktorí majú tieto udalosti v anamnéze (pozri časť 4.8).

Zo všetkých klinických štúdií so sunitinibom boli vylúčení pacienti s prítomnosťou závažnej srdcovej príhody do 12 mesiacov pred podaním sunitinibu, ako je infarkt myokardu (vrátane ťažkej/nestabilnej angíny), koronárny/periférny arteriálny bypass, symptomatické kongestívne zlyhávajúce srdca (congestive heart failure, CHF), cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak či pľúcna embólia. Nie je známe, či pacienti s týmito konkomitantnými stavmi môžu mať zvýšené riziko rozvoja dysfunkcie ľavej komory súvisiacej so sunitinibom.

Odporúča sa, aby lekár zvážil toto riziko v porovnaní s možným prínosom liečby sunitinibom. U pacientov sa majú počas podávania sunitinibu starostlivo monitorovať klinické prejavy a príznaky CHF, zvlášť u pacientov s kardiologickými rizikovými faktormi a/alebo ochoreniami koronárnych artérií v anamnéze. Na začiatku liečby a potom v pravidelných intervaloch počas liečby sunitinibom sa má zvážiť vyšetrenie LVEF. U pacientov bez rizikových kardiálnych faktorov sa má zvážiť vyšetrenie ejekčnej frakcie pred začiatkom liečby.

Ak sú prítomné klinické prejavy kongestívneho zlyhávajúceho srdca, odporúča sa liečbu sunitinibom ukončiť. Pacientom bez klinických prejavov CHF, avšak s ejekčnou frakciou < 50 % a > 20 % poklesom oproti východiskovej hodnote, sa musí podávanie sunitinibu prerušiť a/alebo znížiť dávka.

#### Predĺženie QT-intervalu

U pacientov vystavených sunitinibu sa pozorovalo predĺženie QT-intervalu a *torsade de pointes*. Predĺženie QT intervalu môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnej arytmie vrátane *torsade de pointes*.

Sunitinib sa má s opatnosťou používať u pacientov so známou anamnézou predĺženia QT-intervalu, u pacientov, ktorí užívajú antiarytmiká alebo lieky, ktoré môžu predlžovať QT-interval alebo u pacientov s už existujúcim závažným ochorením srdca, bradykardiou alebo s poruchou elektrolytovej rovnováhy. Súčasné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4 sa musí obmedziť kvôli možnému zvýšeniu koncentrácie sunitinibu v plazme (pozri časti 4.2, 4.5 a 4.8).

#### Venózne trombembolické príhody

U pacientov, ktorí dostávali sunitinib, boli hlásené venózne trombembolické príhody,

ktoré súviseli s liečbou – vrátane hlbkej žilovej trombózy a pľúcnej embólie (pozri časť 4.8). V rámci dohľadu po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady pľúcnej embólie so smrteľným následkom.

#### Artériové trombembolické príhody

U pacientov liečených sunitinibom boli hlásené artériové trombembolické príhody (ATP), v niektorých prípadoch smrteľné. Najčastejšie príhody zahŕňali cerebrálnu príhodu, tranzitórny ischemický atak a mozgový infarkt. Rizikové faktory spojené s ATP, okrem základného malígneho ochorenia a veku  $\geq 65$  rokov, zahŕňali hypertenziu, diabetes mellitus a predchádzajúce trombembolické ochorenie.

#### Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby sunitinibom sa toto riziko musí dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je napríklad hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

#### Trombotická mikroangiopatia (TMA)

Ak sa vyskytne hemolytická anémia, trombocytopénia, únava, kolísavá neurologická manifestácia, porucha funkcie obličiek a horúčka, je potrebné zobrať do úvahy diagnózu TMA, vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP) a hemolytického uremického syndrómu (HUS), ktoré v niektorých prípadoch môžu viesť ku zlyhaniu obličiek alebo smrteľným následkom.

U pacientov, u ktorých sa vyvinula TMA, sa musí liečba sunitinibom prerušiť a je nevyhnutné okamžite začať liečbu TMA. Po prerušení liečby sa pozorovalo vymiznutie príznakov TMA (pozri časť 4.8).

#### Dysfunkcia štítnej žľazy

U všetkých pacientov sa odporúča vykonať základné laboratórne vyšetrenia funkcie štítnej žľazy. Pacienti s už prítomnou hypotyreózou alebo hypertyreózou majú byť liečení podľa štandardných klinických postupov pred začiatkom liečby sunitinibom.

Počas liečby sunitinibom sa má každé

3 mesiace vykonávať rutinné monitorovanie funkcie štítnej žľazy. Okrem toho sa u pacientov počas liečby sunitinibom majú dôsledne sledovať prejavy a príznaky dysfunkcie štítnej žľazy

a pacientom, u ktorých sa objavia akékoľvek prejavy a/alebo príznaky poukazujúce na dysfunkciu štítnej žľazy, sa má urobiť laboratórne vyšetrenie funkcie štítnej žľazy, ak je klinicky indikované.

Pacientov, u ktorých sa vyvinie dysfunkcia štítnej žľazy, treba liečiť podľa zásad platných v medicínskej praxi.

Výskyt hypotyreózy sa pozoroval na začiatku liečby sunitinibom, ale aj neskôr počas liečby (pozri časť 4.8).

#### Pankreatitída

U pacientov s rôznymi nádormi, ktorí dostávali sunitinib, sa pozorovalo zvýšenie aktivity sérovej lipázy a amylázy. Zvýšenie aktivity lipázy u pacientov s rôznymi nádormi bolo prechodné a tento nález vo všeobecnosti nesprievádzali prejavy či príznaky pankreatitídy (pozri časť 4.8).

Boli hlásené závažné pankreatické príhody, niektoré so smrteľným koncom. Ak sú prítomné príznaky pankreatitídy, sunitinib sa má pacientom vysadiť a má im byť poskytnutá primeraná podporná starostlivosť.

#### Hepatotoxicita

U pacientov liečených sunitinibom bola pozorovaná hepatotoxicita. Prípady zlyhania

pečene, niektoré so smrteľným koncom, sa pozorovali u < 1 % pacientov s nádormi, ktorí boli liečení sunitinibom.

Pred začatím liečby, počas každého cyklu a vždy, keď je to z klinického hľadiska indikované, monitorujte testy pečenej funkcie (alanínaminotransferázu [ALT], aspartátaminotransferázu [AST], hladiny bilirubínu). Ak sú prítomné prejavy a príznaky zlyhávania pečene, liečba sunitinibom sa musí ukončiť a má sa poskytnúť vhodná podporná liečba (pozri časť 4.8).

#### Funkcia obličiek

Boli hlásené prípady poruchy funkcie obličiek, obličkového zlyhania a/alebo akútneho obličkového zlyhania, v niektorých prípadoch so smrteľným koncom (pozri časť 4.8).

Rizikové faktory spojené s poruchou funkcie/zlyhaním obličiek u pacientov užívajúcich sunitinib zahŕňali okrem prítomného RCC, vyšší vek, diabetes mellitus, prítomnosť poruchy funkcie obličiek, zlyhanie srdca, hypertenziu, sepsu, dehydratáciu/hypovolémiu a rabdomyolýzu.

Bezpečnosť pokračujúcej liečby sunitinibom u pacientov so stredne závažnou až závažnou proteinúriou sa systematicky nehodnotila.

Boli hlásené prípady proteinúrie a zriedkavé prípady nefrotického syndrómu. Odporúča sa vstupné vyšetrenie moču a pacienti majú byť monitorovaní na rozvoj alebo zhoršenie proteinúrie. U pacientov s nefrotickým syndrómom ukončíte podávanie sunitinibu.

#### Fistula

Ak dôjde k vytvoreniu fistuly, liečba sunitinibom sa má prerušiť. O pokračovaní v liečbe sunitinibom u pacientov s fistulou sú dostupné obmedzené informácie (pozri časť 4.8).

#### Zhoršené hojenie rán

Počas liečby sunitinibom boli hlásené prípady zhoršeného hojenia rán.

Nevykonal sa žiadne formálne klinické štúdie zamerané na účinok sunitinibu na hojenie rán. U pacientov podstupujúcich veľký chirurgický zákrok sa z preventívnych dôvodov odporúča dočasné prerušenie liečby sunitinibom. Existujú iba limitované klinické skúsenosti týkajúce sa načasovania opätovného začatia liečby následne po veľkom chirurgickom zákroku. Preto rozhodnutie pokračovať v liečbe sunitinibom následne po veľkom chirurgickom zákroku má byť založené na klinickom zhodnotení zotavovania sa po zákroku.

#### Osteonekróza čeľuste

U pacientov liečených sunitinibom boli hlásené prípady osteonekrózy čeľuste. Väčšina prípadov bola hlásená u pacientov, ktorí predtým alebo súčasne dostávali liečbu intravenóznymi bisfosfonátmi, pre ktoré je osteonekróza čeľuste identifikovaným rizikom. Preto je potrebná zvýšená opatrnosť, keď sa sunitinib používa s intravenóznymi bisfosfonátmi buď súbežne alebo následne.

Invazívne stomatologické zákroky sú tiež identifikovaným rizikovým faktorom. Pred liečbou sunitinibom treba zvážiť vyšetrenie zubov a náležité preventívne ošetrovanie zubov. U pacientov, ktorí predtým dostávali alebo dostávajú intravenózne bisfosfonáty, sa treba, ak je to možné, vyhnúť invazívnym stomatologickým zákrokom (pozri časť 4.8).

#### Hypersenzitivita/angioedém

Ak sa v dôsledku hypersenzitivity vyskytne angioedém, má sa liečba sunitinibom

prerušit' a poskytnúť štandardná lekárska starostlivosť (pozri časť 4.8).

#### Kŕče

V klinických štúdiách so sunitinibom a počas dohľadu po uvedení lieku na trh sa hlásili kŕče. Pacientov s kŕčmi a prejavmi/príznakmi, ktoré poukazujú na syndróm posteriórnej reverzibilnej leukoencefalopatie (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), ako je hypertenzia, bolesť hlavy, zníženie bdelosti, zmenené mentálne funkcie a strata zraku, vrátane kortikálnej slepoty, treba kontrolovať a liečiť vrátane liečby hypertenzie. Odporúča sa dočasne prerušiť liečbu sunitinibom; po úprave stavu sa môže liečba obnoviť podľa uváženia ošetrojúceho lekára (pozri časť 4.8).

#### Syndróm z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome, TLS)

Prípady TLS, niektoré smrteľné, boli zriedkavo pozorované v klinických štúdiách a boli hlásené aj u pacientov liečených sunitinibom v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Rizikové faktory pre TLS zahŕňajú veľkú nádorovú masu už existujúcu chronickú renálnu insuficienciu, oligúriu, dehydratáciu, hypotenziu a kyslý moč. Títo pacienti majú byť prísne monitorovaní a liečení podľa klinických indikácií a má sa zväžiť profylaktická hydratácia.

#### Infekcie

Boli hlásené závažné infekcie, s neutropéniou alebo bez nej, vrátane niektorých so smrteľnými následkami. Boli hlásené menej časté prípady nekrotizujúcej fasciitídy vrátane perinea, niektoré smrteľné (pozri časť 4.8).

U pacientov, u ktorých sa rozvinie nekrotizujúca fasciitída, sa má liečba sunitinibom ukončiť a okamžite sa má začať vhodná liečba.

#### Hypoglykémia

Počas liečby sunitinibom boli zaznamenané poklesy v hladine glukózy v krvi, ktoré boli v niektorých prípadoch klinicky symptomatické a vyžiadali si hospitalizáciu z dôvodu straty vedomia. V prípade symptomatickej hypoglykémie sa má podávanie sunitinibu dočasne prerušiť. U pacientov s diabetes mellitus sa majú pravidelne kontrolovať hladiny glukózy v krvi, aby sa posúdilo, či je na minimalizáciu rizika hypoglykémie potrebné upraviť dávky antidiabetického lieku (pozri časť 4.8).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka (sodná soľ kroskarmelózy) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

#### Lieky, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie sunitinibu

##### *Účinok inhibítorov CYP3A4*

Spoločné podávanie jednorazovej dávky sunitinibu zdravým dobrovoľníkom so silným inhibítorom CYP3A4, ketokonazolom, viedlo ku 49 % zvýšeniu maximálnej koncentrácie (C<sub>max</sub>) komplexu [sunitinib + primárny metabolit] a k 51 % zvýšeniu plochy pod krivkou (AUC<sub>0-∞</sub>) tohto komplexu.

Podávanie sunitinibu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ritonavírom, itraconazolom, erytromycínom, klaritromycínom, grapefruitovou šťavou) môže zvýšiť koncentrácie sunitinibu.

Preto sa má kombináciám s CYP3A4 inhibítormi vyhnúť alebo zvážiť výber alternatívneho súčasne podávaného lieku so žiadnou alebo minimálnou schopnosťou inhibovať CYP3A4.

Ak to nie je možné, dávku sunitinibu bude možno potrebné znížiť na minimálnu dennú dávku 37,5 mg pre GIST a MRCC alebo 25 mg denne pre pNET na základe starostlivého monitorovania znášanlivosti (pozri časť 4.2).

*Účinok inhibítorov proteínu rezistencie rakoviny prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)* O interakcii medzi sunitinibom a inhibítormi BCRP je k dispozícii len obmedzené množstvo klinických údajov a nedá sa vylúčiť možnosť interakcie medzi sunitinibom a inými inhibítormi BCRP (pozri časť 5.2).

#### Lieky, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie sunitinibu

##### *Účinok induktorov CYP3A4*

Spoločné podávanie jednorazovej dávky sunitinibu zdravým dobrovoľníkom s induktorom CYP3A4, rifampicínom, viedlo k 23 % zníženiu C<sub>max</sub> komplexu [sunitinib + primárny metabolit] a k 46 % zníženiu AUC<sub>0-∞</sub> tohto komplexu.

Podávanie sunitinibu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. dexametazonom, fenytoínom, karbamazepínom, rifampicínom, fenobarbitalom alebo fytofarmakami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný/*Hypericum perforatum*) môže znížiť koncentrácie sunitinibu. Preto sa má kombináciám s CYP3A4 induktormi vyhnúť, prípadne zvážiť výber alternatívneho súčasne podávaného lieku so žiadnou alebo minimálnou schopnosťou indukovať CYP3A4. Ak to nie je možné, dávku sunitinibu bude možno potrebné zvýšiť po 12,5 mg prídavkoch (až na 87,5 mg/deň pre GIST a MRCC alebo 62,5 mg pre pNET) na základe starostlivého monitorovania znášanlivosti (pozri časť 4.2).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby počas liečby sunitinibom používali účinnú antikoncepciu a vyhli sa tak otehotneniu.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie o použití sunitinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane malformácií plodu (pozri časť 5.3). Sunitinib sa má používať počas gravidity alebo u žien, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu iba v prípade, že potenciálny prínos prevyšuje potenciálne riziko pre plod. Ak sa sunitinib používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby sunitinibom, musí byť oboznámená s možným rizikom pre plod.

### Dojčenie

Sunitinib a/alebo jeho metabolity sa u potkanov vylučujú do materského mlieka. Nie je známe, či sa sunitinib alebo jeho primárny aktívny metabolit vylučujú do materského mlieka u človeka. Vzhľadom na to, že u človeka sa liečivá obvykle vylučujú do materského mlieka ako aj kvôli potenciálnemu riziku závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí, ženy nesmú dojčiť počas užívania sunitinibu.

