

24. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sunitinib "Medical Valley", hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

31696

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

12,5 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 12,5 mg sunitinib.

25 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 25 mg sunitinib.

37,5 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 37,5 mg sunitinib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 0,0189 mg Sunset yellow FCF (E110) og 0,0057 mg tartrazin (E102).

50 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 50 mg sunitinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler (kapsler)

Sunitinib "Medical Valley" 12,5 mg hårde kapsler

Hårde kapsler med mørkebrun uigennemsigtig overdel og mørkebrun uigennemsigtig underdel, 13,8‑14,8 mm, mærket "LP" på overdelen og "650" på underdelen med hvidt blæk og som indeholder et gult til orange granulært pulver.

Sunitinib "Medical Valley" 25 mg hårde kapsler

Hårde kapsler med lysebrun uigennemsigtig overdel og mørkebrun uigennemsigtig underdel, 15,4‑16,4 mm, mærket "LP" på overdelen og "651" på underdelen med hvidt blæk og som indeholder et gult til orange granulært pulver.

Sunitinib "Medical Valley" 37,5 mg hårde kapsler

Hårde kapsler med gul uigennemsigtig overdel og gul uigennemsigtig underdel, 17,5‑18,5 mm, mærket "LP" på overdelen og "652" på underdelen med sort blæk og som indeholder et gult til orange granulært pulver.

Sunitinib "Medical Valley" 50 mg hårde kapsler

Hårde kapsler med lysebrun uigennemsigtig overdel og lysebrun uigennemsigtig underdel, 17,5‑18,5 mm, mærket "LP" på overdelen og "653" på underdelen med hvidt blæk og som indeholder et gult til orange granulært pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

Sunitinib "Medical Valley" er indiceret til behandling af voksne med inoperabel og/eller metastaserende malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) efter behandlingssvigt med imatinib på grund af resistens eller intolerans.

Metastaserende renalcellekarcinom (mRCC)

Sunitinib "Medical Valley" er indiceret til behandling af voksne med avanceret/metastaserende renalcellekarcinom (mRCC).

Neuroendokrine tumorer i pancreas (pNET)

Sunitinib "Medical Valley" er indiceret til behandling af voksne med inoperabel eller metastaserende, veldifferentieret neuroendokrin tumor i pancreas (pNET) med sygdomsprogression.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Behandlingen med Sunitinib "Medical Valley" skal initieres af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod cancer.

Dosering

Ved GIST og mRCC er den anbefalede dosis af Sunitinib "Medical Valley" 50 mg indtaget oralt én gang dagligt i 4 på hinanden følgende uger efterfulgt af en 2‑ugers pause (doseringsskema 4/2) for at fuldføre en fuldstændig cyklus på 6 uger.

Ved pNET er den anbefalede dosis af Sunitinib "Medical Valley" 37,5 mg indtaget oralt én gang dagligt uden planlagte behandlingspauser.

Dosisjustering

*Sikkerhed og tolerabilitet*

På baggrund af individuel sikkerhed og tolerabilitet kan dosis justeres med en dosisændring på 12,5 mg ad gangen ved GIST og mRCC. Den daglige dosis må hverken overskride 75 mg eller være lavere end 25 mg.

På baggrund af individuel sikkerhed og tolerabilitet kan dosis justeres med en dosisændring på 12,5 mg ad gangen ved pNET. Den maksimale dosis, som blev administreret i et fase 3‑studie med pNET, var 50 mg dagligt.

På baggrund af individuel sikkerhed og tolerabilitet kan dosisafbrydelse blive nødvendig.

*CYP3A4‑hæmmere/induktorer*

Samtidig anvendelse af sunitinib og potente CYP3A4‑induktorer, som f.eks. rifampicin, skal undgås (se pkt. 4.4 og 4.5). Hvis dette ikke er muligt, kan det være nødvendigt at øge dosis af sunitinib med en dosistilvækst på 12,5 mg ad gangen (op til 87,5 mg dagligt ved GIST og mRCC eller 62,5 mg dagligt ved pNET) med omhyggelig monitorering af tolerabilitet.

Samtidig anvendelse af sunitinib og potente CYP3A4‑hæmmere, som f.eks. ketoconazol, skal undgås (se pkt. 4.4 og 4.5). Hvis dette ikke er muligt, kan det være nødvendigt at nedsætte dosis af sunitinib til minimum 37,5 mg dagligt ved GIST og mRCC eller 25 mg dagligt ved pNET med omhyggelig monitorering af tolerabilitet.

Anvendelse af anden samtidig medicin med ingen eller minimal mulighed for at inducere eller hæmme CYP3A4 skal overvejes.

Særlige patientgrupper

*Pædiatrisk population*

Sunitinib "Medical Valley"s sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år er ikke klarlagt.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

*Ældre*

Ca. en tredjedel af patienterne i kliniske studier, som fik sunitinib, var 65 år eller derover. Der blev ikke observeret nogen signifikante forskelle i sikkerhed eller virkning mellem yngre og ældre patienter.

*Nedsat leverfunktion*

Justering af initialdosis anbefales ikke, når sunitinib administreres til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child‑Pugh-klasse A og B). Sunitinib er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child‑Pugh-klasse C) og kan derfor ikke anbefales til denne patientgruppe (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Justering af initialdosis er ikke nødvendig, når sunitinib anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion (let til svær) eller med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) i hæmodialyse. Efterfølgende dosisjusteringer skal baseres på individuel sikkerhed og tolerabilitet (se pkt. 5.2).

Administration

Sunitinib "Medical Valley" er til oral administration. Det kan tages med eller uden mad.

Hvis en dosis glemmes, må patienten ikke tage en supplerende dosis. Patienten skal tage den sædvanlige ordinerede dosis den følgende dag.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Samtidig anvendelse af potente CYP3A4‑induktorer skal undgås, da det kan nedsætte plasmakoncentrationen af sunitinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig anvendelse af potente CYP3A4‑hæmmere skal undgås, da det kan øge plasmakoncentrationen af sunitinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

Hud- og vævslidelser

Patienterne skal informeres om, at depigmentering af hår eller hud kan forekomme under behandling med sunitinib. Andre mulige dermatologiske virkninger kan omfatte tørhed og fortykkelse af hud eller revnet hud samt blærer eller udslæt på håndflader og fodsåler.

Disse reaktioner var ikke kumulative, var typisk reversible og førte sædvanligvis ikke til seponering af behandlingen. Der er rapporteret tilfælde af gangrænøs pyoderma, der normalt var reversibelt efter seponering af sunitinib. Der er rapporteret tilfælde af alvorlige kutane reaktioner, herunder erythema multiforme (EM), tilfælde, der tyder på Stevens‑Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), hvoraf nogle var dødelige. Hvis der er tegn eller symptomer på SJS, TEN eller EM (f.eks. progressivt hududslæt, ofte med blærer eller slimhindelæsioner), skal behandlingen med sunitinib seponeres. Hvis diagnosen SJS eller TEN er bekræftet, må behandlingen ikke reinitieres. I nogle tilfælde med formodet EM tolererede patienterne genoptagelse af behandlingen med sunitinib med en lavere dosis efter bedring af reaktionen. Nogle af disse patienter fik også samtidig behandling med kortikosteroider eller antihistaminer (se pkt. 4.8).

Blødning og tumorblødning

Ved overvågning efter markedsføring og i kliniske studier med sunitinib er der rapporteret blødningshændelser, hvoraf nogle har været med dødelig udgang. Disse hændelser omfatter gastrointestinale blødninger samt blødninger i luftvejene, urinvejene og hjernen (se pkt. 4.8).

Rutinemæssig vurdering af blødningshændelser skal omfatte fuldstændig blodtælling og objektiv undersøgelse.

Epistaxis var den mest almindelige blødningsrelaterede bivirkning og blev rapporteret hos ca. halvdelen af de patienter med solide tumorer, som oplevede blødningshændelser. Nogle af disse epistaxistilfælde var alvorlige, men meget sjældent med dødelig udgang.

Der er rapporteret tilfælde af tumorblødning, til tider forbundet med tumornekrose; nogle af disse blødningshændelser havde dødelig udgang.

Tumorblødning kan opstå pludseligt. I tilfælde af pulmonale tumorer kan der være tale om alvorlig og livstruende hæmoptyse eller pulmonal blødning. Der er observeret tilfælde af pulmonale blødninger, som i nogle tilfælde var med dødelig udgang, i kliniske studier. Dette er desuden rapporteret efter markedsføring hos patienter, der er blevet behandlet med sunitinib mod mRCC, GIST og lungecancer. Sunitinib "Medical Valley" er ikke godkendt til behandling af patienter med lungecancer.

Patienter, der samtidigt behandles med antikoagulantia (f.eks. warfarin eller acenocoumarol), kan monitoreres regelmæssigt med fuldstændig blodtælling (trombocyttal), koagulationsfaktorer (PT/INR) og objektiv undersøgelse.

Mave‑tarm‑kanalen

Diarré, kvalme/opkastning, mavesmerter, dyspepsi og stomatitis/orale smerter er de hyppigst rapporterede gastrointestinale bivirkninger; der er også rapporteret tilfælde af øsofagitis (se pkt. 4.8).

Disse gastrointestinale bivirkninger kan kræve understøttende behandling, som omfatter lægemidler med antiemetiske, obstiperende eller syreneutraliserende egenskaber.

Alvorlige gastrointestinale komplikationer, til tider med dødelig udgang, herunder gastrointestinal perforation, er rapporteret hos patienter med intraabdominal malignitet behandlet med sunitinib.

Hypertension

Hypertension er rapporteret i forbindelse med sunitinib, herunder svær hypertension (> 200 mmHg systolisk eller 110 mmHg diastolisk). Patienterne skal screenes for hypertension og kontrolleres efter behov*.* Midlertidig afbrydelse af behandlingen anbefales hos patienter med svær hypertension, som ikke er kontrolleret med medicinsk behandling. Behandlingen kan genoptages, når hypertensionen er under passende kontrol (se pkt. 4.8)*.*

Hæmatologiske lidelser

Nedsat absolut neutrofiltal og nedsat trombocyttal blev rapporteret i forbindelse med sunitinib (se pkt. 4.8). Disse hændelser var ikke kumulative, var typisk reversible og førte sædvanligvis ikke til seponering af behandlingen. Ingen af disse hændelser i fase 3‑studierne havde dødelig udgang. Ved overvågning efter markedsføring er der imidlertid rapporteret sjældne hæmatologiske tilfælde med dødelig udgang, inklusive blødning i forbindelse med trombocytopeni og neutropeniske infektioner.

Anæmi er observeret både tidligt og sent under behandlingen med sunitinib.

Fuldstændig blodtælling skal udføres i begyndelsen af hver behandlingscyklus hos patienter, der behandles med sunitinib (se pkt. 4.8).

Hjerte

Hos patienter behandlet med sunitinib er der rapporteret kardiovaskulære hændelser, inklusive hjertesvigt, kardiomyopati, fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion til under den nedre referenceværdi, myokarditis, myokardieiskæmi og myokardieinfarkt; disse hændelser var i nogle tilfælde med dødelig udgang. Disse data tyder på, at sunitinib øger risikoen for kardiomyopati. Udover den lægemiddelspecifikke virkning er der er ikke identificeret andre specifikke risikofaktorer for sunitinib-induceret kardiomyopati hos de behandlede patienter. Sunitinib skal bruges med forsigtighed hos patienter med risiko for disse hændelser eller med disse hændelser i anamnesen (se pkt. 4.8).

Patienter, som havde haft hjertehændelser inden for 12 måneder før sunitinib-behandling, som f.eks. myokardieinfarkt (inklusive alvorlig/ustabil angina), koronar/perifer arterie bypassoperation, symptomatisk hjerteinsufficiens (CHF), cerebrovaskulære hændelser eller transitorisk cerebral iskæmi eller lungeemboli, blev ekskluderet fra alle kliniske studier med sunitinib. Det er uvist, om patienter med disse underliggende tilstande har større risiko for at udvikle sunitinib-relateret venstre ventrikel-dysfunktion.

Lægen rådes til at opveje denne risiko mod de potentielle fordele ved sunitinib. Patienterne skal monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn og symptomer på CHF, mens de får sunitinib, især patienter med kardielle risikofaktorer og/eller koronararteriesygdom i anamnesen. *Baseline* og regelmæssige vurderinger af LVEF skal også overvejes, mens patienterne behandles med sunitinib. Hos patienter uden kardielle risikofaktorer skal en vurdering af uddrivningsfraktionen ved *baseline* overvejes.

