

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SUTENT 12,5 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Gelatinekapsler med orange overdel og orange underdel, der med hvidt blæk er mærket ”Pfizer” på overdelen, ”STN 12.5 mg” på underdelen, og som indeholder gule til orange granuler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

SUTENT 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)

SUTENT er indiceret til behandling af voksne med avanceret/metastaserende renalcellekarcinom (mRCC).

Neuroendokrine tumorer i pancreas (pNET)

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

Erfaring med SUTENT som førstelinjebehandling er begrænset (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med sunitinib bør initieres af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod cancer.

Dosering

Til GIST og mRCC er den anbefalede dosis af SUTENT 50 mg 1 gang dagligt indtaget oralt i 4 på hinanden følgende uger og derefter 2 ugers pause (doseringsskema 4/2). Dette udgør en behandlingscyklus på 6 uger.

Til pNET er den anbefalede dosis af SUTENT 37,5 mg 1 gang dagligt 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 dagligt.

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

CYP3A4-hæmmere/induktorer

Samtidig anvendelse af sunitinib og potente CYP3A4-induktorer, som f.eks. rifampin bør 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 tolerans.

Samtidig anvendelse af sunitinib og potente CYP3A4-hæmmere, som f.eks. 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 dagligt ved GIST og mRCC eller 25 mg dagligt 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 patientgrupper

Pædiatrisk population

Sutents sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Det er ikke relevant at anvende sunitinib til børn fra fødsel til mindre end 6 år til indikationen inoperabel og/eller metastaserende malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) efter behandlingssvigt med imatinib på grund af resistens eller intolerans. Det er ikke relevant at anvende sunitinib til børn med indikationen behandling af avanceret/metastaserende renalcellekarcinom (mRCC) og behandling af inoperabel eller metastaserende, veldifferentieret neuroendokrin tumor i pancreas (pNET) med sygdomsprogression.

Anvendelse af sunitinib anbefales ikke til den pædiatriske population.

Ældre (≥65 år)

Ca. en tredjedel af patienterne i de kliniske studier som fik sunitinib, var 65 år eller derover. Der ses 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 mildt 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 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 (mild-alvorlig) eller med nyresygdom i slutstadiet i hæmodialyse. Efterfølgende dosisjusteringer baseres på individuel sikkerhed og tolerans (se pkt. 5.2).

Administration

SUTENT er til oral brug, og kan tages med eller uden mad.

Hvis en dosis glemmes, bør patienten ikke tage 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, som er 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

Misfarvning af huden, der muligvis skyldes det aktive stofs farve (gul), er en meget almindelig bivirkning, som forekommer hos ca. 30% af patienterne. Patienter bør informeres om, at depigmentering af hår eller hud også kan forekomme under behandling med sunitinib. Andre mulige dermatologiske virkninger kan omfatte tørhed og fortykkelse af hud eller revnet hud, blærer, eller lejlighedsvis udslæt på håndflader og fodsåler.

Disse reaktioner er ikke kumulative, men er typisk reversible og fører sædvanligvis ikke til seponering. Der er set tilfælde af gangrænøs pyoderma, der normalt var reversibelt efter behandlingsophør.

Der er rapporteret tilfælde af alvorlige kutane bivirkninger herunder erythema multiforme (EM), og 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 blister eller mukosale læsioner), bør sunitinib seponeres. Hvis diagnosen SJS eller TEN er blevet bekræftet, må behandlingen ikke reinitieres. 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.

Blødning og tumorblødning

Efter markedsføring af SUTENT har der været rapporter om blødningshændelser, hvoraf nogle har været letale. Disse hændelser omfatter gastrointestinale blødninger, blødninger i luftvejene, urinvejs- og hjerneblødninger.

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 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. Rutinemæssig vurdering af denne bivirkning bør 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 blødningsepisoder. Nogle af disse epistaxistilfælde var alvorlige, men meget sjældent letale.

Tilfælde af tumorblødning, til tider forbundet med tumornekrose er rapporteret, nogle af disse blødningstilfælde var letale.

I kliniske studier forekom tumorblødning hos ca. 2% af patienterne med GIST. Disse hændelser kan opstå pludseligt. 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 pulmonalblødninger, som i nogle tilfælde var letale, hos patienter, der er blevet behandlet med sunitinib mod mRCC, GIST og lungecancer. SUTENT 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 (trombocytal), koagulationsfaktor (PT/INR) og objektiv 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 observeret hos patienter med intraabdominal malignitet behandlet med sunitinib. I fase 3 GIST-studiet forekom letal gastrointestinal blødning hos 0,98% af patienterne i placebogruppen.

Hypertension

Hypertension var 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. Svær hypertension (>200 mmHg systolisk eller 110 mmHg diastolisk) blev rapporteret hos 4,7% af patienterne med solide tumorer. Hypertension sås hos ca. 33,9% af de behandlingsnaive mRCC-patienter, der fik sunitinibmalat sammenlignet med 3,6% af patienterne, der får IFN- α . Svær hypertension forekommer hos 12% af de behandlingsnaive patienter på sunitinibmalat og \leq 1% af patienterne på IFN- α . Hypertension blev rapporteret hos 26,5% af de patienter, som fik sunitinib i fase 3 pNET-studiet, og hos 4,9% af de patienter, der fik placebo. Alvorlig hypertension opstod hos 10% af de pNET-patienter, der fik sunitinib, og hos 3% af de patienter, der fik placebo. 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 hypertensionen er under passende kontrol.

Hæmatologiske lidelser

Nedsat absolut neutrofilantal af sværhedsgrad 3 og 4 er rapporteret hos henholdsvis 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 trombocytal af sværhedsgrad 3 og 4 er rapporteret hos henholdsvis 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. 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. Efter markedsføring er der rapporteret om sjældne letale hæmatologiske tilfælde, inklusive blødning i forbindelse med trombocytopeni og neutropeniske infektioner.

Anæmi optræder både initialt og senere under behandlingen med sunitinib. Der er set grad 3 og grad 4 tilfælde.

Fuldstændig blodtælling bør udføres i begyndelsen af hver behandlingscyklus hos patienter, der behandles med sunitinib.

Kardiovaskulære lidelser

Hos patienter behandlet med sunitinib er der set kardiovaskulære hændelser, inklusive hjertesvigt, kardiomyopati og myokardieiskæmi og myokardieinfarkt; disse hændelser var i nogle tilfælde letale. Disse data tyder på, at sunitinib øger risikoen for kardiomyopati. Udover den lægemiddelspecifikke virkning er der 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.

I kliniske studier opstod fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) på $\geq 20\%$ og under den nedre referenceværdi hos ca. 2% af SUTENT-behandlede GIST-patienter, hos 4% af cytokin-refraktære mRCC-patienter og hos 2% af placebobehandlede GIST-patienter. Disse fald i LVEF synes ikke at være progressive og forbedres ofte ved fortsat behandling. I det behandlingsnaive mRCC-studie havde 27% af patienterne på SUTENT og 15% af patienterne på IFN- α en LVEF-værdi, der var under den nedre referenceværdi. 2 patienter (<1%), som fik sunitinib, blev diagnosticeret med kronisk venstresidigt hjerteinsufficiens (CHF).

”Hjertesvigt”, ”kronisk venstresidigt hjerteinsufficiens” eller ”venstre ventrikelsvigt” blev rapporteret hos 1,2% af GIST-patienterne, der blev behandlet med SUTENT, og hos 1% af patienterne, der blev behandlet med placebo. I det pivotale fase 3-GIST-studie (n = 312) blev behandlingsrelaterede letale hjertebivirkninger rapporteret hos 1% af patienterne i den ene 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 -gruppen og 0% af patienterne i sunitinib-gruppen letale hjertehændelser. I fase 3 pNET-studiet fik 1 (1%) patient, som fik sunitinib, behandlingsrelateret letalt hjertesvigt. Sammenhængen mellem hæmning af receptortyrosinkinase (RTK) og hjertefunktionen, hvis der er nogen, forbliver uklar.

Patienter, som havde haft hjertehændelser inden for 12 måneder før sunitinib-behandling, som f.eks. myokardieinfarkt (inklusive alvorlig/ustabil angina), koronar/perifer arterie bypass operation, symptomatisk CHF, cerebrovaskulære hændelser eller transitorisk cerebral iskæmi eller lungeemboli blev ekskluderet fra de kliniske studier med SUTENT. Det er uvist om patienter med disse underliggende tilstande har en større risiko for at udvikle lægemiddelrelateret venstre ventrikeldysfunktion. Disse patienter bør monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn og symptomer på CHF, især hvis de har hjerte-risikofaktorer og/eller arteriel sygdom i anamnesen.

Lægen rådes til at opveje den kardiovaskulære bivirkningsrisiko mod den potentielle fordel ved SUTENT. Disse patienter bør monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn og symptomer på CHF, mens de får sunitinib. *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 SUTENT. Administration af SUTENT bør afbrydes og/eller dosis bør reduceres hos patienter uden kliniske tegn på CHF, men med en uddrivningsfraktion på $<50\%$ - $>20\%$ under *baseline*.

Forlængelse af QT-interval

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 repolarisationsproces (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 potentielt signifikante ændringer. Sunitinib har vist forlængelse af QTcF-interval (Fredericas 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 en QTc-værdi >500 msek.

Der sås dog 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. Den kliniske betydning af dette fund er imidlertid fortsat uklart.

Ved brug af 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 ved CTCAE-version 3,0) hos nogen af patienterne i den evaluerbare eller i ITT-populationen.

Ved terapeutisk plasmakoncentration var den maksimale middelændring af QTcF-intervallet (Fredericas korrektion) fra *baseline* 9,6 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 et QTc-interval større end Grad 2 (CTCAE-version 3,0).

Forlængelse af QT-intervallet kan føre til en øget risiko for ventrikulær arytmi herunder *Torsade de pointes*. *Torsades de pointes* er set hos <0,1% af patienterne, der har fået sunitinib. Sunitinib bør 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, bør begrænses på grund af den mulige øgning af sunitinibs plasmakoncentration (se pkt. 4.2 og 4.5).

Venøse tromboemboliske hændelser

Behandlingsrelaterede venøse tromboemboliske hændelser er rapporteret hos ca. 1,0% af patienterne med solide tumorer, som blev behandlet med SUTENT i kliniske studier, herunder GIST mRCC.

I et fase 3 GIST-studie fik 7 patienter (3%) på sunitinib og ingen på placebo venøse tromboemboliske hændelser. 5 ud af 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 er rapporteret hos 13 af patienterne (3%), der fik SUTENT i fase 3 behandlingsnaiv mRCC-studie og hos 4 af patienterne (2%) i de 2 cytokin-refraktære mRCC-studier. 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%) forsøgsperson i sunitinib-gruppen og hos 5 (6,1%) af forsøgspersonerne i placebogruppen i pNET fase 3-studiet. 2 af forsøgspersonerne i placebogruppen havde DVT, 1 var grad 2 og en 1 var grad 3.

Der er ikke rapporteret letale tilfælde i GIST-, mRCC og pNET-registreringsstudier. Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af lungeemboli, der i nogle tilfælde var letale (se *Respirationsrelaterede hændelser* og pkt. 4.8).

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, omfatter hypertension, diabetes mellitus og tidligere tromboembolisk sygdom.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

TMA, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), i nogle tilfælde medførende nyresvigt eller død, er blevet rapporteret fra kliniske studier og efter markedsføring, hvor sunitinib blev anvendt som monoterapi eller sammen med bevacizumab. Diagnosen TMA 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).

Respirationsrelaterede hændelser

Patienter, som havde haft lungeemboli indenfor de seneste 12 måneder, blev ekskluderet fra de kliniske studier med SUTENT.

