

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Klertis 12,5 mg cietās kapsulas

Klertis 25 mg cietās kapsulas

Klertis 50 mg cietās kapsulas

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Klertis 12,5 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur sunitiniba ciklamātu, kas ekvivalents 12,5 mg sunitiniba (*sunitinibum*).

Klertis 25 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur sunitiniba ciklamātu, kas ekvivalents 25 mg sunitiniba (*sunitinibum*).

Klertis 50 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur sunitiniba ciklamātu, kas ekvivalents 50 mg sunitiniba (*sunitinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Klertis 12,5 mg cietās kapsulas

Nemarķētas noslēgtas *Coni Snap* tipa, 3. izmēra cietās želatīna kapsulas ar mēreni oranžas krāsas necaurspīdīgu vāciņu un spilgti dzeltenas krāsas necaurspīdīgu korpusu; kapsulas pildītas ar oranžas krāsas granulām. Kapsulas garums ir aptuveni 15,9 mm.

Klertis 25 mg cietās kapsulas

Nemarķētas noslēgtas *Coni Snap* tipa, 2. izmēra cietās želatīna kapsulas ar mēreni oranžas krāsas necaurspīdīgu vāciņu un zaļas krāsas korpusu; kapsulas pildītas ar oranžas krāsas granulām. Kapsulas garums ir aptuveni 18 mm.

Klertis 50 mg cietās kapsulas

Nemarķētas noslēgtas *Coni Snap* tipa, 0. izmēra cietās želatīna kapsulas ar mēreni oranžas krāsas necaurspīdīgu vāciņu un mēreni oranžas krāsas necaurspīdīgu korpusu; kapsulas pildītas ar oranžas krāsas granulām. Kapsulas garums ir aptuveni 21,7 mm.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Gastrointestināls stromas audzējs (GISA)

Klertis indicēts neoperējama un/vai metastātiska ļaundabīga gastrointestināla stromas

audzēja (GISA) terapijai pieaugušajiem pēc neveiksmīgas terapijas ar imatinibu rezistences vai nepanesamības dēļ.

#### Metastātiska nieru šūnu karcinoma (MNŠK)

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

#### Aizkuņģa dziedzera neuroendokrīnie audzēji (ADNEA)

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

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

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

#### Devas

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

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

#### Devas pielāgošana

##### *Drošums un panesamība*

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

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

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

##### *CYP3A4 inhibitori/induktori*

Jāizvairās no sunitiniba un spēcīgu CYP3A4 induktoru, piemēram, rifampicīna, vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja tas nav iespējams, var būt nepieciešama pakāpeniska sunitiniba devas palielināšana par 12,5 mg (līdz 87,5 mg dienā GISA un MNŠK ārstēšanai vai līdz 62,5 mg dienā ADNEA ārstēšanai), uzmanīgi kontrolējot panesamību.

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

Jāapsver iespēja vienlaicīgai lietošanai izvēlēties alternatīvas zāles bez CYP3A4 indukciju vai inhibīciju potenciējošas iedarbības, vai arī tādas zāles, kurām šī potenciējošā iedarbība būtu minimāla

#### Īpašas pacientu grupas

*Pediatriskā populācija*

Klertis drošums un efektivitāte pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav pierādīta.

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

*Gados vecāki cilvēki*

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

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A un B klase pēc *Child-Pugh*) nav nepieciešama sunitiniba sākuma devas pielāgošana. Sunitinibs nav pētīts pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh*) aknu darbības traucējumiem un tādēļ šādiem pacientiem tā lietošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (viegliem-smagiem) vai pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā, kuriem veic hemodialīzi, nav nepieciešama sunitiniba sākuma devas pielāgošana. Turpmāk deva jāpielāgo, pamatojoties uz individuālo drošumu un panesamību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. To var lietot gan ēšanas laikā, gan tukšā dūšā.

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

**4.3. Kontrindikācijas**

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

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

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

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

Pacienti jābrīdina, ka terapijas laikā ar sunitinibu var rasties matu vai ādas depigmentācija. Cita iespējamā dermatoloģiskā iedarbība var būt ādas sausums, sabiezēšana vai plaisāšana, pūšļi vai izsitumi uz plaukstām un pēdu apakšējām virsmām.

Iepriekš minētās reakcijas nebija kumulatīvas, parasti tās bija atgriezeniskas un ārstēšana to dēļ nebija jāpārtrauc. Ziņots par *pyoderma gangrenosum* gadījumiem, kas parasti bija atgriezeniski pēc sunitiniba lietošanas pārtraukšanas. Ziņots par smagām ādas reakcijām, tajā skaitā *erythema multiforme* (EM), gadījumiem, kas liecina par Stīvensa-Džonsona sindromu (SDS) un toksisko epidermas nekrolīzi (TEN). Daži šādi gadījumi ir bijuši letāli. Ja novēro SDS, TEN vai EM simptomus vai pazīmes (piemēram, progresējoši izsitumi uz

ādas, bieži ar čūlām vai gļotādas bojājumiem), ārstēšana ar sunitinibu ir jāpārtrauc. Ja tiek apstiprināta SDS vai TEN diagnoze, ārstēšanu nedrīkst atsākt. Dažos gadījumos, kad bija aizdomas par EM, pacienti panesa sunitiniba terapijas atsākšanu pēc reakcijas izzušanas, lietojot mazākas devas; daži no šiem pacientiem vienlaicīgi tika ārstēti arī ar kortikosteroīdiem vai antihistamīna līdzekļiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Asiņošana un audzēja asiņošana

Sunitiniba klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņots par asiņošanas gadījumiem, no kuriem daži bija letāli, tai skaitā kuņģa-zarnu trakta, elpceļu, urīnceļu un smadzeņu asiņošanas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Asiņošanas gadījumu standarta izmeklēšanā jāietver pilna asinsaina un fizikālā izmeklēšana.

Deguna asiņošana bija visbiežākā hemorāģiskā blakusparādība, par ko ziņoja aptuveni pusei pacientu ar norobežotiem audzējiem, kuriem bija asiņošanas gadījumi. Dažos gadījumos deguna asiņošana bija smaga, taču ļoti reti letāla.

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

Audzēja asiņošana var sākties pēkšņi, un plaušu audzēja gadījumā tā var izpausties kā nopietna un dzīvībai bīstama asins splaušana un plaušu asiņošana. Pacientiem, kuri sunitinibu lietoja MNŠK, GISA un plaušu vēža ārstēšanai, klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzes laikā tika ziņots par plaušu asiņošanu, kas dažos gadījumos bija letāla.

Klertis nav apstiprināts lietošanai pacientiem ar plaušu vēzi.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem antikoagulantus (piemēram, varfarīnu, acenokumarolu), periodiski jākontrolē pilna asinsaina (trombocīti), koagulācijas faktori (PL/INR) un jānozīmē fizikālā izmeklēšana.

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

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

Uzturoša terapija kuņģa-zarnu trakta blakusparādību novēršanai var ietvert pretvemšanas, pretcaurejas vai antacīdos līdzekļus.

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

#### Hipertensija

Saistībā ar sunitiniba lietošanu ir ziņots par hipertensiju, tajā skaitā smagu hipertensiju (>200 mm/Hg sistoliskais vai 110 mm/Hg diastoliskais asinsspiediens). Pacienti ir jāpārbauda, vai nav hipertensija, un tā attiecīgi jākontrolē. Pacientiem, kuriem ir smaga, ar zālēm nekontrolējama hipertensija, ieteicams uz laiku atlikt terapiju. Terapiju var atsākt, kad hipertensija ir atbilstoši kontrolēta (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Hematoloģiskie traucējumi

Saistībā ar sunitiniba lietošanu ir ziņots par neitrofilo leikocītu absolūtā skaita samazināšanos un trombocītu skaita samazināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Augstāk

minētie gadījumi nebija kumulatīvi, parasti tie bija atgriezeniski un terapijas pārtraukšana nebija nepieciešama. Neviens no šiem gadījumiem 3. fāzes pētījumos nebija letāls, bet pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ir ziņots par retiem letāliem ar hematoloģiju saistītiem gadījumiem, tajā skaitā asiņošanu, kas saistīta ar trombocitopēniju un neitropēnisku infekciju.

Ārstēšanas laikā ar sunitinibu tika novērota anēmija gan agrīnā, gan vēlīnā periodā.

Pacientiem, kurus ārstē ar sunitinibu, katra terapijas cikla sākumā jānosaka pilna asinsaina (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Sirds funkcijas traucējumi

Ziņots par sirds-asinsvadu gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar sunitinibu, tajā skaitā sirds mazspēju, kardiomiopātiju, kreisā kambara izsviedes frakcijas samazināšanos zem normas apakšējās robežas, miokardītu, miokarda išēmiju un infarktu (daži no tiem bija letāli). Šie dati liecina, ka sunitinibs paaugstina kardiomiopātijas risku. Ārstētiem pacientiem bez zāļu specifiskās iedarbības neatklāja ar sunitinibu saistītus specifiskus kardiomiopātijas papildu riska faktorus. Pacientiem, kuriem ir šādu gadījumu risks vai tie ir bijuši anamnēzē, sunitinibs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

Ārstiem ieteicams izvērtēt šī riska un potenciālās sunitiniba labvēlīgās iedarbības attiecību. Uzmanīgi jānovēro, vai pacientiem sunitiniba lietošanas laikā neattīstās SSM klīniskās pazīmes un simptomi, jo īpaši pacientiem ar sirds riska faktoriem un/vai koronāro sirds slimību anamnēzē. Sunitiniba lietošanas laikā arī jāapsver KKIF izvērtēšanas nepieciešamība pirms ārstēšanas uzsākšanas un periodiski pēc tam. Pacientiem bez sirds riska faktoriem jāapsver sākotnējās izsviedes frakcijas izvērtēšanas nepieciešamība.