Ved tilstedeværelse af kliniske manifestationer på CHF anbefales seponering af sunitinib. Administration af sunitinib skal afbrydes og/eller dosis reduceres hos patienter uden kliniske tegn på CHF, men med en uddrivningsfraktion på < 50 %-> 20 % under *baseline*.

Forlængelse af QT‑intervallet

Forlængelse af QT‑intervallet og Torsades de pointes er observeret hos patienter, som har fået sunitinib. Forlængelse af QT‑intervallet kan føre til en øget risiko for ventrikulær arytmi, herunder Torsades de pointes.

Sunitinib skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt forlængelse af QT‑intervallet i anamnesen, patienter, der tager antiarytmika eller lægemidler, der kan forlænge QT‑intervallet, eller patienter med relevant præeksisterende hjertesygdom, bradykardi eller elektrolytforstyrrelser. Samtidig administration af sunitinib og potente CYP3A4‑hæmmere skal begrænses på grund af den mulige øgning af sunitinibs plasmakoncentration (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8).

Venøse tromboemboliske hændelser

Behandlingsrelaterede venøse tromboemboliske hændelser er rapporteret hos patienter, som blev behandlet med sunitinib, herunder dyb venetrombose og lungeemboli (se pkt. 4.8). Der er observeret tilfælde af lungeemboli med dødelig udgang ved overvågning efter markedsføring.

Arterielle tromboemboliske hændelser

Der er rapporteret tilfælde af arterielle tromboemboliske hændelser (ATE), hvoraf nogle var med dødelig udgang, hos patienter behandlet med sunitinib. De hyppigste hændelser omfattede cerebrovaskulær hændelse, transitorisk cerebral iskæmi og cerebralt infarkt. Risikofaktorer relateret til ATE, udover underliggende malign sygdom og alder ≥ 65 år, omfattede hypertension, diabetes mellitus og tidligere tromboembolisk sygdom.

Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF‑hæmmere (vaskulær endotelial vækstfaktor) hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelsen af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med sunitinib skal denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller aneurisme i anamnesen.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Diagnosen TMA, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), som indimellem har medført nyresvigt eller dødsfald, skal overvejes ved forekomst af hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, træthed, fluktuerende neurologiske manifestationer, nedsat nyrefunktion og feber. Sunitinib skal seponeres hos patienter, der udvikler TMA, og øjeblikkelig behandling er påkrævet. Det er blevet observeret, at virkningerne af TMA reverseres efter behandlingsophør (se pkt. 4.8).

Thyroideadysfunktion

Der anbefales laboratorieundersøgelse af thyroideafunktionen ved *baseline* for alle patienter. Patienter med eksisterende hypotyreose eller hypertyreose skal behandles efter gældende klinisk praksis, før behandling med sunitinib initieres. Under behandling med sunitinib skal der udføres rutinemæssig monitorering af thyroideafunktionen hver 3. måned. Desuden skal patienter, der er i sunitinib-behandling, observeres tæt under behandlingen for tegn og symptomer på thyroideadysfunktion, og de patienter, som udvikler tegn og/eller symptomer herpå, skal have foretaget laboratorieundersøgelse af thyroideafunktionen. Patienter, som udvikler thyroideadysfunktion, skal behandles efter gældende medicinsk praksis.

Hypotyreose kan opstå både tidligt og sent i behandlingen med sunitinib (se pkt. 4.8).

Pancreatitis

Der er observeret stigninger i serumlipase- og amylaseaktivitet hos patienter med forskellige solide tumorer i behandling med sunitinib. Stigningerne i lipaseaktivitet var forbigående og var sædvanligvis ikke ledsaget af tegn eller symptomer på pancreatitis hos forsøgsdeltagere med forskellige solide tumorer (se pkt. 4.8).

Der er rapporteret alvorlige tilfælde af pancreatitis, hvoraf nogle var med dødelig udgang. Ved symptomer på pancreatitis skal behandling med sunitinib seponeres, og patienterne skal have relevant understøttende behandling.

Levertoksicitet

Der er observeret levertoksicitet hos patienter behandlet med sunitinib. Der er observeret tilfælde af leversvigt, heraf nogle med dødelig udgang, hos < 1 % af patienter med solide tumorer, der blev behandlet med sunitinib. Udfør leverfunktionstest (alaninamino­transferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT], bilirubinniveau), før behandlingen påbegyndes, under hver behandlingscyklus, og hvis det er klinisk indiceret. Behandlingen med sunitinib skal seponeres, og relevant understøttende behandling initieres, hvis der er tegn eller symptomer på leversvigt (se pkt. 4.8).

Nyrefunktion

Der er rapporteret tilfælde af nedsat nyrefunktion, nyresvigt og/eller akut nyresvigt, der i nogle tilfælde havde dødelig udgang (se pkt. 4.8).

Risikofaktorer relateret til nedsat nyrefunktion/nyresvigt hos patienter i behandling med sunitinib, udover underliggende RCC, omfatter høj alder, diabetes mellitus, underliggende nedsat nyrefunktion, hjertesvigt, hypertension, sepsis, dehydrering/hypovolæmi og rhabdomyolyse.

Sikkerheden ved fortsat behandling med sunitinib hos patienter med moderat til svær proteinuri er ikke evalueret systematisk.

Der er rapporteret tilfælde af proteinuri og sjældne tilfælde af nefrotisk syndrom. Det anbefales at udføre urinanalyse ved *baseline* og overvåge patienterne for udvikling eller forværring af proteinuri. Behandling med sunitinib skal seponeres hos patienter med nefrotisk syndrom.

Fistler

I tilfælde af fisteldannelse skal behandlingen med sunitinib afbrydes. Der er begrænset viden om fortsat anvendelse af sunitinib hos patienter med fistler (se pkt. 4.8).

Dårlig sårheling

Der er rapporteret tilfælde af dårlig sårheling under behandling med sunitinib.

Der er ikke udført formelle kliniske studier af virkningen af sunitinib på sårheling. Af forsigtighedsmæssige årsager anbefales det at afbryde behandlingen med sunitinib midlertidigt hos patienter, der skal have foretaget større kirurgiske indgreb. Der er begrænset klinisk erfaring med, hvornår behandlingen skal genoptages efter større kirurgiske indgreb. Beslutningen om genoptagelse af sunitinib-behandlingen efter et større kirurgisk indgreb skal tages på grundlag af klinisk bedømmelse af restitution efter indgrebet.

Osteonekrose af kæben

Der er rapporteret tilfælde af osteonekreose af kæben hos patienter, der er blevet behandlet med sunitinib. Hovedparten af disse tilfælde blev rapporteret hos patienter, som havde fået tidligere eller samtidig behandling med intravenøse bisfosfonater, for hvilke osteonekrose af kæben er en kendt risiko. Der skal derfor udvises forsigtighed, når Sunitinib "Medical Valley" og intravenøse bisfosfonater administreres samtidig eller sekventielt.

Invasiv tandbehandling er også en kendt risikofaktor. Før behandling med Sunitinib "Medical Valley" skal tandstatus vurderes og passende forebyggende tandbehandling overvejes. Hos patienter, som tidligere har fået eller får intravenøse bisfosfonater, skal invasiv tandbehandling undgås, hvis dette er muligt (se pkt. 4.8).

Overfølsomhed/angioødem

Hvis der opstår angioødem på grund af overfølsomhed, skal sunitinib-behandlingen afbrydes og standardbehandling iværksættes (se pkt. 4.8).

Kramper

I kliniske studier af sunitinib og ved overvågning efter markedsføring er der rapporteret kramper. Patienter med kramper og tegn/symptomer i overensstemmelse med reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), som f.eks. hypertension, hovedpine, nedsat opmærksomhed, ændret psykisk funktion og synstab, herunder kortikal blindhed, skal kontrolleres med medicinsk behandling, herunder kontrol af hypertension. Der anbefales midlertidig afbrydelse af sunitinib. Efter resolution kan behandlingen genoptages efter den behandlende læges skøn (se pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom (TLS)

Tilfælde af TLS, hvoraf nogle var med dødelig udgang, er blevet observeret med hyppigheden sjælden i kliniske studier og er blevet rapporteret ved overvågning efter markedsføring hos patienter i behandling med sunitinib. Risikofaktorer for TLS inkluderer høj tumorbyrde, præeksisterende kronisk nyreinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotension og sur urin. Disse patienter skal følges nøje og behandles som klinisk indiceret, og profylaktisk hydrering skal overvejes.

Infektioner

Der er rapporteret alvorlige infektioner, med eller uden neutropeni, herunder tilfælde med dødelig udgang. Der er rapporteret tilfælde af nekrotiserende fasciitis med hyppigheden ikke almindelig, inklusive i perineum, heraf med dødelig udgang (se pkt. 4.8).

Behandling med sunitinib skal seponeres hos patienter, som udvikler nekrotiserende fasciitis, og passende behandling skal indledes omgående.

Hypoglykæmi

Der er rapporteret fald i blodglucose under behandling med sunitinib, i nogle tilfælde med kliniske symptomer, som krævede hospitalsindlæggelse på grund af bevidstløshed. Ved symptomatisk hypoglykæmi skal sunitinib-behandlingen afbrydes midlertidigt*.*

Hyperammonæmisk encefalopati

Der er observeret hyperammonæmisk encefaloptai under behandling med sunitinib (se pkt. 4.8). Ammoniakniveauer bør overvåges, og passende klinisk behandling bør påbegyndes, hos patienter som udvikler letargi eller ændringer i deres mentale helbredstilstand.

Hjælpestoffer

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

*Sunset yellow og tartrazin*

Sunitinib "Medical Valley" 37,5 mg kapsler indeholder Sunset yellow FCF (E110) og tartrazin (E102), som kan give allergiske reaktioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Lægemidler, som kan øge plasmakoncentrationen af sunitinib

*Virkning af CYP3A4‑hæmmere*

Hos raske forsøgsdeltagere medførte samtidig administration af en enkelt dosis af sunitinib og den potente CYP3A4‑hæmmer ketoconazol en stigning i de samlede værdier (sunitinib + primær metabolit) for maksimal koncentration (Cmax) og areal under kurven (AUC0) på henholdsvis 49 % og 51 %.

Administration af sunitinib sammen med potente CYP3A4‑hæmmere (f.eks. ritonavir, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, grapefrugtjuice) kan øge sunitinib-koncentrationen.

Kombination med CYP3A4‑hæmmere skal derfor undgås, eller også skal det overvejes at vælge et andet lægemiddel til samtidig behandling, som ikke eller minimalt hæmmer CYP3A4.

Hvis dette ikke er muligt, skal dosis af Sunitinib "Medical Valley" muligvis nedsættes til et minimum på 37,5 mg dagligt ved GIST og mRCC eller 25 mg dagligt ved pNET på baggrund af omhyggelig monitorering af tolerabilitet (se pkt. 4.2).

*Virkning af BCRP-hæmmere (brystcancer-resistensprotein)*

Der foreligger kun begrænsede kliniske data om interaktionen mellem sunitinib og BCRP‑hæmmere, og muligheden for interaktion mellem sunitinib og andre BCRP‑hæmmere kan ikke udelukkes (se pkt. 5.2).

Lægemidler, som kan nedsætte plasmakoncentrationen af sunitinib

*Virkning af CYP3A4‑induktorer*

Hos raske forsøgsdeltagere medførte samtidig administration af en enkelt dosis af sunitinib og CYP3A4‑induktoren rifampicin en reduktion i de samlede værdier [sunitinib + primær metabolit] for Cmax og AUC0-∞ på henholdsvis 23 % og 46 %.

Administration af sunitinib sammen med potente CYP3A4‑induktorer (f.eks. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital eller naturlægemidler som indeholder perikon/*Hypericum perforatum*) kan nedsætte koncentrationen af sunitinib. Kombination med CYP3A4‑induktorer skal derfor undgås, eller også skal det overvejes at vælge et andet lægemiddel til samtidig behandling, som ikke eller minimalt inducerer CYP3A4. Hvis dette ikke er muligt, skal dosis af Sunitinib "Medical Valley" muligvis øges med 12,5 mg ad gangen (op til 87,5 mg dagligt ved GIST og mRCC eller 62,5 mg dagligt ved pNET) på baggrund af omhyggelig monitorering af tolerabilitet (se pkt. 4.2).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception og undgå graviditet under behandlingen med Sunitinib "Medical Valley".