Der er set lungehændelser (f.eks. dyspnø, pleural effusion, lungeemboli eller lungeødem) hos ca. 17,8% af patienterne med GIST, hos ca. 26,7% af patienterne med mRCC og hos 12% af patienterne med pNET, som blev behandlet med SUTENT i fase 3 registreringsstudier.

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

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 SUTENT i fase 3 studierne (se pkt. 4.4 - *Venøse tromboemboliske hændelser*). Der er ikke rapporteret lungeemboli hos pNET-patienter, som fik sunitinib, i fase 3 studiet. Sjældne letale tilfælde er rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.8).

Thyroidealysfunktion

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

Hypothyreose kan opstå både tidligt og sent i behandlingen med sunitinib.

Hypothyreose er indberettet som en bivirkning hos 7 patienter (4%), som fik SUTENT i de 2 cytokin-refraktære mRCC-studier; hos 61 patienter (16%) på SUTENT og hos 3 patienter (<1%) i IFN- α armen i det behandlingsnaive mRCC-studie.

Derudover er der rapporteret TSH stigninger hos 4 cytokin-refraktære mRCC-patienter (2%). Samlet havde 7% af mRCC-populationen enten kliniske eller laboratiemæssige tegn på behandlingsprovokeret hypothyreose. Erhvervet hypothyreose er set hos 6,2% af GIST-patienterne på SUTENT *versus* 1% på placebo. I fase 3 pNET-studiet er der rapporteret om hypothyreose hos 6 patienter (7,2%), som fik sunitinib, og hos 1 patient (1,2%), som fik placebo.

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

hypertyreose hos patienter i sunitinib-behandling, 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 hos 12 (5,0%) patienter på sunitinib, men ikke hos patienter på capecitabin. Der sås hypertyreose hos 4 (1,7%) patienter i sunitinibbehandling, men ikke hos patienter i capecitabinbehandling. Der sås nedsat TSH hos 3 (1,3%) patienter på sunitinib, men ikke hos patienter på capecitabin.

Der sås forhøjet T4 hos 2 (0,8%) patienter på sunitinib og hos 1 (0,4%) patient på 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.

Der er rapporteret om tilfælde af hypertyreose, hvoraf enkelte har været efterfulgt af hypotyreose, og tyroiditis er blevet rapporteret med frekvensen ikke almindelig i kliniske studier samt efter markedsføring af SUTENT.

Pankreatitis

Der er set stigninger i serumlipase- og amylaseaktivitet hos patienter med forskellige solide tumorer i 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. Pankreatitis er set ikke-almindelig (<1%) hos patienter, der får SUTENT for GIST eller mRCC.

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.

Der er ikke rapporteret om behandlingsrelateret pankreatitis i fase 3 pNET-studiet.

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 SUTENT bør seponeres, og relevant medicinsk behandling initieres, hvis der er tegn eller symptomer på leversvigt.

Lever og galdeveje

Behandling med sunitinib kan være forbundet med cholecystitis, herunder akalkuløs cholecystitis og emfysematøs cholecystitis. I kliniske registreringsstudier var forekomsten af cholecystitis 0,5%. Der er set tilfælde af cholecystitis efter markedsføring.

Nyrefunktion

Der er set tilfælde af nedsat nyrefunktion, nyresvigt og/eller akut nyresvigt, der i nogle tilfælde var letale.

Risikofaktorer relateret til nedsat nyrefunktion/nyresvigt hos patienter i behandling med sunitinib, udover underliggende renalcellekarcinom, omfatter høj alder, diabetes mellitus, underliggende nedsat nyrefunktion, hjertesvigt, hypertension, sepsis, dehydrering/hypovolæmi og Rbdomyolyse. Der er ikke foretaget systematisk sikkerhedsvurdering ved fortsat behandling med SUTENT 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 SUTENT 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.

Dårlig sårheling

Der er set tilfælde af dårlig sårheling under behandling med sunitinib. Der er ikke udført egentlige studier på sunitinib-behandlingens 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 sunitinib-behandlingen efter et større kirurgisk indgreb bør tages på grundlag af klinisk bedømmelse af restitution efter indgrebet.

Osteonekrose af kæben

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

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

Overfølsomhed/angioødem

Hvis der opstår angioødem på grund af overfølsomhed, afbrydes sunitinibbehandlingen, og standardbehandling iværksættes.

Nervesystemet

Smagsforstyrrelser

Der er rapporteret dysgeusi hos ca. 28% af patienterne behandlet med SUTENT i kliniske studier.

Kramper

I kliniske studie af SUTENT og fra erfaringer efter markedsføring er der set kramper hos forsøgspersoner med eller uden radiologisk evidens på metastaser i hjernen. Derudover har der været få indberetninger (<1%, heraf nogle med dødelig udgang) om patienter med kramper og radiologisk evidens for reversibelt posterior leukoencefalopatisk syndrom (RPLS). Patienter med kramper og tegn/symptomer i overensstemmelse med RPLS, som f.eks. hypertension, hovedpine, nedsat opmærksomhed, ændret psykisk funktion og synstab, herunder kortikalblindhed bør kontrolleres med medicinsk behandling herunder kontrol af hypertension. Der anbefales midlertidig afbrydelse af SUTENT. Efter resolution kan behandlingen genoptages efter den behandlende læges skøn.

Tumorlysesyndrom (TLS)

I kliniske Studier er der set sjældne tilfælde af TLS, nogle var letale, og hos patienter efter markedsføring, der er blevet behandlet med sunitinib. Risikofaktorer for TLS inkluderer høj tumorbyrde, præeksisterende kronisk nyreinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotension og sur urin. Disse patienter bør følges nøje og behandles efter gældende praksis, og profylaktisk hydrering bør overvejes.

Infektioner

Der er set alvorlige infektioner, med eller uden neutropeni, inklusive letale tilfælde. De mest sete infektioner under behandling med sunitinib, er infektioner som, typisk ses hos cancerpatienter f. eks. luftvejsinfektioner, urinvejsinfektioner, hudinfektioner og sepsis.

Der er rapporteret sjældne tilfælde af nekrotiserende fasciitis, inklusive i perineum, hvoraf nogle var letale. 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. Blodglucose skal kontrolleres jævnligt hos diabetespatienter, og om nødvendigt justeres dosis af antidiabetika for at minimere risikoen for hypoglykæmi.

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:

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkeltdosis af sunitinib og den potente CYP3A4-hæmmer, ketoconazol, en stigning i samlet [sunitinib + primær metabolit] C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ 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 ingen eller minimal potentiale til at hæmme CYP3A4.

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

Lægemidler, som kan nedsætte plasmakoncentrationen af sunitinib:

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkeltdosis af sunitinib og den potente CYP3A4-induktor, rifampin, en reduktion i samlet [sunitinib + primær metabolit] C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ værdi på henholdsvis 23% og 46%.

Administration af sunitinib sammen med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampin, 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 til samtidig behandling med ingen eller minimalt potentiale til at inducere CYP3A4. Hvis dette ikke er muligt, bør dosis af SUTENT øges med 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 tolerans (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Kvinder i den fødedygtige alder bør rådes til at anvende sikker kontraktion og undgå at blive gravid under behandling med SUTENT.

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 SUTENT ikke anvendes i ammeperioden.

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

Der er ikke foretaget studier af virkningen på 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 sikkerhedsprofil

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) er appetitløshed, smagsforstyrrelser, hypertension, træthed, gastrointestinale forstyrrelser (dvs. diarré, kvalme, stomatitis, dyspepsi og opkastning), misfarvning af huden og palmoplantar erytrodysestesi. Symptomerne 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 betragtes mulig relateret til sunitinib, omfatter multiorgansvigt, dissemineret intravaskulær koagulation, peritoneal blødning, adrenal insufficiens, pneumothorax, shock og pludselig død af ukendt årsag.

Skema 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 ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $> 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data).

Skema 1 - Bivirkninger rapporteret i kliniske studier

Systemorgan-klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$
Infektioner og parasitære sygdomme		Virusinfektioner ^a Luftvejsinfektioner ^{b *} Abscesser ^{c,*} Svampeinfektioner ^d Urinvejsinfektioner Hudinfektioner ^e Sepsis ^{f,*}	Nekrotiserende fasciitis [*] Bakterieinfektioner ^g	

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1000
Blod og lymfesystem	Neutropeni Trombocytopeni Anæmi Leukopeni	Lymfocytopeni	Pancytopeni	Trombotisk mikroangiopati ^{h,*}
Immunsystemet			Overfølsomhed	Angioødem
Det endokrine system	Hypothyreose		Hypertyreose	Tyroiditis
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit ^l	Dehydrering Hypoglykæmi		Tumorlysesyndrom [*]
Psykiske forstyrrelser	Insomni	Depression		
Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine Smagsforstyrrelser ^l	Perifer neuropati Paræstesi Hypæstesi Hyperæstesi	Cerebral blødning [*] Cerebrovaskulær hændelse [*] Transitorisk cerebral iskæmi	Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom [*]
Øjne		Periorbitalt ødem Øjenlågsødem Øget tåresekretion		
Hjerte		Myokardieiskæmi ^{k,*} Nedsat uddrivningsfraktion ^l	Kronisk venstresidig hjerteinsufficiens Myokardieinfarkt ^{m,*} Hjertesvigt [*] Kardiomyopati [*] Perikardieeffusion Forlænget QT-interval i ekg	Venstre ventrikelsvigt [*] Torsades de pointes
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Dyb venetrombose Hedeture Ansigtsrødme	Tumorblødning [*]	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø Epistaxis Hoste	Lungeemboli [*] Pleuraeffusion [*] Hæmoptyse Dyspnø ved anstrengelse Orofaryngeal smerte ⁿ Tilstoppet næse Tørhed i næsen	Pulmonal blødning [*] Respirationssvigt [*]	

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1000
Mave-tarm- kanalen	Stomatitis ^o Abdominalsmerter ^p Opkastning Diarré Dyspepsi Kvalme Obstipation	Gastro-øsofageal reflux Dysfagi Gastrointestinal blødning* Øsofagitis* Abdominal distension Abdominalt ubehag Rektal blødning Gingival blødning Sår i munden Proktalgi Cheilitis Hæmorrhoider Glossodyn Oral smerte Mundtørhed Flatulens Oralt ubehag Eruktion	Gastrointestinal perforation ^{q,*} Pankreatitis Analfistler	
Lever og galdeveje			Leversvigt* Cholecystitis ^{r,*} Unormal leverfunktion	Hepatitis
Hud og subkutane væv	Misfarvning af huden ^s Palmoplantar erytrodysæstesi- syndrom Udslæt ^t Ændring i hårfarve Tør hud	Hudafskalning Hudreaktioner ^u Eksem Blister Erytem Alopeci Acne Pruritus Hyperpigmentering i huden Hudlæsioner Hyperkeratose Dermatitis Neglesygdomme ^v		Erythema multiforme* Stevens-Johnsons syndrom* Gangrænøs pyoderma Toksiske epidermal nekrolyse*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ekstremitetssmerter Artralgi Rygsmerte	Muskuloskeletale smerter Muskelspasmer Myalgi Muskelsvaghed	Osteonekrose af kæben Fistler*	Rabdomyolyse* Myopati
Nyrer og urinveje		Nyresvigt* Nyresvigt, akut* Kromaturi Proteinuri	Urinvejsblødning	Nefrotisk syndrom
Almene symptomer og reaktioner på administra- tionsstedet	Mucosa- inflammation Træthed ^w Ødem ^x Pyreksi	Brystsmerte Smerte Influenzalignende symptomer Kulderystelser	Nedsat sårheling	

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1000
Undersøgelser		Vægttab Nedsat antal hvide blodlegemer Forhøjet lipase Nedsat antal trombocytter Nedsat hæmoglobin Forhøjet amylase ^y Forhøjet aspartat- aminotransferase Forhøjet alanin- aminotransferase Forhøjet blod-kreatinin Blodtryksstigning Forhøjet urinsyre i blodet	Forhøjet blod- kreatinkinase Forhøjet thyroideastimuler ende hormon (TSH)	

Følgende betegnelser er kombineret:

- ^a Nasofaryngitis og forkølelsessår
- ^b Bronchitis, 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 smagsforstyrrelser
- ^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 Cholecystitis og akalkuløs cholecystitis
- ^s Gulfarvet hud, misfarvet hud og unormal pigmentering
- ^t Dermatitis psoriasiformis, eksfoliativt udslæt, udslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt
- ^u Hudreaktion og hudsygdomme
- ^v Neglesygdomme og misfarvning af negle
- ^w Træthed og asteni
- ^x Ansigtødem, ødem og perifert ødem
- ^y Amylase og forhøjet amylase
- ^{*} Herunder dødelige 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: Der er rapporteret tilfælde af mikroangiopati, i nogle tilfælde dødelige. Det anbefales at afbryde SUTENT-behandlingen midlertidigt (se også pkt. 4.4).