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

#### QT intervāla pagarināšanās

Pacientiem, kuri lietoja sunitinibu, novēroja QT intervāla pagarināšanos un *torsade de pointes*.

QT intervāla pagarināšanās var būt par iemeslu paaugstinātam ventrikulāras aritmijas, tajā skaitā *torsade de pointes*, riskam.

Sunitinibs jālieto piesardzīgi pacientiem ar zināmu QT intervāla pagarināšanos anamnēzē, pacientiem, kuri lieto antiaritmiskos līdzekļus vai zāles, kas var pagarināt QT intervālu, kā arī pacientiem ar nozīmīgu sirds slimību, bradikardiju vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem anamnēzē. Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru un sunitiniba vienlaicīga lietošana ir jāierobežo, jo tie var paaugstināt sunitiniba koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

#### Venozas trombembolijas gadījumi

Pacientiem, kuri saņēma sunitinibu, ziņots par venozas trombembolijas gadījumiem, tajā

skaitā dziļo vēnu trombozi un plaušu emboliju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Plaušu embolijas gadījumi ar letālu iznākumu novēroti zāļu pēcreģistrācijas novērošanas periodā.

#### Arteriālas trombembolijas gadījumi

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

#### Aneirismas un artēriju atslāņošanās

Vaskulārā endotēlija augšanas faktora (VEGF) inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu veidošanos un/vai artēriju atslāņošanos. Pirms Klertis terapijas uzsākšanas šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

#### Trombotiska mikroangiopātija (TMA)

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

#### Vairogdziedzera funkcijas traucējumi

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar sunitinibu visiem pacientiem ieteicams noteikt vairogdziedzera funkcijas sākotnējos laboratoriskos rādītājus. Pacientiem ar jau iepriekš diagnosticētu hipotireozi vai hipertireozi pirms sunitiniba terapijas uzsākšanas tā jāārstē saskaņā ar standarta medicīnisko praksi. Terapijas laikā ar sunitinibu ik pēc 3 mēnešiem jākontrolē vairogdziedzera funkcijas standarta rādītāji. Turklāt sunitiniba terapijas laikā pacienti rūpīgi jānovēro, vai viņiem neparādās vairogdziedzera funkcijas traucējumu pazīmes un simptomi. Pacientiem, kuriem rodas pazīmes un/vai simptomi, kas varētu liecināt par vairogdziedzera funkcijas traucējumiem, atbilstoši klīniskai nepieciešamībai jāveic vairogdziedzera funkcijas laboratoriskie testi. Pacienti, kuriem rodas vairogdziedzera funkcijas traucējumi, jāārstē atbilstoši standarta medicīniskai praksei.

Terapijas laikā ar sunitinibu novēroja gan agrīnu, gan vēlīnu hipotireozi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Pankreatīts

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

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

#### Hepatotoksicitāte

Terapijas laikā ar sunitinibu pacientiem novēroja hepatotoksicitāti.  $<1\%$  pacientu ar norobežotu audzēju, kuri lietoja sunitinibu, novēroja aknu mazspējas gadījumus, dažus ar

letālu iznākumu. Pirms terapijas uzsākšanas, katrā terapijas cikla laikā un klīnisku indikāciju gadījumā jākontrolē aknu funkcionālo testu rādītāji (alanīna transamināzes [AlAT], aspartāta transamināzes [AsAT], bilirubīna līmenis). Ja novēro aknu mazspējas simptomus vai pazīmes, sunitiniba lietošana jāpārtrauc, un jānodrošina atbilstoša uzturošā terapija (skatīt 4.8 apakšpunktu).

#### Nieru darbība

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

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

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

Ir saņemti ziņojumi par proteinūriju un reti nefrotiskā sindroma gadījumiem. Ieteicams pirms terapijas pacientam veikt urīna analīzi, kā arī jākontrolē, vai pacientam neattīstās vai nepasliktinās proteinūrija. Sunitiniba lietošana jāpārtrauc pacientiem ar nefrotisko sindromu.

#### Fistula

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

#### Brūču dzīšanas traucējumi

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

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

#### Žokļa kaula nekroze (ŽKN)

Terapijas laikā ar sunitinibu saņemti ziņojumi par ŽKN gadījumiem. Vairums šo gadījumu tika ziņots pacientiem, kuri pirms tam vai vienlaicīgi saņēma bisfosfonātus intravenozi, kuriem ŽKN ir identificēts riska faktors. Tādēļ ir jāievēro piesardzība gadījumos, kad sunitinibs un bisfosfonāti intravenozi ir jāievada vienlaicīgi vai viens pēc otra.

Invazīvas zobu procedūras arī ir identificēts riska faktors. Pirms ārstēšanas ar sunitinibu uzsākšanas, nepieciešams apsvērt iespēju veikt zobu apskati un profilaksi. Pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vai šobrīd saņem bisfosfonātus intravenozi, ja iespējams, jāizvairās no invazīvām zobārstniecības procedūrām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Paaugstināta jutība/angioedēma

Ja paaugstinātas jutības dēļ rodas angioedēma, jāpārtrauc sunitiniba lietošana un jānodrošina standarta ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Krampju lēkmes

Sunitiniba klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par krampju lēkmēm. Pacientiem ar krampju lēkmēm un pazīmēm/simptomiem, kas liecina par atgriezeniskās mugurējās leikoencefalopātijas sindromu (AMLS), piemēram, hipertensiju, galvassāpēm, samazinātu uzmanību, garīgās funkcijas traucējumiem un redzes zudumu, tajā skaitā kortikālu aklumu, nepieciešama medikamentoza korekcija, tajā skaitā hipertensijas kontrole. Ieteicams uz laiku pārtraukt terapiju ar sunitinibu. Problēmai atrisinoties, terapiju pēc ārstējošā ārsta ieskatiem var atsākt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Audzēju sabrukšanas sindroms (ASS)

Klīniskajos pētījumos un zāļu pēcreģistrācijas uzraudzības laikā pacientiem, kuri tika ārstēti ar sunitinibu, tika novērots ASS, kas dažos gadījumos bija letāls. ASS riska faktori ir augsta audzēja slodze, iepriekš diagnosticēta hroniska nieru mazspēja, oligūrija, dehidratācija, hipotensija un skāba urīna reakcija. Šādi pacienti ir rūpīgi jānovēro un jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām, kā arī jāapsver profilaktiska hidratācija.

Infekcijas

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

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

Hipoglikēmija

Sunitiniba lietošanas laikā ziņots par glikozes līmeņa pazemināšanos asinīs. Dažos gadījumos tā bija ar klīniskiem simptomiem un samaņas zuduma dēļ bija nepieciešama hospitalizācija. Simptomātiskas hipoglikēmijas gadījumā sunitiniba terapija uz laiku ir jāpārtrauc. Pacientiem ar diabētu regulāri jākontrolē glikozes līmenis asinīs, lai novērtētu nepieciešamību pielāgot pretdiabēta līdzekļa devu un samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nātrijs

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

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem.

Zāles, kas var paaugstināt sunitiniba koncentrāciju plazmā*CYP3A4 inhibitoru iedarbība*

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

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

Tāpēc jāizvairās no kombinācijas ar CYP3A4 inhibitoriem, vai vienlaicīgai lietošanai



jāizvēlas alternatīvas zāles, kam nav inhibējošas iedarbības uz CYP3A4 vai arī šāda iedarbība ir minimāla.

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

#### *Krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) inhibitoru ietekme*

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par sunitiniba un krūts vēža rezistences proteīna (*Breast Cancer Resistance Protein – BCRP*) inhibitoru mijiedarbību, un nevar izslēgt sunitiniba un citu BCRP inhibitoru mijiedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Zāles, kas var pazemināt sunitiniba koncentrāciju plazmā

##### *CYP3A4 induktoru iedarbība*

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

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

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi un ārstēšanas ar sunitinibu laikā izvairīties no grūtniecības iestāšanās.