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af sunitinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, herunder føtale misdannelser (se pkt. 5.3). Sunitinib "Medical Valley" bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre den potentielle fordel for kvinden opvejer den potentielle risiko for fostret. Hvis Sunitinib "Medical Valley" anvendes under graviditeten, eller patienten bliver gravid under behandling med Sunitinib "Medical Valley", skal patienten underrettes om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Sunitinib/metabolitter udskilles i mælk hos rotter. Det er ukendt, om sunitinib eller dets primære aktive metabolit udskilles i human mælk. Da aktive stoffer almindeligvis udskilles i human mælk, og da der er risiko for alvorlige bivirkninger hos det ammede barn, må kvinder ikke amme, mens de tager Sunitinib "Medical Valley"*.*

Fertilitet

På baggrund af non‑kliniske data kan mænds og kvinders fertilitet påvirkes af behandling med sunitinib (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Sunitinib "Medical Valley" påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at de kan opleve svimmelhed under behandling med sunitinib.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest alvorlige bivirkninger forbundet med sunitinib, hvoraf nogle havde dødelig udgang, er nyresvigt, hjertesvigt, lungeemboli, gastrointestinal perforation og blødninger (f.eks. blødning i luftvejene, gastrointestinal blødning, tumorblødning, blødning i urinvejene og hjerneblødning). De mest almindelige bivirkninger uanset grad (oplevet af patienter i registreringsstudier med RCC, GIST og pNET) er nedsat appetit, smagsforstyrrelser, hypertension, træthed, gastrointestinale forstyrrelser (dvs. diarré, kvalme, stomatitis, dyspepsi og opkastning), misfarvning af huden og palmoplantar erytrodysæstesi. Disse symptomer kan aftage under behandlingen. Hypotyreose kan udvikles under behandlingen. Hæmatologiske forstyrrelser (f.eks. neutropeni, trombocytopeni og anæmi) er blandt de mest almindelige bivirkninger.

Andre hændelser med dødelig udgang end dem, der er nævnt i pkt. 4.4 ovenfor eller i pkt. 4.8 nedenfor, og som blev anset for at kunne være relaterede til sunitinib, omfattede multiorgansvigt, dissemineret intravaskulær koagulation, peritoneal blødning, adrenal insufficiens, pneumothorax, shock og pludselig død.

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter med GIST, mRCC og pNET i et samlet datasæt på 7.115 patienter, er anført nedenfor efter systemorganklasse, hyppighed og sværhedsgrad (NCI-CTCAE). Bivirkninger efter markedsføring identificeret i kliniske studier er ligeledes medtaget. Bivirkningerne er grupperet efter hyppighed. De mest alvorlige bivirkninger er anført først.

Hyppighederne er defineret som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1. Bivirkninger rapporteret i kliniske studier**

| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | Ikke kendt |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Virusinfektionera Luftvejsinfektionerb\* Abscesserc,\* Svampeinfektionerd Urinvejsinfektion  Hudinfektionere  Sepsisf\* | Nekrotiserende fasciitis\*  Bakterieinfektionerg |  |  |
| **Blod og lymfesystem** | Neutropeni  Trombocytopeni  Anæmi  Leukopeni | Lymfopeni | Pancytopeni | Trombotisk mikroangiopatih\* |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Overfølsomhed | Angioødem |  |
| **Det endokrine system** | Hypotyreose |  | Hypertyreose | Tyroiditis |  |
| **Metabolisme og ernæring** | Nedsat appetiti | Dehydrering Hypoglykæmi |  | Tumorlyse­syndrom\* |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Insomni | Depression |  |  |  |
| **Nervesystemet** | Svimmelhed  Hovedpine  Smagsforstyrrelserj | Perifer neuropati  Paræstesi  Hypæstesi  Hyperæstesi | Cerebral blødning\*  Cerebrovaskulær hændelse\*  Transitorisk cerebral iskæmi | Posteriort reversibelt encefalopatisk syndrom\* | Hyperammonæmisk encefalopati |
| **Øjne** |  | Periorbitalt ødem Øjenlågsødem Øget tåresekretion |  |  |  |
| **Hjerte** |  | Myokardieiskæmik\* Nedsat uddrivnings-fraktionl | Kongestiv hjerteinsufficiens  Myokardieinfarktm\* Hjertesvigt\*  Kardiomyopati\*  Perikardieeffusion  Forlænget QT‑interval i EKG | Venstre ventrikelsvigt\*  Torsades de pointes |  |
| **Vaskulære sygdomme** | Hypertension | Dyb venetrombose  Hedeture  Rødme | Tumorblødning\* |  | Aneurismer og arterie­dissektioner\* |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Dyspnø  Epistaxis  Hoste | Lungeemboli\* Pleuraeffusion\*  Hæmoptyse  Dyspnø ved anstrengelse  Orofaryngeal smerten  Tilstoppet næse  Tørhed i næsen | Pulmonal blødning\*  Respirationssvigt\* |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Stomatitiso Abdominalsmerterp  Opkastning  Diarré  Dyspepsi  Kvalme  Obstipation | Gastroøsofageal refluks  Dysfagi  Gastrointestinal blødning\*  Øsofagitis\*  Abdominal distension  Abdominalt ubehag  Rektal blødning  Gingival blødning  Sår i munden  Proktalgi  Cheilitis  Hæmorroider  Glossodyni  Oral smerte  Mundtørhed  Flatulens  Oralt ubehag  Eruktation | Gastrointestinal perforationq\*  Pancreatitis  Analfistel  Colitisr |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Leversvigt\* Cholecystitiss\*  Unormal leverfunktion | Hepatitis |  |
| **Hud og subkutane væv** | Misfarvning af hudent  Palmoplantar erytrodysæstesi­syndrom  Udslætu  Ændring i hårfarve  Tør hud | Hudafskalning  Hudreaktionv Eksem  Blærer Erytem  Alopeci  Acne  Pruritus  Hyperpigmentering i huden  Hudlæsioner  Hyperkeratose  Dermatitis  Neglesygdomw |  | Erythema multiforme\*  Stevens‑Johnsons syndrom\*  Gangrænøs pyoderma  Toksisk epidermal nekrolyse\* |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Ekstremitetssmerter  Artralgi  Rygsmerter | Muskuloskeletale smerter  Muskelspasmer  Myalgi  Muskelsvaghed | Osteonekrose af kæben  Fistel\* | Rhabdomyolyse\*  Myopati |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | Nyresvigt\*  Nyresvigt, akut\*  Kromaturi  Proteinuri | Blødning i urinvejene | Nefrotisk syndrom |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations**­**stedet** | Slimhinde­inflammation Træthedx  Ødemy  Pyreksi | Brystsmerter  Smerter  Influenzalignende symptomer  Kulderystelser | Nedsat sårheling |  |  |
| **Undersøgelser** |  | Vægttab  Nedsat antal hvide blodlegemer  Forhøjet lipase  Nedsat antal trombocytter  Nedsat hæmoglobin  Forhøjet amylasez  Forhøjet aspartat­aminotransferase  Forhøjet alanin­aminotransferase  Forhøjet kreatinin i blodet  Forhøjet blodtryk  Forhøjet urinsyre i blodet | Forhøjet kreatin­fosfokinase i blodet  Forhøjet thyroidea­stimulerende hormon (TSH) i blodet |  |  |

**\*** Omfatter tilfælde med dødelig udgang

Følgende betegnelser er kombineret:

a Nasofaryngitis og oral herpes.

b Bronkitis, nedre luftvejsinfektioner, pneumoni og luftvejsinfektion.

c Absces, absces i ekstremitet, analabsces, gingival absces, leverabsces, pancreas-absces, perineal absces, perirektal absces, rektal absces, subkutan absces og tandabsces.

d Øsofageal candidiasis og oral candidiasis.

e Cellulitis og hudinfektion.

f Sepsis og septisk shock.

g Abdominal absces, abdominal sepsis, divertikulitis og osteomyelitis.

h Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom.

i Nedsat appetit og anoreksi.

j Dysgeusi, ageusi og smagsforstyrrelser.

k Akut koronarsyndrom, angina pectoris, ustabil angina pectoris, koronararterieokklusion og myokardieiskæmi.

l Nedsat/unormal uddrivningsfraktion.

m Akut myokardieinfarkt, myokardieinfarkt og tavst myokardieinfarkt.

n Orofaryngeale og faryngolaryngeale smerter.

o Stomatitis og aftøs stomatitis.

p Abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter og øvre abdominalsmerter.

q Gastrointestinal perforation og intestinal perforation.

r Colitis og iskæmisk colitis.

s Cholecystitis og akalkuløs cholecystitis.

t Gulfarvet hud, misfarvet hud og unormal pigmentering.

u Psoriasiform dermatitis, eksfoliativt udslæt, udslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt.

v Hudreaktion og hudsygdom.

w Neglesygdom og misfarvning af negle.

x Træthed og asteni.

y Ansigtsødem, ødem og perifert ødem.

z Amylase og forhøjet amylase.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Infektioner og parasitære sygdomme*

Der er rapporteret tilfælde af svær infektion (med eller uden neutropeni), herunder tilfælde med dødelig udgang. Der er rapporteret tilfælde af nekrotiserende fasciitis, herunder i perineum, hvoraf nogle havde dødelig udgang (se også pkt. 4.4).

*Blod og lymfesystem*

Nedsat absolut neutrofiltal henholdsvis af sværhedsgrad 3 og 4 er rapporteret hos 10 % og 1,7 % af patienterne i fase 3‑studiet med GIST, hos 16 % og 1,6 % af patienterne i fase 3‑studiet med mRCC og hos 13 % og 2,4 % af patienterne i fase 3‑studiet med pNET. Nedsat trombocyttal af henholdsvis grad 3 og grad 4 er rapporteret hos 3,7 % og 0,4 % af patienterne i fase 3‑studiet med GIST, hos 8,2 % og 1,1 % af patienterne i fase 3‑studiet med mRCC og hos 3,7 % og 1,2 % af patienterne i fase 3‑studiet med pNET (se pkt. 4.4).

I et fase 3‑studie med GIST blev der rapporteret blødningshændelser hos 18 % af de patienter, der fik sunitinib, sammenlignet med 17 % af de patienter, der fik placebo. 39 % af de patienter, der fik sunitinib for behandlingsnaiv mRCC, havde blødningshændelser sammenlignet med 11 % af de patienter, der fik interferon‑α (IFN‑α). 17 patienter (4,5 %), der fik sunitinib, kontra 5 patienter (1,7 %), der fik IFN‑α, oplevede blødningshændelser af grad 3 eller højere. 26 % af de patienter, der fik sunitinib til behandling af cytokin-refraktær mRCC, oplevede blødning. Blødningshændelser, eksklusive epistaxis, blev rapporteret hos 21,7 % af de patienter, der fik sunitinib i fase 3‑studiet med pNET, sammenlignet med 9,85 % af de patienter, der fik placebo (se pkt. 4.4).

I kliniske studier blev der rapporteret tumorblødning hos ca. 2 % af patienterne med GIST.

*Immunsystemet*

Der er rapporteret overfølsomhedsreaktioner, herunder angioødem (se pkt. 4.4).

*Det endokrine system*

Hypotyreose blev rapporteret som en bivirkning hos 7 patienter (4 %), der fik sunitinib i de 2 studier med cytokin-refraktær mRCC, samt hos 61 patienter (16 %), der fik sunitinib, og hos 3 patienter (< 1 %) i IFN‑α-armen i studiet med behandlingsnaiv mRCC.

Derudover er der rapporteret stigninger i thyroideastimulerende hormon (TSH) hos 4 cytokin-refraktære mRCC-patienter (2 %). I alt havde 7 % af mRCC‑populationen enten kliniske eller laboratoriemæssige tegn på behandlingsinduceret hypotyreose. Erhvervet hypotyreose blev set hos 6,2 % af de GIST-patienter, der fik sunitinib, kontra 1 % af dem, der fik placebo. I pNET-fase 3‑studiet blev der rapporteret hypotyreose hos 6 patienter (7,2 %), der fik sunitinib, og hos 1 patient (1,2 %), der fik placebo.