Immunsystemet: Der er rapporteret tilfælde af overfølsomhedsreaktioner herunder angioødem.

Nervesystemet: Der har været få rapporter om personer med kramper og radiologiske tegn på reversibelt posteriort leukoencefalopatisk syndrom (RPLS), heraf nogle med letalt udfald (se pkt. 4.4).

Metabolisme og ernæring: Der er rapporteret højere hyppighed af hypoglykæmiske episoder hos patienter med pNET sammenlignet med patienter med MrcC eller GIST. Størstedelen af disse kunne dog ikke relateres til behandlingen i de kliniske studier.

Lever og galdeveje: Der er rapporteret tilfælde af leverdysfunktion. Disse kan omfatte unormale leverfunktionstest, hepatitis eller leversvigt.

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 Rbdomyolyse, nogle med akut nyresvigt. Patienter med tegn eller symptomer på muskeltoksicitet skal behandles i henhold til gældende medicinsk praksis.

Der er rapporteret om tilfælde af fisteldannelse, i nogle tilfælde ledsaget af tumornekrose og regression, i nogle tilfælde med letal udgang.

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose af kæben hos patienter, der er blevet behandlet med SUTENT. Hovedparten af disse tilfælde blev set hos patienter med kendte risikofaktorer for osteonekrose af kæben, især behandling med intravenøst bisfosfonat og/eller anamnese med tandproblemer, som krævede invasiv tandbehandling (se også pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinase-hæmmere, ATC-kode: L01XE04

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 trombocytale vækstfaktorer (PDGFR α og PDGFR β), vaskulære endotel- vækstfaktorer (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

Den kliniske sikkerhed og effekt af sunitinib er undersøgt hos patienter med GIST. Det vil sige, de patienter, som var resistente over for imatinib, (dvs. dem som udviklede sygdomsprogression under eller efter behandling med imatinib) eller som udviste intolerans over for imatinib (dvs. dem, som udviklede signifikant toksicitet under behandling med imatinib, og hvor yderligere behandling var udelukket). Ligeledes er den kliniske sikkerhed og effekt af sunitinib undersøgt for behandling af patienter med mRCC og behandling af patienter med inoperabel pNET.

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

Gastrointestinale stromale tumorer (GIST)

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

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

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 dagligt med doseringskema 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 SUTENT 28,9 uger (95%CI = 21,3 - 34,1 uger) baseret på investigators vurderinger og 27,3 uger (95% CI = 16,0 - 32,1 uger) baseret på *Independent Review Board*, og den var statistisk signifikant længere end TTP for placebo på 5,1 uger (95% CI = 4,4 - 10,1 uger; $p < 0,001$) baseret på investigators vurderinger og 6,4 uger (95% CI = 4,4 - 10,0 uger) baseret på *Independent Review Board*. Forskellen i den samlede overlevelse var statistisk til fordel for sunitinib [hazard ratio: 0,491 95% (CI: 0,290 - 0,831)]. Risiko for død var dobbelt så høj hos patienter i placebogruppen som i sunitinib -gruppen.

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-label sunitinib -behandling.

I alt fik 225 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 tabellen herunder:

Tabel 2 - Sammenfatning af effekt-endepunkter (ITT-populationen)

Endepunkt	Dobbelblind behandling ^a				
	Median (95% CI)		Hazard Ratio	p	Placebo cross-over gruppe Behandling ^b
	SUTENT	Placebo	(95% CI)		
Primært: TTP (uger)					
<i>Interim</i>	27,3 (16,0-32,1)	6,4 (4,4-10,0)	0,329 (0,233-0,466)	<0,001	-
<i>Slut</i>	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					
<i>Interim</i>	24,1 (11,1-28,3)	6,0 (4,4-9,9)	0,333 (0,238-0,467)	<0,001	-
<i>Slut</i>	22,9 (10,9-28,0)	6,0 (4,4-9,7)	0,347 (0,253-0,475)	<0,001	-
ORR (%) ^d					
<i>Interim</i>	6,8 (3,7-11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
<i>Slut</i>	6,6 (3,8-10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0-17,8)
OS (uger) ^e					
<i>Interim</i>	-	-	0,491 (0,290-0,831)	0,007	-
<i>Slut</i>	72,7 (61,3-83,0)	64,9 (45,7-96,0)	0,876 (0,679-1,129)	0,306	-

^a Resultaterne af dobbelblind behandling er fra ITT-populationen ved brug af radiologiske målinger, efter behov.

^b Effektergebnater for de 99 patienter, som krydsede over fra placebo til SUTENT efter afblindning. *Baseline* blev nulstillet ved cross-over, og effektanalyser blev baseret på investigators vurdering.

^c Interim PFS (progressions-fri overlevelse)-tallene er blevet opdateret baseret på rekalkulering af de originale data. 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 = overall-overlevelse)

Median overall-overlevelse (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 indeholder placebo-armen de patienter, som var randomiseret til placebo, men senere fik åben-label sunitinib-behandling.

Behandlingsnaiv metastaserende renalcellekarinom (mRCC)

Der er udført et fase 3 randomiseret, multicenter, international studie, der evaluerede effekt 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 (doseringssekema 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 sunitinib-behandling 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 sunitinib-behandling og hos 141 patienter (39%) i IFN- α -behandling. Dosis blev reduceret hos 194 patienter (52%) i sunitinib-behandling og hos 98 patienter (27%) i IFN- α -behandling. Patienterne blev behandlet indtil sygdomsprogression, eller til de udgik af studiet. Det primære effektendepunkt var progressions-fri overlevelse (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. Hazard ratio var 0,415 (95% CI: 0,320 - 0,539, p-værdi <0,001). Andre endepunkter omfattede objektive responsrate (ORR), overall-overlevelse (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.

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

Det primære effekt-endepunkt og overall-overlevelse, observeret i ITT- populationen, bestemt ved den radiologiske undersøgelse, er sammenfattet i tabellen herunder:

Tablet 3 – Sammenfatning af effekt-endepunkter (ITT-populationen)

Sammenfatning af progression-fri 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 til 34,0)	10,0 (7,3 til 10,3)
50%	48,3 (46,4 til 58,3)	22,1 (17,1 til 24,0)
75%	84,3 (72,9 til 95,1)	58,1 (45,6 til 82,1)
Ustratificeret analyse		
Hazard ratio (sunitinib vs IFN- α)		0,5268
95% CI for hazard ratio		(0,4316 til 0,6430)
p-værdi ^a		<0,0001

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

Sammenfatning af overall-overlevelse	Sunitinib (N = 375)	IFN-α (N = 375)
Individet ikke erkendt død [n (%)]	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 til 68,4)	41,7 (32,6 til 51,6)
50%	114,6 (100,1 til 142,9)	94,9 (77,7 til 117,0)
75%	NA (NA til NA)	NA (NA til NA)
Ustratificeret analyse		
Hazard ratio (sunitinib vs IFN- α)		0,8209
95% CI for hazard ratio		(0,6730 til 1,0013)
p-værdi ^a		0,0510

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

NA: Ikke tilgængelig (ikke nået).

Cytokin-refraktær, metastaserende renalcellekarcinom (mRCC)

Et fase 2 studie af 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 dagligt i 4 på hinanden følgende uger efterfulgt af 2 ugers pause for at fuldføre en fuldstændig cyklus på 6 uger (doseringskema 4/2). Det primære effektendepunkt var den objektive responsrate (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 mediantiden til progression (TTP) var 37,7 uger (95% CI: 24,0-46,4 uger).

Et bekræftende åben, enkelt-arm, multicenterunderstudie, der evaluerede effekt og sikkerhed af SUTENT, blev udført hos patienter med mRCC, som var rekfraktære til tidligere cytokinbehandling. 106 patienter fik mindst en 50 mg dosis af sunitinib efter doseringsskema 4/2.

Det primære effektendepunkt i dette studie var objektiv responserate (ORR). Sekundære endepunkter omfattede TTP, varighed af respons (DR) og samlet overlevelse (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 (pNET)

Et underbyggende, åbent, fase 2, multicenterstudie undersøgte effekt og sikkerhed af monoterapi med sunitinib 50 mg dagligt i skema 4/2 [4 uger på behandling, 2 ugers pause] hos patienter med inoperabel pNET. I en kohorte på 66 patienter med ø-celle tumorer var responsraten - det primære endepunkt - 17%.

Et pivotalt fase 3, multicenter, internationalt, randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret 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 dagligt uden planlagte pauser (n = 86) eller placebo (n = 85).

Det primære mål var at sammenligne progressionsfri overlevelse (PFS) hos patienter, som fik sunitinib, *versus* patienter, som fik placebo. Andre parametre omfattede samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), patientrapporterede resultater (PRO) og sikkerhed.

Demografiske data var sammenlignelige mellem sunitinib- og placebo-grupperne. Desuden havde 49% af sunitinib-patienterne tumorer uden funktion versus 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.

Sunitinib viste en klinisk signifikant fordel i investigator-vurderet PFS i forhold til placebo. Den mediane PFS var 11,4 måneder for sunitinib og 5,5 måneder for placebo [hazard ratio: 0,418 (95% CI: 0,263- 0,662), p = 0,0001]; lignende resultater blev set, når responsvurdering baseret på RECIST, sammenholdt med investigator-tumor-måling 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 *baseline*-karakteristika, inklusive en analyse af antallet af forudgående systemiske behandlinger. I alt 29 sunitinib-behandlede patienter og 24 placebo-behandlede 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 sunitinib-behandlede patienter (inklusive 28 med 1 forudgående systemisk behandling og 29 med 2 forudgående systemiske behandlinger) og 61 placebo-behandlede patienter (inklusive 25 med 1 forudgående systemisk behandling og 36 med 2 forudgående systemiske behandlinger).

