

13. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sunitinib "Teva", hårde kapsler**

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

30429

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 12,5 mg, 25 mg eller 50 mg sunitinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

12,5 mg

Uigennemsigtige hårde gelatinekapsler med orange overdel og orange underdel; mærket med "12.5" med sort blæk på overdelen. Hver kapsel (størrelse 4; overordnet lukket længde ca. 14,2 mm) indeholder orange granuleret pulver.

25 mg

Uigennemsigtige hårde gelatinekapsler med lys orange overdel og orange underdel; mærket med "25" med sort blæk på overdelen. Hver kapsel (størrelse 3; overordnet lukket længde ca. 15,8 mm) indeholder orange granuleret pulver.

50 mg

Uigennemsigtige hårde gelatinekapsler med lys orange overdel og lys orange underdel; mærket med "50" med sort blæk på overdelen. Hver kapsel (størrelse 2; overordnet lukket længde ca. 17,6 mm) indeholder orange granuleret pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

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

Neuroendokrine tumorer i pancreas (pNET)

Sunitinib "Teva" er indiceret til behandling af voksne med inoperabel eller metastaserende, veldifferentieret pankreatisk neuroendokrin tumor (pNET) med sygdomsprogression.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Sunitinib "Teva" bør initieres af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod cancer.

Dosering

Til GIST og mRCC er den anbefalede dosis af Sunitinib "Teva" 50 mg en gang daglig indtaget oralt i fire på hinanden følgende uger og derefter to ugers pause (doseringsskema 4/2). Dette udgør en behandlingscyklus på seks uger.

Til pNET er den anbefalede dosis af Sunitinib "Teva" 37,5 mg en gang daglig indtaget oralt uden planlagte behandlingspauser.

*Dosisjustering*

*Sikkerhed og tolerans*

På baggrund af individuel sikkerhed og tolerans kan dosis justeres med en dosisøgning 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 tolerans kan dosis justeres med en dosisøgning på 12,5 mg ad gangen ved pNET. Den maksimale dosis, som blev givet i et fase 3 pNET-studie, var 50 mg daglig.

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

*CYP3A4-hæmmere/induktorer*

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

Samtidig anvendelse af sunitinib og potente CYP3A4-hæmmere, såsom ketoconazol, bør 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 daglig ved GIST og mRCC eller 25 mg daglig ved pNET med omhyggelig monitorering af tolerans.

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

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning ved sunitinib 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, som fik sunitinib i de kliniske studier, var 65 år eller derover. Der sås ingen signifikant forskel i sikkerhed eller virkning mellem yngre og ældre patienter.

*Nedsat leverfunktion*

Justering af initialdosis er ikke nødvendig, når sunitinib anvendes til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B). Sunitinib er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C), og derfor kan anvendelse 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 alvorlig) eller med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) i hæmodialyse. Efterfølgende dosisjusteringer bør baseres på individuel sikkerhed og tolerans (se pkt. 5.2).

Administration

Sunitinib "Teva" er til oral anvendelse. Det kan tages med eller uden mad.

Hvis en dosis glemmes, bør patienten ikke få en supplerende dosis. Patienten bør 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 angivet i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

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

Hud- og vævslidelser

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

Ovenstående reaktioner var ikke kumulative, men var typisk reversible og førte sædvanligvis ikke til seponering. Der er set tilfælde af gangrænøs pyoderma, der normalt var reversibelt efter behandlingsophør med sunitinib. Der er rapporteret tilfælde af alvorlige kutane bivirkninger, herunder erythema multiforme (EM), tilfælde der tyder på Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), hvoraf nogle var letale. Hvis der er tegn eller symptomer på SJS, TEN eller EM (f.eks. progressivt hududslæt, ofte med blærer eller mukosale læsioner), bør behandling med sunitinib seponeres. Hvis diagnosen SJS eller TEN er blevet bekræftet, må behandlingen ikke genoptages. Ved mistanke om EM kan behandlingen med sunitinib i nogle tilfælde genoptages ved en lavere dosis efter bedring af udslættet. Nogle af disse patienter blev også samtidigt behandlet med kortikosteroider eller antihistaminer (se pkt. 4.8).

Blødning og tumorblødning

I kliniske studier med sunitinib og ved overvågning efter markedsføring har der været rapporter om blødningstilfælde, hvoraf nogle var letale. Disse inkluderede blødninger i luftveje, i urinveje, i hjernen og gastrointestinalt (se pkt. 4.8).

Rutinemæssig vurdering af blødningstilfælde bør omfatte fuldstændig blodtælling og fysisk undersøgelse.

Epistaxis var den mest almindelige blødningsrelaterede bivirkning og blev rapporteret hos ca. halvdelen af de patienter med solide tumorer, som oplevede blødninger. Nogle af disse tilfælde af epistaxis var alvorlige, men meget sjældent letale.

Tilfælde af tumorblødning, nogle gange forbundet med tumornekrose, er rapporteret; nogle af disse blødningstilfælde var letale.

Tumorblødninger kan opstå pludseligt, og i tilfælde af pulmonale tumorer kan der være tale om alvorlig og livstruende hæmoptyse eller pulmonal blødning. I kliniske studier og efter markedsføring er der set tilfælde af pulmonale blødninger, som i nogle tilfælde var letale, hos patienter, der er blevet behandlet med sunitinib mod mRCC, GIST og lungecancer. Sunitinib "Teva" er ikke godkendt til behandling af patienter med lungecancer.

Patienter, der samtidigt behandles med antikoagulantia (f.eks. warfarin, acenocoumarol) bør regelmæssigt have foretaget fuldstændig blodtælling (blodplader), koagulationsfaktor (PT/INR) og fysisk undersøgelse.

Gastrointestinale lidelser

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

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

Alvorlige og til tider letale gastrointestinale komplikationer, herunder gastrointestinal perforation, er set hos patienter med intraabdominal malignitet behandlet med sunitinib.

Hypertension

Hypertension er rapporteret i forbindelse med sunitinib, herunder alvorlig hypertension (> 200 mmHg systolisk eller > 110 mmHg diastolisk). Patienter bør undersøges 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 hypertension er under passende kontrol (se pkt. 4.8).

Hæmatologiske lidelser

Nedsat absolut neutrofiltal og nedsat antal blodplader var rapporteret i forbindelse med sunitinib (se pkt. 4.8). Disse hændelser er ikke kumulative, men er typisk reversible og fører sædvanligvis ikke til seponering af behandlingen. Ingen af disse hændelser i fase 3 studierne var letale. Ved overvågning efter markedsføring er der rapporteret om sjældne letale hæmatologiske tilfælde, inklusive blødning, i forbindelse med trombocytopeni og neutropeniske infektioner.

Anæmi optræder både tidligt og senere under behandlingen med sunitinib.

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

Hjertelidelser

Der er set kardiovaskulære hændelser, inklusive hjertesvigt, kardiomyopati, fald i venstre ventrikels ejektionsfraktion til under den nedre referenceværdi, myokarditis, myokardieiskæmi og myokardieinfarkt, hos patienter behandlet med sunitinib. Disse hændelser var i nogle tilfælde letale. Disse data tyder på, at sunitinib øger risikoen for kardiomyopati. Ud over den lægemiddelspecifikke virkning er der ikke identificeret andre specifikke risikofaktorer for sunitinib-induceret kardiomyopati hos de behandlede patienter. Sunitinib skal bruges med forsigtighed til 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 sunitinibbehandling, 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 de kliniske studier med sunitinib. Det er uvist, om patienter med disse underliggende tilstande har en større risiko for at udvikle sunitinib-relateret dysfunktion af venstre ventrikel.

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

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

Forlængelse af QT-interval

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

Sunitinib bør anvendes med forsigtighed til 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 bør 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 set letale tilfælde af lungeemboli efter markedsføring.

Arterielle tromboemboliske hændelser

Der er set tilfælde af arterielle tromboemboliske hændelser (ATE), hvoraf nogle var letale, 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.

Aortaaneurismer og dissektioner

Der er set tilfælde af aortaaneurismer og/eller dissektion (hvoraf nogle var letale). Inden behandlingen med sunitinib påbegyndes, bør denne risiko overvejes nøje hos patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller aneurisme i anamnesen.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Diagnosen TMA, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), i nogle tilfælde medførende nyresvigt eller død, skal overvejes ved forekomst af hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, træthed, fluktuerende neurologiske manifestationer, nedsat nyrefunktion og feber. Sunitinib bør seponeres hos patienter, der udvikler TMA, og øjeblikkelig behandling er påkrævet. Det er set, 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 bør behandles efter gældende klinisk praksis, før behandling med sunitinib initieres. Under behandling med sunitinib bør der udføres rutinemæssig monitorering af thyroideafunktionen hver 3. måned. Desuden bør patienter, der er i sunitinibbehandling, observeres nøje for tegn og symptomer på thyroideadysfunktion, og de patienter, som udvikler tegn og/eller symptomer herpå, bør have foretaget laboratorieundersøgelse af thyroideafunktionen. Thyroideadysfunktion bør behandles efter gældende medicinsk praksis.