Thyroideafunktionen blev monitoreret prospektivt i 2 studier med patienter med brystcancer; Sunitinib "Medical Valley" er ikke godkendt til behandling af brystcancer. I 1 studie blev hypotyreose rapporteret hos 15 (13,6 %) patienter, der fik sunitinib, og hos 3 (2,9 %) patienter, der fik standardbehandling. Der blev rapporteret forhøjet TSH i blodet hos 1 (0,9 %) patient, der fik sunitinib, og ingen patienter, der fik standardbehandling. Hypertyreose blev ikke rapporteret hos nogen af de patienter, der fik sunitinib, men hos 1 (1,0 %) patient, der fik standardbehandling. I det andet studie blev hypotyreose rapporteret hos i alt 31 (13 %) patienter, der fik sunitinib, og hos 2 (0,8 %) patienter, der fik capecitabin. Forhøjet TSH i blodet blev rapporteret hos 12 (5,0 %) patienter, der fik sunitinib, og hos ingen patienter, der fik capecitabin. Hypertyreose blev rapporteret hos 4 (1,7 %) patienter, der fik sunitinib, og hos ingen patienter, der fik capecitabin. Nedsat TSH i blodet blev rapporteret hos 3 (1,3 %) patienter, der fik sunitinib, og hos ingen patienter, der fik capecitabin. Forhøjet T4 blev rapporteret hos 2 (0,8 %) patienter, der fik sunitinib, og hos 1 (0,4 %) patient, der fik behandling med capecitabin. Forhøjet T3 blev rapporteret hos 1 (0,8 %) patient, der fik sunitinib, og hos ingen patienter, der fik capecitabin. Alle rapporterede thyroidea-relaterede hændelser var af grad 1‑2 (se pkt. 4.4).

*Metabolisme og ernæring*

Der er rapporteret en højere hyppighed af hypoglykæmiske hændelser hos patienter med pNET sammenlignet med patienter med mRCC eller GIST. Størstedelen af disse bivirkninger observeret i kliniske studier blev dog ikke anset for at have relation til studiebehandlingen (se pkt. 4.4).

*Nervesystemet*

Der har været enkelte rapporter (< 1 %) fra kliniske studier med sunitinib og fra overvågning efter markedsføring om personer med kramper og radiologiske tegn på RPLS, heraf nogle med dødelig udgang. Kramper er observeret hos patienter med eller uden radiologiske tegn på hjernemetastaser (se pkt. 4.4).

*Hjerte*

I kliniske studier blev der rapporteret fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) på ≥ 20 % og under den nedre referenceværdi hos ca. 2 % af sunitinib-behandlede GIST-patienter, hos 4 % af cytokin-refraktære mRCC‑patienter og hos 2 % af placebobehandlede GIST‑patienter. Disse fald i LVEF synes ikke at have været progressive og forbedredes ofte ved fortsat behandling. I studiet med behandlingsnaiv mRCC havde 27 % af de patienter, der fik sunitinib, og 15 % af de patienter, der fik IFN‑α, en LVEF‑værdi, som var under den nedre referenceværdi. To patienter (< 1 %), der fik sunitinib, blev diagnosticeret med CHF.

"Hjertesvigt", "kongestiv hjerteinsufficiens" eller "venstre ventrikelsvigt" blev rapporteret hos 1,2 % af de GIST‑patienter, der blev behandlet med sunitinib, og hos 1 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. I det pivotale fase 3‑studie med GIST (n = 312) blev der rapporteret behandlingsrelaterede hjertereaktioner med dødelig udgang hos 1 % af patienterne i hver behandlingsgruppe i studiet (dvs. sunitinib- og placebo-armene). I et fase 2‑studie med cytokin-refraktære mRCC‑patienter oplevede 0,9 % af patienterne behandlingsrelateret myokardieinfarkt med dødelig udgang, og i fase 3‑studiet med behandlingsnaive mRCC‑patienter oplevede 0,6 % af patienterne i IFN‑α-armen og 0 % af patienterne i sunitinib-armen hjertehændelser med dødelig udgang. I fase 3‑studiet med pNET fik 1 (1 %) patient, der fik sunitinib, behandlingsrelateret hjertesvigt med dødelig udgang.

*Vaskulære sygdomme*

Hypertension

Hypertension blev rapporteret som en meget almindelig bivirkning i kliniske studier. Hos ca. 2,7 % af de patienter, der oplevede hypertension, blev dosis af sunitinib reduceret eller administration midlertidigt afbrudt. Ingen af disse patienter fik seponeret behandlingen med sunitinib permanent. Svær hypertension (> 200 mmHg systolisk eller 110 mmHg diastolisk) blev rapporteret hos 4,7 % af patienterne med solide tumorer. Hypertension blev rapporteret hos ca. 33,9 % af de patienter, der fik sunitinib mod behandlingsnaiv mRCC, sammenlignet med 3,6 % af de patienter, der fik IFN‑α. Svær hypertension blev rapporteret hos 12 % af de behandlingsnaive patienter, der fik sunitinib, og ≤ 1 % af de patienter, der fik IFN‑α. Hypertension blev rapporteret hos 26,5 % af de patienter, der fik sunitinib i et fase 3‑studie med pNET, og hos 4,9 % af de patienter, der fik placebo. Svær hypertension blev rapporteret hos 10 % af de pNET-patienter, der fik sunitinib, og hos 3 % af de patienter, der fik placebo.

Venøse tromboemboliske hændelser

Behandlingsrelaterede hændelser med venøs tromboemboli blev rapporteret hos ca. 1,0 % af patienterne med solide tumorer, som fik sunitinib i kliniske studier, herunder GIST og RCC.

I et fase 3-studie med GIST oplevede 7 patienter (3 %), der fik sunitinib, og ingen patienter, der fik placebo, venøse tromboemboliske hændelser. 5 af de 7 var dyb venetrombose (DVT) af grad 3, og 2 var af grad 1 eller 2. Hos 4 af disse 7 GIST‑patienter blev behandlingen seponeret efter første observation af DVT.

Venøse tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos 13 patienter (3 %), der fik sunitinib i fase 3-studiet med behandlingsnaiv mRCC, og hos 4 patienter (2 %) i de 2 studier med cytokin-refraktær mRCC. 9 af disse patienter havde lungeemboli; 1 var af grad 2, og 8 var af grad 4. 8 af disse patienter havde DVT; 1 var af grad 1, 2 var af grad 2, 4 var af grad 3 og 1 var af grad 4. Én patient med lungeemboli i studiet med cytokin-refraktær mRCC fik afbrudt behandlingen.

Hos patienter med behandlingsnaiv mRCC, der fik IFN‑α, blev der rapporteret 6 (2 %) tromboemboliske hændelser; 1 patient (< 1 %) oplevede en DVT af grad 3, og 5 patienter (1 %) fik lungeemboli, alle af grad 4.

Venøse tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos 1 (1,2 %) patient i sunitinib-armen og hos 5 (6,1 %) patienter i placeboarmen i fase 3‑studiet med pNET. To af disse patienter, der fik placebo, fik DVT; 1 var af grad 2, og 1 var af grad 3.

Der blev ikke rapporteret tilfælde med dødelig udgang i registreringsstudierne med GIST, mRCC og pNET. Ved overvågning efter markedsføring er der observeret tilfælde med dødelig udgang.

Der blev observeret tilfælde af lungeemboli hos ca. 3,1 % af patienterne med GIST og hos ca. 1,2 % af patienterne med mRCC, som fik behandling med sunitinib i fase 3‑studierne. Der blev ikke rapporteret lungeemboli hos patienter med pNET, som fik sunitinib i fase 3‑studiet. Sjældne tilfælde med dødelig udgang er observeret ved overvågning efter markedsføring.

Patienter, som havde haft lungeemboli inden for de foregående 12 måneder, blev ekskluderet fra de kliniske studier med sunitinib.

Hos patienter, der fik sunitinib i fase 3‑registreringsstudier, blev lungehændelser (dvs. dyspnø, pleural effusion, lungeemboli eller lungeødem) rapporteret hos ca. 17,8 % af patienterne med GIST, hos ca. 26,7 % af patienterne med mRCC og hos 12 % af patienterne med pNET.

Ca. 22,2 % af patienterne med solide tumorer, herunder GIST og mRCC, som fik sunitinib i kliniske studier, oplevede lungehændelser.

*Mave‑tarm‑kanalen*

Pancreatitis er observeret med hyppigheden ikke almindelig (< 1 %) hos patienter, der fik sunitinib mod GIST eller mRCC. Der blev ikke rapporteret behandlingsrelateret pancreatitis i fase 3‑studiet med pNET (se pkt. 4.4).

Gastrointestinal blødning med dødelig udgang blev rapporteret hos 0,98 % af de patienter, der fik placebo i fase 3‑studiet med GIST.

*Lever og galdeveje*

Der er rapporteret tilfælde af leverdysfunktion. Disse kan omfatte unormale leverfunktionstest, hepatitis eller leversvigt (se pkt. 4.4).

*Hud og subkutane væv*

Der er rapporteret tilfælde af gangrænøs pyoderma, som generelt var reversibel efter seponering af behandlingen (se også pkt. 4.4).

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Der er rapporteret tilfælde af myopati og/eller rhabdomyolyse, heraf nogle med akut nyresvigt. Patienter med tegn eller symptomer på muskeltoksicitet skal behandles i henhold til gældende medicinsk standardpraksis (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret tilfælde af fisteldannelse, nogle gange ledsaget af tumornekrose og -regression og i nogle tilfælde med dødelig udgang (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose af kæben hos patienter, der fik behandling med sunitinib. Hovedparten af disse tilfælde forekom hos patienter med kendte risikofaktorer for osteonekrose af kæben, især eksponering for intravenøse bisfosfonater og/eller anamnese med tandproblemer, som krævede invasiv tandbehandling (se også pkt. 4.4).

*Undersøgelser*

Data fra non‑kliniske studier (*in vivo* og *in vitro*) med doser, der var højere end den anbefalede humane dosis, tyder på, at sunitinib potentielt kan hæmme hjertets repolarisering (f.eks. forlængelse af QT‑intervallet).

Forlængelse af QTc‑intervallet til over 500 msek blev rapporteret hos 0,5 %, og ændringer med mere end 60 msek fra *baseline* sås hos 1,1 % af de 450 patienter med solide tumorer. Begge disse parametre er erkendte potentielle signifikante ændringer. Det er blevet påvist, at sunitinib kan forlænge QTcF‑intervallet (Fridericias korrektion) ved ca. dobbelt terapeutisk koncentration.

Et studie med 24 patienter i alderen 20‑87 år med avanceret malign sygdom undersøgte forlængelse af QTc‑intervallet. Resultaterne af dette studie viste, at sunitinib havde en virkning på QTc‑intervallet (defineret som en placebo-justeret middelændring på > 10 msek med en øvre grænse for 90 % CI > 15 msek) ved terapeutisk koncentration (dag 3) ved brug af "within-day" *baseline*-korrektionsmetoden og ved højere end terapeutisk koncentration (dag 9) ved begge *baseline*-korrektionsmetoder. Ingen patienter havde et QTc‑interval > 500 msek. Selvom der blev observeret en virkning på QTcF‑intervallet 24 timer efter indtagelse af dosis på dag 3 (dvs. ved den forventede terapeutiske plasmakoncentration efter den anbefalede initialdosis på 50 mg) ved brug af "within-day" *baseline*-korrektionsmetoden, er den kliniske betydning af dette fund uklar.

Ved brug af omfattende gentagne EKG‑-målinger på tidspunkter svarende til enten terapeutisk eksponering eller højere end terapeutisk eksponering blev der ikke observeret udvikling af "svær" forlængelse af QTc‑intervallet (dvs. lig med eller større end grad 3 ifølge Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 3.0) hos nogen af patienterne i den evaluerbare population eller i *intent‑to‑treat*-populationen (ITT).

Ved terapeutiske plasmakoncentrationer var den maksimale middelændring af QTcF‑intervallet (Fridericias korrektion) fra *baseline* 9 msek (90 % CI: 15,1 msek). Ved ca. den dobbelte terapeutiske koncentration var den maksimale ændring af QTcF‑intervallet fra *baseline* 15,4 msek (90 % CI: 22,4 msek). Moxifloxacin (400 mg) anvendt som positiv kontrol viste en maksimal middelændring af QTcF‑intervallet på 5,6 msek fra *baseline*. Ingen forsøgsdeltagere oplevede en virkning på QTc‑intervallet større end grad 2 (CTCAE version 3.0) (se pkt. 4.4.).