### Grūtniecība

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

### Barošana ar krūti

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

### Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos konstatēts, ka sunitiniba terapija var negatīvi ietekmēt vīriešu un

sievietes auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visnopietnākās, ar sunitiniba lietošanu saistītās blakusparādības, kas dažos gadījumos beidzās letāli, ir nieru mazspēja, sirds mazspēja, plaušu embolija, kuņģa-zarnu trakta perforācija un asiņošanas (piemēram, elpošanas sistēmā, kuņģa-zarnu traktā un audzēja, urīnceļu un smadzeņu asiņošana). Visbiežāk novērotās (novērotas pacientiem NŠK, GISA un ADNEA reģistrācijas pētījumos) jebkuras smaguma pakāpes blakusparādības ir šādas: samazināta ēstgriba, garšas sajūtas izmaiņas, hipertensija, nogurums, kuņģa un zarnu darbības traucējumi (piem., caureja, slikta dūša, stomatīts, dispepsija un vemšana), ādas krāsas maiņa un palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms. Turpinot terapiju, šie simptomi var samazināties. Terapijas laikā var attīstīties hipotireoze. Hematoloģiskie traucējumi (piemēram, neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija) ir visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības.

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

##### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

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

Biežums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Klīniskajos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
<b>Infekcijas un infestācijas</b>		Vīrusu infekcijas <sup>a</sup> Elpceļu infekcijas <sup>b,*</sup> Abscess <sup>c,*</sup> Sēnīšu infekcijas <sup>d</sup> Urīnceļu	Nekrotizējošs fasciīts* Baktēriju infekcijas <sup>g</sup>		

		infekcijas Ādas infekcijas <sup>e</sup> Sepsē <sup>f,*</sup>			
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	Neitropēnija Trombocitopēnija Anēmija Leikopēnija	Limfopēnija	Pancitopēnija	Trombotiska mikroangiopātija <sup>h,*</sup>	
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			Paaugstināta jutība	Angioedēma	
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	Hipotireoze		Hipertireoze	Tireoidīts	
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	Ēstgribas samazināšanās <sup>i</sup>	Dehidratācija Hipoglikēmija		Audzēja sabrukšanas sindroms <sup>*</sup>	
<b>Psihiskie traucējumi</b>	Bezmiegs	Depresija			
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Reibonis Galvassāpes Garšas traucējumi <sup>j</sup>	Perifērā neiropātija Parestēzija Hipoestēzija Hiperestēzija	Cerebrāla hemorāģija* Cerebrovaskulāri traucējumi* Pārejoša išēmiska lēkme	Atgriezenisks mugurējās encefalopātijas sindroms*	
<b>Acu bojājumi</b>		Periorbitāla tūska Acu plakstiņu tūska Pastiprināta asarošana			
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>		Miokarda išēmija <sup>k,*</sup> Izsviedes frakcijas samazināšanās <sup>l</sup>	Sastrēguma sirds mazspēja Miokarda infarkts <sup>m,*</sup> Sirds mazspēja* Kardiomiopātija* Izsvīdums perikardā QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogramā	Kreisā kambara mazspēja* <i>Torsade de pointes</i>	
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Hipertensija	Dziļo vēnu tromboze Karstuma viļņi Pietvīkums	Audzēja asiņošana*		Aneurismas un artēriju atslāņošanas*

<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	Elpas trūkums Deguna asiņošana Klepus	Plaušu embolija* Izsvīdums pleirā* Asins spļaušana Aizdusa slodzes laikā Sāpes mutē un rīklē <sup>n</sup> Aizlikts deguns Deguna sausums	Plaušu asiņošana* Elpošanas mazspēja*		
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Stomatīts <sup>o</sup> Sāpes vēderā <sup>p</sup> Vemšana Caureja Dispepsija Slikta dūša Aizcietējums	Gastroezofageālā refluksa slimība Disfāģija Asiņošana no kuņģa-zarnu trakta* Barības vada iekaisums* Vēdera pūšanās Diskomforta sajūta vēderā Asiņošana no taisnās zarnas Smaganu asiņošana Čūlas mutes gļotādā Sāpes taisnajā zarnā Lūpu kaktiņu iekaisums Hemoroīdi Sāpes mēlē Sāpes mutē Mutes sausums Meteorisms Diskomforta sajūta mutē Atraugas	Kuņģa-zarnu trakta perforācija <sup>q,*</sup> Pankreatīts Anālās atveres fistulas Kolīts <sup>f</sup>		
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>			Aknu mazspēja* Holecistīts <sup>s,*</sup> Aknu darbības traucējumi	Hepatīts	
<b>Ādas un zemādas audu</b>	Ādas krāsas izmaiņas <sup>t</sup> Palmāri	Ādas lobīšanās Ādas reakcijas <sup>v</sup> Ekzēma		<i>Erythema multiforme*</i> Stīvensa-	

<b>bojājumi</b>	plantāras eritrodizestēzijas sindroms Izsitumi <sup>u</sup> Matu krāsas izmaiņas Sausa āda	Pūšļi Eritēma Matu izkrišana Pinnes Nieze Ādas Hiperpigmentācija Ādas bojājums Hiperkeratoze Dermatīts Nagu bojājumi <sup>w</sup>		Džonsona sindroms* <i>Pyoderma gangrenosum</i> Toksiskā epidermas nekrolīze*	
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Sāpes ekstremitātēs Locītavu sāpes Muguras sāpes	Skeleta muskuļu sāpes Muskuļu spazmas Sāpes muskuļos Muskuļu vājums	Žokļa kaula osteonekroze Fistulas*	Rabdomiolīze* Miopātija	
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>		Nieru mazspēja* Akūta nieru mazspēja* Hromatūrija Proteinūrija	Asiņošana no urīnceļiem	Nefrotiskais sindroms	
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Ģlotādas iekaisums Nogurums <sup>x</sup> Tūska <sup>y</sup> Drudzis	Sāpes krūtīs Sāpes Gripai līdzīga slimība Drebuļi	Traucēta brūču dzīšana		
<b>Izmeklējumi</b>		Ķermeņa masas samazināšanās Samazināts leikocītu skaits Paaugstināts lipāzes līmenis Samazināts trombocītu skaits Pazemināts hemoglobīna līmenis Paaugstināts amilāzes līmenis <sup>z</sup> Paaugstināts aspartātamīno-transferāzes līmenis	Paaugstināts Kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis asinīs		

		Paaugstināts alanīnamino- transferāzes līmenis Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts asinsspiediens Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs			
--	--	---	--	--	--

\*Tajā skaitā letāli gadījumi.

Kombinēti šādi termini:

- <sup>a</sup> nazofaringīts un mutes herpes;
- <sup>b</sup> bronhīts, dziļo elpceļu infekcijas, pneimonija un elpceļu infekcijas;
- <sup>c</sup> abscesi, ekstremitāšu, anālās atveres, smaganu, aknu, aizkuņģa dziedzera, starpenes, perirektāls, rektāls, zemādas un zobu abscess;
- <sup>d</sup> barības vada un mutes kandidoze;
- <sup>e</sup> celulīts un ādas infekcija;
- <sup>f</sup> sepse un septisks šoks;
- <sup>g</sup> vēdera dobuma abscess, vēdera dobuma sepse, divertikulīts un osteomielīts;
- <sup>h</sup> trombotiska mikroangiopātija, trombotiska trombocitopēniska purpura un hemolītiski urēmiskais sindroms;
- <sup>i</sup> ēstgribas samazināšanās un anoreksija;
- <sup>j</sup> disgeizija, ageizija un garšas sajūtas traucējumi;
- <sup>k</sup> akūts koronārais sindroms, stenokardija, nestabila stenokardija, koronāro artēriju oklūzija un miokarda išēmija;
- <sup>l</sup> samazināta/izmainīta sirds izviedes frakcija;
- <sup>m</sup> akūts miokarda infarkts, miokarda infarkts un asimptomātisks miokarda infarkts;
- <sup>n</sup> sāpes mutē un rīklē vai balsenē un rīklē;
- <sup>o</sup> stomatīts un aftozs stomatīts;
- <sup>p</sup> sāpes vēderā, sāpes vēdera apakšdaļā un sāpes vēdera augšdaļā;
- <sup>q</sup> perforācija kuņģa-zarnu traktā un zarnu perforācija;
- <sup>r</sup> kolīts un išēmiskais kolīts;
- <sup>s</sup> holecistīts un akalkulozs holecistīts;
- <sup>t</sup> ādas dzelte, ādas krāsas izmaiņas un pigmentācijas traucējumi;
- <sup>u</sup> psoriātisks dermatīts, ekxfoliatīvi izsitumi, izsitumi, eritematozi izsitumi, folikulāri izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi un niezoši izsitumi;
- <sup>v</sup> ādas reakcijas un ādas bojājumi;
- <sup>w</sup> nagu patoloģijas un krāsas izmaiņas;
- <sup>x</sup> nogurums un astēnija;
- <sup>y</sup> sejas tūska, tūska, perifēra tūska;
- <sup>z</sup> amilāze un amilāzes līmeņa paaugstināšanās.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Infekcijas un infestācijas*

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

#### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

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

Asiņošanas epizodes novērotas 18% pacientu, kuri 3. fāzes GISA pētījumā saņēma sunitinibu, salīdzinot ar 17% pacientu, kuri saņēma placebo. 39% pacientu, kuri saņēma sunitinibu neārstēta MNŠK dēļ, radās asiņošana salīdzinājumā ar 11% pacientu, kuri lietoja interferonu- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ).