### Fertilita

Podľa výsledkov predklinických skúmaní môže liečba sunitinibom nepriaznivo vplývať na mužskú a ženskú fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Sunitinib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, že sa u nich počas liečby sunitinibom môžu vyskytnúť závraty.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie spájané so sunitinibom, niekedy fatálne, sú renálne zlyhanie, srdcové zlyhanie, pľúcna embólia, gastrointestinálna perforácia a hemorágie (napr. krvácanie z dýchacej sústavy, gastrointestinálneho traktu, močových ciest, krvácanie do nádoru a do mozgu).

Najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa závažnosti (s výskytom u pacientov v registračných klinických skúšaní s RCC, GIST a pNET) zahŕňali: zníženú chuť do jedla, poruchu chuti, hypertenziu, únavu, gastrointestinálne poruchy (napr. hnačku, nevoľnosť, stomatitídu, dyspepsiю a vracanie), zmeny sfarbenia kože, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie. Tieto príznaky môžu slabnúť pri pokračovaní liečby. Počas liečby sa môže vyvinúť hypotyreóza. Hematologické poruchy (napr. neutropénia, trombocytopenia a anémia) patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie.

Smrteľné príhody, iné ako sú uvedené v časti 4.4 vyššie alebo v časti 4.8 nižšie, ktoré sa považovali za pravdepodobne súvisiace so sunitinibom, zahŕňali multiorgánové zlyhanie, rozptýlenú intravaskulárnu koaguláciu, peritoneálne krvácanie, insuficienciu nadobličiek, pneumotorax, šok a náhlu smrť.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené u pacientov s GIST, MRCC a pNET v spoločnom súbore údajov o 7 115 pacientoch, sú uvedené nižšie a zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie a stupňa závažnosti NCI-CTCAE). Uvedené sú aj nežiaduce reakcie identifikované v klinických štúdiách po uvedení lieku na trh. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách**

| <b>Trieda orgánových systémov</b> | <b>Veľmi časté</b> | <b>Časté</b>                                                                                                                                                                                                                            | <b>Menej časté</b>                                                           | <b>Zriedkavé</b> | <b>Neznáme</b> |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|
| <b>Infekcie a nákazy</b>          |                    | vírusové infekcie <sup>a</sup> ,<br>infekcie dýchacích ciest <sup>b,*</sup> ,<br>absces <sup>c,*</sup> ,<br>mykotické infekcie <sup>d</sup><br>infekcia močového ústrojenstva,<br>kožné infekcie <sup>e</sup> ,<br>sepsa <sup>f,*</sup> | nekrotizujúca fasciitída <sup>*</sup> ,<br>bakteriálne infekcie <sup>g</sup> |                  |                |

|                                            |                                                        |                                                                                      |                                                                                                                                                                                           |                                                                  |                                              |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b> | neutropénia, trombocytopénia<br><br>anémia, leukopénia | lymfopénia                                                                           | Pancytopénia                                                                                                                                                                              | trombotická mikroangiopatia <sup>n, τ</sup>                      |                                              |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>          |                                                        |                                                                                      | Hypersenzitivita                                                                                                                                                                          | angioedém                                                        |                                              |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b>        | hypotyreóza                                            |                                                                                      | Hypertyreóza                                                                                                                                                                              | tyreoidída                                                       |                                              |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>        | znížená chuť do jedla <sup>1</sup>                     | dehydratácia, hypoglykémia                                                           |                                                                                                                                                                                           | syndróm nádorového rozpadu <sup>*</sup>                          |                                              |
| <b>Psychické poruchy</b>                   | insomnia                                               | depresia                                                                             |                                                                                                                                                                                           |                                                                  |                                              |
| <b>Poruchy nervového systému</b>           | závraty, bolesť hlavy, poruchy chuti                   | periférna neuropatia, parestézia, hypestézia, hyperestézia                           | cerebrálne krvácanie <sup>*</sup> , cerebrovaskulárne príhody <sup>*</sup> , tranzientný ischemický atak                                                                                  | syndróm posteriornej reverzibilnej encefalopatie <sup>*</sup>    |                                              |
| <b>Poruchy oka</b>                         |                                                        | opuch okolo očí, opuch očných viečok, zvýšené slzenie                                |                                                                                                                                                                                           |                                                                  |                                              |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>   |                                                        | ischémia myokardu <sup>k</sup> , <sup>*</sup> , pokles ejekčnej frakcie <sup>1</sup> | kongestívne srdcové zlyhanie, infarkt myokardu <sup>m, *</sup> , srdcové zlyhanie <sup>*</sup> , kardiomyopatia <sup>*</sup> , perikardiálny výpotok, predĺženie QT na elektrokardiograme | zlyhanie ľavej srdcovej komory <sup>*</sup> , torsade de pointes |                                              |
| <b>Poruchy ciev</b>                        | hypertenzia                                            | hlboká žilová trombóza, návaly tepla, sčervenanie kože                               | krvácanie nádoru <sup>**</sup>                                                                                                                                                            |                                                                  | aneurizmy a arteriálne disekcie <sup>*</sup> |

|                                                        |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                  |  |  |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> | dyspnoe, epistaxa, kašeľ                                                                            | pľúcna embólia*, pleurálny výpotok*, hemoptýza, ponáhľavé dyspnoe, orofaryngeálna bolesť <sup>n</sup> , nazálna kongescia, suchosť nosa                                                                                                                                                                                            | pľúcne krvácanie*, respiračné zlyhanie*                                                                          |  |  |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             | stomatitída <sup>o</sup> , bolesť brucha <sup>p</sup> , vracanie, hnačka, dyspepsia, nauzea, zápcha | gastroezofágová refluxná choroba, dysfágia, gastrointestinálna krvácanie*, ezofagitída*, abdominálna distenzia, abdominálny diskomfort, krvácanie z konečníka, krvácanie z ďasien, ulcerácie v ústach, proktalgia, cheilitída, hemoroidy, glosodýnia, bolesť v ústach, sucho v ústach, flatulencia, diskomfort v ústach, eruktácia | perforácia gastrointestinálneho traktu <sup>q</sup> *, pankreatitída, fistula v konečníku, kolitída <sup>r</sup> |  |  |

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                 | <b>Veľmi časté</b>                                                                                                                                           | <b>Časté</b>                                                                                                                                                                                                                        | <b>Menej časté</b>                                                                             | <b>Zriedkavé</b>                                                                                                                                        | <b>Neznáme</b> |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                            |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                     | zlyhanie pečene <sup>*</sup> ,<br>cholecystitída <sup>S, *</sup> ,<br>porucha funkcie pečene   | hepatitída                                                                                                                                              |                |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          | zmena sfarbenia pokožky <sup>t</sup> ,<br>syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie,<br>vyrážka <sup>u</sup> ,<br>zmeny sfarbenia vlasov,<br>suchosť kože | exfoliácia kože,<br>kožná reakcia <sup>v</sup> ,<br>ekzém,<br>pľuzgier,<br>erytém,<br>alopécia,<br>akné,<br>pruritus,<br>hyperpigmentácia<br>kože,<br>kožná lézia,<br>hyperkeratóza,<br>dermatitída,<br>poruchy nechto <sup>w</sup> |                                                                                                | multiformný erytém <sup>´</sup> ,<br>Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>´´</sup> ,<br>pyoderma gangrenosum,<br>toxická epidermálna nekrolýza <sup>´</sup> |                |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> | bolesť<br>v končatinách,<br>artralgia,<br>bolesť chrbta                                                                                                      | muskuloskeletálne bolesti,<br>svalové kŕče,<br>myalgia,<br>svalová slabosť                                                                                                                                                          | osteonekróza čeľuste,<br>fistula <sup>´´</sup>                                                 | rabdomyolýza,<br>myopatia                                                                                                                               |                |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          |                                                                                                                                                              | zlyhanie obličiek <sup>*</sup> ,<br>akútne zlyhanie obličiek <sup>´</sup> ,<br>chromatúria,<br>proteinúria                                                                                                                          | krvácanie z močových ciest                                                                     | nefrotický syndróm                                                                                                                                      |                |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 | zápal slizníc,<br>únava <sup>x</sup> ,<br>edém <sup>y</sup> ,<br>pyrexia                                                                                     | bolesť hrudníka,<br>bolesť,<br>ochorenie podobné chrípke,<br>zimnica                                                                                                                                                                | zhoršené hojenie                                                                               |                                                                                                                                                         |                |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                           |                                                                                                                                                              | pokles hmotnosti,<br>znížený počet bielych krviniek,<br>zvýšená lipáza,<br>pokles počtu trombocytov,<br>znížený hemoglobín,<br>zvýšená amyláza <sup>z</sup> ,<br>zvýšená hladina aspartátaminotransferázy,                          | zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi,<br>zvýšená hladina tyreostimulačného hormónu v krvi |                                                                                                                                                         |                |

|  |  |                                                                                                                              |  |  |  |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
|  |  | zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšený kreatinín v krvi, zvýšený tlak krvi, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi |  |  |  |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|

\*Vrátane smrteľných  
dalostí.

Nasledujúce výrazy  
boli zlúčené:

- a. Zápal nosohltanu a ústny opar
- b. Zápal priedušiek, infekcia dolných dýchacích ciest, zápal pľúc a infekcia dýchacích ciest
- c. Absces, absces končatiny, análny absces, absces ďasien, absces pečene, absces pankreasu, perineálny absces, perirektálny absces, absces konečníka, podkožný absces a zubný absces
- d. Kvasinková infekcia pažeráka a úst
- e. Celulitída a infekcia kože
- f. Sepsa a septický šok
- g. Brušný absces, brušná sepsa, divertikulitída a osteomyelitída
- h. Trombotická mikroangiopatia, trombotická trombocytopenická purpura, hemolyticko-uremický syndróm
- i. Znížená chuť do jedla a anorexia
- j. Dysgeúzia, ageúzia a poruchy chuti
- k. Akútne koronárne syndrómy, angína pectoris, nestabilná angína, oklúzia koronárnej artérie, ischemia myokardu
- l. Pokles ejekčnej frakcie/abnormálna ejekčná frakcia
- m. Akútne infarkty myokardu, infarkt myokardu, latentný infarkt myokardu
- n. Orofaryngálna a faryngolaryngálna bolesť
- o. Stomatitída a aftózna stomatitída
- p. Abdominálna bolesť, bolesť v dolnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha
- q. Perforácia gastrointestinálneho traktu a perforácia čreva
- r. Kolitída a ischemická kolitída
- s. Cholecystitída a akalkulózna cholecystitída
- t. Žlté sfarbenie kože, zmeny sfarbenia kože a porucha pigmentácie
- u. Psoriasiformná dermatitída, exfoliatívna vyrážka, vyrážka, erytémová vyrážka, folikulárna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulo-papulózna vyrážka, papulózna vyrážka a pruritická vyrážka
- v. Kožná reakcia a porucha kože
- w. Poškodenie a zmena sfarbenia nechtov
- x. Únava a asténia
- y. Opuch tváre, edém a periférny edém
- z. Amyláza a zvýšená amyláza

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Infekcie a nákazy*

Boli hlásené prípady závažných infekcií (s neutropéniou alebo bez neutropénie), vrátane prípadov so smrteľným koncom. Boli hlásené prípady nekrotizujúcej fascititídy, vrátane perinea, niekedy smrteľné (pozri tiež časť 4.4).

#### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Pokles absolútneho počtu neutrofilov 3. a 4. stupňa závažnosti bol v uvedenom poradí hlásený: u 10 % a 1,7 % pacientov v štúdiu fázy 3 s GIST, u 16 % a 1,6 % pacientov v štúdiu fázy 3 s MRCC a u 13 % a 2,4 % pacientov v štúdiu fázy 3 s pNET. Pokles počtu trombocytov 3. a 4. stupňa závažnosti bol v uvedenom poradí hlásený: u 3,7 % a 0,4 % pacientov v štúdiu fázy 3 s GIST, u 8,2 % a 1,1 %

pacientov v štúdií fázy 3 s MRCC a u 3,7 % a 1,2 % pacientov v štúdií fázy 3 s pNET (pozri časť 4.4).

Prípady krvácania boli hlásené u 18 % pacientov užívajúcich sunitinib v štúdií fázy 3 s GIST v porovnaní so 17 % pacientov užívajúcich placebo. U pacientov užívajúcich sunitinib predtým neliečený MRCC, sa krvácanie vyskytlo v 39 % v porovnaní s 11 % pacientov užívajúcich interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). U sedemnástich (4,5 %) pacientov liečených sunitinibom sa vyskytlo krvácanie 3. alebo vyššieho stupňa v porovnaní s 5 (1,7 %) pacientami užívajúcimi IFN- $\alpha$ . U pacientov užívajúcich sunitinib pre MRCC rezistentný na cytokíny sa u 26 % objavilo krvácanie. Prípady krvácania, okrem epistaxy, sa vyskytli u 21,7 % pacientov užívajúcich sunitinib v štúdií fázy 3 s pNET v porovnaní s 9,85 % pacientov, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách bolo krvácanie do nádoru hlásené približne u 2 % pacientov s GIST.

#### *Poruchy imunitného systému*

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému (pozri časť 4.4).

#### *Endokrinné poruchy*

Hypotyreóza bola hlásená ako nežiaduca reakcia u 7 pacientov (4 %), ktorí dostávali sunitinib v 2 štúdiách s MRCC rezistentným na cytokíny; u 61 pacientov (16 %), ktorí dostávali sunitinib a u 3 pacientov (< 1 %) v skupine s IFN- $\alpha$  v štúdií s predtým neliečeným MRCC.

Okrem toho bolo hlásené zvýšenie hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (thyroid-stimulating hormone, TSH) u 4 pacientov (2 %) s MRCC rezistentným na cytokíny. Celkovo malo 7 % pacientov z MRCC populácie buď klinické, alebo laboratórne príznaky hypotyreózy, ktoré sa objavili počas liečby. Získaná hypotyreóza bola zaznamenaná u 6,2 % pacientov s GIST liečených sunitinibom v porovnaní s 1 % pacientov užívajúcich placebo. V štúdií fázy 3 s pNET sa u 6 pacientov (7,2 %) liečených sunitinibom a u jedného pacienta (1,2 %) užívajúceho placebo hlásila hypotyreóza.

Funkcia štítnej žľazy bola prospektívne monitorovaná v 2 štúdiách u pacientov s karcinómom prsníka; Sunitinib Accord/sunitinib nie je schválený na použitie pri karcinóme prsníka.

V jednej štúdií bola hypotyreóza hlásená u 15 (13,6 %) pacientov liečených sunitinibom a u 3 (2,9 %) pacientov so štandardnou liečbou. Zvýšenie hladín TSH v krvi bolo hlásené u 1 (0,9 %) pacienta liečeného sunitinibom a nebolo hlásené u žiadneho pacienta so štandardnou liečbou. Hypertyreóza nebola hlásená u žiadneho pacienta liečeného sunitinibom, bola však hlásená u 1 (1,0 %) pacienta so štandardnou liečbou.