Langtidssikkerhed ved mRCC

Sunitinibs langtidssikkerhed hos patienter med mRCC blev analyseret på tværs af 9 afsluttede kliniske studier udført som førstelinje-, bevacizumab-refraktære og cytokin-refraktære behandlingsforløb. Analysen omfattede 5.739 patienter, hvoraf 807 (14 %) blev behandlet i ≥ 2 år op til 6 år. Hos de 807 patienter, der fik langvarig behandling med sunitinib, forekom de fleste behandlingsrelaterede bivirkninger initialt i de første 6 måneder til 1 år og var derefter stabile eller faldt i hyppighed over tid, med undtagelse af hypotyreose, som gradvist steg over tid med nye tilfælde i løbet af de 6 år. Langvarig behandling med sunitinib så ikke ud til at være forbundet med nye typer af behandlingsrelaterede bivirkninger.

Pædiatrisk population

Sunitinibs sikkerhedsprofil er blevet udledt af et fase 1‑dosiseskaleringsstudie, et åbent fase 2‑studie, et fase ½‑studie med en enkelt arm og fra publikationer som beskrevet herunder.

Et fase 1‑dosiseskaleringsstudie med oral sunitinib blev udført hos 35 patienter, herunder 30 pædiatriske patienter (i alderen 3-17 år) og 5 unge voksne patienter (i alderen 18-21 år) med refraktære solide tumorer, hvoraf de fleste havde en hjernetumor som primær diagnose. Alle studiedeltagere oplevede bivirkninger; de fleste bivirkninger var alvorlige (toksicitetsgrad ≥ 3) og inkluderede kardiel toksicitet. De hyppigste bivirkninger var gastrointestinal toksicitet, neutropeni, træthed og forhøjet niveau af ALAT. Risikoen for kardielle bivirkninger var tilsyneladende højere hos pædiatriske patienter med tidligere eksponering for bestråling af hjertet eller antracyklin sammenlignet med pædiatriske patienter uden tidligere eksponering. Hos disse pædiatriske patienter uden tidligere eksponering for antracykliner eller bestråling af hjertet er den maksimalt tolererede dosis blevet fastslået (se pkt. 5.1).

Et åbent fase 2‑studie blev udført hos 29 patienter, herunder 27 pædiatriske patienter (i alderen 3‑16 år) og 2 unge voksne patienter (i alderen 18‑19 år) med recidiverende/progressivt/refraktært gliom af høj grad (HGG) eller ependymom. Der var ingen bivirkninger af grad 5 i nogen af grupperne. De mest almindelige (≥ 10 %) behandlingsrelaterede bivirkninger var nedsat neutrofiltal (6 [20,7 %] patienter) og intrakraniel blødning (3 [10,3 %] patienter).

Et fase ½‑studie med en enkelt arm blev udført hos 6 pædiatriske patienter (i alderen 13‑16 år) med fremskreden inoperabel GIST. De hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger var diarré, kvalme, nedsat leukocyttal, neutropeni og hovedpine hos 3 (50,0 %) af patienterne, primært af grad 1 eller 2. Fire ud af 6 patienter (66,7 %) oplevede behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 (hypofosfatæmi, neutropeni og trombocytopeni af grad 3 hver hos 1 patient og neutropeni af grad 4 hos 1 patient). Der blev ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger eller bivirkninger af grad 5 i studiet. I både det kliniske studie og i publikationerne var sikkerhedsprofilen i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ingen specifik antidot for overdosering med Sunitinib "Medical Valley", og behandling af overdosering skal bestå af generelle understøttende foranstaltninger. Hvis det er indiceret, kan elimination af ikke-absorberet aktivt stof ske ved opkastning eller maveskylning. Der er rapporteret tilfælde af overdosering. I nogle tilfælde var bivirkningerne i overensstemmelse med sunitinibs kendte sikkerhedsprofil.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinase-hæmmere, ATC-kode: L 01 EX 01

Virkningsmekanisme

Sunitinib hæmmer flere RTK'er, som indgår i tumorvækst, neoangiogenese og metastaserende progression af cancer. Sunitinib blev identificeret som en hæmmer af trombocytafledte vækstfaktorreceptorer (PDGFRα og PDGFRβ), vaskulære endotel-vækstfaktorreceptorer (VEGFR1, VEGFR2 og VEGFR3), stamcellefaktorreceptor (KIT), Fms‑lignende tyrosinkinase‑3 (FLT3), kolonistimulerende faktorreceptor (CSF‑1R) og gliacelleafledt neurotrof faktorreceptor (RET). Den primære metabolit udviser samme styrke sammenlignet med sunitinib i biokemiske analyser og celleanalyser.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sunitinibs kliniske sikkerhed og virkning er blevet undersøgt ved behandling af patienter med GIST, som var resistente over for imatinib, (dvs. dem, som oplevede sygdomsprogression under eller efter behandling med imatinib), eller som udviste intolerans over for imatinib (dvs. dem, som oplevede signifikant toksicitet under behandling med imatinib, som udelukkede yderligere behandling), behandling af patienter med mRCC og behandling af patienter med inoperabel pNET.

Effekten er baseret på tidspunktet for tumorprogression (TTP) og stigning i overlevelse med GIST på henholdsvis progressions-fri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR) for behandlingsnaiv og cytokin-refraktær mRCC og PFS ved pNET.

*Gastrointestinale stromale tumorer*

Et indledende åbent dosis-eskaleringsstudie blev udført hos patienter med GIST efter behandlingssvigt med imatinib (median maksimal daglig dosis på 800 mg) på grund af resistens eller intolerans. 97 patienter blev inkluderet med forskellige doser og cyklusser; 55 patienter fik 50 mg sunitinib med den anbefalede behandlingscyklus på 4 uger med behandling/2 uger uden behandling ("doseringsskema 4/2").

I dette studie var median TTP 34,0 uger (95 % CI: 22,0; 46,0).

Et randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret fase 3‑studie med sunitinib blev udført hos patienter med GIST, som udviste intolerans over for eller havde oplevet sygdomsprogression under eller efter behandling med imatinib (median maksimal daglig dosis på 800 mg). I dette studie blev 312 patienter randomiseret (2:1) til at få enten 50 mg sunitinib eller placebo oralt én gang dagligt med doseringsskema 4/2 indtil sygdomsprogression, eller indtil de udgik af studiet af anden årsag (207 patienter fik sunitinib, og 105 patienter fik placebo). Studiets primære effektendepunkt var TTP, defineret som tiden fra randomisering til første dokumenterede objektive tumorprogression. På tidspunktet for den præspecificerede interimanalyse var den mediane TTP for sunitinib 28,9 uger (95 % CI: 21,3; 34,1) baseret på investigators vurderinger og 27,3 uger (95 % CI: 16,0; 32,1) baseret på den uafhængige gennemgang, og den var statistisk signifikant længere end TTP for placebo på 5,1 uger (95 % CI: 4,4; 10,1) baseret på investigators vurderinger og 6,4 uger (95 % CI: 4,4; 10,0) baseret på den uafhængige gennemgang. Forskellen i samlet overlevelse (OS) var statistisk til fordel for sunitinib [*hazard ratio* (HR): 0,491; 95 % (CI: 0,290; 0,831)]. Risiko for død var 2 gange højere hos patienter i placebo-armen sammenlignet med sunitinib-armen.

Efter interimanalysen af virkning og sikkerhed blev studiet afblindet på anbefaling af det uafhængige Data Safety Monitoring Board, og patienterne i placebo-armen fik tilbudt åben sunitinib-behandling.

I alt fik 255 patienter sunitinib i studiets åbne behandlingsfase, herunder de 99 patienter, der blev behandlet med placebo i starten.

Analysen af primære og sekundære endepunkter i studiets åbne fase bekræftede resultaterne fra interimanalysen som vist i tabel 2:

**Tabel 2. Sammenfatning af effektendepunkter for GIST (ITT‑population)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Dobbeltblindet behandlinga** | | | |  |
|  | **Median (95 % CI)** | | ***Hazard ratio*** | | **Placebo-overgangsgruppeb** |
| **Endepunkt** | **Sunitinib** | **Placebo** | **(95 % CI)** | **p‑værdi** |
| **Primært** |  | | | | |
| TTP (uger) |  | | | | |
| Interim | 27,3 (16,0; 32,1) | 6,4 (4,4; 10,0) | 0,329 (0,233; 0,466) | < 0,001 | - |
| Endelig | 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) |
| **Sekundært** |  | | | | |
| PFS (uger)c |  | | | | |
| Interim | 24,1 (11,1; 28,3) | 6,0 (4,4; 9,9) | 0,333 (0,238; 0,467) | < 0,001 | - |
| Endelig | 22,9 (10,9; 28,0) | 6,0 (4,4; 9,7) | 0,347 (0,253; 0,475) | < 0,001 | - |
| ORR (%)d |  | | | | |
| Interim | 6,8 (3,7; 11,1) | 0 (-) | NA | 0,006 | - |
| Endelig | 6,6 (3,8; 10,5) | 0 (-) | NA | 0,004 | 10,1 (5,0; 17,8) |
| OS (uger)e |  | | | | |
| Interim | - | - | 0,491 (0,290; 0,831) | 0,007 | - |
| Endelig | 72,7 (61,3; 83,0) | 64,9 (45,7; 96,0) | 0,876 (0,679; 1,129) | 0,306 | - |

Forkortelser: CI = konfidensinterval, ITT = intent to treat, NA = ikke relevant, ORR = objektivt responsrate,

OS = samlet overlevelse, PFS = progressionsfri overlevelse, TTP = tid til tumorprogression

a Resultaterne af den dobbeltblindede behandling er fra ITT-populationen ved brug af centrale radiologiske målinger efter behov.

b Effektresultater for de 99 patienter, som overgik fra placebo til sunitinib efter afblinding. *Baseline* blev nulstillet ved overgang, og effektanalyser blev baseret på investigators vurdering.

c Interim PFS-tallene er blevet opdateret baseret på en genberegning af de originale data.

d Resultater for ORR er angivet som procentdel af patienter med bekræftet respons med 95 % CI.

e Median ikke opnået, da dataene endnu ikke var fuldstændige.

Median OS i ITT‑populationen var 72,7 uger og 64,9 uger (HR: 0,876, 95 % CI: 0,679; 1,129, p = 0,306) i henholdsvis sunitinib-armen og placebo-armen. I denne analyse omfattede placebo-armen de patienter, som var randomiseret til placebo, men senere fik åben sunitinib-behandling.

*Behandlingsnaiv metastaserende renalcellekarcinom*

Der blev udført et randomiseret, internationalt fase 3‑multicenterstudie, som evaluerede sunitinibs virkning og sikkerhed sammenlignet med IFN‑α hos behandlingsnaive mRCC‑patienter. 750 patienter blev randomiseret 1:1 til behandlingsarmene. De fik behandling med enten sunitinib i en gentagen cyklus på 6 uger, bestående af 4 uger med 50 mg daglig oral administration efterfulgt af 2 ugers pause (doseringsskema 4/2), eller IFN‑α administreret som en subkutan injektion på 3 ikke på hinanden følgende dage hver uge: 3 millioner enheder (MIE) den første uge, 6 MIE den anden uge og 9 MIE den tredje uge og herefter.

Den mediane varighed af behandlingen var 11,1 måneder (interval: 0,4‑46,1) for sunitinib-behandling og 4,1 måneder (interval: 0,1‑45,6) for IFN‑α-behandling. Behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger blev rapporteret hos 23,7 % af de patienter, der fik sunitinib, og hos 6,9 % af de patienter, der fik IFN-α-behandling. Alligevel var seponeringsraten på grund af bivirkninger 20 % for sunitinib og 23 % for IFN‑α.

Behandlingen blev afbrudt hos 202 patienter (54 %), der fik sunitinib, og hos 141 patienter (39 %), der fik IFN‑α. Dosis blev reduceret hos 194 patienter (52 %), der fik sunitinib, og hos 98 patienter (27 %), der fik IFN‑α. Patienterne blev behandlet indtil sygdoms­progression, eller indtil de udgik af studiet. Det primære effektendepunkt var PFS. En planlagt interimanalyse viste en statistisk signifikant fordel for sunitinib i forhold til IFN-α. I dette studie var median PFS for den sunitinib-behandlede gruppe 47,3 uger sammenlignet med 22,0 uger for den IFN-α-behandlede gruppe. HR var 0,415 (95 % CI: 0,320; 0,539, p‑værdi < 0,001). Andre endepunkter omfattede ORR, OS og sikkerhed. Central radiologisk undersøgelse ophørte, når det primære endepunkt var nået. Ved den endelige analyse var ORR som bestemt ved investigators vurdering 46 % (95 % CI: 41 %; 51 %) i sunitinib-armen og 12,0 % (95 % CI: 9 %; 16 %) i IFN-α-armen (p < 0,001).