3. pakāpes vai smagāka asiņošana bija 17 (4,5%) ar sunitinibu ārstētiem pacientiem un 5 pacientiem (1,7%), kuri bija ārstēti ar IFN- $\alpha$ . No pacientiem, kuri lietoja sunitinibu citokīnrefraktāras MNŠK ārstēšanai, 26% novēroja asiņošanu. Asiņošanas epizodes, izņemot deguna asiņošanu, novērotas 21,7% pacientu, kuri 3. fāzes ADNEA pētījumā saņēma sunitinibu, salīdzinot ar 9,85% pacientu, kuri saņēma placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos par audzēja asiņošanu ziņoja aptuveni 2% pacientu ar GISA.

#### *Imūnās sistēmas traucējumi*

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

#### *Endokrīnās sistēmas traucējumi*

Divos citokīnrefraktāras MNŠK pētījumos tika ziņots par blakusparādību – hipotireozi 7 pacientiem (4%), kuri saņēma sunitinibu; 61 pacientam (16%), kas saņēma sunitinibu, un 3 pacientiem (<1%) iepriekš neārstētas MNŠK pētījuma IFN- $\alpha$  grupā.

Bez tam tika ziņots par vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmeņa paaugstināšanos 4 citokīnrefraktāras MNŠK pacientiem (2%). Kopumā 7% pacientu no MNŠK populācijas novēroja klīniskus vai laboratoriskus pierādījumus par hipotireozi, kas radusies ārstēšanas rezultātā. Iegūta hipotireoze, tika novērota 6,2% GISA pacientu, kuri lietoja sunitinibu, un 1% pacientu, kuri lietoja placebo. 3. fāzes ADNEA pētījumā 6 pacientiem (7,2%), kuri saņēma sunitinibu, un 1 pacientam (1,2%), kurš saņēma placebo, tika novērota hipotireoze.

Divos prospektīvos pētījumos pacientiem ar krūts vēzi tika kontrolēta vairogdziedzera funkcija; sunitiniba lietošana pacientiem ar krūts vēzi nav apstiprināta. 1 pētījumā tika ziņots par 15 (13,6%) hipotireozes gadījumiem pacientiem, kuri saņēma sunitinibu, un 3 (2,9%) pacientiem, kuri saņēma standarta terapiju. Par TSH līmeņa paaugstināšanos asinīs tika ziņots 1 (0,9%) pacientam ar sunitinibu un nevienam – ar standarta terapiju. Par hipertireozi netika ziņots nevienam no pacientiem, kuri saņēma sunitinibu un 1 (1,0%) pacientam, kurš saņēma standarta terapiju. Otrā pētījumā par hipotireozi tika ziņots kopumā 31 (13%) pacientam, kurš saņēma sunitinibu, un 2 (0,8%) pacientiem, kuri saņēma kapecitabīnu. Par TSH līmeņa paaugstināšanos asinīs tika ziņots 12 (5,0%) pacientiem, kuri

saņēma sunitinibu, un nevienam no pacientiem, kuri saņēma kapecitabīnu. Par hipertireozi tika ziņots 4 (1,7%) pacientiem, kuri saņēma sunitinibu un nevienam no pacientiem, kuri saņēma kapecitabīnu. Par TSH līmeņa pazemināšanos asinīs tika ziņots 3 (1,3%) pacientiem, kuri saņēma sunitinibu un nevienam no pacientiem, kuri saņēma kapecitabīnu. Par T4 līmeņa paaugstināšanos tika ziņots 2 (0,8%) pacientiem, kuri saņēma sunitinibu, un 1 (0,4%) pacientam, kas saņēma kapecitabīnu. Par T3 līmeņa paaugstināšanos tika ziņots 1 (0,8%) pacientam, kas saņēma sunitinibu, un nevienam no pacientiem, kuri saņēma kapecitabīnu. Visiem ar vairogdziedzeri saistītajiem notikumiem bija 1.–2. smaguma pakāpe (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Vielmaiņas un uztures traucējumi*

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

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

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

#### *Sirds funkcijas traucējumi*

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

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

#### *Asinsvadu sistēmas traucējumi*

##### Hipertensija

Hipertensija bija ļoti bieži sastopama nevēlamā blakusparādība, par kuru ziņots klīniskajos pētījumos. Aptuveni 2,7% pacientu ar hipertensiju sunitiniba deva tika samazināta, vai terapija uz laiku tika pārtraukta. Nevienam no šiem pacientiem terapija ar sunitinibu netika pārtraukta pavisam. 4,7% pacientu ar norobežotu audzēju novēroja smagu hipertensiju (>200 mm Hg sistoliskais vai 110 mm Hg diastoliskais asinsspiediens). Par hipertensiju ziņots aptuveni 33,9% pacientu, kuri saņēma sunitinibu līdz tam neārstētai MNŠK,



salīdzinot ar 3,6% pacientu, kuri lietoja IFN- $\alpha$ . Smaga hipertensija radās 12% iepriekš neārstētu pacientu, kuri lietoja sunitinibu un <1% pacientu, kuri lietoja IFN- $\alpha$ . Par hipertensiju ziņots 26,5% pacientu, kuri lietoja sunitinibu 3. fāzes ADNEA pētījumā, salīdzinot ar 4,9% pacientu, kuri saņēma placebo. Smaga hipertensija radās 10% ar sunitinibu ārstēto ADNEA pacientu un 3% pacientu, kuri saņēma placebo.

#### Venozas trombembolijas gadījumi

Klīniskajos pētījumos (tai skaitā GISA un NŠK pētījumos) par venozu trombemboliju, kas saistīta ar terapiju, tika ziņots 1,0% pacientu ar norobežotiem audzējiem, kuri terapijā bija saņēmuši sunitinibu.

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

Par venozu trombemboliju ziņots 13 pacientiem (3%), kuri lietoja sunitinibu līdz tam neārstēta MNŠK 3. fāzes pētījumā, un 4 pacientiem (2%), kuri piedalījās divos citokīnrefraktāra MNŠK pētījumos. Deviņiem no šiem pacientiem radās plaušu embolija: 1 bija – 2. pakāpes un 8 bija 4. pakāpes plaušu embolija. Astoņiem no šiem pacientiem radās DVT: 1 bija 1. pakāpes, 2 bija 2. pakāpes, 4 bija 3. pakāpes un 1 bija 4. pakāpes DVT. Vienam pacientam ar plaušu emboliju citokīnrefraktāra MNŠK pētījumā uz laiku tika pārtraukta zāļu lietošana.

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

3. fāzes ADNEA pētījumā par venozu trombemboliju ziņoja 1 (1,2%) pacientam sunitiniba grupā un 5 (6,1%) pacientiem placebo grupā. Diviem no šiem placebo saņēmušajiem pacientiem bija DVT: vienam – 2. pakāpes, vienam – 3. pakāpes.

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

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

Pacienti, kuriem pēdējo 12 mēnešu laikā bija plaušu embolija, tika izslēgti no sunitiniba klīniskajiem pētījumiem.

Pacientiem, kuri sunitinibu saņēma 3. fāzes reģistrācijas pētījumos, par elpošanas sistēmas traucējumiem (t.i., aizdusa, izsvīdums pleirā, plaušu embolija vai plaušu tūska) ziņoja aptuveni 17,8% pacientu ar GISA, apmēram 26,7% pacientu ar MNŠK un 12% pacientu ar ADNEA.

Aptuveni 22,2% pacientu ar norobežotu audzēju, tajā skaitā GISA un MNŠK, kuri klīniskajos pētījumos saņēma sunitinibu, tika novēroti elpošanas sistēmas traucējumi.

#### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

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

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

#### *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

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

#### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

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

#### *Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi*

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

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

Pacienti, kuri ārstēti ar sunitinibu, ziņots par ŽKN gadījumiem, kas vairumā gadījumu radās pacientiem ar identificētiem ŽKN riska faktoriem, piemēram, bisfosfonātu intravenoza ievadīšana un/vai ar zobu slimībām anamnēzē, kuru gadījumā bija nepieciešama invazīva stomatoloģiska procedūra (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

#### *Izmeklējumi*

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

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

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

Plašos sērijveida EKG izmeklējumos atbilstoši terapeitiskai koncentrācijai vai koncentrācijai, kas pārsniedz terapeitisko, nevienam no izvērtētajiem pacientiem vai pacientiem, kurus bija paredzēts ārstēt (ITT populācija), nenovēroja QTc intervāla pagarināšanos, kas vērtēta kā smaga (t.i., vienāda vai lielāka par 3. pakāpi pēc Vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* – CTCAE 3.0 versijas).