En følsomhedsanalyse af PFS blev udført, hvor progression var baseret på investigator-rapporterede 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 lægemiddel-monitorerings-komité, og den primære parameter var baseret på investigatorvurdering, begge faktorer kan have haft indflydelse på skønnet over behandlingseffekten. 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 effektresultater fra fase 3-studiet

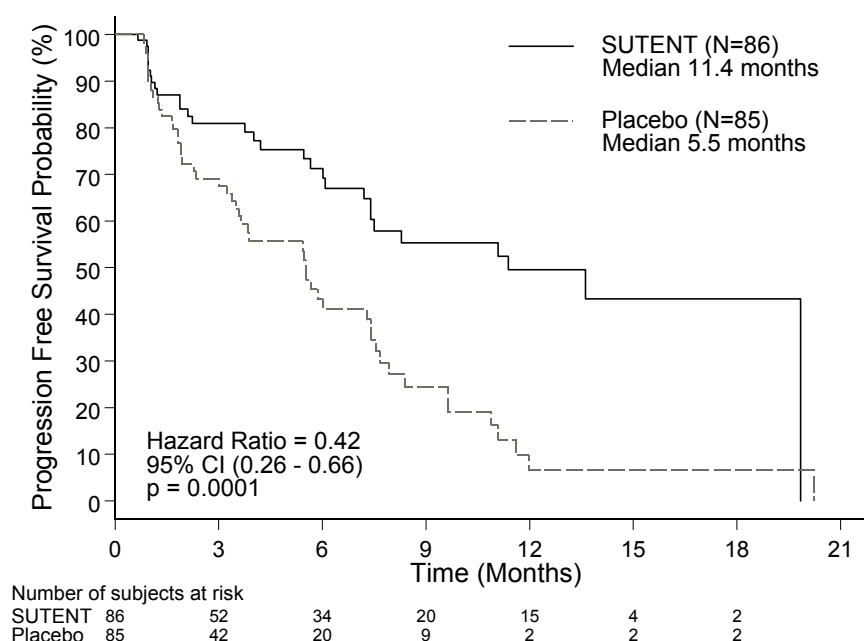
Effektparameter	SUTENT (n = 86)	Placebo (n = 85)	HR (95% CI)	P-værdi
Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95% CI)] ved investigatorvurdering	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95% CI)] ved responsvurdering baseret på RECIST sammenholdt med investigator-tumor-måling	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 tumor-vurdering	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	0,0066 ^b

CI=Konfidensinterval, HR=hazard ratio, NA=Ikke relevant

^a 2-sidet ustratificeret logrank test

^b Fishers Exact test

Figur 1 - Kaplan-Meier PFS-kurve i pNET fase 3-Studiet



OS-data var endnu ikke tilgængelige ved studiets afslutning [20,6 måneder (95% CI 20,6; NR (ikke nået)) i sunitinib-gruppen sammenlignet med NR (95% CI 15,5; NR) i placebo-gruppen, *hazard ratio*: 0,409 (95% CI 0,187; 0,894), $p=0,204$]. Der var 9 dødsfald i sunitinib-gruppen og 21 dødsfald i placebo-gruppen.

Ved sygdomsprogression blev randomiseringskoden brudt, og placebo-patienter fik tilbudt ublindat 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 (69,4%) patienter fra placebo-gruppen fik ublindat sunitinib-behandling efter sygdomsprogression eller afblinding ved studieafslutning. Ved 5-årsopfølgning i forlængelsesstudiet viste OS en *hazard ratio* på 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.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med SUTENT 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 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

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

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med SUTENT i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved gastrointestinal stromal tumor (GIST) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af sunitinib blev vurderet hos 135 raske forsøgspersoner og 266 patienter med solide tumorer. Farmakokinetikken 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 C_{\max} 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 receptorfosforylering *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 farmakokinetikken 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 den maksimale koncentration C_{\max} sædvanligvis 6-12 timer (T_{\max}) 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 (V_d) er stort for sunitinib – 2230 l – som tyder på distribution ind i vævene.

Metaboliske interaktioner

De kalkulerede *in vitro* K_i -værdier for alle undersøgte cytokrom-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.

In vitro studier tyder på, at SUTENT hverken inducerer eller hæmmer vigtige CYP-enzym, herunder CYP3A4.

Biotransformation

Sunitinib metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4, det cytochrom 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.

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.

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion: Sunitinib og dets primære metabolit metaboliseres hovedsageligt i leveren. Hos forsøgspersoner med mildt eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) er systemisk eksponering efter en enkeltdosis sunitinib den samme som hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B).

SUTENT 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 hvis levermetastaser var årsag til tallene $>5,0$ x den øvre referenceværdi.

Nedsat nyrefunktion: Analyser af populationsfarmakokinetik tyder på, at sunitinibs tilsyneladende clearance (CL/F) ikke er påvirket af kreatininclearance 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 (kreatininclearance <30 ml/min) som hos personer med normal nyrefunktion (kreatininclearance >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: Populationsfarmakokinetiske 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.

5.3 Prækliniske 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 (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 udtømmning 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 sunitinib-plasmaeksposeringsniveauer. 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 gastrointestinkanalen og oral mukosa, og hypertrofi af hypofyseforlapceller. Forandringer i uterus (endometriatrofi) 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-månedes oralt gavagestudie (tvangsfodring) til fastlæggelse af dosisinterval (0, 10, 25, 75 og 200 mg/kg/dag), med fortløbende daglig dosering 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 ($\geq 7,3$ gange AUC hos patienter behandlet med de anbefalede daglige doser [ADD]).

I et 2-års karcinogenicitetsstudier i rotter (0, 0,33, 1, eller 3 mg/kg/dag) resulterede administration af sunitinib i cykli 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 ($\geq 7,8$ 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 $\geq 0,9$, 7,8 og 7,8 gange AUC hos patienter behandlet med ADD. Human relevans af neoplastiske fund set i mus (rasH2 transgene) og karcinogenicitetsstudier i 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 kroniske studier i rotter og aber forandringer i hunkønsorganerne i form af follikulær atresi, degeneration af corpora lutea, endometriælæsioner og nedsat vægt af uterus og ovarier, som viser sig ved klinisk relevant systemisk eksponering, og i hankønsorganerne 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 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 kullet 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 kullet hos 4/6 drægtige hunner ved plasmakoncentrationer, der er 3 gange højere end human eksponering.

I rotter med plasmakoncentrationer 5,5 gange højere end human eksponering medfører sunitinib-behandling 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 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 $\geq 2,3$ 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. $\geq 0,9$ gange AUC hos patienter behandlet med ADD).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold:

Mannitol (E421)
Croscarmellosematrium
Povidon (K-25)
Magnesiumstearat

Kapselskal:

Gelatine
Rød jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Trykkeblæk:

Shellac
Propylenglycol
Natriumhydroxid
Povidon
Titandioxid (E171).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

High-density polyethylen (HDPE) beholder med et polypropylenlåg, indeholdende 30 hårde kapsler.

Gennemsigtigt poly(chlortrifluorethylen) PVC endosisblister med aluminiumsfolie belagt med varmekselet lak, der indeholder 28 x 1 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser eller pakningstyper er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/001
EU/1/06/347/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 19. juli 2006
Dato for sidste forlængelse: 9. januar 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om SUTENT findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SUTENT 25 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 25,0 mg sunitinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Gelatinekapsler med karamelfarvet overdel og orange underdel, der med hvidt blæk er mærket ”Pfizer” på overdelen, ”STN 25 mg” på underdelen, og som indeholder gule til orange granuler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

SUTENT 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)

SUTENT er indiceret til behandling af voksne med avanceret/metastaserende renalcellekarcinom (mRCC).

Neuroendokrine tumorer i pancreas (pNET)

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

Erfaring med SUTENT som førstelinjebehandling er begrænset (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med sunitinib bør initieres af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod cancer.

Dosering

Til GIST og mRCC er den anbefalede dosis af SUTENT 50 mg 1 gang dagligt indtaget oralt i 4 på hinanden følgende uger og derefter 2 ugers pause (doseringsskema 4/2). Dette udgør en behandlingscyklus på 6 uger.

Til pNET er den anbefalede dosis af SUTENT 37,5 mg 1 gang dagligt 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 dagligt.

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

CYP3A4-hæmmere/induktorer

Samtidig anvendelse af sunitinib og potente CYP3A4-induktorer, som f.eks. rifampin bør 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 tolerans.

Samtidig anvendelse af sunitinib og potente CYP3A4-hæmmere, som f.eks. 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 dagligt ved GIST og mRCC eller 25 mg dagligt 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 patientgrupper

Pædiatrisk population

Sutents sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Det er ikke relevant at anvende sunitinib til børn fra fødsel til mindre end 6 år til indikationen inoperabel og/eller metastaserende malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) efter behandlingssvigt med imatinib på grund af resistens eller intolerans. Det er ikke relevant at anvende sunitinib til børn med indikationen behandling af avanceret/metastaserende renalcellekarcinom (mRCC) og behandling af inoperabel eller metastaserende, veldifferentieret neuroendokrin tumor i pancreas (pNET) med sygdomsprogression.

Anvendelse af sunitinib anbefales ikke til den pædiatriske population.

Ældre (≥65 år)

Ca. en tredjedel af patienterne i de kliniske studier som fik sunitinib, var 65 år eller derover. Der ses 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 mildt 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 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 (mild-til alvorlig) eller med nyresygdom i slutstadiet i hæmodialyse. Efterfølgende dosisjusteringer baseres på individuel sikkerhed og tolerans (se pkt. 5.2).

Administration

SUTENT er til oral brug, og kan tages med eller uden mad.

Hvis en dosis glemmes, bør patienten ikke tage 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, som er 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

Misfarvning af huden, der muligvis skyldes det aktive stofs farve (gul), er en meget almindelig bivirkning, som forekommer hos ca. 30% af patienterne. Patienter bør informeres om, at depigmentering af hår eller hud også kan forekomme under behandling med sunitinib. Andre mulige dermatologiske virkninger kan omfatte tørhed og fortykkelse af hud eller revnet hud, blærer, eller lejlighedsvis udslæt på håndflader og fodsåler.

Disse reaktioner er ikke kumulative, men er typisk reversible og fører sædvanligvis ikke til seponering. Der er set tilfælde af gangrænøs pyoderma, der normalt var reversibelt efter behandlingsophør.

Der er rapporteret tilfælde af alvorlige kutane bivirkninger herunder erythema multiforme (EM), og 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 blister eller mukosale læsioner), bør sunitinib seponeres. Hvis diagnosen SJS eller TEN er blevet bekræftet, må behandlingen ikke reinitieres. 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.

Blødning og tumorblødning

Efter markedsføring af SUTENT har der været rapporter om blødningshændelser, hvoraf nogle har været letale. Disse hændelser omfatter gastrointestinale blødninger, blødninger i luftvejene, urinvejs- og hjerneblødninger.

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 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. Rutinemæssig vurdering af denne bivirkning bør omfatte fuldstændig blodtælling og objektiv undersøgelse.

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

Tilfælde af tumorblødning, til tider forbundet med tumornekrose er rapporteret, nogle af disse blødningstilfælde var letale.

I kliniske studier forekom tumorblødning hos ca. 2% af patienterne med GIST. Disse hændelser kan opstå pludseligt. 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 pulmonalblødninger, som i nogle tilfælde var letale, hos patienter, der er blevet behandlet med sunitinib mod mRCC, GIST og lungecancer. SUTENT 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 (trombocytal), koagulationsfaktor (PT/INR) og objektiv 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 observeret hos patienter med intraabdominal malignitet behandlet med sunitinib. I fase 3 GIST-studiet forekom letal gastrointestinal blødning hos 0,98% af patienterne i placebogruppen.

Hypertension

Hypertension var 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. Svær hypertension (>200 mmHg systolisk eller 110 mmHg diastolisk) blev rapporteret hos 4,7% af patienterne med solide tumorer. Hypertension sås hos ca. 33,9% af de behandlingsnaive mRCC-patienter, der fik sunitinibmalat sammenlignet med 3,6% af patienterne, der får IFN- α . Svær hypertension forekommer hos 12% af de behandlingsnaive patienter på sunitinibmalat og \leq 1% af patienterne på IFN- α . Hypertension blev rapporteret hos 26,5% af de patienter, som fik sunitinib i fase 3 pNET-studiet, og hos 4,9% af de patienter, der fik placebo. Alvorlig hypertension opstod hos 10% af de pNET-patienter, der fik sunitinib, og hos 3% af de patienter, der fik placebo. 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 hypertensionen er under passende kontrol.

Hæmatologiske lidelser

Nedsat absolut neutrofilantal af sværhedsgrad 3 og 4 er rapporteret hos henholdsvis 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 trombocytal af sværhedsgrad 3 og 4 er rapporteret hos henholdsvis 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. 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. Efter markedsføring er der rapporteret om sjældne letale hæmatologiske tilfælde, inklusive blødning i forbindelse med trombocytopeni og neutropeniske infektioner.