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

Pankreatitis

Der er set stigninger i serumlipase- og amylaseaktivitet hos patienter med forskellige solide tumorer ved behandling med sunitinib. Stigningerne i lipaseaktiviteten var forbigående og var sædvanligvis ikke ledsaget af tegn eller symptomer på pankreatitis hos forsøgspersoner med forskellige solide tumorer (se pkt. 4.8).

Der er rapporteret om alvorlige tilfælde af pankreatitis, nogle letale.Ved symptomer på pankreatitis bør behandling med sunitinib seponeres, og patienterne bør have relevant medicinsk behandling.

Levertoksicitet

Der er set levertoksicitet hos patienter behandlet med sunitinib. Der er set tilfælde af leversvigt, nogle med letalt udfald, hos <1 % af de patienter med solide tumorer, der blev behandlet med sunitinib. Udfør leverfunktionstest (alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT), bilirubinniveau), før behandlingen påbegyndes, under hver behandlingscyklus, og hvis det er klinisk indiceret. Behandling med sunitinib bør seponeres, og relevant medicinsk behandling initieres, hvis der er tegn eller symptomer på leversvigt (se pkt. 4.8).

Nyrefunktion

Der er set tilfælde af nedsat nyrefunktion, nyresvigt og/eller akut nyresvigt, der i nogle tilfælde var letale (se pkt. 4.8).

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

Der er ikke foretaget systematisk sikkerhedsvurdering ved fortsat behandling med sunitinib hos patienter med moderat til alvorlig proteinuri.

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

Fistler

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

Dårlig sårheling

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

Der er ikke udført egentlige studier på sunitinibbehandlingens indflydelse 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 behandling skal genoptages efter større kirurgiske indgreb. Beslutning om genoptagelse af sunitinibbehandlingen efter et større kirurgisk indgreb bør tages på grundlag af klinisk bedømmelse af restitution efter indgrebet.

Osteonekrose af kæben

Der er set tilfælde af osteonekrose af kæben hos patienter, der er blevet behandlet med sunitinib. Hovedparten af disse tilfælde blev set hos patienter, som havde fået behandling med bisphosphonater intravenøst før eller samtidig med sunitinib­behandlingen. Osteonekrose af kæben er en kendt risiko ved bisphosphonater. Der bør derfor udvises forsigtighed, når sunitinib og intravenøse bisphosphonater administreres samtidig eller sekventielt.

Invasiv tandbehandling er også en kendt risikofaktor. Før behandling med sunitinib bør tandstatus vurderes, og passende forebyggende tandbehandling bør overvejes. Hos patienter, som tidligere har fået eller får bisphosphonat intravenøst, bør invasiv tandbehandling undgås, hvis dette er muligt (se pkt. 4.8).

Overfølsomhed/angioødem

Hvis der opstår angioødem på grund af overfølsomhed, bør sunitinibbehandlingen afbrydes, og standardbehandling bør iværksættes (se pkt. 4.8).

Kramper

I kliniske studie med sunitinib og fra overvågning efter markedsføring er der set tilfælde af kramper. Patienter med kramper og tegn/symptomer i overensstemmelse med reversibelt posteriort leukoencefalopatisk syndrom (RPLS), f.eks. hypertension, hovedpine, nedsat opmærksomhed, ændret psykisk funktion og synstab, herunder kortikal blindhed, bør 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)

I kliniske studier er der set sjældne tilfælde (nogle var letale) af TLS, og TLS er også rapporteret efter markedsføring hos patienter, der er blevet behandlet med sunitinib. Risikofaktorer for TLS inkluderer høj tumorbyrde, præ-eksisterende kronisk nyreinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotension og sur urin. Disse patienter bør monitoreres nøje og behandles efter gældende praksis, og profylaktisk hydrering bør overvejes.

Infektioner

Der er set alvorlige infektioner med eller uden neutropeni, inklusive letale tilfælde. Der er ikke almindeligt rapporteret tilfælde af nekrotiserende fasciitis, inklusive i perineum, hvoraf nogle var letale (se pkt. 4.8)

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 bør sunitinibbehandlingen afbrydes midlertidigt. Blodglucose bør kontrolleres jævnligt hos diabetespatienter, og om nødvendigt skal dosis af antidiabetika justeres for at minimere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.8).

Hyperammonæmisk encefalopati

Der er set hyperammonæmisk encefalopati med sunitinib (se pkt. 4.8). Hos patienter, som udvikler uforklarlig letargi eller forandringer i mental status, skal ammoniumniveauet måles, og passende klinisk behandling iværksættes.

Hjælpestoffer

*Natrium*

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

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

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

Lægemidler, som kan **øge** plasmakoncentrationen af sunitinib

*Virkning af CYP3A4-hæmmere*

Hos raske frivillige medførte samtidig administration af en enkeltdosis af sunitinib og den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol en stigning i samlet [sunitinib + primær metabolit] maksimal koncentration (Cmax)og areal under kurven (AUC0-∞)-værdi på henholdsvis 49 % og 51 %.

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

Kombinationen med CYP3A4-hæmmerne bør derfor undgås, eller det bør overvejes at vælge et andet lægemiddel til samtidig behandling med intet eller minimal potentiale til at hæmme CYP3A4.

Hvis dette ikke er muligt, bør dosis af sunitinib nedsættes til minimum 37,5 mg daglig ved GIST og mRCC eller til 25 mg daglig ved pNET med omhyggelig monitorering af tolerans (se pkt. 4.2).

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

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

*Virkningen af CYP3A4-induktorer*

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkeltdosis af sunitinib og den potente CYP3A4-induktor, rifampicin, en reduktion i samlet [sunitinib + primær metabolit] Cmax- og AUC0-∞-værdier 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. Kombinationen med CYP3A4-induktorer bør derfor undgås, eller det bør overvejes at vælge et andet lægemiddel til samtidig behandling med intet eller minimalt potentiale til at inducere CYP3A4. Hvis dette ikke er muligt, bør dosis af sunitinib øges med 12,5 mg ad gangen (op til 87,5 mg daglig ved GIST og mRCC eller 62,5 mg daglig ved pNET) med omhyggelig monitorering af tolerans (se pkt. 4.2).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinders og mænds prævention

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

Graviditet

Der foreligger ikke data vedrørende anvendelsen af sunitinib til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet, inklusive føtale malformationer (se pkt. 5.3). Sunitinib "Teva" bør derfor ikke anvendes under graviditet eller til kvinder, der ikke anvender sikker antikonception, medmindre den potentielle fordel for kvinden opvejer den potentielle risiko for fostret. Hvis Sunitinib "Teva" anvendes under graviditet, eller patienten bliver gravid under behandling med Sunitinib "Teva", skal patienten underrettes om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Sunitinib og/eller dets metabolitter udskilles i mælk hos rotter. Det vides ikke, om sunitinib eller dets aktive hovedmetabolit udskilles i modermælk hos mennesker. Da aktive stoffer almindeligvis udskilles i modermælk, og da der er risiko for alvorlige bivirkninger hos det ammede barn, bør kvinder ikke amme, mens de tager Sunitinib "Teva".

Fertilitet

På baggrund af ikke-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 påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør informeres om, at de kan opleve svimmelhed under behandling med sunitinib.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De alvorligste bivirkninger forbundet med sunitinib (hvoraf nogle har været letale) er nyresvigt, hjertesvigt, lungeemboli, gastrointestinal perforation og blødninger (f.eks. blødninger i luftvejene, gastrointestinale blødninger, tumorblødninger, blødninger i urinvejene og hjerneblødning). De hyppigste bivirkninger af alle grader (ses hos patienter i RCC-, GIST- og pNET-registreringsstudier) var nedsat appetit, smagsforstyrrelser, hypertension, træthed, gastrointestinale forstyrrelser (dvs. diarré, kvalme, stomatitis, dyspepsi og opkastning), misfarvning af huden og palmoplantar erytrodysæstesisyndrom.