V druhej štúdií bola hypotyreóza hlásená celkovo u 31 (13 %) pacientov liečených sunitinibom a u 2 (0,8 %) pacientov liečených kapecitabínom. Zvýšenie hladín TSH v krvi bolo hlásené u 12 (5,0 %) pacientov liečených sunitinibom a nebolo hlásené u žiadneho pacienta liečeného kapecitabínom. Hypertyreóza bola hlásená u 4 (1,7 %) pacientov liečených sunitinibom a nebola hlásená u žiadneho pacienta liečeného kapecitabínom. Zníženie hladín TSH v krvi bolo hlásené u 3 (1,3 %) pacientov liečených sunitinibom a nebolo hlásené u žiadneho pacienta liečeného kapecitabínom. Zvýšenie hladín T4 bolo hlásené u 2 (0,8 %) pacientov liečených sunitinibom a u 1 (0,4 %) pacienta liečeného kapecitabínom. Zvýšenie hladín T3 bolo hlásené u 1 (0,8 %) pacienta liečeného sunitinibom a nebolo hlásené u žiadneho pacienta liečeného kapecitabínom. Všetky hlásené príhody súvisiace so štítnou žľazou boli 1. – 2. stupňa (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy metabolizmu a výživy*

U pacientov s pNET bola hlásená vyššia miera incidencie hypoglykemických udalostí v porovnaní s pacientami s MRCC a GIST. Väčšina týchto nežiaducich udalostí pozorovaných v klinických štúdiách sa však nepovažuje za súvisiacu s liečbou v rámci štúdie (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy nervového systému*

V klinických štúdiách so sunitinibom a v rámci dohľadu po uvedení lieku na trh bolo u pacientov hlásených niekoľko prípadov (< 1 %), niektoré z nich smrteľné, v ktorých sa udávali záchvaty a prítomnosť rádiologicky potvrdeného RPLS. Záchvaty sa pozorovali u pacientov s rádiologicky

potvrdenými metastázami do mozgu alebo bez nich (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

V klinických štúdiách boli poklesy ejekčnej frakcie ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF)  $\geq 20$  % a pod dolnú hranicu normy hlásené u približne 2 % pacientov s GIST liečených sunitinibom, u 4 % pacientov s MRCC rezistentným na cytokíny a u 2 % pacientov s GIST, ktorí užívali placebo. Tieto poklesy LVEF nejavili známky progresie a často sa upravili pri pokračovaní liečby. V štúdii s predtým neliečeným MRCC malo 27 % pacientov liečených sunitinibom a 15 % pacientov liečených IFN- $\alpha$  hodnotu LVEF pod dolnou hranicou normy. Dvomi pacientom (< 1 %), ktorí dostávali sunitinib, bolo diagnostikované CHF.

U pacientov s GIST boli hlásené: „zlyhávanie srdca“, „kongestívne zlyhávanie srdca“ alebo „zlyhanie ľavej komory“ – konkrétne u 1,2 % pacientov liečených sunitinibom a u 1 % pacientov, ktorí užívali placebo. V pivotalnej štúdii fázy 3 u pacientov s GIST (n = 312) boli smrteľné srdcové reakcie súvisiace s liečbou hlásené u 1 % pacientov v každej skupine štúdie (t. j. v skupine so sunitinibom a v skupine s placebom). V štúdii fázy 2 u pacientov s MRCC rezistentným na cytokíny sa u 0,9 % pacientov vyskytol s liečbou súvisiaci smrteľný infarkt myokardu a v štúdii fázy 3 u predtým neliečených pacientov s MRCC sa smrteľné srdcové udalosti vyskytli u 0,6 % pacientov v skupine s IFN- $\alpha$  a u 0 % pacientov v skupine so sunitinibom. V štúdii fázy 3 u pacientov s pNET sa u jedného (1 %) pacienta, ktorý dostával sunitinib, vyskytlo smrteľné zlyhanie srdca súvisiace s liečbou.

#### *Poruchy ciev*

##### Hypertenzia

V klinických štúdiách bola hypertenzia veľmi častou nežiaducou reakciou. Dávka sunitinibu bola znížená alebo jeho podávanie dočasne prerušené približne u 2,7 % pacientov, ku ktorým sa vyskytla hypertenzia. U žiadneho z týchto pacientov nebola liečba sunitinibom natrvalo ukončená. U 4,7 % pacientov s nádormi sa vyskytla závažná hypertenzia (> 200 mmHg systolického alebo 110 mmHg diastolického tlaku krvi). Hypertenzia bola hlásená približne u 33,9 % pacientov, ktorí dostávali sunitinib na liečbu predtým neliečeného MRCC, v porovnaní s 3,6 % pacientov liečených IFN- $\alpha$ . Závažná hypertenzia bola hlásená u 12 % predtým neliečených pacientov užívajúcich sunitinib a u < 1 % pacientov liečených IFN- $\alpha$ . Hypertenzia bola hlásená u 26,5 % pacientov užívajúcich sunitinib v štúdii fázy 3 s pNET v porovnaní so 4,9 % pacientov užívajúcich placebo. Závažná hypertenzia bola hlásená u 10 % pacientov s pNET užívajúcich sunitinib a u 3 % pacientov užívajúcich placebo.

##### Venózne trombembolické príhody

Venózne trombembolické príhody súvisiace s liečbou boli hlásené u približne 1,0 % pacientov s nádormi, ktorí dostávali sunitinib v rámci klinických štúdií, vrátane GIST a RCC.

U siedmich pacientov (3 %) užívajúcich sunitinib a u žiadneho pacienta užívajúceho placebo sa v štúdii fázy 3 s GIST vyskytli venózne trombembolické príhody; u 5 zo 7 išlo o hlbokú venózu trombózu (deep venous thrombosis, DVT) 3. stupňa a u 2 išlo o 1. alebo 2. stupeň. Štyria z týchto 7 pacientov s GIST ukončili liečbu po prvom spozorovaní DVT.

U trinástich pacientov (3 %) užívajúcich sunitinib v štúdii fázy 3 na predtým neliečený MRCC a u 4 pacientov (2 %) v 2 štúdiách s MRCC rezistentným na cytokíny boli hlásené venózne trombembolické príhody. U deviatich z týchto pacientov sa vyskytla pľúcna embólia; 1 bola 2. stupňa a 8 bolo 4. stupňa. Osem z týchto pacientov malo DVT; jeden 1. stupňa, dvaja 2. stupňa, štyria 3. stupňa a jeden 4. stupňa. U jedného pacienta s pľúcnou embóliou v štúdii s MRCC rezistentným na cytokíny bolo prerušené podávanie lieku.

U pacientov s predtým neliečeným MRCC užívajúcich IFN- $\alpha$  bolo hlásených 6 (2 %) venózných trombembolických príhod; 1 pacient (< 1 %) mal DVT 3. stupňa a 5 pacientov (1 %) malo pľúcnu embóliu, všetci 4. stupňa.

V štúdii fázy 3 u pacientov s pNET boli venózne trombembolické príhody hlásené u 1 (1,2 %) pacienta v skupine so sunitinibom a u 5 (6,1 %) pacientov v skupine s placebom. U dvoch z týchto

pacientov užívajúcich placebo išlo o DVT, pričom u 1 pacienta bola 2. stupňa a u 1 bola 3. stupňa.

V registračných štúdiách u pacientov s GIST, MRCC a pNET neboli hlásené žiadne prípady so smrteľným koncom. Prípady so smrteľným koncom sa pozorovali po uvedení lieku na trh.

V štúdiách fázy 3 u pacientov, ktorí dostávali sunitinib, sa prípady pľúcnej embólie pozorovali približne u 3,1 % pacientov s GIST a približne u 1,2 % pacientov s MRCC. V štúdii fázy 3 u pacientov s pNET, ktorí dostávali sunitinib, nebola hlásená žiadna pľúcna embólia. Zriedkavé prípady so smrteľným koncom sa pozorovali po uvedení lieku na trh.

Pacienti, u ktorých sa vyskytla pľúcna embólia v predchádzajúcich 12 mesiacoch, boli vylúčení z klinických štúdií so sunitinibom.

U pacientov, ktorí dostávali sunitinib v registračných štúdiách fázy 3, boli pľúcne príhody (t. j. dyspnoe, pleurálny výpotok, pľúcna embólia alebo pľúcny edém) hlásené približne u 17,8 % pacientov s GIST, približne u 26,7 % pacientov s MRCC a u 12 % pacientov s pNET.

Približne 22,2 % pacientov s nádormi, vrátane GIST a MRCC, ktorí v klinických štúdiách dostávali sunitinib, malo pľúcne príhody.

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

U pacientov liečených sunitinibom pre GIST alebo MRCC sa pankreatitída sa pozorovala menej často (< 1 %). V štúdii fázy 3 u pacientov s pNET nebola hlásená žiadna pankreatitída súvisiaca s liečbou (pozri časť 4.4).

Smrteľné gastrointestinálne krvácanie bolo hlásené u 0,98 % pacientov, ktorí dostávali placebo v štúdii fázy 3 s GIST.

#### *Poruchy pečene a žlčových ciest*

Bola hlásená hepatálna dysfunkcia, ktorá môže zahŕňať odchýlky testov pečeňových funkcií, hepatitídu alebo zlyhanie pečene (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Boli hlásené prípady pyoderma gangrenosum, vo všeobecnosti reverzibilné po prerušení liečby sunitinibom (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

Boli hlásené prípady myopatie a/alebo rabdomyolýzy, niektoré s akútnym renálnym zlyhaním. Pacienti s prejavmi alebo príznakmi svalovej toxicity majú byť liečení štandardnými lekárskymi postupmi (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady vytvorenia fistuly, niekedy spojené s nekrózou nádoru a regresiou, v niektorých prípadoch so smrteľným koncom (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených sunitinibom boli hlásené prípady osteonekrózy čeľuste, z ktorých sa väčšina vyskytla u pacientov, ktorí mali identifikované rizikové faktory pre osteonekrózu čeľuste, zvlášť expozíciu intravenóznym bifosfonátom a/alebo stomatologické ochorenie v anamnéze vyžadujúce invazívny stomatologický zákrok (pozri tiež časť 4.4).

#### *Laboratórne a funkčné vyšetrenia*

Údaje z predklinických (*in vitro* a *in vivo*) štúdií pri dávkach vyšších, ako je odporúčaná dávka pre ľudí, ukazujú, že sunitinib má potenciál inhibovať repolarizačný proces srdcového akčného potenciálu (napr. predĺženie QT-intervalu).

Predĺženie QTc-intervalu na viac ako 500 ms bolo hlásené u 0,5 % a zmeny o viac ako 60 ms oproti vstupnej hodnote boli hlásené u 1,1 % zo 450 pacientov s nádorom; oba z týchto parametrov sú uznané

ako potenciálne signifikantné zmeny. Pri približne dvojnásobných terapeutických koncentráciách sa ukázalo, že sunitinib predlžuje QTcF-interval (korekcia QT-intervalu podľa Fridericia).

Predĺženie QTc-intervalu sa skúmalo v skúšaní s 24 pacientmi vo veku 20 – 87 rokov s pokročilými malignitami. Výsledky tejto štúdie ukázali, že sunitinib mal vplyv na QTc-interval (definovaný ako priemerná zmena upravená vzhľadom k placebo o  $> 10$  ms s 90 % horným limitom intervalu spoľahlivosti (confidence interval, CI)  $> 15$  ms) pri terapeutickej koncentrácii (3. deň) pri použití korekčnej metódy oproti vstupnej hodnote v rámci dňa a pri koncentrácii väčšej, ako je terapeutická (9. deň) pri použití oboch korekčných metód oproti vstupnej hodnote. Žiaden pacient nemal hodnotu QTc-intervalu  $> 500$  ms. Hoci sa vplyv na QTcF-interval pozoroval na 3. deň 24 hodín po podaní dávky (t. j. pri terapeutickej koncentrácii v plazme očakávanej po podaní odporúčanej úvodnej dávky 50 mg) pri použití korekčnej metódy oproti vstupnej hodnote v rámci dňa, klinický význam tohto nálezu nie je jasný.

Pri použití rozsiahlych sériových vyšetrení EKG v časoch korešpondujúcich buď s terapeutickou, alebo vyššou ako terapeutickou expozíciou sa u žiadneho z pacientov v hodnotiteľnej alebo ITT-populácii nepozoroval výskyt predĺženia QTc-intervalu, ktorý by sa považoval za „závažný“ (t. j. rovný alebo väčší ako 3. stupeň podľa všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce účinky [common terminology criteria for adverse events, CTCAE] verzia 3.0).

Pri terapeutických koncentráciách v plazme bola maximálna priemerná zmena QTcF-intervalu (korekcia podľa Fridericia) oproti vstupnej hodnote 9 ms (90 % CI: 15,1 ms). Pri približne dvojnásobných terapeutických koncentráciách bola maximálna zmena QTcF-intervalu oproti vstupnej hodnote 15,4 ms (90 % CI: 22,4 ms). Moxifloxacin (400 mg), ktorý sa používal ako pozitívna kontrola, vykazoval maximálnu priemernú zmenu QTcF-intervalu 5,6 ms oproti vstupnej hodnote. u jedného účastníka nebol účinok na QTc-interval vyšší ako 2. stupeň (CTCAE, verzia 3.0) (pozri časť 4.4).

#### Dlhodobá bezpečnosť pri MRCC

Dlhodobá bezpečnosť sunitinibu u pacientov s MRCC sa analyzovala v 9 ukončených klinických štúdiách, realizovaných v prvej línii liečby u pacientov refraktérnych na bevacizumab a cytokíny. Analýza zahŕňala 5 739 pacientov, z ktorých sa 807 (14 %) liečilo  $\square$  2 roky až 6 rokov. U tých 807 pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili sunitinibom, sa väčšina nežiaducich reakcií súvisiacich s liečbou (treatment-related adverse events, TRAE) po prvýkrát zaznamenala v rámci prvých 6 mesiacov až 1 roka a potom boli stabilné alebo sa ich frekvencia časom znižovala. Výnimkou bola hypotyreóza, ktorej výskyt časom postupne narastal, pričom sa počas 6-ročného obdobia zaznamenávali nové prípady. Neukázalo sa, že by sa predĺžená liečba sunitinibom spájala s novými typmi TRAE.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil sunitinibu bol odvodený zo štúdie fázy 1 so zvyšujúcou sa dávkou, otvorenej štúdie fázy 2, jednoramennej štúdie fázy 1/2 a z publikácií, ako je uvedené nižšie.

Štúdia fázy 1 so zvyšujúcou sa dávkou perorálneho sunitinibu sa uskutočnila u 35 pacientov, pričom 30 z nich bolo pediatrických pacientov (vo veku 3 až 17 rokov) a 5 mladých dospelých pacientov (vo veku 18 až 21 rokov), s refraktérnymi nádormi, pričom u väčšiny z nich sa primárne diagnostikoval mozgový nádor. U všetkých účastníkov štúdie došlo k nežiaducim reakciám na liek. Väčšina z týchto reakcií bola závažná (stupeň toxicity  $\geq 3$ ) a zahŕňala aj srdcovú toxicitu.

Najbežnejšími nežiaducimi reakciami na liek boli gastrointestinálna (GI) toxicita, neutropénia, únava a zvýšenie ALT. Riziko srdcových nežiaducich reakcií na liek sa ukázalo byť vyššie u tých pediatrických pacientov, ktorí boli predtým vystavení ožarovaniu srdca alebo antracyklínu, v porovnaní s pediatrickými pacientmi bez predchádzajúcej expozície. U týchto pediatrických pacientov, ktorí predtým neboli vystavení antracyklínom alebo ožarovaniu srdca, bola identifikovaná maximálne tolerovaná dávka (MTD) (pozri časť 5.1).

Otvorená štúdia fázy 2 sa uskutočnila u 29 pacientov, z ktorých 27 bolo pediatrických pacientov (vo

veku 3 až 16 rokov) a 2 boli mladí dospelí pacienti (vo veku 18 až 19 rokov), s rekurentným/progresívnym/refraktérnym gliómom vysokého stupňa (HGG) alebo ependymómom. V žiadnej zo skupín sa nevyskytli nežiaduce reakcie 5. stupňa. Najbežnejšími ( $\geq 10\%$ ) nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s liečbou boli pokles počtu neutrofilov (6 [20,7 %] pacientov) a vnútrolebečné krvácanie (3 [10,3 %] pacientov).