Anæmi optræder både initialt og senere under behandlingen med sunitinib. Der er set grad 3 og grad 4 tilfælde.

Fuldstændig blodtælling bør udføres i begyndelsen af hver behandlingscyklus hos patienter, der behandles med sunitinib.

Kardiovaskulære lidelser

Hos patienter behandlet med sunitinib er der set kardiovaskulære hændelser, inklusive hjertesvigt, kardiomyopati og myokardieiskæmi og myokardieinfarkt; disse hændelser var i nogle tilfælde letale. Disse data tyder på, at sunitinib øger risikoen for kardiomyopati. Udover den lægemiddelspecifikke virkning er der 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.

I kliniske studier opstod fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) på $\geq 20\%$ og under den nedre referenceværdi hos ca. 2% af SUTENT-behandlede GIST-patienter, hos 4% af cytokin-refraktære mRCC-patienter og hos 2% af placebobehandlede GIST-patienter. Disse fald i LVEF synes ikke at være progressive og forbedres ofte ved fortsat behandling. I det behandlingsnaive mRCC-studie havde 27% af patienterne på SUTENT og 15% af patienterne på IFN- α en LVEF-værdi, der var under den nedre referenceværdi. 2 patienter (<1%), som fik sunitinib, blev diagnosticeret med kronisk venstresidigt hjerteinsufficiens (CHF).

”Hjertesvigt”, ”kronisk venstresidigt hjerteinsufficiens” eller ”venstre ventrikelsvigt” blev rapporteret hos 1,2% af GIST-patienterne, der blev behandlet med SUTENT, og hos 1% af patienterne, der blev behandlet med placebo. I det pivotale fase 3-GIST-studie (n = 312) blev behandlingsrelaterede letale hjertebivirkninger rapporteret hos 1% af patienterne i den ene 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 -gruppen og 0% af patienterne i sunitinib-gruppen letale hjertehændelser. I fase 3 pNET-studiet fik 1 (1%) patient, som fik sunitinib, behandlingsrelateret letalt hjertesvigt. Sammenhængen mellem hæmning af receptortyrosinkinase (RTK) og hjertefunktionen, hvis der er nogen, forbliver uklar.

Patienter, som havde haft hjertehændelser inden for 12 måneder før sunitinib-behandling, som f.eks. myokardieinfarkt (inklusive alvorlig/ustabil angina), koronar/perifer arterie bypass operation, symptomatisk CHF, cerebrovaskulære hændelser eller transitorisk cerebral iskæmi eller lungeemboli blev ekskluderet fra de kliniske studier med SUTENT. Det er uvist om patienter med disse underliggende tilstande har en større risiko for at udvikle lægemiddelrelateret venstre ventrikeldysfunktion. Disse patienter bør monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn og symptomer på CHF, især hvis de har hjerte-risikofaktorer og/eller arteriel sygdom i anamnesen.

Lægen rådes til at opveje den kardiovaskulære bivirkningsrisiko mod den potentielle fordel ved SUTENT. Disse patienter bør monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn og symptomer på CHF, mens de får sunitinib. *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 SUTENT. Administration af SUTENT bør afbrydes og/eller dosis bør reduceres hos patienter uden kliniske tegn på CHF, men med en uddrivningsfraktion på $<50\%$ - $>20\%$ under *baseline*.

Forlængelse af QT-interval

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 repolarisationsproces (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 potentielt signifikante ændringer. Sunitinib har vist forlængelse af QTcF-interval (Fredericas 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 en QTc-værdi >500 msek.

Der sås dog 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. Den kliniske betydning af dette fund er imidlertid fortsat uklart.

Ved brug af 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 ved CTCAE-version 3,0) hos nogen af patienterne i den evaluerbare eller i ITT-populationen.

Ved terapeutisk plasmakoncentration var den maksimale middelændring af QTcF-intervallet (Fredericas korrektion) fra *baseline* 9,6 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 et QTc-interval større end Grad 2 (CTCAE-version 3,0).

Forlængelse af QT-intervallet kan føre til en øget risiko for ventrikulær arytmi herunder *Torsade de pointes*. *Torsades de pointes* er set hos <0,1% af patienterne, der har fået sunitinib. Sunitinib bør 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 præsisterende 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 og 4.5).

Venøse tromboemboliske hændelser

Behandlingsrelaterede venøse tromboemboliske hændelser er rapporteret hos ca. 1,0% af patienterne med solide tumorer, som blev behandlet med SUTENT i kliniske studier, herunder GIST mRCC. I et fase 3 GIST-studie fik 7 patienter (3%) på sunitinib og ingen på placebo venøse tromboemboliske hændelser. 5 ud af 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 er rapporteret hos 13 af patienterne (3%), der fik SUTENT i fase 3 behandlingsnaiv mRCC-studie og hos 4 af patienterne (2%) i de 2 cytokin-refraktære mRCC-studier. 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%) forsøgsperson i sunitinib-gruppen og hos 5 (6,1%) af forsøgspersonerne i placebo-gruppen i pNET fase 3-studiet. 2 af forsøgspersonerne i placebo-gruppen havde DVT, 1 var grad 2 og en 1 var grad 3.

Der er ikke rapporteret letale tilfælde i GIST-, mRCC og pNET-registreringsstudier. Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af lungeemboli, der i nogle tilfælde var letale (se *Respirationsrelaterede hændelser* og pkt. 4.8).

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, omfatter hypertension, diabetes mellitus og tidligere tromboembolisk sygdom.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

TMA, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), i nogle tilfælde medførende nyresvigt eller død, er blevet rapporteret fra kliniske studier og efter markedsføring, hvor sunitinib blev anvendt som monoterapi eller sammen med bevacizumab. Diagnosen TMA 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).

Respirationsrelaterede hændelser

Patienter, som havde haft lungeemboli indenfor de seneste 12 måneder, blev ekskluderet fra de kliniske studier med SUTENT.

Der er set lungehændelser (f.eks dyspnø, pleural effusion, lungeemboli eller lungeødem) hos ca. 17,8% af patienterne med GIST, hos ca. 26,7% af patienterne med mRCC og hos 12% af patienterne med pNET, som blev behandlet med SUTENT i fase 3 registreringsstudier.

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

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 SUTENT i fase 3 studierne (se pkt. 4.4 - *Venøse tromboemboliske hændelser*). Der er ikke rapporteret lungeemboli hos pNET-patienter, som fik sunitinib, i fase 3 studiet. Sjældne letale tilfælde er rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.8).

Thyroidealysfunktion

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

Hypothyreose kan opstå både tidligt og sent i behandlingen med sunitinib.

Hypothyreose er indberettet som en bivirkning hos 7 patienter (4%), som fik SUTENT i de 2 cytokin-refraktære mRCC-studier; hos 61 patienter (16%) på SUTENT og hos 3 patienter (<1%) i IFN- α armen i det behandlingsnaive mRCC-studie.

Derudover er der rapporteret TSH stigninger hos 4 cytokin-refraktære mRCC-patienter (2%). Samlet havde 7% af mRCC-populationen enten kliniske eller laboratiemæssige tegn på behandlingsprovokeret hypothyreose. Erhvervet hypothyreose er set hos 6,2% af GIST-patienterne på SUTENT *versus* 1% på placebo. I fase 3 pNET-studiet er der rapporteret om hypothyreose hos 6 patienter (7,2%), som fik sunitinib, og hos 1 patient (1,2%), som fik placebo.

Thyroidealysfunktionen blev monitoreret prospektivt i 2 studier hos patienter med brystkræft. SUTENT er ikke godkendt til behandling af brystkræft. I det ene studie sås hypothyreose hos 15 (13,6%) af patienterne i sunitinibbehandling og hos 3 (2,9%) af patienterne i standardbehandling. Der sås forhøjet TSH hos 1 (0,9%) patient på sunitinib, men ikke hos patienter i standardbehandling. Der sås ikke hypertyreose hos patienter i sunitinib-behandling, men 1 (1,0%) patient i standardbehandling fik hypertyreose. I det andet studie sås hypothyreose hos i alt 31 (13%) af patienterne på sunitinib og hos 2 (0,8%) af patienterne på capecitabin. Der sås forhøjet TSH hos 12 (5,0%) patienter på sunitinib, men

ikke hos patienter på capecitabin. Der sås hypertyreose hos 4 (1,7%) patienter i sunitinibbehandling, men ikke hos patienter i capecitabinbehandling. Der sås nedsat TSH hos 3 (1,3%) patienter på sunitinib, men ikke hos patienter på capecitabin.

Der sås forhøjet T4 hos 2 (0,8%) patienter på sunitinib og hos 1 (0,4%) patient på 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.

Der er rapporteret om tilfælde af hypertyreose, hvoraf enkelte har været efterfulgt af hypotyreose, og tyroiditis er blevet rapporteret med frekvensen ikke almindelig i kliniske studier samt efter markedsføring af SUTENT.

Pankreatitis

Der er set stigninger i serumlipase- og amylaseaktivitet hos patienter med forskellige solide tumorer i 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. Pankreatitis er set ikke-almindelig (<1%) hos patienter, der får SUTENT for GIST eller mRCC.

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.

Der er ikke rapporteret om behandlingsrelateret pankreatitis i fase 3 pNET-studiet.

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 SUTENT bør seponeres, og relevant medicinsk behandling initieres, hvis der er tegn eller symptomer på leversvigt.

Lever og galdeveje

Behandling med sunitinib kan være forbundet med cholecystitis, herunder akalkuløs cholecystitis og emfysematøs cholecystitis. I kliniske registreringsstudier var forekomsten af cholecystitis 0,5%. Der er set tilfælde af cholecystitis efter markedsføring.

Nyrefunktion

Der er set tilfælde af nedsat nyrefunktion, nyresvigt og/eller akut nyresvigt, der i nogle tilfælde var letale.

Risikofaktorer relateret til nedsat nyrefunktion/nyresvigt hos patienter i behandling med sunitinib, udover underliggende renalcellekarinom, omfatter høj alder, diabetes mellitus, underliggende nedsat nyrefunktion, hjertesvigt, hypertension, sepsis, dehydrering/hypovolæmi og Rabdomyolyse. Der er ikke foretaget systematisk sikkerhedsvurdering ved fortsat behandling med SUTENT 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 SUTENT 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.

Dårlig sårheling

Der er set tilfælde af dårlig sårheling under behandling med sunitinib. Der er ikke udført egentlige studier på sunitinib-behandlingens 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 sunitinib-behandlingen efter et større kirurgisk indgreb bør tages på grundlag af klinisk bedømmelse af restitution efter indgrebet.

Osteonekrose af kæben

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

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

Overfølsomhed/angioødem

Hvis der opstår angioødem på grund af overfølsomhed, afbrydes sunitinibbehandlingen, og standardbehandling iværksættes.

Nervesystemet

Smagsforstyrrelser

Der er rapporteret dysgeusi hos ca. 28% af patienterne behandlet med SUTENT i kliniske studier.

Kramper

I kliniske studie af SUTENT og fra erfaringer efter markedsføring er der set kramper hos forsøgspersoner med eller uden radiologisk evidens på metastaser i hjernen. Derudover har der været få indberetninger (<1%, heraf nogle med dødelig udgang) om patienter med kramper og radiologisk evidens for reversibelt posterioort leukoencefalopatisk syndrom (RPLS). Patienter med kramper og tegn/symptomer i overensstemmelse med RPLS, som f.eks. hypertension, hovedpine, nedsat opmærksomhed, ændret psykisk funktion og synstab, herunder kortikalblindhed bør kontrolleres med medicinsk behandling herunder kontrol af hypertension. Der anbefales midlertidig afbrydelse af SUTENT. Efter resolution kan behandlingen genoptages efter den behandlende læges skøn.