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 letale hændelser end dem, der er nævnt i pkt. 4.4 ovenfor eller i pkt. 4.8 nedenfor, og som muligvis er relateret til sunitinib, omfatter multiorgansvigt, dissemineret intravaskulær koagulation, peritoneal blødning, adrenal insufficiens, pneumothorax, shock og pludselig død.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger indberettet hos patienter med GIST, mRCC og hos pNET-patienter i et samlet datasæt på 7.115 patienter er anført nedenfor efter organklasse, hyppighed og sværhedsgrad (NCI-CTCAE). Bivirkninger set efter markedsføring, men også indrapporteret fra kliniske studier, er inkluderet. Bivirkningerne er inden for hver hyppighed anført efter faldende alvorlighed.

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 fra forhåndenværende data).

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | VirusinfektioneraLuftvejsinfektionerb,\*Absecesserc,\*SvampeinfektionerdUrinvejsinfektionerHudinfektionereSepsisf,\* | Nekrotiserende fasciitis\*Bakterieinfektionerg |  |  |
| **Blod og lymfesystem** | NeutropeniTrombocytopeniAnæmiLeukopeni | Lymfocytopeni | Pancytopeni | Trombotisk mikroangiopatih,\*  |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Overfølsomhed | Angioødem |  |
| **Det endokrine system** | Hypotyreose |  | Hypertyreose | Tyroiditis |  |
| **Metabolisme og ernæring** | Nedsat appetiti | DehydreringHypoglykæmi |  | Tumorlysesyndrom\* |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Søvnløshed | Depression |  |  |  |
| **Nervesystemet** | SvimmelhedHovedpineSmagsforstyrrelsej | Perifer neuropatiParæstesiHypæstesiHyperæstesi | Cerebral blødning\*Cerebrovaskulær hændelse\*Transitorisk cerebral iskæmi | Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom\* | Hyperammonæmiskencefalopati |
| **Øjne**  |  | Periorbitalt ødemØjenlågsødemØget tåresekretion |  |  |  |
| **Hjerte** |  | Myokardieiskæmik,\*Nedsat uddrivningsfraktion1 | Kronisk hjerteinsufficiensMyokardieinfarktm,\*Hjertesvigt\*Kardiomyopati\*PerikardieeffusionForlænget QT-interval i EKG | Venstre ventrikelsvigt\**Torsades de pointes* |  |
| **Vaskulære sygdomme** | Hypertension | Dyb venetromboseHedetureAnsigtsrødme | Tumorblødning\* |  | Aneurismer og arterielle dissektioner\* |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | DyspnøEpistaxisHoste | Lungeemboli\*Pleuraeffusion\*HæmoptyseDyspnø ved anstrengelseOrofaryngeal smertenTilstoppet næseTørhed i næsen | Pulmonal blødning\*Respirationssvigt\* |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | StomatitisoAbdominalsmerterpOpkastningDiarréDyspepsiKvalmeObstipation | Gastro-øsofageal refluksDysfagiGastrointestinal blødning\*Øsofagitis\*Abdominal distensionAbdominalt ubehagRektal blødningSår i mundenProktalgiCheilitisHæmorroiderGlossodyniOral smerteMundtørhedFlatulensOralt ubehagEruktation | Gastrointestinal perforationq,\*PankreatitisAnalfistler, colitisr, iskæmisk colitisr |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Leversvigt\*Cholecystitiss,\*Unormal leverfunktion | Hepatitis |  |
| **Hud og subkutane væv** | Misfarvning af hudentPalmoplantar erytrodysæstesi-syndromUdslætuÆndring i hårfarveTør hud | HudafskalningHudreaktionervEksemBlærerErytemAlopeciAcnePruritusHyperpigmentering i hudenHudlæsionerHyperkeratoseDermatitisNeglesygdommew |  | Erythema multiforme\*Stevens-Johnsons syndrom\*Gangrænøs pyodermaToksisk epidermal nekrolyse\* |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | EkstremitetssmerterArtralgiRygsmerter | Muskuloskeletale smerterMuskelspasmerMyalgiMuskelsvaghed | Osteonekrose af kæbenFistler\* | Rhabdomyolose\*Myopati |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | Nyresvigt\*Akut nyresvigt \*KromaturiProteinuri | Urinvejsblødning | Nefrotisk syndrom |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Mucosa-inflammationTræthedxØdemyPyreksi | BrystsmerterSmerterInfluenzalignende symptomerKulderystelser | Nedsat sårheling |  |  |
| **Undersøgelser** |  | VægttabNedsat antal hvide blodlegemerForhøjet lipaseNedsat antal trombocytterNedsat hæmoglobinForhøjet amylasezForhøjet aspartat-aminotransferaseForhøjet alanin-aminotransferaseForhøjet blod-kreatininBlodtryksstigningForhøjet urinsyre i blodet | Forhøjet blodkreatinkinaseForhøjet thyroideastimulerende hormon (TSH) |  |  |

\*Herunder dødelige tilfælde
Følgende betegnelser er kombineret:

a Nasofaryngitis og forkølelsessår.

b Bronkitis, nedre luftvejsinfektioner, pneumonitis og luftvejsinfektion.

c Absces, abscesser i ekstremiteter, analabsces, tandkødsabsces, leverabsces, pancreas-absces, perineal absces, perirektal absces, rektal absces, subkutan absces og tandrodsabsces.

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, hæmolytisk uræmisk syndrom.

i Nedsat appetit og appetitløshed.

j Dysgeusi, ageusi og smagsforstyrrelse.

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

l Nedsat/unormal uddrivningsfraktion.

m Akut myokardieinfarkt, myokardieinfarkt, tavst myokardieinfarkt.

n Orofaryngeale og faryngolaryngeale smerter.

o Stomatitis og aftøs stomatitis.

p Abdominale smerter, nedre abdominalsmerter, 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 Dermatitis psoriasiformis, eksfoliativt udslæt, udslæt, erytematøst udslæt, follikulært. udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt.

v Hudreaktion og hudsygdomme.

w Neglesygdomme og misfarvning af negle.

x Træthed og asteni.

y Ansigtsødem, ødem og perifert ødem.

z Amylase og forhøjet amylase.

\* Herunder letale tilfælde.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Infektioner og parasitære sygdomme*

Der er rapporteret tilfælde af alvorlig infektion (med eller uden neutropeni) herunder letale tilfælde. Der er set tilfælde af nekrotiserende fasciitis, inklusive perineum, hvoraf nogle var letale (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 GIST-studiet, hos 16 % og 1,6 % af patienterne i fase 3 mRCC-studiet og hos 13 % og 2,4 % af patienterne i fase 3 pNET-studiet. Nedsat trombocyttal af henholdsvis sværhedsgrad 3 og 4 er rapporteret hos 3,7 % og 0,4 % af patienterne i fase 3-GIST-studiet, hos 8,2 % og 1,1 % af patienterne i fase 3 mRCC-studiet og hos 3,7 % og 1,2 % af patienterne i fase 3 pNET-studiet (se pkt. 4.4).

I et fase 3 GIST-studie forekom blødningshændelser hos 18 % af patienterne, der fik sunitinib, sammenlignet med 17 % af patienterne, der fik placebo. 39 % af de patienter, der fik sunitinib for tidligere ubehandlet mRCC, fik blødningsepisoder sammenlignet med 11 % af de patienter, der fik interferon-α (IFN-α). Hos 17 patienter (4,5 %), der fik sunitinib, forekom blødning i grad 3 eller højere sammenlignet med 5 (1,7 %) patienter, der fik IFN-α. 26 % af de patienter, der fik sunitinib til behandling af cytokin-refraktær mRCC, oplevede blødning. Blødning (eksklusive epistaxis) sås hos 21,7 % af de patienter, som fik sunitinib i fase 3 pNET-studiet, sammenlignet med 9,85 % af de patienter, som fik placebo (se pkt. 4.4).

I kliniske studier forekom tumorblødning hos ca. 2 % af patienterne med GIST.

*Immunsystemet*

Der er rapporteret tilfælde af overfølsomhedsreaktioner, herunder angioødem.

*Det endokrine system*

Hypotyreose er indberettet som en bivirkning hos 7 patienter (4 %), som fik sunitinib i de 2 cytokinrefraktære mRCC-studier; hos 61 patienter (16 %) på sunitinib og hos 3 patienter (<1 %) i IFN-α-armen i det behandlingsnaive mRCC-studie. Derudover er der rapporteret stigninger i thyroideastimulerende hormon (TSH) hos 4 cytokinrefraktære mRCC-patienter (2 %). Samlet havde 7 % af mRCC-populationen enten kliniske eller laboratoriemæssige tegn på behandlingsinduceret hypotyreose. Erhvervet hypotyreose er set hos 6,2 % af GIST-patienterne på sunitinib versus 1 % på placebo. I fase 3 pNET-studiet er der rapporteret om hypotyreose hos 6 patienter (7,2 %), som fik sunitinib, og hos 1 patient (1,2 %), som fik placebo.