Jednoramenná štúdia fázy 1/2 sa uskutočnila u 6 pediatrických pacientov (vo veku 13 až 16 rokov) s pokročilým neresektovateľným GIST. Najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek boli hnačka, nevoľnosť, pokles počtu bielych krviniek, neutropénia a bolesť hlavy, každá u 3 (50 %) pacientov, primárne 1. alebo 2. stupňa závažnosti. U štyroch zo 6 (66,7 %) pacientov sa vyskytli nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou 3. – 4. stupňa (3. stupňa boli hypofosfatémia, neutropénia a trombocytopénia, každá u 1 pacienta, a 4. stupňa bola neutropénia u 1 pacienta). V tejto štúdii neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce udalosti (SAE) ani nežiaduce reakcie na liek 5. stupňa. V klinickej štúdii aj publikáciách bol bezpečnostný profil konzistentný so známym bezpečnostným profilom u dospelých.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Neexistuje žiadne špecifické antidotum na predávkovanie sunitinibom a liečba predávkovania má spočívať vo všeobecných podporných opatreniach. V indikovaných prípadoch sa môže odstránenie neabsorbovaného liečiva dosiahnuť vracaním alebo výplachom žalúdka. Boli hlásené prípady predávkovania; niektoré prípady boli spojené s nežiaducimi reakciami v súlade so známym bezpečnostným profilom sunitinibu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy; ATC kód: L01EX01

#### Mechanizmus účinku

Sunitinib inhibuje početné RTK, ktoré sa podieľajú na raste nádoru, neoangiogenéze a metastatickom šírení nádoru. Sunitinib bol identifikovaný ako inhibítor receptorov pre doštičkový rastový faktor (PDGFR $\alpha$  a PDGFR $\beta$ ), receptorov pre rastový faktor cievneho endotelu (VEGFR1, VEGFR2 a VEGFR3), receptoru pre faktor kmeňových buniek (KIT), tyrozínkinázy 3 podobnej Fms (FLT3), receptoru pre faktor stimulujúci kolónie (CSF - 1R) a receptoru pre neurotrofický faktor odvodený od gliálnej línie buniek (RET).

V biochemických a bunkových testoch vykazuje primárny metabolit podobnú účinnosť ako sunitinib.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická bezpečnosť a účinnosť sunitinibu bola skúmaná v liečbe pacientov s GIST, ktorí boli rezistentní na imatinib (t.j. počas alebo po liečbe imatinibom u nich došlo k progresii ochorenia), alebo neznášali imatinib (t.j. počas liečby imatinibom u nich vznikli prejavy závažnej toxicity, ktoré znemožnili pokračovať v liečbe), v liečbe pacientov s MRCC a liečbe pacientov s neresektovateľným pNET.

Účinnosť je pri GIST založená na čase do progresie nádoru (time to tumour progression, TTP) a zlepšení prežívania, u pacientov s predtým neliečeným MRCC na prežívaní bez progresie (progression-free survival, PFS), resp. na miere objektívnej odpovede (objective response rates, ORR) pri MRCC rezistentnom na cytokíny a na PFS u pacientov s pNET.

### Gastrointestinálne stromálne tumory

U pacientov s GIST po zlyhaní liečby imatinibom (medián maximálnej dennej dávky 800 mg) v dôsledku rezistencie alebo intolerancie bola vykonaná počiatočná otvorená štúdia so stúpajúcimi dávkami sunitinibu. Deväťdesiatšedem pacientov bolo zaradených do štúdie pri rôznom dávkovaní a schémach podávania; 55 pacientov dostávalo 50 mg sunitinibu v odporúčanej liečebnej Schéme 4 týždne liečba /2 týždne prestávka („Schéma 4/2“).

Medián TTP bol v tejto štúdii 34 týždňov (95 % CI: 22,0, 46,0).

U pacientov s GIST, ktorí neznášali imatinib alebo u nich počas alebo po tejto liečbe ochorenie progredovalo (medián maximálnej dennej dávky imatinibu - 800 mg), bola vykonaná randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia 3. fázy so sunitinibom. V tejto štúdii bolo randomizovaných 312 pacientov (2 : 1) na perorálne podávanie 50 mg sunitinibu alebo placeba raz za deň v schéme 4/2 až do progresie ochorenia alebo do vyradenia zo štúdie kvôli inej príčine (207 pacientov dostávalo sunitinib, 105 pacientov placebo). Primárny cieľ v rámci hodnotenia účinnosti v tejto štúdii bol TTP definovaný ako čas od randomizácie po prvý objektívny dôkaz progresie nádoru. V čase vopred stanovenej predbežnej analýzy bol medián TTP pri liečbe sunitinibom 28,9 týždňa (95 % CI: 21,3, 34,1) podľa hodnotenia investigátorov a 27,3 týždňa (95 % CI: 16,0, 32,1) podľa hodnotenia nezávislej komisie a zároveň bol štatisticky signifikantne dlhší ako TTP pri liečbe placebom 5,1 týždňa (95 % CI: 4,4, 10,1) podľa hodnotenia investigátorov a 6,4 týždňa (95 % CI: 4,4, 10,0) podľa hodnotenia nezávislej komisie. Rozdiel v celkovom prežívaní (overall survival, OS) vychádzal štatisticky v prospech sunitinibu [miera rizika [hazard ratio (HR): 0,491; (95 % CI: 0,290, 0,831)]; riziko úmrtia bolo v placebovom ramene dvakrát vyššie v porovnaní so sunitinibovým ramenom.

Po predbežnej analýze účinnosti a bezpečnosti na základe odporúčania nezávislej komisie na monitorovanie dát a bezpečnosti (data and safety monitoring board, DSMB) bola štúdia odslepená a pacientom v ramene s placebom bola ponúknutá liečba sunitinibom v otvorenej fáze štúdie.

V otvorenej fáze štúdie dostávalo sunitinib celkovo 255 pacientov vrátane 99 pacientov, ktorí boli pôvodne liečení placebom.

Analýza primárnych a sekundárnych cieľov v otvorenej fáze štúdie opakovane potvrdila výsledky získané v čase predbežnej analýzy, ako je uvedené v Tabuľke 2:

**Tabuľka 2. Súhrn cieľov účinnosti (ITT populácia) pre GIST**

| Tabuľka 2: Súhrn cieľov účinnosti (ITT populácia) pre G151 |                                       |                  |                        |           |                                                                        |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | Dvojito zaslepená liečba <sup>a</sup> |                  |                        |           | Liečebná skupina s placebom s prestupom na aktívnu liečbu <sup>b</sup> |
|                                                            | Medián (95 % CI)                      |                  | Miera rizika (95 % CI) |           |                                                                        |
| Cieľ                                                       | Sunitinib                             | Placebo          |                        | p-hodnota |                                                                        |
| Primárny:                                                  |                                       |                  |                        |           |                                                                        |
| TTP (týždne)                                               |                                       |                  |                        |           |                                                                        |
| predbežná analýza                                          | 27,3 (16,0, 32,1)                     | 6,4 (4,4, 10,0)  | 0,329 (0,233, 0,466)   | < 0,001   | -                                                                      |
| finálna analýza                                            | 26,6 (16,0, 32,1)                     | 6,4 (4,4, 10,0 ) | 0,339 (0,244, 0,472)   | < 0,001   | 10,4 (4,3, 22,0)                                                       |
| Sekundárny                                                 |                                       |                  |                        |           |                                                                        |
| PFS (týždne) c                                             |                                       |                  |                        |           |                                                                        |
| predbežná analýza                                          |                                       |                  |                        |           |                                                                        |
| finálna                                                    | 24,1 (11,1, 28,3)                     | 6,0 (4,4, 9,9)   | 0,333 (0,238, 0,467)   | < 0,001   | -                                                                      |

|                   |                   |                |                      |         |                  |
|-------------------|-------------------|----------------|----------------------|---------|------------------|
| analýza           | 22,9 (10,9, 28,0) | 6,0 (4,4, 9,7) | 0,347 (0,253, 0,475) | < 0,001 | -                |
| ORR (%)d          |                   |                |                      |         |                  |
| predbežná analýza | 6,8 (3,7, 11,1)   |                |                      |         |                  |
| finálna analýza   |                   |                |                      |         |                  |
| analýza           | 6,6 (3,8, 10,5)   | 0 (-)          | NA                   | 0,004   | 10,1 (5,0, 17,8) |

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; ITT = intent-to-treat; NA = neaplikovateľné; ORR = miera objektívnej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie; TTP = čas do progresie nádoru.

- Výsledky dvojito zaslepenej liečby pochádzajú z ITT populácie s použitím merania centrálneho rádiológa tam, kde to bolo vhodné.
- Výsledky účinnosti pre 99 subjektov, ktorým bola zmenená liečba z placeba na Sunitinib Accord sunitinib po odslepení. Vstupné hodnoty boli vymazané v čase zmeny liečby a analýza účinnosti je založená na hodnotení investigátorov.
- Predbežné hodnoty PFS boli aktualizované na základe prepočítania pôvodných údajov.
- Výsledky pre ORR sú udávané ako percento pacientov, u ktorých bola potvrdená odpoveď v rámci 95 % CI.
- Medián nebol dosiahnutý, pretože údaje ešte neboli zrelé.

Medián OS v ITT populácii bol 72,7 týždňa v skupine pacientov liečených sunitinibom a 64,9 týždňa v skupine pacientov na placebe (HR: 0,876; 95 % CI: 0,679, 1,129;  $p = 0,306$ ). V tejto analýze boli do liečebného ramena s placebom zaradení aj pacienti pôvodne randomizovaní na placebo, ktorí následne boli liečení sunitinibom v otvorenej fáze štúdie.

Doteraz neliečený metastatický karcinóm z obličkových buniek

Randomizovaná multicentrická medzinárodná štúdia 3. fázy hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť sunitinibu v porovnaní s interferénom IFN- $\alpha$  bola vykonaná u pacientov s doteraz neliečeným karcinómom z obličkových buniek MRCC. Sedemstopäťdesiat pacientov bolo randomizovaných do liečebných ramien 1:1; pacienti boli liečení buď sunitinibom v opakovaných 6-týždňových cykloch pozostávajúcich zo 4 týždňov perorálneho podávania 50 mg denne, po ktorých nasledovali 2 týždne bez liečby (Schéma 4/2), alebo IFN- $\alpha$  podávaným ako subkutánna injekcia s 3 miliónmi jednotiek (MU) prvý týždeň, 6 MU druhý týždeň a 9 MU tretí týždeň a potom 3-krát týždenne obdeň.

Medián trvania liečby sunitinibom bol 11,1 mesiacov (rozsah: 0,4 - 46,1) a 4,1 mesiacov (rozsah 0,1 - 45,6) pri liečbe IFN- $\alpha$ . S liečbou súvisiace závažné nežiaduce účinky (treatment related serious adverse events, TRSAEs) boli hlásené u 23,7 % pacientov liečených sunitinibom a u 6,9 % pacientov liečených IFN- $\alpha$ . Avšak miera prerušenia z dôvodu nežiaducich účinkov bola 20 % pri sunitinibe a 23 % pri IFN- $\alpha$ . Prerušenie podávania sa vyskytlo u 202 pacientov (54 %) na sunitinibe a 141 pacientov (39 %) na IFN- $\alpha$ . Redukcia dávky sa vyskytla u 194 pacientov (52 %) na sunitinibe a 98 pacientov (27 %) na IFN- $\alpha$ . Pacienti boli liečení do progresie ochorenia alebo do odstúpenia zo štúdie. Primárnym cieľom hodnotenia účinnosti bolo PFS. Plánovaná priebežná analýza ukázala štatisticky významnú výhodu pre sunitinib oproti IFN- $\alpha$ , v tejto štúdii medián PFS pre sunitinibom liečenú skupinu bol 47,3 týždňa v porovnaní s 22,0 týždňami pre skupinu liečenú IFN- $\alpha$ ; HR bolo 0,415 (95 % CI = 0,320, 0,539,  $p$ -hodnota < 0,001). Ostatné ciele zahŕňali ORR, OS a bezpečnosť. Centrálne rádiologické vyšetrenia boli pozastavené po dosiahnutí primárneho cieľa. V čase finálnej analýzy bola ORR stanovená na podklade vyšetrení investigátormi 46 % (95 % CI: 41%, 51%) pre rameno so sunitinibom a 12,0 % (95 % CI: 9%, 16%) pre rameno s IFN- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ).

Liečba sunitinibom bola spojená s dlhším prežívaním v porovnaní s IFN- $\alpha$ . Medián OS bol 114,6 týždňa pre rameno so sunitinibom (95 % CI: 100,1, 142,9) a 94,9 týždňov pre rameno s IFN- $\alpha$  (95 % CI: 77,7, 117,0) pri HR 0,821 (95 % CI: 0,673, 1,001;  $p = 0,0510$  podľa nestratifikovaného "log-rank" testu).

Celkové PFS a OS pozorované v ITT populácii, tak ako boli stanovené vyšetrením v centrálnom rádiologickom laboratóriu, sú zhrnuté v Tabuľke 3:

**Tabuľka 3. Súhrn cieľov účinnosti (ITT populácia) u predtým neliečeného mRCC**

| <b>Súhrn výsledkov prežívania bez progresie</b>                             | <b>Sunitinib (n = 375)</b> | <b>IFN-<math>\alpha</math> (n = 375)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
| Pacienti, u ktorých ochorenie neprogredovalo, alebo ktorí nezomreli [n (%)] | 161 (42,9)                 | 176 (46,9)                               |
| Pacienti, u ktorých bola pozorovaná progresia, alebo ktorí zomreli [n (%)]  | 214 (57,1)                 | 199 (53,1)                               |
| PFS (týždne)                                                                |                            |                                          |
| Kvartil (95 % CI)                                                           |                            |                                          |
| 25 %                                                                        | 22,7 (18,0, 34,0)          | 10,0 (7,3, 10,3)                         |
| 50 %                                                                        | 48,3 (46,4, 58,3)          | 22,1 (17,1, 24,0)                        |
| 75 %                                                                        | 84,3 (72,9, 95,1)          | 58,1 (45,6, 82,1)                        |
| Nestratifikovaná analýza                                                    |                            |                                          |
| Miera rizika (sunitinib oproti IFN- $\alpha$ )                              | 0,5268                     |                                          |
| 95 % CI pre mieru rizika                                                    | (0,4316, 0,6430)           |                                          |
| hodnota p                                                                   | < 0,0001                   |                                          |
| a Podľa dvojstranného log-rank testu                                        |                            |                                          |
|                                                                             |                            |                                          |
| Súhrn výsledkov celkového prežívania                                        | Sunitinib                  |                                          |
| (n = 375)                                                                   |                            |                                          |
| Pacienti, o ktorých nie je známe, že zomreli                                |                            |                                          |
| [n (%)]                                                                     | 185 (49,3)                 | 175 (46,7)                               |
| Pacienti, u ktorých bolo zistené úmrtie [n (%)]                             | 190 (50,7)                 | 200 (53,3)                               |
| OS (týždne)                                                                 |                            |                                          |
| Kvartil (95 % CI)                                                           |                            |                                          |
| 25 %                                                                        | 56,6 (48,7, 68,4)          |                                          |
| 50 %                                                                        | 114,6 (100,1, 142,9)       |                                          |
| 75 %                                                                        | NA (NA, NA)                |                                          |

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; INF- $\alpha$  = interferón-alfa; ITT = intent-to-treat; n = počet pacientov; NA = neaplikovateľné; OS = celkové prežitie; PFS = prežitie bez progresie.

a Podľa dvojstranného log-rank testu

Metastatický karcinóm z obličkových buniek rezistentný na cytokíny

U pacientov refraktérnych na predchádzajúcu cytokínovú liečbu interleukínom 2 alebo IFN- $\alpha$  bola vykonaná klinická štúdia 2. fázy so sunitinibom. Šesťdesiatim trom pacientom sa podávala úvodná dávka sunitinibu 50 mg perorálne raz denne počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasledovali 2 týždne bez liečby, aby sa zavýšil kompletný 6-týždňový cyklus (Schéma 4/2). Primárnym cieľom v rámci hodnotenia účinnosti bola ORR hodnotená na podklade kritérií pre odpoveď na liečbu u tumorov (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST).