Tumorlysesyndrom (TLS)

I kliniske Studier er der set sjældne tilfælde af TLS, nogle var letale, og hos patienter efter markedsføring, der er blevet behandlet med sunitinib. Risikofaktorer for TLS inkluderer høj tumorbyrde, præeksisterende kronisk nyreinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotension og sur urin. Disse patienter bør følges nøje og behandles efter gældende praksis, og profylaktisk hydrering bør overvejes.

Infektioner

Der er set alvorlige infektioner, med eller uden neutropeni, inklusive letale tilfælde. De mest set infektioner under behandling med sunitinib, er infektioner som, typisk ses hos cancerpatienter f. eks. luftvejsinfektioner, urinvejsinfektioner, hudinfektioner og sepsis.

Der er rapporteret sjældne tilfælde af nekrotiserende fasciitis, inklusive i perineum, hvoraf nogle var letale. 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. Blodglucose skal kontrolleres jævnlige hos diabetespatienter, og om nødvendigt justeres dosis af antidiabetika for at minimere risikoen for hypoglykæmi.

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:

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkeltdosis af sunitinib og den potente CYP3A4-hæmmer, ketoconazol, en stigning i samlet [sunitinib + primær metabolit] C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ 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 ingen eller minimal potentiale til at hæmme CYP3A4.

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

Lægemidler, som kan nedsætte plasmakoncentrationen af sunitinib:

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkeltdosis af sunitinib og den potente CYP3A4-induktor, rifampin, en reduktion i samlet [sunitinib + primær metabolit] C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ værdi på henholdsvis 23% og 46%.

Administration af sunitinib sammen med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampin, 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 til samtidig behandling med ingen eller minimalt potentiale til at inducere CYP3A4. Hvis dette ikke er muligt, bør dosis af SUTENT øges med 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 tolerans (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Kvinder i den fødedygtige alder bør rådes til at anvende sikker kontraception og undgå at blive gravid under behandling med SUTENT.

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 SUTENT ikke anvendes i ammeperioden.

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

Der er ikke foretaget studier af virkningen på 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 sikkerhedsprofil

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) er appetitløshed, smagsforstyrrelser, hypertension, træthed, gastrointestinale forstyrrelser (dvs. diarré, kvalme, stomatitis, dyspepsi og opkastning), misfarvning af huden og palmoplantar erythrodysestesi. Symptomerne 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 betragtes mulig relateret til sunitinib, omfatter multiorgansvigt, dissemineret intravaskulær koagulation, peritoneal blødning, adrenal insufficiens, pneumothorax, shock og pludselig død af ukendt årsag.

Skema 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 ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $> 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data).

Skema 1 - Bivirkninger rapporteret i kliniske studier

Systemorgan-klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjældent $\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$
Infektioner og parasitære sygdomme		Virusinfektioner ^a Luftvejsinfektioner ^{b,*} Abscesser ^{c,*} Svampeinfektioner ^d Urinvejsinfektioner Hudinfektioner ^e Sepsis ^{f,*}	Nekrotiserende fasciitis [*] Bakterieinfektioner ^g	
Blod og lymfesystem	Neutropeni Trombocytopeni Anæmi Leukopeni	Lymfocytopeni	Pancytopeni	Trombotisk mikroangiopati ^{h,*}

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1000
Immunsystemet			Overfølsomhed	Angioødem
Det endokrine system	Hypothyreose		Hypertyreose	Tyroiditis
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit ⁱ	Dehydrering Hypoglykæmi		Tumorlysesyndrom [*]
Psykiske forstyrrelser	Insomni	Depression		
Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine Smagsforstyrrelser ^j	Perifer neuropati Paræstesi Hypæstesi Hyperæstesi	Cerebral blødning [*] Cerebrovaskulær hændelse [*] Transitorisk cerebral iskæmi	Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom [*]
Øjne		Periorbitalt ødem Øjenlågsødem Øget tåresekretion		
Hjerte		Myokardieiskæmi ^{k,*} Nedsat uddrivningsfraktion ^l	Kronisk venstresidig hjerteinsufficiens Myokardieinfarkt ^{m,*} Hjertesvigt [*] Kardiomyopati [*] Perikardieeffusion Forlænget QT-interval i ekg	Venstre ventrikelsvigt [*] Torsades de pointes
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Dyb venetrombose Hedetur Ansigtørødmme	Tumorblødning [*]	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø Epistaxis Hoste	Lungeemboli [*] Pleuraeffusion [*] Hæmoptyse Dyspnø ved anstrengelse Orofaryngeal smerte ⁿ Tilstoppet næse Tørhed i næsen	Pulmonal blødning [*] Respirationssvigt [*]	

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1000
Mave-tarm-kanalen	Stomatitis ^o Abdominalsmerter ^p Opkastning Diarré Dyspepsi Kvalme Obstipation	Gastro-øsofageal reflux Dysfagi Gastrointestinal blødning* Øsofagitis* Abdominal distension Abdominalt ubehag Rektal blødning Gingival blødning Sår i munden Proktalgi Cheilitis Hæmorrhoider Glossodyn Oral smerte Mundtørhed Flatulens Oralt ubehag Eruktion	Gastrointestinal perforation ^{q,*} Pankreatitis Analfistler	
Lever og galdeveje			Leversvigt* Cholecystitis ^{r,*} Unormal leverfunktion	Hepatitis
Hud og subkutane væv	Misfarvning af huden ^s Palmoplantar erythrodysestesi-syndrom Udslæt ^t Ændring i hårfarve Tør hud	Hudafskalning Hudreaktioner ^u Eksem Blister Erytem Alopeci Acne Pruritus Hyperpigmentering i huden Hudlæsioner Hyperkeratose Dermatitis Neglesygdomme ^v		Erythema multiforme* Stevens-Johnsons syndrom* Gangrænøs pyoderma Toksiske epidermale nekrolyse*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ekstremitetssmerter Artralgi Rygsmerte	Muskuloskeletale smerter Muskelspasmer Myalgi Muskelsvaghed	Osteonekrose af kæben Fistler*	Rabdomyolyse* Myopati
Nyrer og urinveje		Nyresvigt* Nyresvigt, akut* Kromaturi Proteinuri	Urinvejsblødning	Nefrotisk syndrom
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Mucosa-inflammation Træthed ^w Ødem ^x Pyreksi	Brystsmerter Smerter Influenzalignende symptomer Kulderystelser	Nedsat sårheling	

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1000
Undersøgelser		Vægttab Nedsat antal hvide blodlegemer Forhøjet lipase Nedsat antal trombocytter Nedsat hæmoglobin Forhøjet amylase ^y Forhøjet aspartat- aminotransferase Forhøjet alanin- aminotransferase Forhøjet blod-kreatinin Blodtryksstigning Forhøjet urinsyre i blodet	Forhøjet blod- kreatinkinase Forhøjet thyroideastimuler ende hormon (TSH)	

Følgende betegnelser er kombineret:

- ^a Nasofaryngitis og forkølelsessår
- ^b Bronchitis, 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 smagsforstyrrelser
- ^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 Cholecystitis og akalkuløs cholecystitis
- ^s Gulfarvet hud, misfarvet hud og unormal pigmentering
- ^t Dermatitis psoriasiformis, eksfoliativt udslæt, udslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt
- ^u Hudreaktion og hudsygdomme
- ^v Neglesygdomme og misfarvning af negle
- ^w Træthed og asteni
- ^x Ansigtødem, ødem og perifert ødem
- ^y Amylase og forhøjet amylase
- ^{*} Herunder dødelige 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: Der er rapporteret tilfælde af mikroangiopati, i nogle tilfælde dødelige. Det anbefales at afbryde SUTENT-behandlingen midlertidigt (se også pkt. 4.4).

Immunsystemet: Der er rapporteret tilfælde af overfølsomhedsreaktioner herunder angioødem.

Nervesystemet: Der har været få rapporter om personer med kramper og radiologiske tegn på reversibelt posteriort leukoencefalopatisk syndrom (RPLS), heraf nogle med letalt udfald (se pkt. 4.4).

Metabolisme og ernæring: Der er rapporteret højere hyppighed af hypoglykæmiske episoder hos patienter med pNET sammenlignet med patienter med MrcC eller GIST. Størstedelen af disse kunne dog ikke relateres til behandlingen i de kliniske studier..

Lever og galdeveje: Der er rapporteret tilfælde af leverdysfunktion. Disse kan omfatte unormale leverfunktionstest, hepatitis eller leversvigt.

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 Rabdomyolyse, nogle med akut nyresvigt. Patienter med tegn eller symptomer på muskeltoksicitet skal behandles i henhold til gældende medicinsk praksis.

Der er rapporteret om tilfælde af fisteldannelse, i nogle tilfælde ledsaget af tumornekrose og regression, i nogle tilfælde med letal udgang.

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose af kæben hos patienter, der er blevet behandlet med SUTENT. Hovedparten af disse tilfælde blev set hos patienter med kendte risikofaktorer for osteonekrose af kæben, især behandling med intravenøst bisfosfonat og/eller anamnese med tandproblemer, som krævede invasiv tandbehandling (se også pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinase-hæmmere, ATC-kode: L01XE04

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 trombocytale vækstfaktorer (PDGFR α og PDGFR β), vaskulære endotel- vækstfaktorer (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

Den kliniske sikkerhed og effekt af sunitinib er undersøgt hos patienter med GIST. Det vil sige, de patienter, som var resistente over for imatinib, (dvs. dem som udviklede sygdomsprogression under eller efter behandling med imatinib) eller som udviste intolerans over for imatinib (dvs. dem, som udviklede signifikant toksicitet under behandling med imatinib, og hvor yderligere behandling var udelukket). Ligeledes er den kliniske sikkerhed og effekt af sunitinib undersøgt for behandling af patienter med mRCC og behandling af patienter med inoperabel pNET.

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

Gastrointestinale stromale tumorer (GIST)

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

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

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 dagligt med doseringskema 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 SUTENT 28,9 uger (95%CI = 21,3 - 34,1 uger) baseret på investigators vurderinger og 27,3 uger (95% CI = 16,0 - 32,1 uger) baseret på *Independent Review Board*, og den var statistisk signifikant længere end TTP for placebo på 5,1 uger (95% CI = 4,4 - 10,1 uger; $p < 0,001$) baseret på investigators vurderinger og 6,4 uger (95% CI = 4,4 - 10,0 uger) baseret på *Independent Review Board*. Forskellen i den samlede overlevelse var statistisk til fordel for sunitinib [hazard ratio: 0,491 95% (CI: 0,290 - 0,831)]. Risiko for død var dobbelt så høj hos patienter i placebogruppen som i sunitinib -gruppen.

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-label sunitinib -behandling.

I alt fik 225 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 tabellen herunder:

Tabel 2 - Sammenfatning af effekt-endepunkter (ITT-populationen)

Endepunkt	Dobbelblind behandling ^a				
	Median (95% CI)		Hazard Ratio	p	Placebo cross-over gruppe Behandling ^b
	SUTENT	Placebo	(95% CI)		
Primært: TTP (uger)					
<i>Interim</i>	27,3 (16,0-32,1)	6,4 (4,4-10,0)	0,329 (0,233-0,466)	<0,001	-
<i>Slut</i>	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					
<i>Interim</i>	24,1 (11,1-28,3)	6,0 (4,4-9,9)	0,333 (0,238-0,467)	<0,001	-
<i>Slut</i>	22,9 (10,9-28,0)	6,0 (4,4-9,7)	0,347 (0,253-0,475)	<0,001	-
ORR (%) ^d					
<i>Interim</i>	6,8 (3,7-11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
<i>Slut</i>	6,6 (3,8-10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0-17,8)
OS (uger) ^e					
<i>Interim</i>	-	-	0,491 (0,290-0,831)	0,007	-
<i>Slut</i>	72,7 (61,3-83,0)	64,9 (45,7-96,0)	0,876 (0,679-1,129)	0,306	-

^a Resultaterne af dobbelblind behandling er fra ITT-populationen ved brug af radiologiske målinger, efter behov.