Thyroideafunktionen blev monitoreret prospektivt i 2 studier hos patienter med brystkræft; sunitinib er ikke godkendt til behandling af brystkræft. I det ene studie sås hypotyreose hos 15 (13,6 %) af patienterne i behandling med sunitinib og hos 3 (2,9 %) af patienterne i standardbehandling. Der sås forhøjet TSH i blodet hos 1 (0,9 %) patient på sunitinib, men ikke hos patienter i standardbehandling.

Der sås ikke hypertyreose hos patienter i behandling med sunitinib, men 1 (1,0 %) patient i

standardbehandling fik hypertyreose. I det andet studie sås hypotyreose hos i alt 31 (13 %) af patienterne på sunitinib og hos 2 (0,8 %) af patienterne på capecitabin. Der sås forhøjet TSH i blodet hos 12 (5,0 %) patienter på sunitinib, men ikke hos patienter på capecitabin. Der sås hypertyreose hos 4 (1,7 %) patienter i behandling med sunitinib, men ikke hos patienter i behandling med capecitabin. Der sås nedsat TSH i blodet hos 3 (1,3 %) patienter i behandling med sunitinib, men ikke hos patienter i behandling med capecitabin. Der sås forhøjet T4 hos 2 (0,8 %) patienter på sunitinib og hos 1 (0,4 %) patient på i behandling med capecitabin. Der sås forhøjet T3 hos 1 (0,8 %) patient på sunitinib, men ikke hos patienter i behandling med capecitabin. Alle thyroidea-relaterede hændelser var grad 1-2 (se pkt. 4.4).

*Metabolisme og ernæring*

Der er rapporteret højere hyppighed af hypoglykæmiske episoder hos patienter med pNET sammenlignet med patienter med mRCC og GIST. Størstedelen af disse bivirkninger set i kliniske studier kunne dog ikke relateres til behandlingen i de kliniske studier (se pkt. 4.4).

*Nervesystemet*

Der har været enkelte rapporter (<1 %) fra kliniske studier og fra overvågning efter markedsføring om personer med kramper og radiologiske tegn på reversibelt posteriort leukoencefalopatisk syndrom (RPLS), heraf nogle med letalt udfald. Kramper er set hos patienter med eller uden radiologiske tegn på hjernemetastaser (se pkt. 4.4).

*Hjertet*

I kliniske studier forekom fald i venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF) på ≥20 % og under den nedre referenceværdi hos ca. 2 % af sunitinib-behandlede GIST-patienter, hos 4 % af cytokinrefraktære 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 det behandlingsnaive mRCC-studie havde 27 % af patienterne på sunitinib og 15 % af patienterne på IFN-α en LVEF-værdi, der var under den nedre referenceværdi. To patienter (<1 %), som fik sunitinib, blev diagnosticeret med kronisk hjerteinsufficiens (CHF).

”Hjertesvigt”, ”kronisk venstresidet hjerteinsufficiens” eller ”venstre ventrikelsvigt” blev rapporteret hos 1,2 % af GIST-patienterne, der blev behandlet med sunitinib, og hos 1 % af patienterne, der blev behandlet med placebo. I det pivotale fase 3 GIST-studie (n = 312) forekom behandlingsrelaterede letale hjertebivirkninger hos 1 % af patienterne i hver behandlingsgruppe i studiet (dvs. sunitinib og placebogruppen). I et fase 2-studie hos cytokinfraktære mRCC-patienter oplevede 0,9 % af patienterne behandlingsrelateret letal myokardieinfarkt. I fase 3-studiet hos behandlingsnaive mRCC-patienter oplevede 0,6 % af patienterne i IFN-α-armen og 0 % af patienterne i sunitinib-armen letale hjertehændelser.

*Vaskulære sygdomme*

Hypertension

Hypertension var rapporteret som en meget almindelig bivirkning, i kliniske studier. Dosis af sunitinib blev reduceret, eller administration af sunitinib blev midlertidigt indstillet hos ca. 2,7 % af patienterne, som fik hypertension. Ingen af disse patienter fik seponeret behandlingen med sunitinib permanent. Svær hypertension (>200 mmHg systolisk eller 110 mmHg diastolisk) sås hos 4,7 % af patienterne med solide tumorer. Hypertension sås hos ca. 33,9 % af de behandlingsnaive mRCC-patienter, der fik sunitinib sammenlignet med 3,6 % af patienterne, der fik IFN-α. Svær hypertension forekom hos 12 % af de behandlingsnaive patienter på sunitinib og <1 % af patienterne på IFN-α.

Hypertension blev rapporteret hos 26,5 % af de patienter, som fik sunitinib i et fase 3 NET-studie, og hos 4,9 % af de patienter, der fik placebo. Alvorlig 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 venøse tromboemboliske hændelser er rapporteret hos ca. 1,0 % af patienterne med solide tumorer, som blev behandlet med sunitinib i kliniske studier, herunder GIST og RCC.

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

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

Hos de behandlingsnaive mRCC-patienter, der fik IFN-α, forekom 6 (2 %) tromboemboliske hændelser; 1 patient (<1 %) oplevede en grad 3 DVT, og 5 patienter (1 %) fik lungeemboli, alle grad 4.

Venøse tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos 1 (1,2 %) patient i sunitinib-armen og hos 5 (6,1 %) af patienterne i placeboarmen i pNET fase 3-studiet. 2 af disse patienter i placebogruppen havde DVT, 1 var grad 2 og 1 var grad 3.

Der er ikke rapporteret letale tilfælde i GIST-, mRCC og pNET-registreringsstudier. I overvågningen efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af dødelig lungeemboli.

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

Patienter, som havde haft lungeemboli inden for de seneste 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 patierne med GIST, hos ca. 26,7 % af patienterne med mRCC og hos 12 % af patienterne med pNET.

Der forekom lungehændelser hos ca. 22,2 % af patienterne med solide tumorer, herunder GIST og mRCC, som blev behandlet med sunitinib i kliniske studier.

*Mave-tarm-kanalen*

Pankreatitis er set med hyppigheden ikke-almindelig (<1 %) hos patienter, der fik sunitinib for GIST eller mRCC. Der er ikke rapporteret om behandlingsrelateret pankreatitis i fase 3 pNET-studiet (se pkt. 4.4).

Letal gastrointestinal blødning blev rapporteret hos 0,98 % af patienterne, der fik placebo i fase 3 GIST-studiet.

*Lever og galdeveje*

Der er rapporteret tilfælde af leverdysfunktion, og disse kan omfatte unormale leverfunktionstests, hepatitis eller leversvigt (se pkt. 4.4).

*Hud og subkutane væv*

Der er rapporteret tilfælde af gangrænøs pyoderma, der 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, nogle med akut nyresvigt. Patienter med tegn eller symptomer på muskeltoksicitet skal behandles i henhold til gældende medicinsk praksis (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om tilfælde af fisteldannelse, i nogle tilfælde ledsaget af tumornekrose og regression, i nogle tilfælde letale.

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose af kæben hos patienter, der er blevet behandlet med sunitinib. Hovedparten af disse tilfælde blev set hos patienter med kendte risikofaktorer for osteonekrose af kæben, især behandling med intravenøst bisphosphonat 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 de anbefalede humane doser tyder på, at sunitinib potentielt kan hæmme hjertets repolarisering (f.eks forlængelse af QT-intervallet).

Forlænget QTc-interval til over 500 msek. sås 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. Sunitinib har vist forlængelse af QTcF-interval (Fridericias korrektion) ved ca. dobbelt terapeutisk koncentration.

I et studie hos 24 patienter, i alderen 20-87 år med avanceret malign sygdom, er forlængelse af QTc-intervallet undersøgt. Resultaterne af dette studie viste, at sunitinib havde en effekt på QTc-intervallet (defineret som middel placebo-justeret ændring på >10 msek. med en 90 % CI øvre grænse >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 sås en effekt på QTcF-intervallet 24 timer efter indtagelse af dosis på dag 3 (dvs. ved den forventede terapeutiske plasmakoncentration efter den anbefalede startdosis på 50 mg) ved brug af ”within-day” baseline-korrektionsmetoden, er den kliniske betydning af dette fund uklart.

Ved brug af omfattende gentagne EKG-målinger på tidspunkter svarende til enten terapeutisk eksponering eller højere end terapeutisk eksponering sås ikke udvikling af alvorlig forlængelse af QTc-intervallet (dvs. lig med eller større end grad 3 ifølge CTCAE version 3,0) hos nogen af patienterne i den evaluerbare population eller i ”intent-to-treat” ITT-populationen.