V tejto štúdii bola miera objektívnej odpovede 36,5 % (95 % CI: 24,7 %, 49,6 %) a medián TTP bol 37,7 týždňa (95 % CI: 24,0, 46,4).

U pacientov s MRCC refraktérnych na predchádzajúcu cytokínovú liečbu bola vykonaná podporná, otvorená, multicentrická štúdia s jedným liečebným ramenom, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť sunitinibu. Sunitinib sa podával 106 pacientom v dávke minimálne 50 mg denne podľa Schémy 4/2.

Primárnym cieľom v rámci hodnotenia účinnosti bola v tejto štúdii ORR. Sekundárne ciele boli TTP, trvanie odpovede (duration of response, DR) a OS.

V tejto štúdii bola ORR 35,8 % (95 % CI: 26,8%, 47,5 %). Medián pre DR a OS sa doteraz nedosiahol.

Pankreatické neuroendokrinné nádory

Podporná otvorená, multicentrická štúdia 2. fázy hodnotila účinnosť a bezpečnosť monoterapie

sunitinibom v dávke 50 mg denne v Schéme 4/2 u pacientov s neresekovateľným pNET. V kohorte 66 pacientov s nádorom z buniek pankreatických ostrovčiek bola primárnym cieľom miera odpovede 17 %.

U pacientov s neresekovateľným pNET sa vykonala pivotná multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia 3. fázy s monoterapiou sunitinibom.

Pacienti, u ktorých sa vyžadovalo, aby mali potvrdenú progresiu za základe RECIST kritérií v rámci predchádzajúcich 12 mesiacov, boli randomizovaní (1:1) na liečbu buď sunitinibom v dávke 37,5 mg raz denne bez plánovanej prestávky v liečbe (N = 86) alebo placebom (N = 85).

Primárnym cieľom bolo porovnanie PFS u pacientov užívajúcich sunitinib a u pacientov užívajúcich placebo. Ostatné ciele zahŕňali OS, ORR, PRO a bezpečnosť.

Demografické charakteristiky skupín liečených sunitinibom a placebom boli porovnateľné. Navyše malo 49 % pacientov liečených sunitinibom a 52 % pacientov na placebe nefunkčné nádory a 92 % pacientov v oboch ramenách malo metastázy v pečeni.

Použitie somatostatínových analógov bolo v štúdiu povolené.

Celkovo 66 % pacientov na sunitinibe v porovnaní so 72 % pacientov na placebe dostávalo predchádzajúcu systémovú liečbu. Navyše 24 % pacientov na sunitinibe v porovnaní s 22 % pacientov na placebe dostávalo analógy somatostatínu.

Pri PFS hodnotenom investigátormi sa pozorovala klinicky signifikantná výhoda sunitinibu oproti placebu. Medián PFS bol 11,4 mesiacov pre rameno so sunitinibom v porovnaní s 5,5 mesiacmi pre rameno s placebom [HR: 0,418 (95 % CI: 0,263 - 0,662),  $p = 0,0001$ ]; podobné výsledky sa pozorovali, ak sa na stanovenie progresie ochorenia použili odvodené vyšetrenia odpovede nádorov založené na aplikácii RECIST kritérií na merania nádorov investigátormi, ako je uvedené v tabuľke 4. HR v prospech sunitinibu sa pozorovalo vo všetkých podskupinách pacientov odvodených od hodnotených vstupných charakteristík vrátane analýzy podľa počtu predchádzajúcich systémových terapií. Celkovo 29 pacientov v ramene so sunitinibom a 24 pacientov v ramene s placebom neužívalo predtým žiadnu systémovú terapiu; u týchto pacientov bolo HR pre PFS 0,365 (95 % CI: 0,156 - 0,857),  $p = 0,0156$ . Podobne u 57 pacientov v ramene so sunitinibom (vrátane 28 pacientov s 1 predchádzajúcou systémovou terapiou a 29 pacientov s 2 a viac predchádzajúcimi systémovými terapiami) a u 61 pacientov v ramene s placebom (vrátane 25 pacientov s 1 predchádzajúcou systémovou terapiou a 36 pacientov s 2 a viac predchádzajúcimi systémovými terapiami), bolo HR pre PFS 0,456 (95 % CI: 0,264 - 0,787),  $p = 0,0036$ .

Tam, kde progresia bola založená na meraní nádorov udávanom investigátormi a kde všetci pacienti cenzurovaní pre iné príčiny ako ukončenie štúdie boli považovaní za PFS príhody, sa vykonala analýza senzitivity PFS. Táto analýza poskytla konzervatívny odhad liečebného efektu sunitinibu a podporila primárnu analýzu tým, že demonštrovala HR 0,507 (95% CI 0,350 - 0,733),  $p = 0,000193$ . Pivotná štúdia s pankreatickým NET bola predčasne ukončená na odporúčanie nezávislého Výboru pre monitorovanie liekov (Drug Monitoring Committee) a primárny cieľ sa založil na hodnotení investigátorov, pričom obe skutočnosti mohli ovplyvniť odhad efektu liečby.

S cieľom vylúčiť skreslenia (bias) v hodnotení PFS založenom na vyšetreniach investigátorov sa vykonalo BICR skenov; toto hodnotenie potvrdilo hodnotenie investigátorov, ako je uvedené v tabuľke 5

**Tabuľka 4. Výsledky účinnosti pNET zo štúdie 3. Fázy**

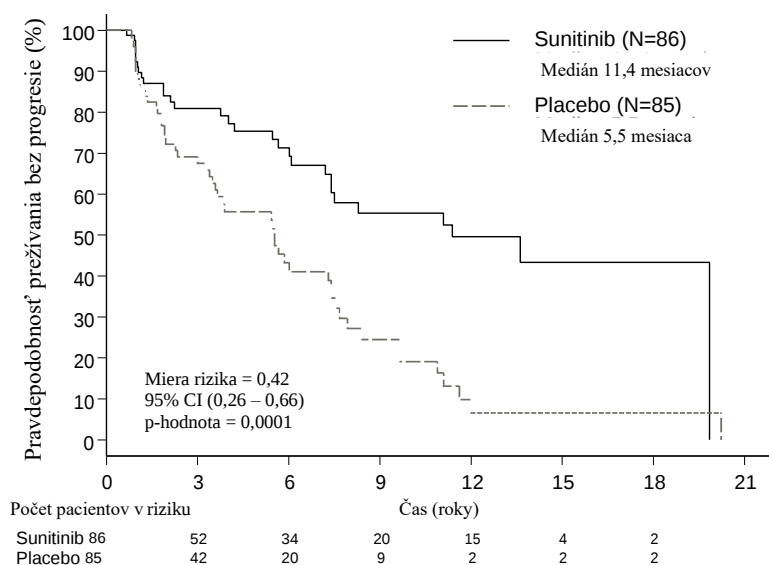
| Parametre účinnosti                                                                                                                                                                       | Sunitinib<br>AccordSunitinib<br>(n = 86) | Placebo (n =<br>85)  | Miera rizika<br>(95 % CI) | Hodnota p             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------|
| Prežívanie bez progresie<br>[medián, mesiace (95 % CI)] podľa<br>hodnotenia investigátorov                                                                                                | 11,4<br>(7,4; 19,8)                      | 5,5<br>(3,6; 7,4)    | 0,418<br>(0,263; 0,662)   | 0,0001 <sup>a</sup>   |
| Prežívanie bez progresie<br>[medián, mesiace (95 % CI)] podľa<br>odvodených vyšetrení odpovede<br>nádorov založených na aplikácii<br>RECIST kritérií na merania nádorov<br>investigátormi | 12,6<br>(7,4; 16,9)                      | 5,4<br>(3,5; 6,0)    | 0,401<br>(0,252; 0,640)   | 0,000066 <sup>a</sup> |
| Prežívanie bez progresie<br>[medián, mesiace (95 % CI)] podľa<br>zaslepeného nezávislého<br>centrálneho prehodnotenia<br>vyšetrení nádorov                                                | 12,6<br>(11,1; 20,6)                     | 5,8<br>(3,8; 7,2)    | 0,315<br>(0,181; 0,546)   | 0,000015 <sup>a</sup> |
| Celkové prežívanie [sledovanie<br>počas 5 rokov]<br>[medián, mesiace (95 % CI)]                                                                                                           | 38,6<br>(25,6; 56,4)                     | 29,1<br>(16,4; 36,8) | 0,730<br>(0,504; 1,057)   | 0,0940 <sup>a</sup>   |
| Miera objektívnej odpovede [%,<br>(95 % CI)]                                                                                                                                              | 9,3<br>(3,2; 15,4)                       | 0                    | NA                        | 0,0066 <sup>b</sup>   |

Skratky: CI = interval spoľahlivosti, N = počet pacientov; NA = neaplikovateľné, pNET = pankreatické neuroendokrinné nádory, RECIST = kritériá na hodnotenie odpovede u nádorov.

<sup>a</sup>2-stranný nestratifikovaný log-rank test

<sup>b</sup>Fisherov exaktný test

**Obr. 1 Kaplan-Meierov graf PFS v štúdiu 3. fázy s pNET**



Skratky: CI = interval spoľahlivosti; N = počet pacientov; PFS = prežívanie bez progresie; pNET = pankreatické neuroendokrinné nádory.

Údaje o OS neboli zrelé v čase ukončenia štúdie [20,6 mesiacov (95% CI: 20,6; NR) pre rameno so sunitinibom v porovnaní s NR (95% CI: 15,5; NR) pre rameno s placebom, HR: 0,409 (95% CI:

0,187; 0,894),  $p = 0,204$ ]. V ramene so sunitinibom sa vyskytlo 9 úmrtí a v ramene s placebom 21 úmrtí.

Po progresii ochorenia boli pacienti odslepení a pacientom, ktorí užívali placebo, bola ponúknutá nezaslepená liečba sunitinibom v samostatnej pokračovacej štúdii. V dôsledku predčasného ukončenia štúdie bola liečba ostávajúcich pacientov odslepená a bola im ponúknutá nezaslepená liečba sunitinibom v pokračovacej štúdii. Celkovo 59 z 85 pacientov (69,4%) z ramena s placebom prešlo na nezaslepenú liečbu sunitinibom po progresii ochorenia alebo pri odslepení v čase predčasného ukončenia. OS pozorované po 5 rokoch sledovania v pokračujúcej štúdii preukázalo HR 0,730 (95% CI: 0,504; 1,057).

Výsledky dotazníka kvality života od Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C-30) ukázali, že celková všeobecná so zdravím súvisiaca kvalita života a 5 funkčných domén (fyzická, funkčná, kognitívna, emočná a sociálna) sa zachovali u pacientov liečených sunitinibom v porovnaní s placebom s obmedzenými nežiaducimi symptomatickými prejavmi.

Vykonal sa medzinárodná, multicentrická, jednoramenná, otvorená štúdia fázy 4 hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť sunitinibu u pacientov s progredujúcim, pokročilým/metastatickým, dobre diferencovaným, neresekovateľným pNET.

Stošeť pacientov (61 pacientov v kohorte bez predchádzajúcej liečby a 45 pacientov v kohorte neskoršej línie) dostalo perorálne liečbu sunitinibom s dávkou 37,5 mg jedenkrát denne v režime kontinuálneho denného dávkovania (CDD – continuous daily dosing).

Medián PFS hodnotený skúšajúcim lekárom bol 13,2 mesiaca v celkovej populácii (95 % CI: 10,9; 16,7) aj v kohorte bez predchádzajúcej liečby (95 % CI: 7,4; 16,8).

#### Pediatrická populácia

Skúsenosti s používaním sunitinibu u pediatrických pacientov sú obmedzené (pozri časť 4.2).

Štúdia fázy I so zvyšujúcou sa dávkou perorálneho sunitinibu sa uskutočnila u 35 pacientov, pričom 30 bolo pediatrických pacientov (vo veku 3 až 17 rokov) a 5 mladých dospelých pacientov (vo veku 18 až 21 rokov), s refraktérnymi nádormi, pričom väčšina z nich mala pri zaradení do štúdie primárne diagnostikovaný mozgový nádor. V prvej časti štúdie sa pozorovala dávku obmedzujúca kardiotoxicita, a preto sa štúdia zmenila tak, aby sa vylúčili pacienti, ktorí boli predtým vystavení potenciálne kardiotoxickým terapiám (vrátane antracyklínov) alebo ožarovaniu srdca. V druhej časti štúdie, do ktorej boli zahrnutí pacienti s predchádzajúcou protinádorovou liečbou, ale bez rizikových faktorov srdcovej toxicity, bol sunitinib vo všeobecnosti tolerovateľný a klinicky manažovateľný v dávke 15 mg/m<sup>2</sup> denne (MTD) v Schéme 4/2. U žiadneho zo subjektov sa nedosiahla kompletná odpoveď alebo čiastočná odpoveď. Stabilizované ochorenie sa pozorovalo u 6 pacientov (17 %). Jeden pacient s GIST sa zapojil do štúdie na dávkovej úrovni 15 mg/m<sup>2</sup>, pričom sa nedokázal žiadny prínos terapie. Celkovo sa pozorovali podobné nežiaduce reakcie na liek ako u dospelých (pozri časť 4.8).

Otvorená štúdia fázy 2 sa uskutočnila u 29 pacientov, pričom 27 bolo pediatrických pacientov (vo veku 3 až 16 rokov) a 2 boli mladí dospelí pacienti (vo veku 18 až 19 rokov), s HGG alebo ependymómom. Štúdia bola uzatvorená v čase plánovanej predbežnej analýzy kvôli nedostatočnej kontrole ochorenia. Medián PFS bol 2,3 mesiaca v skupine HGG a 2,7 mesiaca v skupine ependymómu. Medián celkového OS bol 5,1 mesiaca v skupine HGG a 12,3 mesiaca v skupine ependymómu. Najbežnejšími ( $\geq 10$  %) hlásenými nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s liečbou u pacientov v oboch skupinách dohromady boli pokles počtu neutrofilov (6 pacientov [20,7 %]) a vnútrolebečné krvácanie (3 pacienti [10,3 %]) (pozri časť 4.8).