^b Effekresultater for de 99 patienter, som krydsede over fra placebo til SUTENT efter afblinding. *Baseline* blev nulstillet ved cross-over, og effektanalyser blev baseret på investigators vurdering.

^c Interim PFS (progressions-fri overlevelse)-tallene er blevet opdateret baseret på rekalkulering af de originale data.
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 = overall-overlevelse)

Median overall-overlevelse (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 indeholder placebo-armen de patienter, som var randomiseret til placebo, men senere fik åben-label sunitinib-behandling.

Behandlingsnaiv metastaserende renalcellekarinom (mRCC)

Der er udført et fase 3 randomiseret, multicenter, international studie, der evaluerede effekt 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 (doseringskema 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 sunitinib-behandling 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 sunitinib-behandling og hos 141 patienter (39%) i IFN- α -behandling. Dosis blev reduceret hos 194 patienter (52%) i sunitinib-behandling og hos 98 patienter (27%) i IFN- α -behandling. Patienterne blev behandlet indtil sygdomsprogression, eller til de udgik af studiet. Det primære effektendepunkt var progressions-fri overlevelse (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. Hazard ratio var 0,415 (95% CI: 0,320 - 0,539, p-værdi <0,001). Andre endepunkter omfattede objektive responsrate (ORR), overall-overlevelse (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.

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

Det primære effekt-endepunkt og overall-overlevelse, observeret i ITT- populationen, bestemt ved den radiologiske undersøgelse, er sammenfattet i tabellen herunder:

Table 3 – Sammenfatning af effekt-endepunkter (ITT-populationen)

Sammenfatning af progression-fri 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 til 34,0)	10,0 (7,3 til 10,3)
50%	48,3 (46,4 til 58,3)	22,1 (17,1 til 24,0)
75%	84,3 (72,9 til 95,1)	58,1 (45,6 til 82,1)
Ustratificeret analyse		
Hazard ratio (sunitinib vs IFN- α)		0,5268
95% CI for hazard ratio		(0,4316 til 0,6430)
p-værdi ^a		<0,0001

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

Sammenfatning af overall-overlevelse	Sunitinib (N = 375)	IFN-α (N = 375)
Individet ikke erkendt død [n (%)]	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 til 68,4)	41,7 (32,6 til 51,6)
50%	114,6 (100,1 til 142,9)	94,9 (77,7 til 117,0)
75%	NA (NA til NA)	NA (NA til NA)
Ustratificeret analyse		
Hazard ratio (sunitinib vs IFN- α)		0,8209
95% CI for hazard ratio		(0,6730 til 1,0013)
p-værdi ^a		0,0510

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

NA: Ikke tilgængelig (ikke nået).

Cytokin-refraktær, metastaserende renalcellekarcinom (mRCC)

Et fase 2 studie af 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 dagligt i 4 på hinanden følgende uger efterfulgt af 2 ugers pause for at fuldføre en fuldstændig cyklus på 6 uger (doseringskema 4/2). Det primære effektendepunkt var den objektive responsrate (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 mediantiden til progression (TTP) var 37,7 uger (95% CI: 24,0-46,4 uger).

Et bekræftende åben, enkelt-arm, multicenterundersøgelse, der evaluerede effekt og sikkerhed af SUTENT, blev udført hos patienter med mRCC, som var rekfraktære til tidligere cytokinbehandling. 106 patienter fik mindst en 50 mg dosis af sunitinib efter doseringsskema 4/2.

Det primære effektendepunkt i dette studie var objektiv responserate (ORR). Sekundære endepunkter omfattede TTP, varighed af respons (DR) og samlet overlevelse (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 (pNET)

Et underbyggende, åbent, fase 2, multicenterstudie undersøgte effekt og sikkerhed af monoterapi med sunitinib 50 mg dagligt i skema 4/2 [4 uger på behandling, 2 ugers pause] hos patienter med inoperabel pNET. I en kohorte på 66 patienter med ø-celle tumorer var responsraten - det primære endepunkt - 17%.

Et pivotalt fase 3, multicenter, internationalt, randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret 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 dagligt uden planlagte pauser (n = 86) eller placebo (n = 85).

Det primære mål var at sammenligne progressionsfri overlevelse (PFS) hos patienter, som fik sunitinib, *versus* patienter, som fik placebo. Andre parametre omfattede samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), patientrapporterede resultater (PRO) og sikkerhed.

Demografiske data var sammenlignelige mellem sunitinib- og placebo-grupperne. Desuden havde 49% af sunitinib-patienterne tumorer uden funktion versus 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.

Sunitinib viste en klinisk signifikant fordel i investigator-vurderet PFS i forhold til placebo. Den mediane PFS var 11,4 måneder for sunitinib og 5,5 måneder for placebo [hazard ratio: 0,418 (95% CI: 0,263- 0,662), p = 0,0001]; lignende resultater blev set, når responsvurdering baseret på RECIST, sammenholdt med investigator-tumor-måling 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 *baseline*-karakteristika, inklusive en analyse af antallet af forudgående systemiske behandlinger. I alt 29 sunitinib-behandlede patienter og 24 placebo-behandlede 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 sunitinib-behandlede patienter (inklusive 28 med 1 forudgående systemisk behandling og 29 med 2 forudgående systemiske behandlinger) og 61 placebo-behandlede patienter (inklusive 25 med 1 forudgående systemisk behandling og 36 med 2 forudgående systemiske behandlinger).

En følsomhedsanalyse af PFS blev udført, hvor progression var baseret på investigator-rapporterede 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 lægemiddel-monitorerings-komité, og den primære parameter var baseret på investigatorvurdering, begge faktorer kan have haft indflydelse på skønnet over behandlingseffekten. 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 effektresultater fra fase 3-studiet

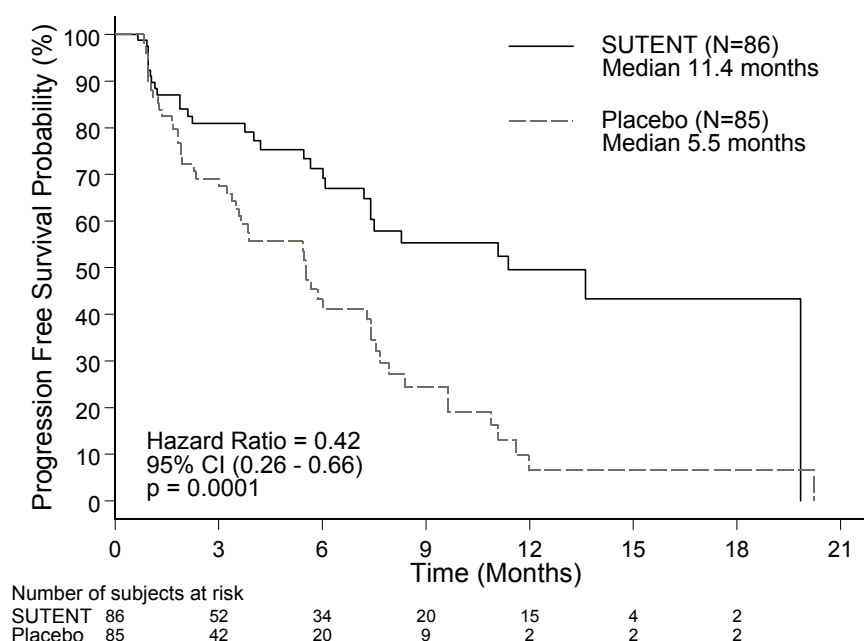
Effektparameter	SUTENT (n = 86)	Placebo (n = 85)	HR (95% CI)	P-værdi
Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95% CI)] ved investigatorvurdering	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95% CI)] ved responsvurdering baseret på RECIST sammenholdt med investigator-tumor-måling	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 tumor-vurdering	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	0,0066 ^b

CI=Konfidensinterval, HR=hazard ratio, NA=Ikke relevant

^a 2-sidet ustratificeret logrank test

^b Fishers Exact test

Figur 1 - Kaplan-Meier PFS-kurve i pNET fase 3-Studiet



OS-data var endnu ikke tilgængelige ved studiets afslutning [20,6 måneder (95% CI 20,6; NR (ikke nået)) i sunitinib-gruppen sammenlignet med NR (95% CI 15,5; NR) i placebo-gruppen, *hazard ratio*: 0,409 (95% CI 0,187; 0,894), $p=0,204$]. Der var 9 dødsfald i sunitinib-gruppen og 21 dødsfald i placebo-gruppen.

Ved sygdomsprogression blev randomiseringskoden brudt, og placebo-patienter fik tilbudt ublindat 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 (69,4%) patienter fra placebo-gruppen fik ublindat sunitinib-behandling efter sygdomsprogression eller afblinding ved studieafslutning. Ved 5-årsopfølgning i forlængelsesstudiet viste OS en *hazard ratio* på 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.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med SUTENT 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 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

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

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med SUTENT i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved gastrointestinal stromal tumor (GIST) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af sunitinib blev vurderet hos 135 raske forsøgspersoner og 266 patienter med solide tumorer. Farmakokinetikken 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 C_{\max} 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 receptorfosforylering *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 farmakokinetikken 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 den maksimale koncentration C_{\max} sædvanligvis 6-12 timer (T_{\max}) 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 (V_d) er stort for sunitinib – 2230 l – som tyder på distribution ind i vævene.

Metaboliske interaktioner

De kalkulerede *in vitro* K_i -værdier for alle undersøgte cytokrom-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.

In vitro studier tyder på, at SUTENT hverken inducerer eller hæmmer vigtige CYP-enzym, herunder CYP3A4.

Biotransformation

Sunitinib metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4, det cytochrom 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.

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.

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion: Sunitinib og dets primære metabolit metaboliseres hovedsageligt i leveren. Hos forsøgspersoner med mildt eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) er systemisk eksponering efter en enkeltdosis sunitinib den samme som hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B).

SUTENT 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 hvis levermetastaser var årsag til tallene $>5,0$ x den øvre referenceværdi.

Nedsat nyrefunktion: Analyser af populationsfarmakokinetik tyder på, at sunitinibs tilsyneladende clearance (CL/F) ikke er påvirket af kreatininclearance 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 (kreatininclearance <30 ml/min) som hos personer med normal nyrefunktion (kreatininclearance >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: Populationsfarmakokinetiske 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.

5.3 Prækliniske 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 (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 udtømmning 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 sunitinib-plasmaeksposeringsniveauer. 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 gastrointestinkanalen og oral mukosa, og hypertrofi af hypofyseforlapceller. Forandringer i uterus (endometriatrofi) 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-månedes oralt gavagestudie (tvangsfodring) til fastlæggelse af dosisinterval (0, 10, 25, 75 og 200 mg/kg/dag), med fortløbende daglig dosering 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 ($\geq 7,3$ gange AUC hos patienter behandlet med de anbefalede daglige doser [ADD]).

I et 2-års karcinogenicitetsstudier i rotter (0, 0,33, 1, eller 3 mg/kg/dag) resulterede administration af sunitinib i cykli 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 ($\geq 7,8$ 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 $\geq 0,9$, 7,8 og 7,8 gange AUC hos patienter behandlet med ADD. Human relevans af neoplastiske fund set i mus (rasH2 transgene) og karcinogenicitetsstudier i 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 kroniske studier i rotter og aber forandringer i hunkønsorganerne i form af follikulær atresi, degeneration af corpora lutea, endometriælæsioner og nedsat vægt af uterus og ovarier, som viser sig ved klinisk relevant systemisk eksponering, og i hankønsorganerne 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 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 kullet 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 kullet hos 4/6 drægtige hunner ved plasmakoncentrationer, der er 3 gange højere end human eksponering.