Ved terapeutisk plasmakoncentration 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), der blev brugt som positiv kontrol, viste en maksimal middelændring af QTcF-intervallet på 5,6 msek. fra baseline. Ingen patienter oplevede en effekt på QTc-intervallet større end grad 2 (CTCAE-version 3,0) (se pkt. 4.4.).

Langtidssikkerhed ved mRCC

Sunitinibs langtidssikkerhed hos patienter med mRCC er analyseret på tværs af 9 afsluttede kliniske studier udført i 1. linie, bevacizumab-refraktære og cytokin-refraktære behandlingsforløb. Analysen omfattede 5.739 patienter, hvoraf 807 (14 %) blev behandlet i ≥2 år og op til 6 år. Hos de 807 patienter, som 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. Hypotyreose udgjorde dog en undtagelse, idet denne bivirkning 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 eller øget sværhedsgrad af behandlingsrelaterede bivirkninger.

Pædiatrisk population

Sunitinibs sikkerhedsprofil er blevet undersøgt i et fase 1-dosiseskaleringsstudie, et ublindet fase 2-studie, et 1/2 –enkeltarmsstudie og i publikationerne, 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 og 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 (GI) toksicitet, neutropeni, træthed og forhøjet niveau af ALAT. Risikoen for kardielle bivirkninger forekom at være højere hos pædiatriske patienter med tidligere eksponering for stråling af hjertet eller antracyklin, sammenlignet med pædiatriske patienter uden tidligere eksponering. Hos disse pædiatriske patienter uden tidligere eksponering for antracykliner eller stråling af hjertet er den maksimalt tolererede dosis blevet fastslået (se pkt. 5.1).

Et ublindet 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/progressiv/refraktær højgrads gliom eller ependymom. Der var ingen grad 5 bivirkninger i nogen af grupperne. De hyppigste bivirkninger (≥ 10 %) var nedsat neutrofiltal (6 [20,7 %] patienter) og intrakraniel blødning (3 [10,3 %] patienter).

Et fase 1/2-enkeltarmsstudie 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 alvorlighedsgrad 1 eller 2. 4 ud af 6 patienter (66,7 %) oplevede bivirkninger af grad 3-4. (De rapporterede 17 bivirkninger af grad 3 var hypophosphatæmi, neutropeni og trombocytopeni hos 1 patient hver, og en grad 4 bivirkning af neutropeni hos 1 patient). Der blev ikke rapporteret om alvorlige eller grad 5 bivirkninger 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](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen specifik antidot for overdosering med sunitinib, og behandling af overdosis er generelt understøttende. Hvis indiceret, kan elimination af ikke absorberet aktivt stof ske ved opkastning eller maveskylning. Der er rapporteret om tilfælde af overdosering. I nogle tilfælde var bivirkningerne i overensstemmelse med sunitinibs kendte sikkerhedsprofil.

**4.10 Udlevering**

BEGR

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinase-hæmmere.

ATC-kode: L 01 EX 01.

Virkningsmekanisme

Sunitinib hæmmer gentagne receptortyrosinkinaser (RTK), som indgår i tumorvækst, neoangiogenese og metastaserende progression af cancer. Sunitinib er identificeret som en hæmmer af receptorerne for trombocytafledte vækstfaktorer (PDGFRα og PDGFRβ), vaskulære endotelvækstfaktorer (VEGFR1, VEGFR2 og VEGF3), stamcellefaktor (KIT), Fms-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3), kolonistimulerende faktor (CSF-1R) og gliacelleafledt neurotrof faktor (RET). Hovedmetabolitten udviser samme styrke sammenlignet med sunitinib i biokemiske analyser og celleanalyser.

Klinisk virkning og sikkerhed

Klinisk sikkerhed og virkning af sunitinib er undersøgt i behandlingen af patienter med GIST, som var resistente over for imatinib, (dvs. som udviklede sygdomsprogression under eller efter behandling med imatinib), eller som udviste intolerans over for imatinib (dvs. som udviklede signifikant toksicitet under behandling med imatinib, og hvor yderligere behandling var udelukket). Ligeledes er klinisk sikkerhed og virkning af sunitinib undersøgt for behandling af patienter med mRCC og behandling af patienter med inoperabel pNET.

Virkningen er baseret på tidspunktet for tumorprogression (TTP) og stigning i overlevelse med GIST på henholdsvis progressionsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR) for behandlingsnaiv og cytokinrefraktær mRCC og PFS ved pNET.

*Gastrointestinale stromale tumorer*

Det første åbne dosiseskaleringsstudie 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 og den anbefalede behandlingscyklus på 4 på hinanden følgende uger og 2 uger uden behandling (doseringsskema 4/2).

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

Et fase 3, randomiseret, dobbelt-blind, placebokontrolleret studie med sunitinib blev udført hos patienter med GIST, som udviste intolerans over for, eller havde udviklet sygdomsprogression under eller efter behandling med imatinib (median maksimal daglig dosis på 800 mg). I dette studie blev 312 patienter randomiseret (2:1) til enten 50 mg sunitinib eller placebo, oralt 1 gang daglig med doseringsskema 4/2 indtil sygdomsprogression, eller til 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 forud specificerede interimanalyse var median-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 *Independent Review,* og den var statistisk signifikant længere end TTP for placebo på 5,1 uger (95 % CI = 4,4-10,1; p<0,001) baseret på investigators vurderinger og 6,4 uger (95 % CI = 4,4-10,0) baseret på *Independent Review*. Forskellen i den samlede overlevelse (OS) var statistisk til fordel for sunitinib [hazard ratio (HR): 0,491 95 % (CI: 0,290-0,831)]. Risikoen for død var dobbelt så høj hos patienter i placebogruppen som i sunitinibgruppen.

Efter interimanalysen af virkning og sikkerhed blev studiet afblindet på anbefaling af det uafhængige *Data Safety Monitoring Board* (BSMB), og patienterne i placeboarmen fik tilbudt åben-label sunitinibbehandling.

I alt fik 255 patienter sunitinib i studiets åben-label-fase, inklusive de 99 patienter, der blev behandlet med placebo i starten.

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

**Tabel 2 – GIST sammenfatning af effekt-endepunkter (ITT-populationen)**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Dobbeltblind behandlinga** |
| **Median (95 % CI)** | **Hazard ratio** | **Placebo cross-over gruppebehandling b** |
| **Endepunkt** | **Sunitinib** | **Placebo** | **(95 % CI)** | **p** |
| **Primært TTP (uger)** |
| *Interim*  | 27,3 (16,0-32,1) | 6,4 (4,4-10,0) | 0,329 (0,233-0,466) | <0,001 | - |
| *Slut*  | 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 | - |
| *Slut*  | 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 | - |
| *Slut*  | 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 | - |
| *Slut*  | 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=Objektiv responsrate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; TTP=time-to-tumour progression.a Resultaterne af dobbeltblind behandling er fra ITT-populationen ved brug af radiologiske målinger, efter behov.b Effektresultater for de 99 patienter, som krydsede over fra placebo til Sunitinib "Teva" efter afblinding. *Baseline* blev nulstillet ved cross-over, og effektanalyser blev baseret på investigators vurdering.c Interim PFS (progressionsfri overlevelse)-tallene er blevet opdateret baseret på rekalkulering af de originale data.d Resultater for ORR (objektive responsrate) er angivet som procent patienter med bekræftet respons med 95 % CI.e Median er ikke opnået endnu, da data endnu ikke er fuldstændige. (OS = samlet overlevelse) |

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 sunitinibarmen og placeboarmen. I denne analyse indeholder placeboarmen de patienter, som var randomiseret til placebo, men senere fik åben-label sunitinibbehandling.

*Behandlingsnaiv metastaserende renal cellekarcinom*

Der er udført et fase 3 randomiseret, multicenter, international studie, der evaluerede virkning og sikkerhed af sunitinib sammenlignet med interferon IFN-α på 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 på 50 mg daglig oral administration, efterfulgt af 2 ugers pause (doseringsskema 4/2) eller IFN-α, administreret som en subkutan injektion på 3 millioner enheder (MIE) den første uge, 6 MIE den anden uge og 9 MIE den tredje uge, og herefter 3 på hinanden følgende dage hver uge.