Z údajov zo štúdie fázy 1/2 s perorálnym sunitinibom uskutočnenej u 6 pediatrických pacientov s GIST vo veku 13 rokov až 16 rokov, ktorí dostávali sunitinib v schéme 4/2 v dávkach medzi

15 mg/m<sup>2</sup> denne a 30 mg/m<sup>2</sup> denne, a z dostupných publikovaných údajov (20 pediatrických pacientov alebo mladých dospelých pacientov s GIST) vyplynulo, že liečba sunitinibom viedla k stabilizácii

ochorenia u 18 z 26 (69,2 %) pacientov buď po zlyhaní imatinibu či jeho neznášanlivosti (16 pacientov so stabilným ochorením z 21), alebo de novo/po operácii (2 pacienti so stabilným ochorením z 5). V štúdií fázy 1/2 sa stabilné ochorenie a progresia ochorenia pozorovali každé u 3 zo 6 pacientov (1 pacient dostával imatinib ako neoadjuvantnú liečbu a 1 pacient dostával imatinib ako adjuvantnú liečbu). V tejto štúdií sa u 4 zo 6 pacientov (66,7 %) vyskytli nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou 3. – 4. stupňa (3. stupňa boli hypofosfatémia, neutropénia a trombocytopenia, každá u 1 pacienta, a 4. stupňa bola neutropénia u 1 pacienta). Okrem toho boli v publikáciách hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie na liek 3. stupňa u 5 pacientov: únava (2), gastrointestinálne nežiaduce reakcie na liek (vrátane hnačky) (2), hematologické nežiaduce reakcie na liek (vrátane anémie) (2), cholecystitída (1), hypertyroidizmus (1) a mukozitída (1).

Uskutočnila sa populačná farmakokinetická (PK) a farmakokineticko-farmakodynamická (PK/PD) analýza za účelom extrapolovať PK a kľúčové ukazovatele bezpečnosti a účinnosti sunitinibu u pediatrických pacientov s GIST (vo veku 6 až 17 rokov). Táto analýza bola založená na údajoch získaných od dospelých pacientov s GIST alebo nádormi a od pediatrických pacientov s nádormi. Na základe modelových analýz sa ukázalo, že nižší vek a menšia veľkosť tela nemajú negatívny vplyv na bezpečnosť a účinnosť vo vzťahu k plazmatickej expozícii sunitinibu. Neukázalo sa, že by bol pomer prínosu a rizika pre sunitinib negatívne ovplyvnený nižším vekom a menšou veľkosťou tela, a na tento pomer mala hlavný vplyv jeho plazmatická expozícia.

EMA udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so sunitinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu karcinómu z obličkových buniek alebo karcinómu obličkovej panvičky (okrem nefroblastómu, nefroblastomatózy, jasnobunkového sarkómu, mezoblastického nefrómu, renálneho medulárneho karcinómu a rabdoidného tumoru obličky) (pozri časť 4.2).

EMA udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so sunitinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu gastroenteropankreatických neuroendokrinných tumorov (okrem neuroblastómu, neuroganglioblastómu a feochromocytómu) (pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

PK sunitinibu bola hodnotená u 135 zdravých dobrovoľníkov a 266 pacientov s nádormi. PK bola podobná u celej sledovanej populácie s nádormi a u zdravých dobrovoľníkov.

Pri dávkovaní od 25 mg do 100 mg sa proporcionálne k dávke zvyšuje plazmatická koncentrácia pod krivkou (AUC = area under curve) a C<sub>max</sub>. Pri opakovanom podávaní denne sa sunitinib kumuluje 3- až 4-násobne, jeho primárny metabolit sa kumuluje 7- až 10-násobne. Ustálené koncentrácie sunitinibu a jeho primárneho metabolitu sa dosiahnu do 10 až 14 dní. Na 14. deň sú kombinované plazmatické koncentrácie sunitinibu a jeho aktívneho metabolitu 62,9 - 101 ng/ml, čo predstavujú cieľové koncentrácie predpokladané z predklinických údajov na inhibíciu receptorovej fosforylácie in vitro, ktorá vedie in vivo k zastaveniu/redukcií rastu nádorov. Primárny aktívny metabolit tvorí 23 % až 37 % celkovej expozície. Pri opakovanom podávaní denne alebo opakovaných liečebných cykloch v testovaných dávkových režimoch sa nepozorovali žiadne významné zmeny PK sunitinibu alebo jeho primárneho aktívneho metabolitu.

### Absorpcia

Po perorálnom podaní sunitinibu sa C<sub>max</sub> obvykle pozoruje po 6 - 12 hodinách času do maximálnej koncentrácie (t<sub>max</sub>) po podaní. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť sunitinibu.

### Distribúcia

V in vitro testoch sa sunitinib, resp. jeho primárny aktívny metabolit viazal na bielkoviny ľudskej

plazmy v 95 %, resp. 90 % bez evidentnej závislosti od koncentrácie. Zdanlivý distribučný objem sunitinibu ( $V_d$ ) bol veľký – 2230 l, čo svedčí o distribúcii do tkanív.

#### Metabolické interakcie

In vitro kalkulované hodnoty  $K_i$  pre všetky cytochrómové testované izoformy P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 a CYP4A9/11) ukazujú, že je nepravdepodobné, aby sunitinib a jeho primárny aktívny metabolit indukovali, v akomkoľvek klinicky významnom rozsahu, metabolizmus iných liečiv, ktoré by mohli byť metabolizované týmito enzýmami.

#### Biotransformácia

Sunitinib je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4, izoformy CYP, pričom vzniká jeho primárny aktívny metabolit, desetylsunitinib, ktorý sa takisto ďalej metabolizuje prostredníctvom toho istého izoenzýmu.

Treba sa vyhnúť súčasnému podávaniu sunitinibu so silným induktormi CYP3A4 alebo inhibítormi, lebo môžu byť zmenené plazmatické hladiny sunitinibu (pozri časť 4.4 a 4.5).

#### Eliminácia

Vylučovanie sa deje predovšetkým prostredníctvom stolice (61 %), vylučovanie nezmeneného liečiva a jeho metabolitov obličkami dosahuje 16 % podanej dávky. Sunitinib a jeho primárny aktívny metabolit boli hlavnými zlúčeninami, ktoré boli identifikované v plazme, moči a stolici, čo predstavovalo 91,5 %, 86,4 %, resp. 73,8 % rádioaktivity v odobraných vzorkách. Menej významné metabolity boli identifikované v moči a stolici, ale spravidla sa nezistili v plazme. Celkový klírens perorálnej dávky (CL/F) je 34 – 62 l/h. Po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkmi boli eliminačné polčasy sunitinibu a jeho primárneho aktívneho desetylmetabolitu približne 40 - 60 hodín a 80 - 110 hodín.

#### Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú inhibítormi BCRP

*In vitro* je sunitinib substrátom pre efluxný transportér BCRP. V štúdií A6181038 súbežné podávanie s gefitinibom, inhibítorom BCRP, nevyústilo do klinicky relevantného účinku na  $C_{max}$  a AUC sunitinibu alebo celkového lieku (sunitinib + metabolit) (pozri časť 4.5). Táto štúdia bola multicentrická, otvorená štúdia fázy 1/2 skúmajúca bezpečnosť/tolerovateľnosť, maximálnu tolerovanú dávku a protinádorovú aktivitu sunitinibu v kombinácii s gefitinibom u pacientov s MRCC.

Ako sekundárny cieľ štúdie sa vyhodnocovala PK gefitinibu (250 mg denne) a sunitinibu (37,5 mg [1. kohorta,  $n = 4$ ] alebo 50 mg [2. kohorta,  $n = 7$ ] denne s režimom 4 týždne liečba, po ktorej nasledovali 2 týždne bez liečby), keď sa podávali súbežne. Zmeny v PK parametroch sunitinibu nemali žiadny klinický význam a nepoukazovali na žiadne interakcie medzi liekmi. Avšak vzhľadom na relatívne nízky počet pacientov (tzn.  $N = 7 + 4$ ) a strednú až veľkú variabilitu medzi pacientmi v ich farmakokinetických parametroch, sa PK zistenia z tejto štúdie, týkajúce sa interakcie medzi liekmi, musia interpretovať opatrne.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie pečene*

Sunitinib a jeho primárny metabolit sa metabolizujú prevažne v pečeni. Systémové expozície po jednorazovej dávke sunitinibu boli u jedincov s miernym alebo stredným (trieda A a B klasifikácie podľa Childa-Pugha) poškodením pečene podobné v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. Sunitinib AccordSunitinib sa neskúmal u jedincov so závažným (trieda C klasifikácie podľa Childa-Pugha) poškodením pečene.

Zo štúdií u pacientov s nádorovým ochorením boli vylúčení pacienti s hodnotou ALT alebo AST  $> 2,5$  x ULN (upper limit of normal = horný limit normy) alebo s hodnotou  $> 5,0$  x ULN, ak bolo zvýšenie spôsobené metastázami do pečene.

##### *Porucha funkcie obličiek*

Populačné PK analýzy ukázali, že zdanlivý klírens (CL/F) sunitinibu nebol ovplyvnený klírensom kreatinínu (CL<sub>Cr</sub>) v rámci meraného rozmedzia (42 - 347 ml/min). Systémové expozície po podaní jednotlivej dávky sunitinibu boli podobné u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (CL<sub>Cr</sub> > 80 ml/min). Aj keď sa sunitinib a jeho primárny metabolit neeliminovali prostredníctvom hemodialýzy u pacientov s ESRD, celkové systémové expozície boli nižšie o 47 % pre sunitinib a 31 % pre jeho primárny metabolit v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

#### *Hmotnosť, skóre*

Populačné PK analýzy hodnotiace demografické údaje svedčia, že nie sú potrebné úpravy dávky vzhľadom na hmotnosť alebo skóre ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

#### *Pohlavie*

Dostupné údaje ukazujú, že ženy môžu mať asi o 30 % nižší zdanlivý klírens (CL/F) sunitinibu ako muži, tento rozdiel však nevyžaduje úpravu dávky.

#### *Pediatrická populácia*

Skúsenosti s používaním sunitinibu u pediatrických pacientov sú obmedzené (pozri časť 4.2). Realizovali sa populačné PK analýzy spojených dátových súborov od dospelých pacientov s GIST a nádormi a pediatrických pacientov s nádormi. Uskutočnili sa postupné kovariančné modelové analýzy na vyhodnotenie účinku veku a veľkosti tela (telesnej hmotnosti alebo plochy povrchu tela), ako aj iných spoločných premenných na dôležité PK parametre pre sunitinib a jeho aktívny metabolit. Pokiaľ ide o testované spoločné premenné súvisiace s vekom a veľkosťou tela bol vek významnou spoločnou premennou pre zdanlivý klírens sunitinibu (čím nižší vek pediatrického pacienta, tým nižší zdanlivý klírens). Podobne významnou spoločnou premennou zdanlivého klírnsu aktívneho metabolitu bola plocha povrchu tela (čím menšia povrchová plocha tela, tým nižší zdanlivý klírens).

Ďalej, na základe integrovanej populačnej PK analýzy združených údajov z 3 pediatrických štúdií (2 pediatrické štúdie nádoru a 1 pediatrická štúdia GIST; vek: 6 rokov až 11 rokov a 12 rokov až 17 rokov) bola významnou spoločnou premennou zdanlivého klírnsu sunitinibu a jeho aktívneho metabolitu počiatočná plocha povrchu tela (BSA). Na základe tejto analýzy sa predpokladá, že dávka približne 20 mg/m<sup>2</sup> denne (rozsah BSA: 1,10 – 1,87 m<sup>2</sup>) u pediatrických pacientov poskytne plazmatické expozície sunitinibu a jeho aktívneho metabolitu porovnateľné (75 až 125 % AUC) s tými, ktoré sa vyskytujú u dospelých s GIST, ktorým sa podáva sunitinib 50 mg denne v schéme 4/2 (AUC 1 233 ng.hod./ml). V pediatrických štúdiách bola východisková dávka sunitinibu 15 mg/m<sup>2</sup> (na základe maximálne tolerovanej dávky (MTD) identifikovanej v štúdiu fázy I so zvyšujúcou sa dávkou, pozri časť 5.1), ktorá sa u pediatrických pacientov s GIST zvyšovala na 22,5 mg/m<sup>2</sup> a následne na 30 mg/m<sup>2</sup> (tak, aby nepresiahla celkovú dávku 50 mg/deň) na základe individuálnej bezpečnosti/znášanlivosti pacienta. Okrem toho bola v súlade so zverejnenou literatúrou o pediatrických pacientoch s GIST vypočítaná východisková dávka v rozsahu od 16,6 mg/m<sup>2</sup> až 36 mg/m<sup>2</sup>, pričom sa dávky zvýšili až na 40,4 mg/m<sup>2</sup> (nepresahujúc celkovú dávku 50 mg/deň).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách toxicity na potkanoch a opiciach boli pri opakovanom podávaní v trvaní do 9 mesiacov primárne účinky na cieľové orgány zistené v tráviacom trakte (vracanie a hnačka u opíc); v nadobličkách (kortikálna kongescia a/alebo hemorágia u potkanov a opíc, s nekrózou a následnou fibrózou u potkanov); v hemolymfopoetickom systéme (hypocelularita kostnej drene a lymfoidná deplécia týmu, sleziny a lymfatických uzlín); v exokrinnnej časti pankreasu (degranulácia acinárnych buniek s nekrózou jednotlivých buniek); v slinných žľazách (acinárna hypertrofia); v kostných spojeniach (zhrubnutie rastových platničiek); v maternici (atrofia); a vo vaječníkoch (spomalený vývoj folikulov). Všetky tieto nálezy sa vyskytli pri klinicky relevantných expozičných plazmatických hladinách sunitinibu. Ďalšie účinky pozorované v iných štúdiách zahŕňali: predĺženie QTc intervalu, pokles LVEF a atrofiu semenníkových tubulov, zníženie mezangia v obličke, hemorágie v tráviacom trakte a na sliznici úst a hypertrofiu buniek prednej hypofýzy. Predpokladá sa, že zmeny na maternici (atrofia endometria) a rastovej platničke kostí (zahusenie epifyzárnej chrupavky

alebo dysplázia chrupavky) súvisia s farmakologickým účinkom sunitinibu. Väčšina týchto prejavov bola reverzibilná po 2 až 6 týždňoch bez liečby.

#### Genotoxicita

Genotoxický potenciál sunitinibu bol hodnotený *in vitro* a *in vivo*. Sunitinib nebol mutagénny pre baktérie pri metabolickej aktivácii v pečeni potkanov. *In vitro* nevyvolal sunitinib štrukturálne chromozómové aberácie v lymfocytoch z periférnej krvi človeka. *In vitro* sa pozorovala na lymfocytoch z periférnej krvi človeka polyploidia (numerické chromozómové aberácie) v prítomnosti aj neprítomnosti metabolickej aktivácie. U potkanov nebol sunitinib *in vivo* klastogénny v kostnej dreni. Hlavný aktívny metabolit sa nehodnotil z hľadiska genotoxického potenciálu.

#### Karcinogenita

V 1-mesačnej štúdií s perorálnym plnením žalúdka sondou zameranej na zistenie rozsahu dávky s CDD (v dávkach 0, 10, 25, 75 alebo 200 mg/kg/deň) u rasH2 transgénnych myší sa pri najvyššej testovanej dávke (200 mg/kg/deň) pozoroval karcinóm a hyperplázia Brunnerových žliaz duodena.

U rasH2 transgénnych myší bola uskutočnená 6-mesačná štúdia s perorálnym plnením žalúdka sondou zameraná na karcinogenitu s denným podávaním (v dávkach 0, 8, 25, 75 [znížená na 50] mg/kg/deň). Gastroduodenálne karcinómy, zvýšený výskyt sprievodných hemangiosarkómov a/alebo hyperplázia sliznice žalúdka boli pozorované pri dávkach  $\geq 25$  mg/kg/deň následne po 1- až 6-mesačnej dobe podávania ( $\geq 7,3$ -násobok AUC u pacientov, ktorým sa podávala odporúčaná denná dávka).