Terapeitiskās koncentrācijas plazmā gadījumā QTcF intervāla (Frederika korekcija) maksimālās vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija 9 msek (90% TI 15,1 msek). Sunitiniba terapeitiskai koncentrācijai paaugstinoties aptuveni divas reizes, maksimālās QTcF intervāla izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija 15,4 msek (90% TI 22,4 msek). Pozitīvai kontrolei izmantojot moksiflokascīnu (400 mg), maksimālās vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija 5,6 msek. Nevienam pacientam nebija lielākas par 2. pakāpi QTc intervāla pagarināšanās (CTCAE v.3.0) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ilgtermiņa drošums MNŠK pacientiem

Sunitiniba ilgtermiņa drošums pacientiem ar MNŠK tika analizēts 9 pabeigtos klīniskajos pētījumos, pirmās izvēles, bevacizumaba refraktāras un citokīnrefraktāras terapijas apstākļos 5739 pacientiem, no kuriem 807 (14%) tika ārstēti no  $\geq 2$  gadiem līdz pat 6 gadiem. 807 pacientiem, kuri saņēma ilgstošu sunitiniba terapiju, lielākā daļa ar ārstēšanu saistīto nevēlamo blakusparādību (TRAEs- *treatment-related adverse events*) sākotnēji radās laikā no pirmajiem 6 mēnešiem līdz 1 gadam, bet pēc tam nemainījās vai laika gaitā mazinājās, izņemot hipotireozi, kas laika gaitā pakāpeniski pastiprinājās, un 6 gadu periodā radās jauni gadījumi. Ilgstoša ārstēšana ar sunitinibu netika saistīta ar jaunām TRAEs.

#### Pediātriskā populācija

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

1. fāzes iekšķīgi lietojamā sunitiniba devas palielināšanas pētījums veikts, iesaistot 35 pacientus, kas ietvēra 30 pediātriskus pacientus (3–17 gadu vecumā) un 5 gadus jaunus pieaugušos pacientus (18–21 gada vecumā) ar refraktāriem norobežotiem audzējiem, no kuriem lielākajai daļai primārā diagnoze bija smadzeņu audzējs. Visiem pētījuma dalībniekiem tika novērotas nevēlamas zāļu blakusparādības, un tiem pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši antraciklīnus vai sirds apstarošanu, vairums no blakusparādībām bija smagas (toksicitātes pakāpe  $\geq 3$ ) un ietvēra kardiotoxicitāti. Visbiežākās zāļu nevēlamās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta (KZT) toksicitāte, neitropēnija, nogurums un ALAT līmeņa paaugstināšanās. Nevēlamu sirds blakusparādību risks bija augstāks pediātriskiem pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši sirds apstarošanu vai antraciklīnu, salīdzinot ar pediātriskiem pacientiem, kuri tos iepriekš nebija saņēmuši. Šiem pediātriskiem pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši antraciklīnus vai sirds apstarošanu, tika noteikta maksimālā panesamā deva (*maximum tolerated dose* – MTD) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Veikts 2. fāzes atklāts pētījums, kurā piedalījās 29 pacienti, kas ietvēra 27 pediātriskus pacientus (3–16 gadu vecumā) un 2 jaunus pieaugušos pacientus (18–19 gadu vecumā) ar recidivējošu/progresējošu/refraktāru augstas malignitātes pakāpes gliomu (*high grade glioma* – HGG) vai ependimomu. Nevienā grupā nebija 5. smaguma pakāpes nevēlamu blakusparādību. Visbiežākās ( $\geq 10\%$ ) ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija

neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (6 [20,7%] pacientiem) un intrakraniāla asiņošana (3 [10,3%] pacientiem).

1./2. fāzes vienas grupas pētījumā piedalījās 6 pediatrikie pacienti (13–16 gadu vecumā) ar progresējošu nerezecējamu GISA. Visbiežākās zāļu nevēlamās blakusparādības, kurām galvenokārt bija 1. un 2. smaguma pakāpe, bija caureja, slikta dūša, leukocītu skaita samazināšanās, neitropēnija un galvassāpes 3 (50,0%) pacientiem. Četriem no 6 pacientiem (66,7%) bija 3. smaguma pakāpes ar ārstēšanu saistītas nevēlamās blakusparādības (3. smaguma pakāpes hipofosfatēmija, neitropēnija un trombocitopēnija, katra 1 pacientam, un 1 pacientam bija 4. smaguma pakāpes neitropēnija). Šajā pētījumā nav ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām vai 5. smaguma pakāpes nevēlamām zāļu blakusparādībām. Gan klīniskajos pētījumos, gan publikācijās ziņotais drošuma profils atbilda zināmajam drošuma profilam pieaugušajiem.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003, Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

#### **4.9. Pārdozēšana**

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

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATKĶ kods: L01EX01

#### Darbības mehānisms

Sunitinibs inhibē daudzas receptoru tirozīnkināzes (RTK), kas iesaistītas audzēja augšanas, neoangioneoģenēzes un vēža metastātiskas progresēšanas procesā. Sunitinibs inhibē trombocītu augšanas faktora receptorus (*PDGFRα* un *PDGFRβ*), vaskulārā endotēlija augšanas faktora receptorus (*VEGFR1*, *VEGFR2* un *VEGFR3*), cilmes šūnu faktora receptorus (*KIT*), Fms-veida tirozīnkināzi-3 (*FLT3*), koloniju stimulējošā faktora receptorus (*CSF-1R*) un glijas šūnu neitropā faktora receptorus (*RET*). Bioķīmiskajos un šūnu testos novēro līdzīgu primārā metabolīta aktivitāti kā sunitinibam.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

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

Efektivitātes kritēriji bija laiks līdz audzēja progresēšanai (*time-to-tumour progression* –

TTP) un dzīvildzes pagarināšanās pacientiem ar GISA; dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival* – PFS) pacientiem ar iepriekš neārstētu MNSĶ un objektīvās atbildes reakcijas rādītāji (*objective response rates* – ORR) pacientiem ar citokīnrefraktāru MNSĶ; PFS pacientiem ar ADNEA.

#### *Gastrointestināli stromas audzēji*

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

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

3. fāzes randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā tika iesaistīti pacienti ar GISA, kuri nepanesa terapiju ar imatinibu vai kuriem terapijas laikā vai uzreiz pēc tās slimība progresēja (maksimālās dienas devas mediāna 800 mg). Šajā pētījumā 312 pacienti tika randomizēti (2:1), lai saņemtu 50 mg sunitiniba vai placebo: iekšķīgi vienu reizi dienā atbilstoši shēmai 4/2 līdz slimības progresēšanai vai dalības pētījumā pārtraukšanai cita iemesla dēļ ((207 pacienti saņēma sunitinibu un 105 pacienti saņēma placebo). Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija TTP, kas definēts kā laiks no randomizācijas līdz pirmajai dokumentētai objektīvai audzēja progresēšanai. Iepriekš noteiktās starpposma analīzes laikā TTP mediāna sunitiniba grupā bija 28,9 nedēļas (95% TI: 21,3; 34,1) pēc pētnieka novērtējuma un 27,3 nedēļas (95% TI: 16; 32,1) pēc neatkarīga pārskata, un tas bija statistiski ticami garāks par TTP placebo grupā – 5,1 nedēļa (95% TI: 4,4; 10,1) pēc pētnieka novērtējuma un 6,4 nedēļas (95% TI: 4,4; 10) pēc neatkarīga pārskata. Kopējās dzīvildzes (*OS – overall survival*) atšķirība bija statistiski ticami labvēlīgāka sunitiniba grupā [riska attiecība (*hazard ratio* - HR): 0,491 (95% TI: 0,290; 0,831)]; placebo grupā nāves risks bija divas reizes augstāks nekā sunitiniba grupā.

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

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

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

#### **2. tabula. GISA efektivitātes mērķa kritēriju kopsavilkums (*ITT (Intention To Treat)* populācija)**

	Dubultmaskēta terapija <sup>a</sup>				Sākotnēji placebo terapiju saņēmušo
	Mediāna (95% TI)		Riska attiecība		
Mērķa	Sunitinibs	Placebo	(95% TI)	p-	

kritērijs				vērtība	grupa <sup>b</sup>
<b>Primārais</b>					
TTP (nedēļas)					
Starpposma	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233, 0,466)	<0,001	-
Galīgā	26,6 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,339 (0,244; 0,472)	<0,001	10,4 (4,3; 22,0)
<b>Sekundārais</b>					
PFS (nedēļas) <sup>c</sup>					
Starpposma	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	<0,001	-
Galīgā	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253, 0,475)	<0,001	-
ORR (%) <sup>d</sup>					
Starpposma	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Galīgā	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (nedēļas) <sup>e</sup>					
Starpposma	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Galīgā	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

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

<sup>a</sup> dubultmaskētā pētījuma rezultāti ITT populācijā, izmantojot atbilstošus centrālus radiologa mērījumus.

<sup>b</sup> Efektivitātes rādītāji 99 iepriekš placebo saņēmušajiem pacientiem, kuri pētījuma atklātajā fāzē tika iekļauti sunitiniba grupā. Sākotnējie rādītāji tika ņemti terapijas maiņas brīdī un efektivitāte tika analizēta, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu.

<sup>c</sup> Starpposma PFS rādītāji atjaunināti, pamatojoties uz sākotnējo rezultātu pārrēķinu.

<sup>d</sup> ORR ir norādīts procentuāli kā pacientu īpatsvars ar apstiprinātu atbildes reakciju kopā ar 95% TI.

<sup>e</sup> Mediāna nav sasniegta, jo dati vēl nebija pietiekami.

OS mediāna ITT populācijā bija 72,7 nedēļas un 64,9 nedēļas (RA: 0,876; 95% TI: 0,679; 1,129, p = 0,306) attiecīgi sunitiniba un placebo grupās. Šajā analīzē placebo grupā iekļauti tie pacienti, kuri randomizēti placebo grupā un turpmāk pētījuma atklātajā fāzē saņēma sunitiniba terapiju.