Middelvarighed af behandlingen var 11,1 måned (interval: 0,4-46,1) for sunitinibbehandling og 4,1 måned (interval: 0,1-45,6) for IFN-α-behandling. Behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger blev set hos 23,7 % af de patienter, som fik sunitinib, og hos 6,9 % af de patienter, som 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 %) i sunitinibbehandling og hos 141 patienter (39 %) i IFN-α-behandling. Dosis blev reduceret hos 194 patienter (52 %) i sunitinibbehandling og hos 98 patienter (27 %) i IFN-α-behandling. Patienterne blev behandlet indtil sygdomsprogression, eller til 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 sunitinibbehandlede 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 objektive responsrate (ORR), OS og sikkerhed. Radiologisk undersøgelse blev afbrudt, når det primære endepunkt var nået. Ved den afsluttende analyse var ORR 46 % (95 % CI: 41%-51 %) i sunitinib-armen og 12 % (95 % CI: 9 %-16 %) i IFN-α-armen (p<0,001), baseret på investigators vurderinger.

Sunitinibbehandling var associeret med længere overlevelse sammenlignet med IFN-α-behandling. Median OS var 114,6 uger for sunitinibarmen (95 % CI: 100,1-142,9) og 94,9 uger for IFN-α-armen (95 % CI: 77,7-117,0) med HR 0,821 (95 % CI: 0,673-1,001; p = 0,0510 ved ustratificeret log-rank).

Det primære effektendepunkt og samlede overlevelse, observeret i ITT-populationen, bestemt ved den radiologiske undersøgelse, er sammenfattet i tabel 3:

**Tabel 3 – Sammenfatning af effektendepunkter for behandlingsnaiv mRCC (ITT-populationen)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sammenfatning af progressionsfri overlevelse** | **Sunitinib (N-375)** | **IFN-α (N=375)** |
| Individet progredierede eller døde ikke [n (%)] | 161 (42,9) | 176 (46,9)  |
| Individet progredierede eller døde [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 versus IFN-α) | 0,5268 |
| 95 % CI for hazard ratio | (0,4316; 0,6430) |
| p-værdia | <0,0001 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sammenfatning af samlet overlevelse** | **Sunitinib (N=375)** | **IFN-α (N=375)** |
| Individet ikke erkendt død | 185 (49,3) | 175 (46,7)  |
| Individet 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 vs 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=progessions-fri overlevelse.

a Fra en 2-sidet log-rank-test.

*Cytokinrefraktær, metastaserende rena lcellekarcinom*

Et fase 2-studie med sunitinib blev udført hos patienter, som var refraktære før cytokinbehandling med interleukin-2 eller IFN-α. 63 patienter fik en oral initialdosis på 50 mg sunitinib 1 gang daglig 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 den ORR baseret på *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (*RECIST = respons evaluering af kriterier for solide tumorer).

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 åben, enkelt arm, multicenterstudie, der evaluerede virkning og sikkerhed af sunitinib, blev udført hos patienter med mRCC, som var refraktære til tidligere cytokinbehandling. 106 patienter fik mindst en 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 er endnu ikke nået.

*Neuroendokrine tumorer i pancreas*

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

Et pivotalt fase 3, multicenter, internationalt, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med monoterapi med sunitinib blev gennemført på patienter med inoperabel pNET.

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

Det primære mål var at sammenligne PFS hos patienter, som fik sunitinib, versuspatienter, som fik placebo. Andre parametre omfattede OS, ORR, PROs og sikkerhed.

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

Brug af somatostatinanaloger var tilladt i studiet.

I alt 66 % af sunitinibpatienterne fik forudgående systemisk behandling sammenlignet med 72 % af placebopatienterne. Derudover havde 24 % af sunitinibpatienterne fået somatostatinanaloger sammenlignet med 22 % af placebopatienterne.

Sunitinib viste en klinisk signifikant fordel i investigatorvurderet PFS i forhold til placebo. Den mediane PFS var 11,4 måneder for sunitinib og 5,5 måneder for placebo [HR: 0,418 (95 % CI: 0,263-0,662), p = 0,0001]. Lignende resultater blev set, når responsvurdering baseret på RECIST, sammenholdt med investigator-tumormåling blev brugt til at bestemme sygdomsprogression som vist i tabel 4. En hazard ratio til fordel for sunitinib blev set i alle undergrupper af evaluerede baselinekarakteristika, inklusive en analyse af antallet af forudgående systemiske behandlinger. I alt 29 sunitinibbehandlede patienter og 24 placebobehandlede patienter 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 0,456 (95 % CI: 0,264-0,787, p = 0,0036) blandt 57 sunitinibbehandlede patienter (inklusive 28 med 1 forudgående systemisk behandling og 29 med 2 eller flere forudgående systemiske behandlinger) og 61 placebobehandlede patienter (inklusive 25 med 1 forudgående systemisk behandling og 36 med 2 eller flere forudgående systemiske behandlinger).

En følsomhedsanalyse af PFS blev udført, hvor progression var baseret på investigatorrapporterede tumormålinger, og hvor alle individer, censureret efter årsager andre end afslutning af studiet, blev opgjort som PFS-hændelser. Denne analyse gav et konservativt skøn over behandlingseffekten af sunitinib og støttede den primære analyse, som viste en hazard ratio på 0,507 (95 % CI: 0,350-0,733, p = 0,000193). Pivotal-studiet af NET i pancreas blev afsluttet før tid efter anbefaling fra en uafhængig lægemiddelmonitoreringskomité, og den primære parameter var baseret på investigatorvurdering, begge faktorer kan have haft indflydelse på skønnet over behandlingsvirkningen.

For at udelukke bias i den investigatorbaserede PFS-vurdering blev der gennemført en BICR af scanninger; denne gennemgang understøttede investigatorvurderingen, som vist i tabel 4.

**Tabel 4 – pNET-effektresultater fra fase 3-studiet**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Effektparameter** | **Sunitinib****(n=86)** | **Placebo****(n=85)** | **Hazard ratio****(95 % Cl)** | **P-værdi** |
| Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95 % CI)] ved investigatorvurdering | 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)] ved responsvurdering baseret på RECIST sammenholdt med investigator-tumormåling | 12,6(7,4; 16,9) | 5,4(3,5; 6,0) | 0,401(0,252; 0,640) | 0,000066 a |
| Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95 % CI)] ved blindet, uafhængig, central gennemgang af tumorvurdering  | 12,6(11,1; 20,6) | 5,8(3,8; 7,2) | 0,315(0,181; 0,546) | 0,000015 a |
| Samlet overlevelse [5-årsopfølgning][median, måneder (95 % CI)] | 38,6(25,6; 56,4) | 29,1(16,4; 36,8) | 0,730(0,504; 1,057) | 0,0940 a |
| 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 tumoreri pancreas; RECIST= respons evaluering af kriterier for solide tumorer.

a 2-sidet ustratificeret logrank test.

b Fishers exact test.

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



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 (ikke nået)) i sunitinibgruppen sammenlignet med NR (95 % CI 15,5; NR) i placebogruppen, HR: 0,409 (95 % CI 0,187; 0,894), p=0,204]. Der var 9 dødsfald i sunitinibgruppen og 21 dødsfald i placebogruppen.

Ved sygdomsprogression blev randomiseringskoden brudt, og placebopatienter fik tilbudt ublindet behandling med sunitinib i et særskilt forlængelsesstudie. Som følge af den tidlige lukning af studiet blev koden for de resterende patienter brudt, og de blev tilbudt behandling med sunitinib i et åbent forlængelsesstudie. I alt 59 ud af 85 patienter (69,4 %) fra placebogruppen fik ublindet sunitinibbehandling efter sygdomsprogression eller afblinding ved studieafslutning. Ved 5-årsopfølgning i forlængelsesstudiet viste OS en hazard ratiopå 0,730 (95 % CI 0,504-1,057).

Resultater fra spørgeskema (EORTC QLQ-C30) om livskvalitet fra den europæiske kræftforskningsorganisation, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, viser, at den samlede totale helbredsrelaterede livskvalitet og de 5 funktionsevner (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, multicenter, enkeltarmet åbent fase 4-studie, som evaluerede virkning og sikkerhed af sunitinib 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 37,5 mg sunitinib oralt en gang daglig i henhold til en fortløbende daglig doseringsplan (CDD).

Den investigatorvurderede mediane PFS var 13,2 måneder både i den samlede population (95 % CI: 10,9-16,7) og i den behandlingsnaïve population (95 % CI: 7,4-16,8).

Pædiatrisk population

Erfaring med anvendelse af sunitinib hos pædiatriske patienter er begrænset (se pkt. 4.2 "Pædiatrisk population").