V 2-ročnej štúdií zameranej na karcinogenitu u potkanov (v dávkach 0, 0,33, 1 alebo 3 mg/kg/deň) malo podávanie sunitinibu počas 28-dňového cyklu s následnou 7-dňovou prestávkou v liečbe za následok zvýšenie incidencie feochromocytómu a hyperpláziu drene nadobličky potkanov mužského pohlavia pri dávke 3 mg/kg/deň po > 1-ročnom podávaní ( $\geq 7,8$ -násobok AUC u pacientov liečených odporúčanou dennou dávkou). Nádor Brunnerových žliaz duodena sa objavil u samíc pri dávke  $\geq 1$  mg/kg/deň a u samcov pri dávke 3 mg/kg/deň a hyperplázia buniek sliznice v žľazovom tkanive žalúdka bola evidentná u samcov pri dávke 3 mg/kg/deň, čo predstavuje  $\geq 0,9$ -, 7,8- a 7,8-násobok AUC v uvedenom poradí u pacientov, ktorým sa podávala odporúčaná denná dávka. Význam malígnych nálezov pozorovaných u (rasH2 transgénnych) myší a potkanov v rámci štúdií karcinogenicity počas liečby sunitinibom pre človeka nie je známy.

#### Reprodukčná a vývojová genotoxicita

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa nepozorovalo žiadne ovplyvnenie fertility samcov alebo samíc. Avšak v štúdiách toxicity na potkanoch a opiciach sa pri opakovanom podávaní pri dosiahnutí klinicky významných systémových expozičných hladín pozorovalo ovplyvnenie fertility samíc vo forme folikulárnej atrófie, degenerácie žltých teliesok, zmien na endometriu v maternici a poklese hmotnosti maternice a vaječníkov. Pri plazmatických expozičných hladinách predstavujúcich 25-násobok systémovej expozície u ľudí sa pozorovalo ovplyvnenie fertility potkaních samcov vo forme tubulárnej atrófie v semenníkoch, zníženia počtu spermatozoí v nadsemenníkoch a koloidnej deplécie v prostate a semenných vačkách.

U potkanov bola zjavná embryonálno-fetálna mortalita vo forme signifikantného poklesu živých plodov, zvýšeného počtu rezorpcií, zvýšenia postimplantačných strát a celkovej straty vrhu u 8 z 28 gravidných samíc pri plazmatických expozičných hladinách predstavujúcich 5,5-násobok systémovej expozície u ľudí. U králikov došlo pri plazmatických expozičných hladinách predstavujúcich 3-násobok systémovej expozície u ľudí k poklesu hmotnosti gravidnej maternice a počtu živých plodov v dôsledku zvýšeného počtu resorpcií, zvýšených postimplantačných strát, ako aj celkovej straty vrhu u 4 zo 6 gravidných samíc. Liečba sunitinibom počas organogenézy viedla u potkanov k vývojovým chybám pozostávajúcim zo zvýšenej incidencie malformácií kostry plodu, charakterizovaných predovšetkým ako spomalená osifikácia hrudných/bedrových stavcov, ktoré sa vyskytli pri plazmatických expozičných hladinách predstavujúcich 5,5-násobok systémovej expozície u ľudí. U králikov predstavovali vývojové chyby častejší výskyt rázštepú pery pri plazmatických expozičných hladinách približne rovnakých ako hladiny pozorované v klinickej praxi; a rázštep pery a podnebia sa vyskytol častejšie pri plazmatických expozičných hladinách predstavujúcich

2,7-násobok systémovej expozície u ľudí.

Sunitinib (v dávkach 0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/deň) bol hodnotený v štúdií zameranej na pre- a postnatálny vývoj u gravidných potkanov. Počas gestácie a laktácie sa znížili prírastky telesnej hmotnosti matky pri dávke > 1 mg/kg/deň, ale nepozorovala sa žiadna toxicita na reprodukciu u matky až do 3 mg/kg/deň (odhadovaná expozícia > 2,3-násobok AUC u pacientov, ktorým sa podávala odporúčaná denná dávka). Pri dávke 3 mg/kg/deň sa u mláďat pozoroval pokles telesnej hmotnosti počas obdobia pred aj po odstavení. Žiadna vývojová toxicita sa nepozorovala pri dávke 1 mg/kg/deň (približná expozícia > 0,9-násobok AUC u pacientov, ktorým sa podávala odporúčaná denná dávka).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Sunitinib Accord 12,5 mg tvrdé kapsuly

##### *Obsah kapsuly*

mikrokryštalická celulóza  
manitol (E421)  
sodná soľ kroskarmelózy  
povidón (E1201)  
magnéziumstearát

##### *Obal kapsuly*

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)  
biely potlačový atrament

##### *Biely potlačový atrament*

šlak  
oxid titaničitý (E171)  
propylénglykol

#### Sunitinib Accord 25 mg tvrdé kapsuly

##### *Obsah kapsuly*

mikrokryštalická celulóza  
manitol (E421)  
sodná soľ kroskarmelózy  
povidón (E1201)  
magnéziumstearát

##### *Obal kapsuly*

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
čierny oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172)  
biely potlačový atrament

##### *Biely potlačový atrament*

šlak  
oxid titaničitý (E171)  
propylénglykol

#### Sunitinib Accord 37.5 mg tvrdé kapsuly

##### *Obsah kapsuly*

mikrokryštalická celulóza  
manitol (E421)  
sodná soľ kroskarmelózy  
povidón (E1201)  
magnéziumstearát

##### *Obal kapsuly*

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)  
biely potlačový atrament

##### *Čierny potlačový atrament*

šlak  
čierny oxid titaničitý (E171)  
propylénglykol  
hydroxid amónny

#### Sunitinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly

##### *Obsah kapsuly*

mikrokryštalická celulóza  
manitol (E421)  
sodná soľ kroskarmelózy  
povidón (E1201)  
magnéziumstearát

##### *Obal kapsuly*

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
čierny oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172)  
biely potlačový atrament

##### *Biely potlačový atrament*

šlak  
oxid titaničitý (E171)  
propylénglykol

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Alu/OPA/Alu/PVC blistre vo veľkostiach balenia obsahujúcich 28 tvrdých kapsúl v jednej škatuli.

Alu/OPA/Alu/PVC blister s perforáciou (s dierkovaním) umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky obsahujúcich 28 x 1 kapsulu.

Fľaštička z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) a polypropylénovým uzáverom obsahujúca 30 tvrdých kapsúl v jednej škatuli.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Sunitinib Accord 12,5 mg tvrdé kapsuly  
EU/1/20/1511/001-003

Sunitinib Accord 25 mg tvrdé kapsuly  
EU/1/20/1511/004-006

Sunitinib Accord 37,5 mg tvrdé kapsuly  
EU/1/20/1511/007-009

Sunitinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly  
EU/1/20/1511/010-012

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 11. februára 2021

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TYKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL PRE BLISTROVÉ BALENIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 12,5 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 12,5 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039  
Španielsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sunitinib Accord 12,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 12,5 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****VONKAJŠÍ OBAL PRE BLISTROVÉ BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 25 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 25,0 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sunitinib Accord 25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 25 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL PRE BLISTROVÉ BALENIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 37,5 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 37,5 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/007

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sunitinib Accord 37,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 37,5 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL PRE BLISTROVÉ BALENIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 50,0 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/010

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sunitinib Accord 50 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL PRE BLISTROVÉ BALENIA S PERFORÁCIOU, UMOŽŇUJÚCE  
ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 12,5 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 12,5 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 x 1 tvrdá kapsula

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sunitinib Accord 12,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTR S PERFORÁCIOU, UMOŽŇUJÚCI ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 12,5 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL PRE BLISTROVÉ BALENIA S PERFORÁCIOU, UMOŽŇUJÚCE  
ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 25 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 25,0 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 x 1 tvrdá kapsula

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sunitinib Accord 25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTR S PERFORÁCIOU, UMOŽŇUJÚCI ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 25 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL PRE BLISTROVÉ BALENIA S PERFORÁCIOU, UMOŽŇUJÚCE  
ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 37,5 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 37,5 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 x 1 tvrdá kapsula

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/008

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sunitinib Accord 37,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTR S PERFORÁCIOU, UMOŽŇUJÚCI ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 37,5 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord

**3. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL PRE BLISTROVÉ BALENIA S PERFORÁCIOU, UMOŽŇUJÚCE  
ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 50,0 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 x 1 tvrdá kapsula

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/011

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sunitinib Accord 50 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTR S PERFORÁCIOU, UMOŽŇUJÚCI ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****VONKAJŠÍ OBAL PRE FEAŠKOVÉ BALENIE****1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 12,5 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 12,5 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sunitinib Accord 12,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠTÍTOK PRE FLAŠKOVÉ BALENIE****1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 12,5 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 12,5 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL PRE FIAŠKOVÉ BALENIE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 25 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 25,0 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sunitinib Accord 25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠTÍTOK PRE FLAŠKOVÉ BALENIE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 25 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 25,0 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****VONKAJŠÍ OBAL PRE FIAŠKOVÉ BALENIE****1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 37,5 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 37,5 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/009

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sunitinib Accord 37,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠTÍTOK PRE FLAŠKOVÉ BALENIE****1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 37,5 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 37,5 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/009

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL PRE FIAŠKOVÉ BALENIE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 50,0 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/012

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Sunitinib Accord 50 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠTÍTOK PRE FLAŠKOVÉ BALENIE****1. NÁZOV LIEKU**

Sunitinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly  
sunitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 50,0 mg sunitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1511/012

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

**Sunitinib Accord 12,5 mg tvrdé kapsuly**

**Sunitinib Accord 25 mg tvrdé kapsuly**

**Sunitinib Accord 37,5 mg tvrdé kapsuly**

**Sunitinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly**

sunitinib

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

### **V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Sunitinib Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sunitinib Accord
3. Ako užívať Sunitinib Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sunitinib Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Sunitinib Accord a na čo sa používa**

Sunitinib Accord obsahuje liečivo sunitinib, ktorý je inhibítorom proteínkinázy. Používa sa na liečbu rakoviny tým, že zabraňuje aktivite určitej skupiny proteínov, o ktorých je známe, že sa zúčastňujú na raste a šírení rakovinových buniek.

Sunitinib Accord sa používa na liečbu dospelých s nasledujúcimi druhmi rakoviny:

- Gastrointestinálny stromálny tumor (gastrointestinal stromal tumor, GIST), druh rakoviny žalúdka a čriev, pri ktorom imatinib (iný liek proti rakovine) už viac neúčinkuje, alebo keď nemôžete užívať imatinib.
- Metastatický karcinóm z obličkových buniek (metastatic renal cell carcinoma, MRCC), druh rakoviny obličiek, ktorý sa rozšíril do iných častí tela.
- Pankreatické neuroendokrinné nádory (pancreatic neuroendocrine tumours, pNET) (nádory buniek pankreasu tvoriacich hormóny), ktoré pokračujú v raste alebo sa nedajú odstrániť chirurgicky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, ako Sunitinib Accord pôsobí, alebo prečo vám bol liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sunitinib**

**Accord**

## Neužívajte Sunitinib Accord

- ak ste alergický na sunitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

## Upozornenia a opatrenia

**Predtým, ako začnete užívať Sunitinib Accord, obráťte sa na svojho lekára:**

- **Ak máte vysoký krvný tlak.** Sunitinib Accord môže zvyšovať krvný tlak. Váš lekár môže počas liečby Sunitinibom Accord kontrolovať váš krvný tlak a ak to bude potrebné, možno sa budete liečiť liekmi na zníženie krvného tlaku.
- **Ak máte alebo ste mali ochorenie krvi, problémy s krvácaním alebo podliatiny.** Liečba Sunitinibom Accord môže viesť k vyššiemu riziku krvácania alebo k zmenám počtu určitých buniek v krvi, čo môže viesť k málokrvnosti alebo ovplyvneniu schopnosti vašej krvi zrážať sa. Ak užívate warfarín alebo acenokumarol, lieky, ktoré zriedňujú krv na prevenciu krvných zrazenín, riziko krvácania môže byť vyššie. Oznámte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek krvácanie počas liečby Sunitinibom Accord.
- **Ak máte problémy so srdcom.** Sunitinib Accord môže spôsobiť problémy so srdcom. Oznámte svojmu lekárovi, ak sa cítite veľmi unavený, trpíte dýchavičnosťou alebo máte opuchnuté chodidlá a členky.
- **Ak máte nezvyčajné zmeny srdcového rytmu.** Sunitinib Accord môže spôsobiť nepravidelný srdcový rytmus. Váš lekár vám môže urobiť elektrokardiogram (EKG) na posúdenie týchto problémov počas vašej liečby Sunitinibom Accord. Oznámte svojmu lekárovi, ak počas užívania Sunitinibu Accord pociťujete závraty, mdlobu alebo máte nezvyčajný srdcový rytmus.
- **Ak ste nedávno mali problém s krvnými zrazeninami vo vašich žilách a/alebo tepnách (druhy krvných ciev), vrátane mozgovej príhody, srdcového infarktu, embólie alebo trombózy.** Okamžite volajte svojmu lekárovi, ak sa počas liečby Sunitinibom Accord u vás objavia príznaky, ako je bolesť alebo tlak na hrudi, bolesť vo vašich rukách, chrbte, krku alebo čelusti, dýchavičnosť, necitlivosť alebo slabosť na jednej strane vášho tela, problémy s rečou, bolesť hlavy alebo závrat.
- **Ak máte alebo ste mali aneuryzmu** (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy.
- **Ak máte alebo ste mali poškodenie najmenších krvných ciev známe ako trombotická mikroangiopatia (TMA).** Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyvinie horúčka, malátnosť, únava, modriny, krvácanie, opuch, zmätenosť, strata zraku alebo záchvaty.
- **Ak máte problémy so štítnou žľazou.** Sunitinib Accord môže spôsobiť problémy so štítnou žľazou. Oznámte svojmu lekárovi, ak sa ľahšie unavíte, celkovo pociťujete väčší chlad ako iní ľudia, alebo váš hlas počas liečby Sunitinibom Accord zhrubne. Skôr, ako začnete užívať Sunitinib Accord a pravidelne počas jeho užívania vám musia kontrolovať funkciu štítnej žľazy. Ak vaša štítna žľaza neprodukuje dostatok hormónov štítnej žľazy, možno budete liečení náhradami hormónov štítnej žľazy.
- **Ak máte alebo ste mali poruchy pankreasu (podžalúdkovej žľazy) alebo**

**žlčníka.** Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyvinie ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov a príznakov: bolesť v oblasti žalúdka (nadbrušku), nutkanie na vracanie, vracanie a horúčka. Môžu byť spôsobené zápalom pankreasu alebo žlčníka.