Sunitinib-behandling var forbundet med længere overlevelse sammenlignet med IFN‑α. Median OS var 114,6 uger for sunitinib-armen (95 % CI: 100,1; 142,9) og 94,9 uger for IFN‑α-armen (95 % CI: 77,7; 117,0) med en *hazard ratio* på 0,821 (95 % CI: 0,673; 1,001, p = 0,0510 ved ustratificeret log‑rank).

Samlet PFS og OS observeret i ITT‑populationen, som bestemt ved den centrale radiologiske undersøgelse, er sammenfattet i tabel 3.

**Tabel 3. Sammenfatning af effektendepunkter for behandlingsnaiv mRCC (ITT-population)**

| **Sammenfatning af progressionsfri overlevelse** | **Sunitinib**  **(N = 375)** | **IFN-α**  **(N = 375)** |
| --- | --- | --- |
| Forsøgsdeltageren progredierede ikke eller døde [n (%)] | 161 (42,9) | 176 (46,9) |
| Forsøgsdeltageren blev observeret progredieret eller død [n (%)] | 214 (57,1) | 199 (53,1) |
| PFS (uger) | | |
| Kvartil (95 % CI) | | |
| 25 % | 22,7 (18,0; 34,0) | 10,0 (7,3; 10,3) |
| 50 % | 48,3 (46,4; 58,3) | 22,1 (17,1; 24,0) |
| 75 % | 84,3 (72,9; 95,1) | 58,1 (45,6; 82,1) |
| Ustratificeret analyse | | |
| *Hazard ratio* (sunitinib kontra IFN‑α) | 0,5268 | |
| 95 % CI for *hazard ratio* | (0,4316; 0,6430) | |
| p‑værdia | < 0,0001 | |
| **Sammenfatning af samlet overlevelse** | | |
| Forsøgsdeltageren ikke erkendt død [n (%)] | 185 (49,3) | 175 (46,7) |
| Forsøgsdeltageren erkendt død [n (%)] | 190 (50,7) | 200 (53,3) |
| OS (uger) | | |
| Kvartil (95 % CI) | | |
| 25 % | 56,6 (48,7; 68,4) | 41,7 (32,6; 51,6) |
| 50 % | 114,6 (100,1; 142,9) | 94,9 (77,7; 117,0) |
| 75 % | NA (NA; NA) | NA (NA; NA) |
| Ustratificeret analyse |  | |
| *Hazard ratio* (sunitinib kontra IFN‑α) | 0,8209 | |
| 95 % CI for *hazard ratio* | (0,6730; 1,0013) | |
| p‑værdia | 0,0510 | |

Forkortelser: CI = konfidensinterval, IFN‑α = interferon‑alfa, ITT = *intent-to-treat*, N = antal patienter, NA = ikke relevant, OS = samlet overlevelse, PFS = progressionsfri overlevelse

a Fra en 2‑sidet log‑rank‑test.

*Cytokin-refraktært metastaserende renalcellekarcinom*

Et fase 2‑studie med sunitinib blev udført hos patienter, som var refraktære over for tidligere cytokinbehandling med interleukin‑2 eller IFN‑α. 63 patienter fik en oral initialdosis på 50 mg sunitinib én gang dagligt i 4 på hinanden følgende uger efterfulgt af 2 ugers pause for at fuldføre en fuldstændig cyklus på 6 uger (doseringsskema 4/2). Det primære effektendepunkt var ORR, baseret på Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST).

I dette studie var den objektive responsrate 36,5 % (95 % CI: 24,7 %; 49,6 %), og median TTP var 37,7 uger (95 % CI: 24,0; 46,4).

Et bekræftende, åbent multicenterstudie med en enkelt arm, der evaluerede sunitinibs sikkerhed og virkning, blev udført med patienter med mRCC, som var refraktære over for tidligere cytokinbehandling. 106 patienter fik mindst én 50 mg dosis af sunitinib efter doseringsskema 4/2.

Det primære effektendepunkt i dette studie var ORR. Sekundære endepunkter omfattede TTP, varighed af respons (DR) og OS.

I dette studie var ORR 35,8 % (95 % CI: 26,8 %; 47,5 %). Median DR og OS var endnu ikke nået.

*Neuroendokrine tumorer i pancreas*

Et underbyggende, åbent fase 2‑multicenterstudie undersøgte virkning og sikkerhed af monoterapi med sunitinib 50 mg dagligt med doseringsskema 4/2 hos patienter med inoperabel pNET. I en kohorte på 66 patienter med ø‑celle‑tumorer i pancreas var det primære endepunkt responsrate 17 %.

Et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, pivotalt fase 3‑multicenterstudie med monoterapi med sunitinib blev gennemført med patienter med inoperabel pNET.

Patienterne skulle have dokumenteret progression baseret på RECIST inden for de foregående 12 måneder, og de blev randomiseret (1:1) til at få enten 37,5 mg sunitinib én gang dagligt uden planlagte pauser (N = 86) eller placebo (N = 85).

Det primære mål var at sammenligne PFS hos patienter, der fik sunitinib, kontra patienter, der fik placebo. Andre endepunkter omfattede OS, ORR, PRO og sikkerhed.

Demografiske data var sammenlignelige mellem sunitinib- og placebogrupperne. Desuden havde 49 % af sunitinib-patienterne tumorer uden funktion kontra 52 % af placebo-patienterne, og 92 % af patienterne i begge behandlingsarme havde levermetastaser.

Brug af somatostatin-analoger var tilladt i studiet.

I alt 66 % af sunitinib-patienterne fik forudgående systemisk behandling sammenlignet med 72 % af placebo-patienterne. Derudover havde 24 % af sunitinib-patienterne fået somatostatin-analoger sammenlignet med 22 % af placebo-patienterne.

Der blev observeret en klinisk signifikant fordel i investigator-vurderet PFS for sunitinib i forhold til placebo. Den mediane PFS var 11,4 måneder for sunitinib-armen og 5,5 måneder for placebo-armen [hazard ratio: 0,418 (95 % CI: 0,263; 0,662), p = 0,0001]. Lignende resultater blev observeret, når afledt tumorresponsvurdering baseret på RECIST sammenholdt med investigators tumor-målinger blev brugt til at bestemme sygdomsprogression som vist i tabel 4. En hazard ratio til fordel for sunitinib blev observeret i alle undergrupper af evaluerede baseline-karakteristika, inklusive en analyse af antallet af forudgående systemiske behandlinger. I alt 29 patienter i sunitinib-armen og 24 patienter i placebo-armen havde ikke fået forudgående systemisk behandling; blandt disse patienter var hazard ratio for PFS 0,365 (95 % CI: 0,156; 0,857), p = 0,0156. Ligeledes var hazard ratio for PFS blandt 57 patienter i sunitinib-armen (inklusive 28 med 1 forudgående systemisk behandling og 29 med mindst 2 forudgående systemiske behandlinger) og 61 patienter i placebo-armen (inklusive 25 med 1 forudgående systemisk behandling og 36 med mindst 2 forudgående systemiske behandlinger) 0,456 (95 % CI: 0,264; 0,787), p = 0,0036.

En følsomhedsanalyse af PFS blev udført, hvor progression var baseret på investigator-rapporterede tumormålinger, og hvor alle forsøgsdeltagere censureret efter andre årsager end afslutning af studiet blev opgjort som PFS-hændelser. Denne analyse gav et konservativt skøn over behandlingsvirkningen af sunitinib og understøttede den primære analyse, som viste en hazard ratio på 0,507 (95 % CI: 0,350; 0,733), p = 0,000193. Det pivotale studie af NET i pancreas blev afsluttet før tid efter anbefaling fra en uafhængig lægemiddelovervågningskomité, og det primære endepunkt var baseret på investigator-vurdering. Begge faktorer kan have haft indflydelse på skønnet af behandlingens virkning.

For at udelukke bias i den investigator-baserede PFS-vurdering blev der gennemført en blindet, uafhængig, central gennemgang af scanninger; denne gennemgang understøttede investigator-vurderingen som vist i tabel 4.

**Tabel 4. pNET-virkningsresultater fra fase 3-studiet**

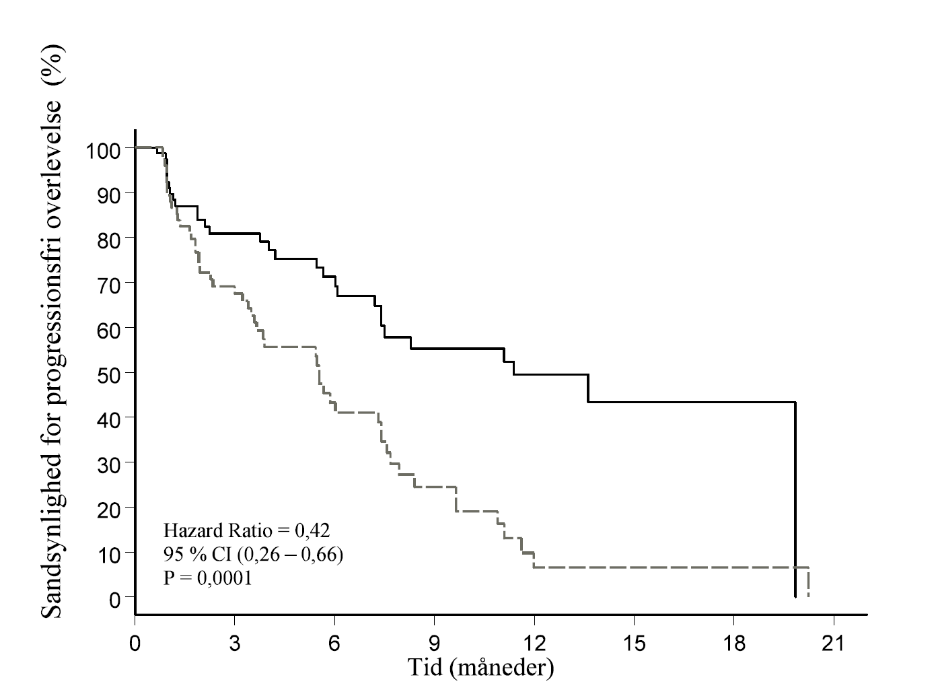
|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Virkningsparameter** | **Sunitinib**  **(N = 86)** | **Placebo**  **(N = 85)** | ***Hazard ratio***  **(95 % CI)** | **p‑værdi** |
| Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95 % CI)] efter investigator-vurdering | 11,4  (7,4; 19,8) | 5,5  (3,6; 7,4) | 0,418  (0,263; 0,662) | 0,0001a |
| Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95 % CI)] efter afledt tumorresponsvurdering baseret på anvendelse af RECIST til investigators tumorvurderinger | 12,6  (7,4; 16,9) | 5,4  (3,5; 6,0) | 0,401  (0,252; 0,640) | 0,000066a |
| Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95 % CI)] efter blindet, uafhængig central gennemgang af tumorvurderinger | 12,6  (11,1; 20,6) | 5,8  (3,8; 7,2) | 0,315  (0,181; 0,546) | 0,000015a |
| Samlet overlevelse [5 års opfølgning]  [median, måneder (95 % CI)] | 38,6  (25,6; 56,4) | 29,1  (16,4; 36,8) | 0,730  (0,504; 1,057) | 0,0940a |
| Objektiv responsrate [%, (95 % CI)] | 9,3  (3,2; 15,4) | 0 | NA | 0,0066b |

Forkortelser: CI = konfidensinterval, N = antal patienter, NA = ikke relevant, pNET = neuroendokrine tumorer i pancreas, RECIST = respons evaluering af kriterier for solide tumorer.

a 2‑sidet ustratificeret log‑rank‑test

b Fishers Exact-test

**Figur 1. Kaplan-Meier-plot af PFS i fase 3-studiet med pNET**



Sunitinib (N = 86)

Median 11,4 måneder

- - - - Placebo (N = 85)

Median 5,5 måneder

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal forsøgsdeltagere i risiko | | | | | | | | |
| Sunitinib | 86 | 52 | 34 | 20 | 15 | 4 | 2 |
| Placebo | 85 | 42 | 20 | 9 | 2 | 2 | 2 |

Forkortelser: CI = konfidensinterval, N = antal patienter, PFS = progressionsfri overlevelse, pNET = neuroendokrine tumorer i pancreas.