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 blev inkluderet med 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 stråling af hjertet blev ekskluderet. I den anden del af studiet, hvor patienter med tidligere behandling mod cancer, men uden risikofaktorer for hjertetoksicitet, blev inkluderet, blev sunitinib generelt tolereret, og det kunne håndteres klinisk ved en dosis på 15 mg/m2/dag (MTD) i doseringsskema 4/2. Ingen af personerne opnåede fuldstændigt respons eller delvist respons. Der blev observeret stabil sygdom hos 6 patienter (17 %). En 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 ublindet fase 2-studie blev udført hos 29 patienter, herunder 27 pædiatriske patienter (i alderen 3 til 16 år) og 2 unge voksne patienter (i alderen 18 til 19 år) med HGG eller ependymom. På grund af manglende sygdomskontrol blev studiet lukket ned ved tidspunktet for den planlagte interimanalyse. Den mediane PFS var 2,3 måneder i gruppen med HGG og 2,7 måneder i ependymom-gruppen. Den mediane samlede OS var 5,1 måneder i gruppen med HGG og 12,3 måneder i ependymom-gruppen. De hyppigste bivirkninger (≥ 10 %) hos patienterne i begge grupper tilsammen var nedsat neutrofiltal (6 patienter (20,7 %); og intrakranial 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, i doser på mellem 15 mg/m2/dag og 30 mg/m2/dag og publicerede, tilgængelige 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 intolerance over for imatinib (16 ud af 21 patienter med stabil sygdom) eller de novo/efter operation (2 ud af 5 patienter med stabil sygdom). 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 %) bivirkninger af grad 3-4. (De rapporterede grad 3 bivirkninger var hypophosphatæmi, neutropeni og trombocytopeni hver hos 1 patient, og en grad 4 bivirkning af neutropeni blev rapporteret hos 1 patient). Herudover er de følgende grad 3 bivirkninger blevet rapporteret hos 5 patienter i publikationer: træthed (2) og gastrointestinale bivirkninger (herunder diarré) (2), hæmatologiske bivirkninger (herunder anæmi) (2), cholecystitis (1), hyperthyroidisme (1) og mucositis (1).

Der blev udført en populationsfarmakokinetisk (PK) og farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) analyse med henblik på at ekstrapolere farmakokinetikken 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 virkede det ikke som om, at yngre alder og mindre legemsstørrelse påvirkede sikkerheds- og virkningsrespons på plasmaeksponeringen for sunitinib negativt. Det virkede ikke som om, at sunitinibs benefit/risk-forhold blev negativt påvirket af en yngre alder og mindre legemsstørrelse, og det var primært afhængigt af plasmaeksponeringen.

EMA har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referenceproduktet indeholdende sunitinib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af nyre- og nyrebækken-karcinom (eksklusive nefroblastom, nefroblastomatose, clear cell-sarkom, mesoblastisk nefrom, renalt medullært karcinom og rabdoid tumor i nyrerne) (se pkt. 4.2).

EMA har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referenceproduktet indeholdende sunitinib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af neuroendokrine gastroentero-pankreatiske tumorer (eksklusive neuroblastom, neuroganglioblastom, fæokromocytom (se pkt. 4.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

PK af sunitinib blev vurderet hos 135 raske forsøgspersoner og 266 patienter med solide tumorer. PK var ens hos alle undersøgte populationer med solide tumorer og hos raske forsøgspersoner.

Ved dosisintervallet 25-100 mg øges både arealet under plasmakoncentrationstidskurven (AUC) og Cmax proportionalt med dosis. Ved gentagen daglig dosis akkumuleres sunitinib 3-4 gange, og dets aktive hovedmetabolit akkumuleres 7-10 gange. Steady state-koncentrationen af sunitinib og dets aktive hovedmetabolit nås inden for 10-14 dage. På dag 14 er den kombinerede plasmakoncentration af sunitinib og dets aktive hovedmetabolit 62,9-101 ng/ml. Præ-kliniske data viser, at dette er målkoncentrationen som er nødvendig for at kunne hæmme receptorphosphorylering *in vitro*, hvilket resulterer i tumorstase/vækstreduktion *in vivo*. Den aktive hovedmetabolit udgør 23 %-37 % af den totale eksponering. Der er ikke set nogen signifikante ændringer i PK af sunitinib eller den aktive hovedmetabolit ved gentagen daglig dosis eller ved gentagen cyklus efter det undersøgte doseringsskema.

Absorption

Efter oral anvendelse af sunitinib ses Cmax sædvanligvis 6-12 timer tid til maksimal koncentration (Tmax), efter administration.

Fødeindtagelse har ingen effekt på biotilgængeligheden af sunitinib.

Fordeling

*In vitro*-binding af sunitinib og dets aktive hovedmetabolit til human plasmaprotein er i *in vitro-*studier henholdsvis 95 % og 90 %, og der er tilsyneladende ingen koncentrationsafhængighed. Det tilsyneladende distributionsvolumen (Vd) er stort for sunitinib, 2230 l, som tyder på distribution ind i vævene.

Metaboliske interaktioner

De kalkulerede *in vitro-*Ki-værdier for alle undersøgte cytokrom P450-isoformer (CYP) (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 og CYP4A9/11) tyder på, at det er usandsynligt, at sunitinib og dets aktive hovedmetabolit inducerer metaboliseringen af lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer i klinisk relevant grad.

Biotransformation

Sunitinib metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4, det CYP P450-isoform, som producerer dets aktive hovedmetabolit, desethylsunitinib, og som derefter metaboliseres yderligere af det samme isoenzym.

Samtidig administration af sunitinib og den potente CYP3A4-induktor eller -hæmmer bør undgås, da dette kan påvirke plasmakoncentrationen af sunitinib (se pkt. 4.4 og 4.5).

Elimination

Udskillelse sker hovedsageligt via fæces (61 %). Renal elimination af uomdannet aktivt stof og metabolitter sker med 16 % af den indgivne dosis. Sunitinib og dets hovedmetabolit er de vigtigste forbindelser identificeret i plasma, urin og fæces med henholdsvis 91,5 %, 86,4 % og 73,8 % af radioaktivitet i poolede prøver. Mindre metabolitter er identificeret i urin og fæces, men er sædvanligvis ikke genfundet i plasma. Total oral clearance (CL/F) er 34-62 l/time. Hos raske forsøgspersoner er eliminationshalveringstiden af sunitinib og den aktive hovedmetabolit, desethylmetabolit, henholdsvis ca. 40-60 timer og 80-110 timer efter oral indtagelse.

Samtidig administration af BCRP-hæmmere
Sunitinib er et substrat for effluxtransporteren BCRP *in vitro*. I studie A6181038 havde samtidig administration af BCRP-hæmmeren gefitinib ingen klinisk relevant virkning på Cmax og AUC-værdien for sunitinib eller sunitinib + metabolit (se pkt. 4.5). Dette studie var et multicenter, open-label, fase 1/2-studie til undersøgelse af sikkerhed/tolerabilitet, maksimalt tolereret dosis og sunitinibs antitumoraktivitet i kombination med gefitinib hos forsøgspersoner med mRCC. PK-værdien af gefitinib (250 mg dagligt) og sunitinib (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 studieformål. Ændringer i sunitinibs PK parametre havde ingen klinisk signifikans og viste ingen interaktioner, men i betragtning af det relativt lave antal forsøgspersoner (dvs. N=7+4) og den moderat til store forskel i de PK parametre patienterne imellem, bør der dog udvises forsigtighed ved fortolkning af fundene vedrørende PK interaktion fra dette studie.

Særlige patientgrupper

*Nedsat leverfunktion*

Sunitinib og dets primære metabolit metaboliseres hovedsageligt i leveren. Hos forsøgspersoner med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) er systemisk eksponering efter en enkeltdosis sunitinib tilsvarende som hos patienter med normal leverfunktion. Sunitinib er ikke blevet undersøgt hos personer med alvorlig nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Studier af cancerpatienter ekskluderede patienter med ALAT eller ASAT >2,5 x den øvre referenceværdi, eller >5,0 x den øvre referenceværdi, hvis levermetastaser var årsag til tallene.

*Nedsat nyrefunktion*

Analyser af populations PK tyder på, at sunitinibs tilsyneladende clearance (CL/F) ikke er påvirket af kreatininclearance (CLcr) inden for det vurderede område (42-347 ml/min). Systemisk eksponering efter en enkelt dosis sunitinib var den samme hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (Clcr <30 ml/min) som hos personer med normal nyrefunktion (CLcr >80 ml/min). Selvom sunitinib og den primære metabolit ikke elimineres ved hæmodialyse, var den systemiske eksponering for sunitinib 47 % lavere og for den primære metabolit 31 % lavere hos patienter med nyresygdom i slutstadiet sammenlignet med personer med normal nyrefunktion.

*Vægt, performancestatus*

Populations PK analyser af demografiske data tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig med hensyn til vægt eller Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score.

*Køn*

Tilgængelige data tyder på, at kvinder måske har 30 % lavere tilsyneladende sunitinibclearance (CL/F) end mænd; denne forskel kræver imidlertid ingen dosisjustering.