#### *Iepriekš neārstēta metastātiska nieru šūnu karcinoma*

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

Ārstēšanās ilguma mediāna bija 11,1 mēneši (diapazons: 0,4 - 46,1) pacientiem, kuri saņēma sunitinibu, un 4,1 mēnesis (diapazons: 0,1- 45,6) pacientiem, kuri saņēma IFN-  $\alpha$ . Ar

terapiju saistītas nopietnas blakusparādības (*TRSAEs-treatment related serious adverse events*) ziņotas 23,7% ar sunitinibu ārstēto pacientu un 6,9% IFN- $\alpha$  saņēmušo pacientu. Tomēr nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšanos pārtrauca tikai 20% šo pacientu sunitiniba grupā un 23% IFN- $\alpha$  grupā. Pārtraukumi ārstēšanā radās 202 ar sunitinibu ārstētiem pacientiem (54%) un 141 ar IFN- $\alpha$  ārstētam pacientam (39%). Deva tika samazināta 194 pacientiem (52%) sunitiniba grupā un 98 pacientiem (27%) IFN- $\alpha$  grupā. Pacientus ārstēja līdz slimības progresēšanai vai kamēr tie pārtrauca dalību pētījumā. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija PFS. Pētījuma starposmu analīze liecināja par statistiski nozīmīgu sunitiniba pārākumu pār IFN- $\alpha$ : šajā pētījumā PFS mediāna ar sunitinibu ārstēto grupā bija 47,3 nedēļas, bet IFN- $\alpha$  grupā – 22 nedēļas; RA bija 0,415 (95% TI: 0,320; 0,539; p vērtība < 0,001). Pārējie mērķa kritēriji bija ORR, OS un terapijas drošums. Centralizēta radioloģiska izvērtēšana tika pārtraukta pēc primārā mērķa kritērija sasniegšanas. Pētījuma beigu analīzē ORR pēc pētnieka novērtējumiem bija 46% (95% TI: 41%; 51%) sunitiniba grupā un 12,0% (95% TI: 9%; 16%) IFN- $\alpha$  grupā (p < 0,001).

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

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

### 3. tabula. Iepriekš neārstētas MNŠK efektivitātes mērķa kritēriju kopsavilkums (ITT populācija)

Kopsavilkums par dzīvildzi bez slimības progresēšanas	Sunitinibs (N = 375)	IFN- $\alpha$ (N = 375)
Pacienti bez slimības progresēšanas vai letāla iznākuma [n(%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Pacienti, kuriem novērota slimības progresēšana vai kuri miruši [n(%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (nedēļas)		
Kvartile (95% TI)		
25%	22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
50%	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
75%	84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
Nestratificēta analīze		
Riska attiecība (sunitinibs, salīdzinot ar IFN- $\alpha$ )	0,5268	
Riska attiecības 95% TI	(0,4316; 0,6430)	
p vērtība <sup>a</sup>	< 0.0001	
<b>Kopsavilkums par kopējo dzīvildzi</b>		
Pacienti, kuriem nav konstatēts letāls iznākums [n(%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Pacienti, kuri ir miruši [n(%)]	190 (50,7)	200

		(53,3)
OS (nedēļas)		
Kvartile (95% TI)		
25%	56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
50%	114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
75%	NP (NP; NP)	NP (NP; NP)
Nestratificēta analīze		
Riska attiecība (sunitinibs, salīdzinot ar IFN- $\alpha$ )	0,8209	
Riska attiecības 95% TI	(0,6730; 1,0013)	
p vērtība <sup>a</sup>	<0,0510	

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

a Pēc divpusēja *log-rank* testa.

#### *Pret citokīniem refraktāra metastātiska nieru šūnu karcinoma*

Sunitiniba 2. fāzes pētījumā tika iesaistīti pacienti, kuri iepriekš bija refraktāri pret terapiju ar citokīniem – interleikīnu-2 vai IFN- $\alpha$ . Sešdesmit trīs pacienti iekšķīgi lietoja sunitiniba sākuma devu 50 mg vienu reizi dienā 4 nedēļas pēc kārtas ar sekojošu 2 nedēļu pārtraukumu, kas kopā veido vienu 6 nedēļu ciklu (shēma 4/2). Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija ORR, pamatojoties uz Norobežotu audzēju atbildes reakcijas izvērtēšanas kritērijiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours-RECIST*).

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

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

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

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

#### *Aizkuņģa dziedzera neuroendokrīnie audzēji*

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

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

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

Pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt PFS sunitiniba un placebo grupā. Pārējie mērķa



kritēriji bija OS, ORR, pacientu ziņotie iznākumi (PRO) un drošums.

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

Pētījuma laikā tika atļauta somatostatīna analogu lietošana.

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

PFS pēc pētnieka novērtējuma tika novērots klīniski nozīmīgs sunitiniba pārkums, salīdzinot ar placebo. PFS mediāna sunitiniba grupā bija 11,4 mēneši, bet placebo grupā – 5,5 mēneši [risika attiecība: 0,418 (95% TI: 0,263; 0,662),  $p = 0,0001$ ]. Līdzīgi rezultāti tika novēroti, piemērojot audzēja atbildes reakcijas pētnieka novērtējumam RECIST kritērijus, lai noteiktu slimības progresēšanu (skatīt 4. tabulu). Sunitinibam labvēlīga riska attiecība tika novērota visās izvērtēto sākotnējo rādītāju apakšgrupās, tajā skaitā analizējot iepriekšējo sistēmisko terapiju skaitu. Kopumā 29 pacienti sunitiniba grupā un 24 pacienti placebo grupā iepriekš nesaņēma sistēmisko terapiju. Šiem pacientiem PFS riska attiecība bija 0,365 (95% TI: 0,156; 0,857),  $p = 0,0156$ .

Līdzīgi, 57 pacientiem sunitiniba grupā (tajā skaitā 28 pacientiem, kuri iepriekš saņēma 1 sistēmiskās terapijas kursu, un 29 pacientiem, kuri iepriekš saņēma 2 vai vairākus sistēmiskās terapijas kursus) un 61 pacientam placebo grupā (tajā skaitā 25 pacientiem, kuri iepriekš saņēma 1 sistēmiskās terapijas kursu, un 36 pacientiem, kuri iepriekš saņēma 2 vai vairākus sistēmiskās terapijas kursus) PFS riska attiecība bija 0,456 (95% TI: 0,264; 0,787),  $p = 0,0036$ .

PFS sensitivitātes analīze tika veikta gadījumos, ja, pamatojoties uz pētnieka veikto audzēja novērtējumu, tika noteikta slimības progresēšana, un visi gadījumi, kad pacienti pārtrauca dalību pētījumā, izņemot pētījuma izbeigšanas dēļ, tika uzskatīti par PFS gadījumiem. Šī analīze nodrošināja ārstēšanas ar sunitinibu ietekmes konservatīvu novērtējumu, kā arī apstiprināja primārajā analīzē iegūtos datus, parādot riska attiecību 0,507 (95% TI: 0,350; 0,733),  $p = 0,000193$ . ADNEA pivotāls pētījums tika pārtraukts priekšlaicīgi (pēc neatkarīgās zāļu uzraudzības komitejas ieteikuma), un pētījuma primārais mērķa kritērijs pamatojās uz pētnieka novērtējumu, abi šie faktori var ietekmēt ārstēšanas ietekmes vērtējumu.

Lai izslēgtu pētnieka sistēmisku kļūdu PFS novērtēšanā, tika veikts BICR (*blinded independent central review* – centralizēts, neatkarīgs, maskēts pārskats); šis pārskats apstiprināja pētnieka novērtējumu, kas apkopots 4. tabulā.