OS‑data var endnu ikke tilgængelige ved studiets afslutning [20,6 måneder (95 % CI: 20,6; NR) for sunitinib-armen sammenlignet med NR (95 % CI: 15,5, NR) for placebo-armen, *hazard ratio*: 0,409 (95 % CI: 0,187; 0,894), p‑værdi < 0,0204)]. Der var 9 dødsfald i sunitinib-armen og 21 dødsfald i placebo-armen.

Ved sygdomsprogression blev patienterne afblindet, og placebo-patienterne fik tilbudt åben behandling med sunitinib i et særskilt forlængelsesstudie. Som følge af den tidlige lukning af studiet blev de resterende patienter afblindet, og de blev tilbudt åben behandling med sunitinib i et forlængelsesstudie. I alt 59 ud af 85 patienter (69,4 %) fra placebo-armen overgik til åben sunitinib efter sygdomsprogression eller afblinding ved studiets afslutning. OS observeret efter 5 års opfølgning i forlængelsesstudiet viste en *hazard ratio* på 0,730 (95 % CI: 0,504; 1,057).

Resultater fra et spørgeskema om livskvalitet, EORTC QLQ‑C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), viste, at den samlede globale helbredsrelaterede livskvalitet og de 5 funktionsdomæner (fysik, karakter, kognitiv, følelsesmæssig og social) blev opretholdt hos patienter i behandling med sunitinib i sammenligning med placebo med begrænsede symptomatiske bivirkninger.

Der blev udført et multinationalt, åbent fase 4‑multicenterstudie med en enkelt arm, som evaluerede sunitinibs virkning og sikkerhed hos patienter med progressiv, fremskreden/metastatisk, veldifferentieret, inoperabel pNET.

106 patienter (61 patienter i den behandlingsnaive kohorte og 45 patienter i kohorten med senere behandlingslinje) fik behandling med oral sunitinib 37,5 mg én gang dagligt i henhold til en fortløbende daglig doseringsplan (CDD).

Investigator-vurderet median PFS var 13,2 måneder både i den samlede population (95 % CI: 10,9; 16,7) og i den behandlingsnaive kohorte (95 % CI: 7,4; 16,8).

Pædiatrisk population

Erfaringen med anvendelse af sunitinib hos pædiatriske patienter er begrænset (se pkt. 4.2).

Et fase 1‑dosiseskaleringsstudie med oral sunitinib blev udført hos 35 patienter, herunder 30 pædiatriske patienter (i alderen 3‑17 år) og 5 unge voksne patienter (i alderen 18‑21 år) med refraktære solide tumorer, hvoraf de fleste havde en hjernetumor som primær diagnose. Der blev observeret dosisbegrænsende kardiotoksicitet i den første del af studiet, hvorfor det blev ændret, så patienter med tidligere eksponering for potentielt kardiotoksiske behandlinger (herunder antracykliner) eller bestråling af hjertet blev ekskluderet. I den anden del af studiet, hvor patienter med tidligere behandling mod cancer, men uden risikofaktorer for hjertetoksicitet, blev inkluderet, var sunitinib generelt tolereret og kunne håndteres klinisk ved en dosis på 15 mg/m2 dagligt (maksimal tolereret dosis) i doseringsskema 4/2. Ingen af forsøgsdeltagerne opnåede fuldstændigt respons eller delvist respons. Der blev observeret stabil sygdom hos 6 patienter (17 %). Én patient med GIST blev inkluderet med et doseringsniveau på 15 mg/m2 uden tegn på fordel. Samlet svarede de observerede bivirkninger til dem, der blev set hos voksne (se pkt. 4.8).

Et åbent fase 2‑studie blev udført hos 29 patienter, herunder 27 pædiatriske patienter (i alderen 3‑16 år) og 2 unge voksne patienter (i alderen 18‑19 år) med HGG eller ependymom. På grund af manglende sygdomskontrol blev studiet lukket ned ved tidspunktet for den planlagte interimanalyse. Median PFS var 2,3 måneder i HGG‑gruppen og 2,7 måneder i ependymom-gruppen. Median samlet overlevelse (OS) var 5,1 måneder i HGG‑gruppen og 12,3 måneder i ependymom-gruppen. De mest almindeligt (≥ 10 %) rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger hos patienter i begge grupper kombineret var nedsat neutrofiltal (6 patienter [20,7 %]) og intrakraniel blødning (3 patienter [10,3 %]) (se pkt. 4.8).

Evidens fra et fase 1/2‑studie med oral sunitinib, der blev udført hos 6 pædiatriske patienter med GIST i alderen 13‑16 år, som fik sunitinib i doseringsskema 4/2 med doser på mellem 15 mg/m2 dagligt og 30 mg/m2 dagligt, samt tilgængelige publicerede data (20 pædiatriske eller unge voksne patienter med GIST) indikerede, at sunitinib medførte stabilisering af sygdommen hos 18 ud af 26 (69,2 %) af patienterne, enten efter behandlingssvigt med eller intolerans over for imatinib (16 ud af 21 patienter med stabil sygdom) eller *de novo*/efter operation (2 patienter med stabil sygdom ud af 5). I fase 1/2-studiet blev der observeret stabil sygdom og sygdomsprogression hos 3 ud af 6 patienter (1 patient fik neo-adjuverende behandling og 1 fik adjuverende imatinib). I det samme studie oplevede 4 ud af 6 patienter (66,7 %) behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3‑4 (hypofosfatæmi, neutropeni og trombocytopeni af grad 3 hos 1 patient hver og neutropeni af grad 4 hos 1 patient). Herudover rapporterede publikationerne de følgende bivirkninger af grad 3 oplevet af 5 patienter: træthed (2), gastrointestinale bivirkninger (herunder diarré) (2), hæmatologiske bivirkninger (herunder anæmi) (2), cholecystitis (1), hypertyreose (1) og mucositis (1).

Der blev udført en farmakokinetisk (PK) og farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) analyse af populationen med henblik på at ekstrapolere PK og de vigtigste endepunkter for sikkerhed og virkning af sunitinib hos pædiatriske patienter med GIST (i alderen 6‑17 år). Denne analyse var baseret på data indsamlet fra voksne med GIST eller solide tumorer samt fra pædiatriske patienter med solide tumorer. Baseret på modelleringsanalyser syntes yngre alder og mindre legemsstørrelse ikke at påvirke sikkerheds- og virkningsrespons på plasmaeksponering for sunitinib negativt. Sunitinibs benefit/risk-forhold syntes ikke at være negativt påvirket af yngre alder og mindre legemsstørrelse og var primært afhængigt af plasmaeksponeringen.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med sunitinib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af nyre- eller nyrebækkenkarcinom (eksklusive nefroblastom, nefroblastomatose, clear cell-sarkom, mesoblastisk nefrom, renalt medullært karcinom og rhabdoid tumor i nyrerne) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med sunitinib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af gastroenteropancreatiske neuroendokrine tumorer (eksklusive neuroblastom, neuroganglioblastom og fæokromocytom) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Sunitinibs PK blev vurderet hos 135 raske forsøgsdeltagere og 266 patienter med solide tumorer. PK var ens hos alle undersøgte populationer med solide tumorer og hos raske forsøgsdeltagere.

Ved dosisintervallet 25-100 mg øges både arealet under kurven (AUC) for plasmakoncentration/tid og Cmax proportionalt med dosis. Ved gentagen daglig administration akkumuleres sunitinib 3‑4 gange, og dets primære aktive metabolit akkumuleres 7‑10 gange. *Steady state*-koncentrationer af sunitinib og dets primære aktive metabolit nås inden for 10‑14 dage. Ved dag 14 er de kombinerede plasmakoncentrationer af sunitinib og dets aktive metabolit 62,9‑101 ng/ml, som er målkoncentrationer udregnet fra prækliniske data for at hæmme receptorphosphorylering *in vitro*, hvilket resulterer i tumorstase/vækstreduktion *in vivo*. Den primære aktive metabolit udgør 23 % til 37 % af den samlede eksponering. Der er ikke observeret nogen signifikante ændringer i sunitinibs eller den primære aktive metabolits PK ved gentagen daglig administration eller ved gentagne cyklusser efter de undersøgte doseringsskemaer.

Absorption

Efter oral administration af sunitinib observeres Cmax sædvanligvis6 til 12 timer (Tmax) efter administration.

Fødeindtagelse har ingen virkning på biotilgængeligheden af sunitinib.

Fordeling

*In vitro* var binding af sunitinib og dets primære aktive metabolit til humant plasmaprotein henholdsvis 95 % og 90 %, og der er ingen tydelig koncentrationsafhængighed. Det tilsyneladende fordelingsvolumen (Vd) for sunitinib var stort, 2.230 l, hvilket tyder på fordeling ind i vævene.

Metaboliske interaktioner

De beregnede Ki‑værdier *in vitro* for alle undersøgte cytokrom P450 (CYP)‑isoformer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 og CYP4A9/11) tydede på, at sunitinib og dets primære aktive metabolit sandsynligvis ikke inducerer metabolisme i klinisk relevant omfang af andre aktive stoffer, som metaboliseres af disse enzymer.

Biotransformation

Sunitinib metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4; den CYP‑isoform, som producerer dets primære aktive metabolit, desethylsunitinib, som derefter metaboliseres yderligere af det samme isoenzym.

Samtidig administration af sunitinib og potente induktorer eller hæmmere af CYP3A4 skal undgås, da dette kan ændre plasmaniveauerne af sunitinib (se pkt. 4.4 og 4.5).

Elimination

Udskillelse sker hovedsageligt via fæces (61 %). Renal elimination af uomdannet aktivt stof og metabolitter står for 16 % af den administrerede dosis. Sunitinib og dets primære aktive metabolit var de vigtigste forbindelser identificeret i plasma, urin og fæces med henholdsvis 91,5 %, 86,4 % og 73,8 % af radioaktivitet i kombinerede prøver. Mindre metabolitter blev identificeret i urin og fæces, men blev generelt ikke fundet i plasma. Samlet oral clearance (CL/F) var 34‑62 l/time. Efter oral administration til raske forsøgsdeltagere er eliminationshalveringstiden af sunitinib og dets primære aktive desethylmetabolit henholdsvis ca. 40‑60 timer og 80‑110 timer.

Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer BCRP

Sunitinib er et substrat af efflux-transporteren BCRP *in vitro*. I studie A6181038 havde samtidig administration af BCRP‑hæmmeren gefitinib ingen klinisk relevant virkning på Cmax og AUC for sunitinib eller samlet lægemiddel (sunitinib + metabolit) (se pkt. 4.5). Dette studie var et åbent fase 1/2-multicenterstudie til undersøgelse af sikkerhed/tolerabilitet, maksimalt tolereret dosis og sunitinibs antitumoraktivitet i kombination med gefitinib hos forsøgsdeltagere med mRCC. Gefitinibs PK (250 mg dagligt) og sunitinibs PK (37,5 mg [kohorte 1, n = 4] eller 50 mg [kohorte 2, n = 7] dagligt i 4 uger med 2 ugers pause) ved samtidig administration blev evalueret som et sekundært studiemål. Ændringer i sunitinibs PK‑parametre havde ingen klinisk signifikans og tydede ikke på lægemiddelinteraktioner, men i betragtning af det relativt lave antal forsøgsdeltagere (dvs. N = 7+4) og den moderate til store forskel i de farmakokinetiske parametre patienterne imellem skal der udvises forsigtighed ved fortolkning af fundene vedrørende PK lægemiddelinteraktion fra dette studie.

Særlige patientgrupper

*Nedsat leverfunktion*

Sunitinib og dets primære metabolit metaboliseres hovedsageligt i leveren. Hos forsøgsdeltagere med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child‑Pugh-klasse A og B) var systemisk eksponering efter en enkelt dosis sunitinib den samme som hos patienter med normal leverfunktion. Sunitinib "Medical Valley" er ikke blevet undersøgt hos forsøgsdeltagere med svært nedsat leverfunktion (Child‑Pugh-klasse C).