- **Ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou.** Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Sunitinibom Accord vyvinie ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov a príznakov problémov s pečeňou: svrbenie, zožltnutie očí alebo kože, tmavý moč a bolesť alebo ťažkosti v pravej hornej časti žalúdka. Váš lekár vám pred liečbou a počas liečby Sunitinibom Accord, a v prípade potreby, musí robiť krvné vyšetrenia, aby skontroloval funkciu vašej pečene.
- **Ak máte alebo ste mali problémy s obličkami.** Váš lekár bude sledovať funkciu vašich obličiek.
- **Ak sa chystáte na operáciu alebo ste boli na operácii nedávno.** Sunitinib Accord môže ovplyvniť spôsob hojenia vašich rán. Ak sa chystáte na operáciu, zvyčajne vám Sunitinib Accord vysadia. Váš lekár rozhodne, kedy máte Sunitinib Accord znovu začať užívať.
- **Možno vám lekár odporučí, aby ste sa pred liečbou Sunitinibom Accord dali vyšetriť u zubára.**
- Ak máte, alebo ste mali bolesť v ústach, bolesti zubov a/alebo čeluste, opuch alebo zápal vo vnútri úst, znecitlivenie alebo pocit ťažoby v čelusti alebo uvoľnený zub, povedzte to ihneď svojmu lekárovi a zubárovi.
- Ak potrebujete podstúpiť invazívny (prenikajúci do zubu, ďasna) zubný zákrok alebo chirurgický zákrok na zuboch, povedzte svojmu zubárovi, že ste liečený liekom Sunitinib Accord, zvlášť ak zároveň dostávate alebo ste dostávali intravenózne (do žily) bisfosfonáty. Bisfosfonáty sú lieky používané na prevenciu kostných komplikácií, ktoré sa môžu užívať na iné ochorenie.
- **Ak máte alebo ste mali poruchy kože a podkožného tkaniva.** Pri užívaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť bolestivé vredy na koži nazývané pyoderma gangrenosum alebo rýchlo sa šíriaca a život ohrozujúca infekcia kože alebo mäkkého tkaniva nazývaná nekrotizujúca fasciitída. Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky infekcie v okolí poranenej kože, vrátane horúčky, bolesti, začervenania, opuchu alebo výtoky hnisu alebo krvi. Vo všeobecnosti je táto udalosť po prerušení liečby vratná. Pri použití sunitinibu boli hlásené závažné kožné reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém), objavujúce sa spočiatku ako červené terčíkovité škvrny alebo okrúhle fláky často s centrálnymi pľuzgiermi na trupe. Vyrážky môžu progredovať do rozsiahlej tvorby pľuzgierov alebo olupovania kože a môžu byť život ohrozujúce. Ak sa u vás rozvinú vyrážky alebo tieto kožné príznaky, okamžite vyhľadajte pomoc lekára.
- **Ak máte alebo ste mali záchvaty.** Čo najskôr oznámte svojmu lekárovi, ak máte vysoký krvný tlak, bolesť hlavy alebo stratu videnia.
- **Ak máte cukrovku.** U pacientov s cukrovkou sa majú hladiny cukru v krvi pravidelne sledovať, aby sa zhodnotilo, či je na minimalizáciu rizika nízkej hladiny cukru v krvi potrebná úprava dávok lieku na liečbu cukrovky. Čo najskôr oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek prejavy a príznaky nízkej hladiny cukru v krvi (únava, búšenie srdca, potenie, hlad a strata vedomia).

## Deti a dospievajúci

Sunitinib Accord sa neodporúča osobám mladším ako 18 rokov.

## Iné lieky a Sunitinib Accord

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať hladiny Sunitinibu Accord vo vašom tele. Informujte svojho lekára, ak užívate lieky obsahujúce nasledujúce liečivá:

- ketokonazol, itraconazol – používané na liečbu hubových infekcií
- erytromycín, klaritromycín, rifampicín – určené na liečbu infekcií
- ritonavir – určený na liečbu HIV
- dexametazón – kortikosteroid používaný na rôzne stavy (ako sú alergické/dýchacie poruchy alebo kožné ochorenia)
- fenytoín, karbamazepín, fenobarbital – určené na liečbu epilepsie a iných neurologických stavov
- lieky z liečivých rastlín obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – používané na liečbu depresie a úzkosti

## Sunitinib Accord a jedlo a nápoje

Počas liečby Sunitinibom Accord sa vyhýbajte pitiu grapefruitovej šťavy.

## Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak by ste mohli otehotnieť, musíte počas liečby Sunitinibom Accord používať spoľahlivú metódu antikoncepcie. Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi. Počas liečby Sunitinibom Accord by ste nemali dojčiť.

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa u vás vyskytnú závraty alebo neprimeraná únava, buďte obzvlášť opatrný počas vedenia vozidla alebo obsluhy strojov.

## Sunitinib Accord obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka (sodná soľ kroskarmelózy) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 3. Ako užívať Sunitinib Accord

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Váš lekár vám predpíše dávku lieku vhodnú pre vás v závislosti od druhu rakoviny, ktorý sa má liečiť. Ak ste liečený na:

- GIST alebo MRCC: zvyčajná dávka je 50 mg raz denne užívaných 28 dní (4 týždne), po ktorých nasleduje 14 dní (2 týždne) prestávky (bez liečby) v 6-

- týždňových cykloch.
- pNET: zvyčajná dávka je 37,5 mg raz denne bez prestávky v liečbe.

Váš lekár určí vhodnú dávku, ktorú potrebujete užívať, ako aj to, či a kedy máte ukončiť liečbu Sunitinibom Accord.

Sunitinib Accord sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

#### **Ak užijete viac Sunitinib Accord, ako máte**

Ak ste náhodne užili príliš veľa kapsúl, informujte o tom okamžite svojho lekára. Možno budete potrebovať lekársku starostlivosť.

#### **Ak zabudnete užiť Sunitinib Accord**

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Musíte okamžite kontaktovať svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto závažných vedľajších účinkov (pozri tiež časť 2 **Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sunitinib Accord**):

**Problémy so srdcom.** Oznámte svojmu lekárovi, ak sa cítite veľmi unavený, trpíte dýchavičnosťou alebo máte opuchnuté chodidlá a členky. Môžu to byť príznaky problémov so srdcom, ktoré môžu zahŕňať zlyhanie srdca a problémy so srdcovým svalom (kardiomyopatiu).

**Problémy s pľúcami alebo dýchaním.** Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyvinie kašeľ, bolesť na hrudi, náhly nástup dýchavičnosti alebo vykašliavanie krvi. Môžu to byť príznaky ochorenia nazývaného pľúcna embólia, ktorá sa vyskytne vtedy, keď krvné zrazeniny prejdú do pľúc.

**Problémy s obličkami.** Oznámte svojmu lekárovi, ak zaznamenáte zmenu častosti močenia alebo nemáte potrebu močiť, čo môžu byť príznaky zlyhania obličiek.

**Krvácanie.** Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Sunitinibom Accord vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov alebo závažný problém s krvácaním: bolestivý, opuchnutý žalúdok (brucho); vracanie krvi; čierna, lepkavá stolica; krv v moči; bolesť hlavy alebo zmenený duševný stav; vykašliavanie krvi alebo krvavých hlienov z pľúc alebo dýchacích ciest.

**Rozpad nádoru, ktorý spôsobí prederavenie čreva.** Oznámte svojmu lekárovi, ak máte závažnú bolesť brucha, horúčku, nutkanie na vracanie, vracanie, krv v stolici alebo zmeny v návyku na stolicu.

Ďalšie vedľajšie účinky lieku Sunitinib Accord môžu zahŕňať:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- Zníženie počtu krvných doštičiek, červených krviniek a/alebo bielych

- krviniek (napr. neutrofilov).
- Dýchavičnosť.
- Vysoký krvný tlak.
- Výrazná únava, úbytok sily.
- Opuch spôsobený tekutinou pod kožou a v okolí oka, silná alergická vyrážka.
- Bolesť/podráždenie v oblasti úst, pocit pálenia v ústach/zápal/suchosť, poruchy chuti, ťažkosti so žalúdkom, nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, bolesť/nafúknutie brucha, znížená chuť do jedla
- Znížená činnosť štítnej žľazy (hypotyreóza).
- Závraty.
- Bolesť hlavy.
- Krvácanie z nosa.
- Bolesť chrbta, bolesť kĺbov.
- Bolesť v ramenách a nohách.
- Žltá koža/zmeny sfarbenia kože, nadmerné množstvo kožného farbiva v pokožke, zmeny sfarbenia vlasov, vyrážky na dlaniach a chodidlách, vyrážka, suchá koža.
- Kašeľ.
- Horúčka.
- Ťažkosti so zaspávaním.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- Krvné zrazeniny v cievach.
- Nedostatočné zásobovanie srdcového svalu krvou z dôvodu upchatia alebo zúženia vencovitých tepien.
- Bolesť hrudníka.
- Zníženie množstva krvi prečerpanej srdcom.
- Zadržiavanie tekutín, vrátane tekutiny v okolí pľúc.
- Infekcie.
- Komplikácia závažnej infekcie (infekcia je prítomná v krvnom riečisku) čo môže viesť k poškodeniu tkaniva, zlyhaniu orgánov a smrti.
- Znížená hladina cukru v krvi (pozri časť 2). Vylučovanie bielkovín močom, ktoré niekedy vedie k opuchu.
- Súbor príznakov podobných chrípke.
- Nezvyčajné výsledky vyšetrení krvi vrátane výsledkov pankreatických a pečenných enzýmov.
- Vysoká hladina kyseliny močovej v krvi.
- Hemoroidy (rozšírené žily v oblasti konečníka), bolesť v konečníku, krvácanie z dŕasien, ťažkosti pri prehltaní alebo neschopnosť prehltat'.
- Pocit pálenia a bolesti na jazyku, zápal sliznice tráviaceho traktu, nadmerná tvorba plynov v žalúdku alebo v čreve.
- Úbytok telesnej hmotnosti.
- Muskuloskeletálna bolesť (bolesť svalov a kostí), svalová slabosť, svalová únava, bolesť svalov, svalové kŕče.
- Suchosť nosa, upchatý nos.
- Nadmerné slzenie.
- Neobvyklé pocity na koži, svrbenie, odlupovanie a zápal kože, pľuzgiere, akné, zmena sfarbenia nechtov, vypadávanie vlasov.
- Neobvyklé pocity v končatinách.
- Neobvykle znížená / zvýšená citlivosť, zvlášť na dotyk.
- Pálenie záhy.
- Dehydratácia.
- Návaly tepla.

- Neobvykle sfarbený moč.
- Depresia.
- Zimnica.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- Život ohrozujúca infekcia mäkkého tkaniva vrátane tkaniva v oblasti análneho otvoru a pohlavných orgánov (pozri časť 2).
- Mŕtvica.
- Srdcový záchvat spôsobený prerušením alebo znížením prívodu krvi do srdca.
- Zmeny elektrickej aktivity alebo nezvyčajný srdcový rytmus.
- Tekutina okolo srdca (perikardiálny výpotok).
- Zlyhanie pečene.
- Bolesť v žalúdku (bruchu) spôsobená zápalom pankreasu.
- Rozpad tumoru (zhubného nádoru) vedúci k prederaveniu čreva (perforácia).
- Zápal (opuch a sčervenanie) žľáz s alebo bez súvisiacich žľazových kameňov.
- Abnormálne prepojenie jednej bežnej telesnej dutiny s druhou telesnou dutinou alebo s kožou v podobe kanálika.
- Bolesť v ústach, bolesti zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo zápal vo vnútri úst, znečistivanie alebo pocit ťažoby v čeľusti alebo uvoľnený zub. Toto môžu byť prejavy a príznaky poškodenia čeľustnej kosti (osteonekróza) (pozri časť 2).
- Nadprodukcia hormónov štítnej žľazy, ktorá zvyšuje množstvo energie, ktorú telo využíva v pokoji.
- Problémy s hojením rán po operačnom zákroku.
- Zvýšená hladina enzýmu (kreatínfosfokinázy) zo svalov.
- Neprimeraná alebo nadmerná reakcia na alergén, vrátane sennej nádchy, kožnej vyrážky, svrbivej pokožky, žihľavky, opuchu častí tela a ťažkostí s dýchaním.
- Zápal hrubého čreva (kolitída, ischemická kolitída).

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- Závažná reakcia kože a/alebo slizníc (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém).
- Syndróm z rozpadu nádoru (Tumour Lysis Syndrome, TLS) – TLS pozostáva zo skupiny metabolických komplikácií, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby rakoviny. Tieto komplikácie sú spôsobené látkami, ktoré vznikajú v dôsledku rozpadu odumierajúcich rakovinových buniek a môžu zahŕňať nasledujúce: nutkanie na vracanie, dýchavičnosť, nepravidelný srdcový rytmus, svalové kŕče, záchvat, zakalenie moču a únavu v spojení s nezvyčajnými výsledkami laboratórnych vyšetrení (vysoké hladiny draslíka, kyseliny močovej a fosforu a nízke hladiny vápnika v krvi), ktoré môžu viesť k zmenám funkcie obličiek a k náhlemu zlyhaniu obličiek.
- Nezvyčajný rozpad svalovej hmoty, ktorý môže viesť k problémom s obličkami (rabdomyolýza).
- Neobvyklé zmeny v mozgu, ktoré môžu spôsobiť súbor príznakov vrátane bolesti hlavy, zmätenosti, záchvatov a straty zraku (syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie).
- Tvorba bolestivých vredov na pokožke (pyoderma gangrenosum).
- Zápal pečene (hepatitída).
- Zápal štítnej žľazy.
- Poškodenie najmenších krvných ciev známe ako trombotická mikroangiopatia (TMA).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- Zväčšenie alebo oslabenie steny krvnej cievy alebo trhliny v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### 5. Ako uchovávať Sunitinib Accord

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke, fľaštičke a fólii blistra po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Neužívajte tento liek, ak spozorujete, že balenie je poškodené alebo vykazuje znaky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### Čo Sunitinib Accord obsahuje

#### Sunitinib Accord 12,5 mg tvrdé kapsuly

Liečivo je sunitinib. Každá kapsula obsahuje 12,5 mg, 25mg, 37,5mg, or 50 mg sunitinibu. Ďalšie zložky sú:

- *Obsah kapsuly:* mikrokryštalická celulóza, manitol (E421), sodná soľ kroskarmelózy, povidón (E1201), magnéziumstearát
- *Obsah kapsuly:* želatína, oxid titaničitý (E171), čierny oxid železitý (E172) (25 mg a 50 mg), červený oxid železitý (E172) (12,5 mg, 25 mg, 50 mg), žltý oxid železitý (E172) (25 mg, 37,5 mg, 50 mg).
- *Obal kapsuly:* šelak, oxid titaničitý (E171), čierny oxid titaničitý (E172), propylénglykol, hydroxid amónny.

#### Ako vyzerá Sunitinib Accord a obsah balenia

##### Sunitinib Accord 12,5 mg tvrdé kapsuly

Želatinové kapsuly (približne 14,3 mm dlhé) s oranžovým uzáverom a oranžovým telom, potlačené bielym nápisom "12,5 mg" na uzávere, obsahujúce žlté až oranžové granuly.

##### Sunitinib Accord 25 mg tvrdé kapsuly

Želatinové kapsuly (približne 15,9 mm dlhé) s karamelovým uzáverom a oranžovým telom, potlačené bielym nápisom "25 mg" na uzávere, obsahujúce žlté až oranžové granuly.

##### Sunitinib Accord 37,5 mg tvrdé kapsuly

Želatinové kapsuly (približne 18,0 mm dlhé) so žltým uzáverom a žltým telom, potlačené čiernym nápisom "37,5 mg" na uzávere, obsahujúce žlté až oranžové granuly.

### Sunitinib Accord 50 mg tvrdé kapsuly

Želatinové kapsuly (približne 19,4 mm dlhé) s karamelovým uzáverom a karamelovým telom, potlačené bielym nápisom "50 mg" na uzávere, obsahujúce žlté až oranžové granuly.

Sunitinib Accord je dostupný vo fľaštičkách s 30 kapsulami a v blistrovom balení obsahujúcom 28 kapsúl a blistroch s perforáciou (s dierkovaním) umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky obsahujúcich 28 x 1 kapsulu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.