*Pædiatrisk population*

Erfaringen med anvendelse af sunitinib hos pædiatriske patienter er begrænset (se pkt. 4.2). Der blev udført populationsfarmakokinetiske analyser af et puljet datasæt fra voksne patienter med GIST og solide tumorer, og pædiatriske patienter med solide tumorer. Der blev udført trinvise kovariat-modelleringsanalyser for at evaluere indvirkningen af alder og legemsstørrelse (total legemsvægt eller legemsoverfladeareal) samt andre kovariater på vigtige farmakokinetiske parametre for sunitinib og den 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, jo lavere tilsyneladende clearance). Tilsvarende var legemsoverfladeareal en signifikant kovariat for den tilsyneladende clearance af den aktive metabolit (jo mindre legemsoverfladeareal, jo lavere tilsyneladende clearance).

Derudover var legemsoverfladeareal (BSA), ved baseline en signifikant kovariant på den tilsyneladende clearance af sunitinib og dets aktive metabolit, hvilket var baseret på en integreret PK populationsanalyse af samlede data fra 3 pædiatriske studier (2 pædiatriske studier 26 med solide tumorer og 1 pædiatrisk GIST studie; alder: 6-11 år og 12-17 år). Baseret på denne analyse forventes en dosis på ca. 20 mg/m2 dagligt (BSA-interval: 1,10-1,87 m2) hos pædiatriske patienter at resultere i plasmaeksponeringer for sunitinib og dets aktive metabolit (mellem 75 og 125 % af AUC), der er sammenlignelige med voksnes med GIST, der får sunitinib 50 mg dagligt i dosisskema 4/2 (AUC 1233 ng.time/ml). Startdosis i de 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 (måtte ikke overstige en totaldosis på 50 mg/dag) baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet. Desuden var det beregnede startdosisinterval ifølge publicerede data 16,6 mg/m2 til 36 mg/m2 og steg til doser helt op til 40,4 mg/m2 (måtte ikke overstige en totaldosis på 50 mg/dag).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I gentagne dosistoksicitetsstudier af op til 9 måneders varighed på rotter og aber var påvirkninger af det primære målorgan identificeret i den gastrointestinale kanal (opkastning 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 lymfeknuder); eksokrin pancreas (acinar celledegranulering med enkeltcelle nekrose); spytkirtler (acinar hypertrofi); led (fortykkelse af vækstplade); uterus (atrofi) og ovarier (nedsat follikeludvikling). Alle fund opstod ved klinisk relevante eksponeringsniveauer af sunitinib i plasma. Yderligere påvirkninger, som blev set i andre studier omfatter forlængelse af QTc-intervallet, LVEF-nedsættelse og testikel tubulær atrofi, øget mesangialceller i nyren, blødning i gastrointestinalkanalen og oral mukosa, og hypertrofi af hypofyseforlapceller. 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 fund var reversible efter 2-6 uger uden behandling.

Genotoksicitet

Sunitinibs genotoksiske potentiale er vurderet *in vitro* og *in vivo.* Sunitinib er ikke mutagent i bakterier ved metabolisk aktivering af lever hos rotter. Sunitinib inducerer ikke strukturelle kromosomafvigelser i humane perifere blod-lymfocytter *in vitro*. Polyploid (numeriske kromosomafvigelser) ses i humane perifere blod-lymfocytter *in vitro*, både ved tilstedeværelse og fravær af metabolisk aktivering. Sunitinib er ikke klastogent i knoglemarv hos rotter *in vivo*. Den genotoksiske virkning af den aktive hovedmetabolit er ikke vurderet.

Karcinogenicitet

I et 1-måneds oralt gavagestudie (tvangsfodring) til fastlæggelse af dosisinterval (0, 10, 25, 75 eller 200 mg/kg/dag) med CDD hos rasH2-transgene mus blev der set karcinom og Brunnerkirtel hyperplasi i duodenum ved den højeste testdosis (200 mg/kg/dag).

Der blev udført et 6-måneders oralt gavage karcinogenicitetsstudie (0, 8, 25, 75 [nedsat til 50] mg/kg/dag) med daglig dosering hos rasH2-transgene mus. Der er set gastroduodenale karcinomer, øget forekomst af baggrunds-hæmangiosarkomer og/eller hyperplasi af ventrikelslimhinden efter 1 eller 6 måneders behandling med doser på >25 mg/kg/dag (>7,3 gange AUC hos patienter behandlet med den anbefalede daglige dosis [ADD]).

I et 2-års karcinogenicitetsstudie med rotter (0, 0,33, 1, eller 3 mg/kg/dag) resulterede administration af sunitinib i cyklusser på 28 dage efterfulgt af en 7-dages doseringsfri periode i en øgning af fæokromocytom og binyremarvhyperplasi hos hanrotter, der fik 3 mg/kg/dag efter > 1 års dosering (> 7,8 gange AUC hos patienter behandlet med ADD). Brunnerkirtelkarcinom i duodenum sås ved ≥1 mg/kg/dag hos hunrotter, ved 3 mg/kg/dag hos hanrotter og slimhindehyperplasi var tydelig i maveslimhinden ved 3 mg/kg/dag hos hanrotter ved henholdsvis ≥0,9, 7,8 og 7,8 gange AUC hos patienter behandlet med ADD. Human relevans af neoplastiske fund set i karcinogenicitetsstudier i mus (rasH2 transgene) og rotter efter behandling med sunitinib er uklar.

Reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet

Der ses ingen påvirkning af fertiliteten hos hanner eller hunner i reproduktionstoksicitetsstudierne. Derimod er der i gentagen dosistoksicitet studier af rotter og aber forandringer i hunners fertilitet i form af follikulær atresi, degeneration af corpora lutea, endometrielæsioner og nedsat vægt af uterus og ovarier, som viser sig ved klinisk relevant systemisk eksponering, og i hanners fertilitet hos rotter i form af tubulær testikelatrofi, nedsat forekomst af sædceller i bitestiklerne og nedsat forekomst af kolloid i prostata og sædblærer ved plasmakoncentrationer, der var 25 gange højere end systemisk human eksponering.

Der er observeret embryo-føtal mortalitet hos rotter, hvor der ved plasmakoncentrationer 5,5 gange højere end human eksponering ses signifikant fald i antal levende fostre, forøget antal resorptioner, forøget postimplantationstab og tab af hele kuldet hos 8/28 drægtige hunner. Hos kaniner er der konstateret nedsat vægt af den drægtige livmoder, et nedsat antal levende fostre som følge af forøget antal resorptioner, forøget postimplantationstab og tab af hele kuldet hos 4/6 drægtige hunner ved plasmakoncentrationer, der er 3 gange højere end systemisk human eksponering. I rotter med plasmakoncentrationer 5,5 gange højere end systemisk human eksponering medfører sunitinibbehandling ved >5 mg/kg/dag under organogenesen en forøget forekomst af skeletforandringer hos fostrene, fortrinsvis forsinket ossifikation af bryst- og lændehvirvlerne. Hos kaninfostre ses udviklingsforstyrrelser i form af hareskår ved plasmakoncentrationer på omtrent samme niveau som i klinikken og i form af hareskår og ganespalte ved plasmakoncentrationer, der er 2,7 gange højere end systemisk human eksponering.

Sunitinib (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg/dag) blev evalueret i et præ- og postnataludviklingsstudier i drægtige rotter. Der sås reduktion af maternel vægstigning 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 behandlet med ADD). Der sås reduceret neonatal vægt under og efter afvænningsperioden ved 3 mg/kg/dag. Der sås ingen udviklingstoksicitet ved 1 mg/kg/dag (eksponering ca. ≥0,9 gange AUC hos patienter behandlet med ADD).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Kapselindhold*

Mannitol

Povidon K-25

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

*Kapselskal*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Kun gældende for 12,5 mg, 25 mg og 50 mg:

Rød jernoxid (E172)

*Trykfarve*

Shellac

Sort jernoxid (E172)

Propylenglycol

Ammoniakopløsning, koncentreret

Kaliumhydroxid

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i original pakning for at beskyttet mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid high-density polyethylen-beholder (HDPE) med polypropylenlåg (PP) med børnesikret lukning indeholdende 30 hårde kapsler.

PVC/Aclar/PVC/aluminiumfolieblistre.

Pakningsstørrelser med 28 og 30 hårde kapsler i blisterpakning eller 28×1 og 30×1 hårde kapsler i enkeltdosisblisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser eller pakningstyper er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

12,5 mg: 58279

25 mg: 58280

50 mg: 58282

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. februar 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

13. december 2024