Studier af cancerpatienter ekskluderede patienter med ALAT eller ASAT > 2,5 x ULN (øvre referenceværdi) eller > 5,0 x ULN, hvis årsagen var levermetastaser.

*Nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetiske populationsanalyser tydede på, at sunitinibs tilsyneladende clearance (CL/F) ikke var påvirket af kreatininclearance (CrCl) inden for det vurderede område (42‑347 ml/min). Systemiske eksponeringer efter en enkelt dosis sunitinib var de samme hos forsøgsdeltagere med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min) sammenlignet med forsøgsdeltagere med normal nyrefunktion (CrCl > 80 ml/min). Selvom sunitinib og dets primære metabolit ikke blev elimineret ved hæmodialyse hos forsøgsdeltagere med ESRD, var de samlede systemiske eksponeringer 47 % lavere for sunitinib og 31 % for dets primære metabolit sammenlignet med forsøgsdeltagere med normal nyrefunktion.

*Vægt, performancestatus*

Farmakokinetiske populationsanalyser af demografiske data tydede på, at det ikke er nødvendigt at justere initialdosis med hensyn til vægt eller ECOG‑performancestatus (Eastern Cooperative Oncology Group).

*Køn*

Foreliggende data tyder på, at kvinder måske har 30 % lavere tilsyneladende clearance (CL/F) af sunitinib end mænd; denne forskel kræver imidlertid ingen justering af initialdosis.

*Pædiatrisk population*

Erfaringen med anvendelse af sunitinib hos pædiatriske patienter er begrænset (se pkt. 4.2). Der blev udført farmakokinetiske populationsanalyser af et kombineret datasæt fra voksne patienter med GIST og solide tumorer og pædiatriske patienter med solide tumorer. Der blev udført trinvise kovariat-modelleringsanalyser for at evaluere virkningen af alder og legemsstørrelse (samlet legemsvægt eller legemsoverfladeareal) samt andre kovariater på vigtige farmakokinetiske parametre for sunitinib og dets aktive metabolit. Blandt de testede kovariater, der var relaterede til alder og legemsstørrelse, var alder en signifikant kovariat for den tilsyneladende clearance af sunitinib (jo yngre den pædiatriske patient var, desto lavere tilsyneladende clearance). Tilsvarende var legemsoverfladeareal en signifikant kovariat for den tilsyneladende clearance af den aktive metabolit (jo mindre legemsoverfladeareal, desto lavere tilsyneladende clearance).

Baseret på en integreret farmakokinetisk populationsanalyse af kombinerede data fra de 3 pædiatriske studier (2 pædiatriske studier med solide tumorer og 1 pædiatrisk studie med GIST; aldersgrupper: 6 år til 11 år samt 12 år til 17 år) var legemsoverfladeareal (BSA) ved *baseline* desuden en signifikant kovariat for tilsyneladende clearance af sunitinib og dets aktive metabolit. Baseret på denne analyse forventes en dosis på ca. 20 mg/m2 dagligt hos pædiatriske patienter med BSA‑værdier mellem 1,10 og 1,87 m2 at resultere i plasmaeksponeringer for sunitinib og dets aktive metabolit (mellem 75 og 125 % af AUC), der er sammenlignelige med dem hos voksne med GIST, som får sunitinib 50 mg dagligt i dosisskema 4/2 (AUC 1.233 ng.time/ml). Initialdosis af sunitinib i pædiatriske studier var 15 mg/m2 (baseret på maksimalt tolereret dosis i fase 1‑dosiseskaleringsstudiet, se pkt. 5.1), som hos pædiatriske patienter med GIST blev øget til 22,5 mg/m2 og efterfølgende til 30 mg/m2 (uden at overstige en samlet dosis på 50 mg/dag) baseret på den enkelte patients sikkerhed og tolerabilitet. Desuden var det beregnede initialdosisinterval hos pædiatriske patienter med GIST ifølge publicerede data 16,6 mg/m2 til 36 mg/m2, hvilket øgedes til doser helt op til 40,4 mg/m2 (uden at overstige en samlet dosis på 50 mg/dag).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I studier af toksicitet ved gentagne doser hos rotter og aber af op til 9 måneders varighed blev der identificeret virkninger på det primære målorgan i den gastrointestinale kanal (emesis og diarré hos aber), binyre (kortikal kongestion og/eller blødning hos rotter og aber og nekrose efterfulgt af fibrose hos rotter), blod- og lymfesystem (knoglemarvs­hypocellularitet og lymfoid udtømning i thymus, milt og lymfeknude), eksokrin pancreas (acinar celledegranulering med enkeltcelle-nekrose), spytkirtel (acinar hypertrofi), knogleled (fortykkelse af vækstplade), uterus (atrofi) og ovarier (nedsat follikeludvikling). Alle fund forekom ved klinisk relevante sunitinib-plasmaeksponeringsniveauer. Yderligere virkninger, der blev observeret i andre studier, omfattede: forlængelse af QTc‑interval, LVEF‑nedsættelse og testikulær tubulær atrofi, øget antal mesangialceller i nyren, blødning i mave-tarm-kanalen og oral mucosa samt hypertrofi af anteriore hypofyseceller. Forandringer i uterus (endometrieatrofi) og knoglevækstplade (fortykkelse af epifyse eller dysplasi af brusken) menes at være relateret til den farmakologiske virkning af sunitinib. De fleste af disse fund var reversible efter 2 til 6 uger uden behandling.

Genotoksicitet

Sunitinibs genotoksiske potentiale blev vurderet *in vitro* og *in vivo.* Sunitinib er ikke mutagent i bakterier ved metabolisk aktivering fra rottelever. Sunitinib inducerede ikke strukturelle kromosomafvigelser i lymfocytter fra humant perifert blod *in vitro*.Polyploid (numeriske kromosomafvigelser) blev observeret i lymfocytter fra humant perifert blod *in vitro*, både ved tilstedeværelse og fravær af metabolisk aktivering. Sunitinib var ikke klastogent i knoglemarv hos rotter *in vivo*.Den primære aktive metabolit blev ikke vurderet for genotoksisk potentiale.

Karcinogent potentiale

I et 1‑måneds studie med oral tvangsfodring til fastlæggelse af dosisinterval (0, 10, 25, 75 eller 200 mg/kg/dag) med kontinuerlig daglig dosering hos rasH2‑transgene mus blev der observeret karcinom og Brunnerkirtel-hyperplasi i duodenum ved den højeste undersøgte dosis (200 mg/kg/dag).

Der blev udført et 6‑måneders studie med oral tvangsfodring til undersøgelse af karcinogent potentiale (0, 8, 25, 75 [nedsat til 50] mg/kg/dag) med daglig dosering hos rasH2-transgene mus. Der blev observeret gastroduodenale karcinomer, øget forekomst af baggrunds-hæmangiosarkomer og/eller hyperplasi af ventrikelslimhinden efter 1 eller 6 måneders administration af doser på > 25 mg/kg/dag (> 7,3 gange AUC hos patienter, som får den anbefalede daglige dosis [RDD]).

I et 2‑års studie af karcinogent potentiale med rotter (0; 0,33; 1 eller 3 mg/kg/dag) resulterede administration af sunitinib i cyklusser på 28 dage efterfulgt af 7‑dages doseringsfrie perioder i en øgning af forekomsten af fæokromocytomer og binyremarvhyperplasi hos hanrotter, der fik 3 mg/kg/dag efter > 1 års dosering (> 7,8 gange AUC hos patienter behandlet med RDD). Brunnerkirtel-karcinom i duodenum sås ved > 1 mg/kg/dag hos hunrotter og ved 3 mg/kg/dag hos hanrotter, og slimhindehyperplasi var tydelig i maveslimhinden ved 3 mg/kg/dag hos hanrotter, hvilket forekom med henholdsvis >0,9; 7,8 og 7,8 gange AUC hos patienter, som fik RDD. Relevansen for mennesker af neoplastiske fund observeret hos mus (rasH2-transgene) og karcinogenicitetsstudier med rotter efter behandling med sunitinib er uklar.

Reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet

Der blev ikke observeret påvirkning af fertiliteten hos hanner eller hunner i reproduktionstoksicitetsstudier. Derimod er der i studier af toksicitet ved gentagen dosering hos rotter og aber blevet observeret virkninger på hunners fertilitet i form af follikulær atresi, degeneration af corpora lutea, endometrieændringer i uterus og nedsat vægt af uterus og ovarier ved klinisk relevante systemiske eksponeringsniveauer. Virkninger på hanrotters fertilitet blev observeret i form af testikulær tubulær atrofi, nedsat forekomst af sædceller i epididymides og nedsat forekomst af kolloid i prostata og sædblærer ved plasmaeksponeringsniveauer, der var 25 gange højere end den systemiske eksponering hos mennesker.

Der er observeret embryo-føtal mortalitet hos rotter, hvor der ved plasmaeksponerings­niveauer 5,5 gange højere end systemisk eksponering hos mennesker blev set signifikante fald i antal levende fostre, forøget antal resorptioner, forøget postimplantationstab og tab af hele kuldet hos 8 af 28 drægtige hunner. Hos kaniner skyldtes nedsat vægt af den drægtige livmoder og et nedsat antal levende fostre et forøget antal resorptioner, forøget postimplantationstab og tab af hele kuldet hos 4 af 6 drægtige hunner ved plasma­eksponeringsniveauer, der var 3 gange højere end systemisk eksponering hos mennesker. Behandling med sunitinib af rotter under organogenese førte til udviklingsforstyrrelser ved >5 mg/kg/dag i form af en forøget forekomst af skeletforandringer hos fostrene, fortrinsvis forsinket ossifikation af bryst- og lændehvirvlerne, ved plasmaeksponeringsniveauer på 5,5 gange den systemiske eksponering hos mennesker. Hos kaniner blev der observeret udviklingsforstyrrelser i form af en øget forekomst af læbespalte ved plasma­eksponeringsniveauer på omtrent samme niveau som observeret klinisk og i form af læbespalte og ganespalte ved plasmaeksponeringsniveauer på 2,7 gange den systemiske eksponering hos mennesker.

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/dag) blev evalueret i et præ- og postnatalt udviklingsstudie med drægtige rotter. Der blev observeret reduktion af maternel vægtstigning under drægtighed og diegivning ved > 1 mg/kg/dag, men der sås ikke maternel reproduktionstoksicitet ved doser op til 3 mg/kg/dag (estimeret eksponering > 2,3 gange AUC hos patienter, der fik administreret RDD). Der blev observeret reduceret neonatal vægt under og efter afvænningsperioden ved 3 mg/kg/dag. Der blev ikke observeret udviklingstoksicitet ved 1 mg/kg/dag (eksponering ca. > 0,9 gange AUC hos patienter, der fik administreret RDD).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

12,5 mg hårde kapsler

*Kapselindhold*

Povidon (K-25)

Mannitol (E421) (Ph. Eur.)

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [vegetabilsk]

*Kapselskal*

Gelatine

Rød jernoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Sort jernoxid (E172)

*Trykkeblæk*

Shellac

Propylenglycol

Natriumhydroxid

Povidon

Titandioxid (E171)

25 mg hårde kapsler

*Kapselindhold*

Povidon (K-25)

Mannitol (E421) (Ph. Eur.)

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [vegetabilsk]

*Kapselskal*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

*Trykkeblæk*

Shellac

Propylenglycol

Natriumhydroxid

Povidon

Titandioxid (E171)

37,5 mg hårde kapsler

*Kapselindhold*

Povidon (K-25)

Mannitol (E421) (Ph. Eur.)

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [vegetabilsk]

*Kapselskal*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Sunset yellow FCF (E110)

Tartrazin (E102)

*Trykkeblæk*

Shellac

Propylenglycol

Ammoniakopløsning, koncentreret

Sort jernoxid (E172)

Kaliumhydroxid

50 mg hårde kapsler

*Kapselindhold*

Povidon

Mannitol (E421)

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

*Kapselskal*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

*Trykkeblæk*

Shellac

Propylenglycol

Natriumhydroxid

Povidon

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hvide blisterpakninger af polyvinylchlorid (PVC)/polychlortrifluorethylen (PCTFE)-aluminium.

Pakningsstørrelser: 28 og 30 hårde kapsler.

HDPE-beholdere med PP-låg.

Pakningsstørrelser: 30 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

12,5 mg: 62971

25 mg: 62972

37,5 mg: 62973

50 mg: 62974

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. september 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. september 2024