#### 4. tabula. ADNEA efektivitātes rezultāti 3. fāzes pētījumā

Efektivitātes kritērijs	Sunitinibs (N= 86)	Placebo (N = 85)	Riska attiecība (95% TI)	p-vērtība
Dzīvildze bez slimības progresēšanas [mediāna, mēneši (95%TI)] pēc pētnieka novērtējuma	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
Dzīvildze bez slimības progresēšanas [mediāna, mēneši (95%TI)],	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 <sup>a</sup>

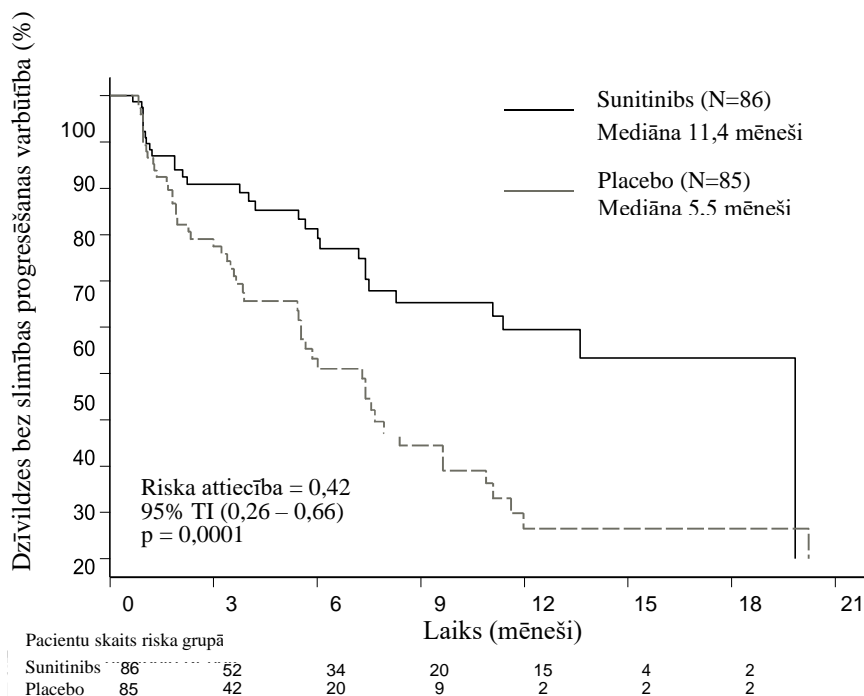
izvērtējot atbildes kritērijus, pamatojoties uz <i>RECIST</i> kritēriju piemērošanu veiktajam novērtējumam				
Dzīvildze bez slimības progresēšanas [mediāna, mēneši (95%TI)] pēc centralizēta, neatkarīga, maskēta audzēja novērtējuma	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 <sup>a</sup>
Kopējā dzīvildze [5 gadu novērošana] [mediāna, mēneši (95% TI)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 <sup>a</sup>
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs [% (95% TI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NP	0,0066 <sup>b</sup>

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

<sup>a</sup> pēc divpusēja *long-rank* testa.

<sup>b</sup> Fišera precīzais tests.

### **1. attēls. Kaplana-Meijera PFS līkne 3. fāzes ADNEA pētījumā**



Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; N= pacientu skaits; PFS = dzīvildze bez slimības

progresēšanas (*progression-free survival*); ADNEA= aizkuņģa dziedzera neuroendokrīnie audzēji

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

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

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

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

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

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

#### Pediatriskā populācija

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

Iekšķīgi lietojama sunitiniba 1. fāzes devas palielināšanas pētījums veikts, iesaistot 35 pacientus, kas ietvēra 30 pediatriskus pacientus (vecums: 3–17 gadi) un 5 jaunus pieaugušos pacientus (vecums: 18–21 gads), ar refraktāriem norobežotiem audzējiem, no kuriem lielākajai daļai pacientu primārā diagnoze bija smadzeņu audzējs. Pētījuma pirmajā daļā tika novērota devu ierobežojoša kardiotoxicitāte, tādēļ pētījuma protokols tika grozīts, lai izslēgtu pacientus, kuriem anamnēzē bija potenciāli kardiotoxiciska terapija (tajā skaitā ar antraciklīniem) vai sirds apstarošana. Pētījuma otrajā daļā, kurā bija iekļauti pacienti ar pretvēža terapiju anamnēzē, bet bez kardiotoxicitātes riska faktoriem, sunitinibs kopumā bija panesams un toksicitāte bija klīniski kontrolējama, lietojot devu 15 mg/m<sup>2</sup> dienā (maksimālā panesamā deva) atbilstoši shēmai 4/2. Nevienai no pētāmajām personām netika sasniegta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija. 6 pacientiem (17%) tika novērota stabila slimība. Vienam iekļautajam pacientam kuram bija GISA, pēc 15 mg/m<sup>2</sup> devu lietošanas

ieguvums netika novērots. Novērotās zāļu nevēlamās blakusparādības kopumā bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Atklāts 2. fāzes pētījums veikts, iesaistot 29 pacientus, kas ietvēra 27 pediatriskus pacientus (vecums: 3–16 gadi) un 2 jaunus pieaugušos pacientus (vecums: 18–19 gadi) ar HGG vai ependimomu. Pētījums pārtraukts plānotās starposma analīzes laikā, jo netika panākta slimības kontrole. PFS mediāna HGG grupā bija 2,3 mēneši un 2,7 mēneši ependimomas grupā. Kopējās OS mediāna HGG grupā bija 5,1 mēneši un 12,3 mēneši ependimomas grupā. Visbiežākās ( $\geq 10\%$ ) ar zālēm saistītās nevēlamās blakusparādības abu apvienoto grupu pacientiem bija neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās (6 [20,7%] pacientiem) un intrakraniāla asiņošana (3 [10,3%] pacientiem) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Iekšķīgi lietota sunitiniba 1./2. fāzes pētījumā iegūtie pierādījumi 6 pediatriskiem pacientiem ar GISA (vecums: 13–16 gadi), kuri saņēma sunitinību ar shēmu 4/2, lietojot devu no 15 mg/m<sup>2</sup> dienā līdz 30 mg/m<sup>2</sup> dienā, un pieejamie publikāciju dati (par 20 pediatriskiem vai jauniem pieaugušiem pacientiem ar GISA) liecina, ka ārstēšana ar sunitinību izraisīja slimības stabilizēšanos 18 no 26 pacientiem (69,2%) vai nu pēc nesekmīgas ārstēšanas ar imatinību, vai zāļu nepanesības (16 stabilizēti pacienti no 21), vai *de novo*/pēc operācijas (2 stabilizēti pacienti no 5). Šajā 1./2. fāzes pētījumā slimības stabilizēšanās un slimības progresēšana katra tika novērota 3 no 6 pacientiem (attiecīgi 1 pacients imatinību saņēma neoadjuvantas terapijas un 1 pacients saņēma imatinību adjuvantas terapijas veidā). Šajā pašā pētījumā 4 no 6 pacientiem (66,7%) bija 3.–4. smaguma pakāpes ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības (3. smaguma pakāpes hipofosfatēmija, neitropēnija un trombocitopēnija, katra 1 pacientam, un 4. smaguma pakāpes neitropēnija 1 pacientam). Turklāt publikācijās ir ziņots 5 pacientiem ir bijušas tādas 3. smaguma pakāpes zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības kā nogurums (2), kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, tajā skaitā caureja (2), hematoloģiskas blakusparādības, tajā skaitā anēmija (2), holecistīts (1), hipertireoze (1) un mukozīts (1).

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

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur sunitinību, visās pediatriskās populācijas apakšgrupās nieru vai nieru blodiņu karcinomas ārstēšanai (izņemot nefroblastomu, nefroblastomatozi, gaišo šūnu sarkomu, mezoblastisku nefromu, nieru medulāro karcinomu un nieru rabdoīdo audzēju) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur sunitinību, visās pediatriskās populācijas apakšgrupās kuņģa-zarnu-aizkuņģa dziedzera neuroendokrīno audzēju ārstēšanai (izņemot neuroblastomu, neuroglanglioblastomu, feohromocitomu) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sunitiniba FK izvērtēja 135 veselīem brīvprātīgajiem un 266 pacientiem ar norobežotiem audzējiem. FK bija līdzīga visiem pārbaudītajiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem un veselīem brīvprātīgajiem.

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

#### Uzsūkšanās

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

Ēdiens neietekmē sunitiniba biopieejamību.

#### Izkliede

Sunitiniba un tā primārā aktīvā metabolīta saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām *in vitro* bija attiecīgi 95% un 90% bez redzamas atkarības no koncentrācijas. Sunitiniba izkļedes tilpums ( $V_d$ ) bija liels – 2230 l, kas liecina par izplatību audos.

#### Metaboliska mijiedarbība

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

#### Biotransformācija

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

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

#### Eliminācija

Ekskrēcija notiek galvenokārt ar fecēm (61%), caur nierēm izdalās 16% no ievadītās devas neizmainītas aktīvās vielas un tās metabolītu veidā. Sunitinibs un tā primārais aktīvais metabolīts bija galvenās vielas, ko identificēja plazmā, urīnā un fecēs, attiecīgi 91,5%, 86,4% un 73,8% iezīmētās radioaktīvās vielas apvienotajos paraugos. Urīnā un fecēs atklāja mazāk nozīmīgus metabolītus, taču plazmā tie parasti netika konstatēti. Kopējais plazmas klīrenss (CL/F) bija 34 - 62 l/h. Pēc iekšķīgi lietotas devas veselīem brīvprātīgajiem sunitiniba un tā primārā aktīvā desetilmetabolīta eliminācijas pusperiods attiecīgi bija aptuveni 40-60 stundas un 80-110 stundas.

#### Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir BCRP inhibitori

*In vitro* sunitinibs ir izvadīšanas transportolbaltumvielas BCRP substrāts. Pētījumā A6181038 vienlaicīga gefitiniba, BCRP inhibitora, lietošana neizraisīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz sunitiniba vai kopējo aktīvo vielu (sunitinibs + metabolīti)  $C_{max}$  un AUC vērtībām (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šis pētījums bija daudzcentru, atklāts, 1./2. fāzes pētījums, kurā tika novērtēts sunitiniba un gefitiniba kombinācijas drošums/panesamība, maksimālā panesamā deva un pretaudzēja iedarbība pacientiem ar metastātisku nieru šūnu karcinomu (MNŠK). Gefitiniba (250 mg dienā) un sunitiniba (37,5 mg [1. grupa, n = 4] vai 50 mg [2. grupa, n = 7] dienā, 4 nedēļas lietojot/2 nedēļas nelietojot) FK vērtības tika novērtētas kā sekundārais pētījuma mērķis. Sunitiniba FK rādītāju izmaiņas nebija klīniski nozīmīgas un zāļu savstarpēja mijiedarbība netika novērota. Tomēr, ņemot vērā salīdzinoši mazu pētījuma dalībnieku skaitu (t.i., N = 7+4) un vidējas un lielas farmakokinētisko rādītāju atšķirības dažādiem pacientiem, šajā pētījumā iegūtās ar vienlaicīgu zāļu lietošanu saistītās FK mijiedarbības atrades jāinterpretē piesardzīgi

### Īpašas pacientu grupas

#### *Aknu darbības traucējumi*

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

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

#### *Nieru darbības traucējumi*

Populācijas FK analīze liecina, ka kreatinīna klīrenss (CL<sub>cr</sub>) vērtētajā diapazonā (42–347 ml/min) neietekmē sunitiniba šķīstamo klīrensu (CL/F). Sistēmiskā iedarbība pēc vienas sunitiniba devas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/min) bija tāda pati kā pacientiem ar normālu nieru darbību (CL<sub>cr</sub> > 80 ml/min). Neskatoties uz to, ka sunitinibs un tā primārie metabolīti netiek izvadīti hemodialīzes ceļā pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā, kopējā sistēmiskā iedarbība bija zemāka – 47% sunitinībam un 31% tā primārajiem metabolītiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību.

#### *Ķermeņa masa un funkcionālais stāvoklis*

Demogrāfisko datu populācijas FK analīze liecina, ka nav nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši ķermeņa masai vai Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG*) funkcionālā stāvokļa novērtējumam.

#### *Dzimums*

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

#### *Pediātriskā populācija*

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

zemāks šķietamais klīrenss). Līdzīgā veidā ķermeņa virsmas laukums bija nozīmīga aktīvā metabolīta šķietamā klīrensa kovariante (jo mazāks ķermeņa virsmas laukums, jo zemāks šķietamais klīrenss).

Turklāt, pamatojoties uz 3 pediatriko pacientu pētījumu (2 pediatriku norobežotu audzēju pētījumi un 1 pediatriks GISA pētījums, vecums: 6 – 11 gadi un 12 – 17 gadi) apvienoto datu integrēto populācijas FK analīzi, ķermeņa virsmas laukums (KVL) sākuma stāvoklī bija nozīmīga sunitiniba un tā aktīvā metabolīta šķietamā klīrensa kovariante. Pamatojoties uz šo analīzi, ir paredzams, ka deva aptuveni 20 mg/m<sup>2</sup> dienā (pediatrikiem pacientiem ar KVL diapazonā: 1,10 – 1,87 m<sup>2</sup>) nodrošina sunitiniba un tā aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā, kas ir salīdzināma ar rādītājiem (no 75 līdz 125% no AUC), kas ir novēroti pieaugušiem pacientiem ar GISA, kuri saņēmuši sunitinibu 50 mg dienā atbilstoši shēmai 4/2 (AUC 1233 ng.h/ml). Pediatrijas pētījumos sunitiniba sākuma deva bija 15 mg/m<sup>2</sup> (pamatojoties uz MTD, kas noteikts 1. fāzes devas palielināšanas pētījumā, skatīt 5.1. apakšpunktu), kurā pediatrikiem pacientiem ar paaugstinātu GISA līdz 22,5 mg/m<sup>2</sup> un sekojoši līdz 30 mg/m<sup>2</sup> (nepārsniedzot kopējo devu 50 mg/dienā), pamatojoties uz individuālu pacientu drošumu/panesamību. Turklāt, saskaņā ar publicēto literatūru pediatrikiem pacientiem ar GISA, aprēķinātā sākuma deva bija diapazonā no 16,6 mg/m<sup>2</sup> līdz 36 mg/m<sup>2</sup>, palielinot devas līdz 40,4 mg/m<sup>2</sup> (nepārsniedzot kopējo devu 50 mg/dienā).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

#### Genotoksicitāte

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

#### Kancerogenitāte

Vienu mēnesi ilgā mākslīgi iedarotā perorālās devas diapazona noteikšanas pētījumā (0, 10, 25, 75 vai 200 mg/kg/dienā) ar pastāvīgu diennakts devu (PDD) rasH2 transgēniskām

pelēm, novēroja karcinomu un divpadsmitpirkstu zarnas Brunnera dziedzeru hiperplāziju, lietojot lielākās (200 mg/kg/dienā) pārbaudītās devas.

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

Divu gadu ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām (0; 0,33, 1 vai 3 mg/kg/dienā), cikliska sunitiniba lietošana 28 dienas ar sekojošu 7 dienu periodu bez terapijas izraisīja palielinātu feohromocitomas un virsnieru serdes hiperplāzijas sastopamību žurku tēviņiem, lietojot devu 3 mg/kg/dienā ilgāk nekā gadu ( $\geq 7,8$  reizes pārsniedz zemlīknes laukumu (AUC) pacientiem, kuri lietoja ieteicamo diennakts devu). Brunnera dziedzeru karcinomu divpadsmitpirkstu zarnā novēroja mātītēm, lietojot devu  $\geq 1$  mg/kg/dienā un tēviņiem, lietojot devu 3 mg/kg/dienā. Gļotādas šūnu hiperplāzija tika konstatēta kuņģa dziedzeros tēviņiem, lietojot devu 3 mg/kg/dienā. To novēroja attiecīgi  $\geq 0,9$ ; 7,8 un 7,8 reizes lielāka AUC gadījumā, nekā pacientiem, kuri lietoja ieteicamo diennakts devu. Sunitiniba kancerogenitātes pētījumos ar rasH2 transgēniskām pelēm un žurkām konstatētās neoplastiskās atrades nozīme cilvēkam nav skaidra.

#### Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Ietekmi uz mātīšu un tēviņu reproduktīvo funkciju reproduktīvas toksicitātes pētījumos nenovēroja. Tomēr atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiķiem klīniski nozīmīgas sistēmiskas iedarbības līmenī novēroja ietekmi uz mātīšu fertilitāti, kas izpaudās ar folikulu atrēziju, dzeltenā ķermeņa deģenerāciju, endometrija izmaiņām dzemdē un samazinātu dzemdes un olnīcu masu.

Žurku tēviņiem ietekme uz auglību izpaudās ar tubulāru sēklinieku atrofiju, spermatozoīdu skaita samazināšanos sēklinieku piedēkļos, koloīda samazināšanos priekšdziedzerī un sēklas pūslīšos, plazmas koncentrācijai 25 reizes pārsniedzot sistēmisko iedarbību cilvēkiem.

Žurkām embriofetāla mirstība izpaudās kā būtiska dzīvu augļu skaita samazināšanās, lielāka embriju skaita resorbēšanās, biežāka augļu bojāeja pēc implantācijas un visa metiena zaudējums 8 no 28 grūsnām žurku mātītēm pie sunitiniba koncentrācijas plazmā, kas 5,5 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkiem. Trušiem pie sunitiniba koncentrācijas plazmā, kas 3 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkiem, gravīdas dzemdes masas un dzīvu augļu skaita samazināšanos izraisīja resorbciju skaita palielināšanos, biežāku bojāeju pēc implantācijas un visa metiena zaudējumu 4 no 6 grūsnām trušu mātītēm. Žurkām organoģenēzes periodā terapija ar sunitinibu devā 5 mg/kg/dienā izraisīja attīstības traucējumus, kas izpaudās ar palielinātu augļa skeleta anomāliju sastopamību, galvenokārt torakālo/lumbālo skriemeļu osifikācijas kavējumu, ko novēroja pie sunitiniba koncentrācijas plazmā, kas 5,5 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkiem. Trušiem attīstības traucējumi, ja sunitiniba koncentrācijas plazmā bija aptuveni tāda pati kā klīniskos apstākļos, bija lūpas šķeltnes sastopamības palielināšanās, bet ja sunitiniba koncentrācijas plazmā 2,7 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkiem, – lūpas un aukslēju šķeltnes sastopamības palielināšanās.

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



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

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mannīts (E421)  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Povidones K-30  
Magnija stearāts

*Kapsulas apvalks*

#### Klertis 12,5 mg cietās kapsulas

Titāna dioksīds (E171)  
Želatīns  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

#### Klertis 25 mg cietās kapsulas

Titāna dioksīds (E171)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Melns dzelzs oksīds (E172)  
Želatīns  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

#### Klertis 50 mg cietās kapsulas

Titāna dioksīds (E171)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Želatīns

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Kartona kastīte ar PVH/Aclar/Al blisteriem; iepakojumā 28 kapsulas, vai augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte, kas aizvākota ar bērniem neatveramu baltu polipropilēna (PP) vāciņu; iepakojumā 30 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Egis Pharmaceuticals PLC.  
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.  
Ungārija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

21-0067  
21-0068  
21-0069

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021. gada 06. aprīlis

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

10/2022