I rotter med plasmakoncentrationer 5,5 gange højere end human eksponering medfører sunitinib-behandling 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 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 $\geq 2,3$ 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. $\geq 0,9$ gange AUC hos patienter behandlet med ADD).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold:

Mannitol E421)
Croscarmellosematrium
Povidon (K-25)
Magnesiumstearat

Orange kapselskal:

Gelatine
Rød jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Karamelfarvet kapselskal:

Gelatine
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

Trykkeblæk:

Shellac
Propylenglycol
Natriumhydroxid
Povidon
Titandioxid (E171).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

High-density polyethylen (HDPE) beholder med et polypropylenlæg, indeholdende 30 hårde kapsler.

Gennemsigtigt poly(chlortrifluorethylen) PVC endosisblister med aluminiumsfolie belagt med varmemeforseglet lak, der indeholder 28 x 1 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser eller pakningstyper er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/002
EU/1/06/347/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 19. juli 2006
Dato for sidste forlængelse: 9. januar 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om SUTENT findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SUTENT 37,5 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Gelatinekapsler med gul overdel og gul underdel, der med sort blæk er mærket ”Pfizer” på overdelen, ”STN 37,5 mg” på underdelen, og som indeholder gule til orange granuler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

SUTENT 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)

SUTENT er indiceret til behandling af voksne med avanceret/metastaserende renalcellekarcinom (mRCC).

Neuroendokrine tumorer i pancreas (pNET)

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

Erfaring med SUTENT som førstelinjebehandling er begrænset (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med sunitinib bør initieres af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod cancer.

Dosering

Til GIST og mRCC er den anbefalede dosis af SUTENT 50 mg 1 gang dagligt indtaget oralt i 4 på hinanden følgende uger og derefter 2 ugers pause (doseringsskema 4/2). Dette udgør en behandlingscyklus på 6 uger.

Til pNET er den anbefalede dosis af SUTENT 37,5 mg 1 gang dagligt 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 dagligt.

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

CYP3A4-hæmmere/induktorer

Samtidig anvendelse af sunitinib og potente CYP3A4-induktorer, som f.eks. rifampin bør 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 tolerans.

Samtidig anvendelse af sunitinib og potente CYP3A4-hæmmere, som f.eks. 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 dagligt ved GIST og mRCC eller 25 mg dagligt 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 patientgrupper

Pædiatrisk population

Sutents sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år er ikke fastlagt.

Der foreligger ingen data.

Det er ikke relevant at anvende sunitinib til børn fra fødsel til mindre end 6 år til indikationen inoperabel og/eller metastaserende malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) efter behandlingssvigt med imatinib på grund af resistens eller intolerans. Det er ikke relevant at anvende sunitinib til børn med indikationen behandling af avanceret/metastaserende renalcellekarcinom (mRCC) og behandling af inoperabel eller metastaserende, veldifferentieret neuroendokrin tumor i pancreas (pNET) med sygdomsprogression.

Anvendelse af sunitinib anbefales ikke til den pædiatriske population.

Ældre (≥65 år)

Ca. en tredjedel af patienterne i de kliniske studier som fik sunitinib, var 65 år eller derover. Der ses 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 mildt 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 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 (mild-til alvorlig) eller med nyresygdom i slutstadiet i hæmodialyse. Efterfølgende dosisjusteringer baseres på individuel sikkerhed og tolerans (se pkt. 5.2).

Administration

SUTENT er til oral brug, og kan tages med eller uden mad.

Hvis en dosis glemmes, bør patienten ikke tage 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, som er 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

Misfarvning af huden, der muligvis skyldes det aktive stofs farve (gul), er en meget almindelig bivirkning, som forekommer hos ca. 30% af patienterne. Patienter bør informeres om, at depigmentering af hår eller hud også kan forekomme under behandling med sunitinib. Andre mulige dermatologiske virkninger kan omfatte tørhed og fortykkelse af hud eller revnet hud, blærer, eller lejlighedsvis udslæt på håndflader og fodsåler.

Disse reaktioner er ikke kumulative, men er typisk reversible og fører sædvanligvis ikke til seponering. Der er set tilfælde af gangrænøs pyoderma, der normalt var reversibelt efter behandlingsophør.

Der er rapporteret tilfælde af alvorlige kutane bivirkninger herunder erythema multiforme (EM), og 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 blister eller mukosale læsioner), bør sunitinib seponeres. Hvis diagnosen SJS eller TEN er blevet bekræftet, må behandlingen ikke reinitieres. 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.

Blødning og tumorblødning

Efter markedsføring af SUTENT har der været rapporter om blødningshændelser, hvoraf nogle har været letale. Disse hændelser omfatter gastrointestinale blødninger, blødninger i luftvejene, urinvejs- og hjerneblødninger.

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 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. Rutinemæssig vurdering af denne bivirkning bør omfatte fuldstændig blodtælling og objektiv undersøgelse.

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

Tilfælde af tumorblødning, til tider forbundet med tumornekrose er rapporteret, nogle af disse blødningstilfælde var letale.

I kliniske studier forekom tumorblødning hos ca. 2% af patienterne med GIST. Disse hændelser kan opstå pludseligt. 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

pulmonalblødninger, som i nogle tilfælde var letale, hos patienter, der er blevet behandlet med sunitinib mod mRCC, GIST og lungecancer. SUTENT 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 (trombocytal), koagulationsfaktor (PT/INR) og objektiv 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 observeret hos patienter med intraabdominal malignitet behandlet med sunitinib. I fase 3 GIST-studiet forekom letal gastrointestinal blødning hos 0,98% af patienterne i placebogruppen.

Hypertension

Hypertension var en meget almindelig bivirkning, i kliniske. 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. Svær hypertension (>200 mmHg systolisk eller 110 mmHg diastolisk) blev rapporteret hos 4,7% af patienterne med solide tumorer. Hypertension sås hos ca. 33,9% af de behandlingsnaive mRCC-patienter, der fik sunitinibmalat sammenlignet med 3,6% af patienterne, der får IFN- α . Svær hypertension forekommer hos 12% af de behandlingsnaive patienter på sunitinibmalat og \leq 1% af patienterne på IFN- α . Hypertension blev rapporteret hos 26,5% af de patienter, som fik sunitinib i fase 3 pNET-studiet, og hos 4,9% af de patienter, der fik placebo. Alvorlig hypertension opstod hos 10% af de pNET-patienter, der fik sunitinib, og hos 3% af de patienter, der fik placebo. 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 hypertensionen er under passende kontrol.

Hæmatologiske lidelser

Nedsat absolut neutrofilal af sværhedsgrad 3 og 4 er rapporteret hos henholdsvis 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 trombocytal af sværhedsgrad 3 og 4 er rapporteret hos henholdsvis 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. 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. Efter markedsføring er der rapporteret om sjældne letale hæmatologiske tilfælde, inklusive blødning i forbindelse med trombocytopeni og neutropeniske infektioner.

Anæmi optræder både initialt og senere under behandlingen med sunitinib. Der er set grad 3 og grad 4 tilfælde.

Fuldstændig blodtælling bør udføres i begyndelsen af hver behandlingscyklus hos patienter, der behandles med sunitinib.

Kardiovaskulære lidelser

Hos patienter behandlet med sunitinib er der set kardiovaskulære hændelser, inklusive hjertesvigt, kardiomyopati og myokardieiskæmi og myokardieinfarkt; disse hændelser var i nogle tilfælde letale. Disse data tyder på, at sunitinib øger risikoen for kardiomyopati. Udover den lægemiddelspecifikke virkning er der 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.

I kliniske studier opstod fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) på $\geq 20\%$ og under den nedre referenceværdi hos ca. 2% af SUTENT-behandlede GIST-patienter, hos 4% af cytokin-refraktære mRCC-patienter og hos 2% af placebo-behandlede GIST-patienter. Disse fald i LVEF synes ikke at være progressive og forbedres ofte ved fortsat behandling. I det behandlingsnaive mRCC-studie havde 27% af patienterne på SUTENT og 15% af patienterne på IFN- α en LVEF-værdi, der var under den nedre referenceværdi. 2 patienter ($< 1\%$), som fik sunitinib, blev diagnosticeret med kronisk venstresidigt hjerteinsufficiens (CHF).

”Hjertesvigt”, ”kronisk venstresidigt hjerteinsufficiens” eller ”venstre ventrikelsvigt” blev rapporteret hos 1,2% af GIST-patienterne, der blev behandlet med SUTENT, og hos 1% af patienterne, der blev behandlet med placebo. I det pivotale fase 3-GIST-studie (n = 312) blev behandlingsrelaterede letale hjertebivirkninger rapporteret hos 1% af patienterne i den ene 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 -gruppen og 0% af patienterne i sunitinib-gruppen letale hjertehændelser. I fase 3 pNET-studiet fik 1 (1%) patient, som fik sunitinib, behandlingsrelateret letalt hjertesvigt. Sammenhængen mellem hæmning af receptortyrosinkinase (RTK) og hjertefunktionen, hvis der er nogen, forbliver uklar.

Patienter, som havde haft hjertehændelser inden for 12 måneder før sunitinib-behandling, som f.eks. myokardieinfarkt (inklusive alvorlig/ustabil angina), koronar/perifer arterie bypass operation, symptomatisk CHF, cerebrovaskulære hændelser eller transitorisk cerebral iskæmi eller lungeemboli blev ekskluderet fra de kliniske studier med SUTENT. Det er uvist om patienter med disse underliggende tilstande har en større risiko for at udvikle lægemiddelrelateret venstre ventrikeldysfunktion. Disse patienter bør monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn og symptomer på CHF, især hvis de har hjerte-risikofaktorer og/eller arteriel sygdom i anamnesen.

Lægen rådes til at opveje den kardiovaskulære bivirkningsrisiko mod den potentielle fordel ved SUTENT. Disse patienter bør monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn og symptomer på CHF, mens de får sunitinib. *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 SUTENT. Administration af SUTENT bør afbrydes og/eller dosis bør reduceres hos patienter uden kliniske tegn på CHF, men med en uddrivningsfraktion på $< 50\% \rightarrow 20\%$ under *baseline*.

Forlængelse af QT-interval

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 repolarisationsproces (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 potentielt signifikante ændringer. Sunitinib har vist forlængelse af QTcF-interval (Fredericas 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 en QTc-værdi > 500 msek.

Der sås dog 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. Den kliniske betydning af dette fund er imidlertid fortsat uklart.

Ved brug af 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 ved CTCAE-version 3,0) hos nogen af patienterne i den evaluerbare eller i ITT-populationen.

Ved terapeutisk plasmakoncentration var den maksimale middellændring af QTcF-intervallet (Fredericas korrektion) fra *baseline* 9,6 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 middellændring af QTcF-intervallet på 5,6 msek fra *baseline*. Ingen patienter oplevede et QTc-interval større end Grad 2 (CTCAE-version 3,0).

Forlængelse af QT-intervallet kan føre til en øget risiko for ventrikulær arytmi herunder *Torsades de pointes*. *Torsades de pointes* er set hos <0,1% af patienterne, der har fået sunitinib. Sunitinib bør 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, bør begrænses på grund af den mulige øgning af sunitinibs plasmakoncentration (se pkt. 4.2 og 4.5).

Venøse tromboemboliske hændelser

Behandlingsrelaterede venøse tromboemboliske hændelser er rapporteret hos ca. 1,0% af patienterne med solide tumorer, som blev behandlet med SUTENT i kliniske studier, herunder GIST mRCC. I et fase 3 GIST-studie fik 7 patienter (3%) på sunitinib og ingen på placebo venøse tromboemboliske hændelser. 5 ud af 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 er rapporteret hos 13 af patienterne (3%), der fik SUTENT i fase 3 behandlingsnaiv mRCC-studie og hos 4 af patienterne (2%) i de 2 cytokin-refraktære mRCC-studier. 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%) forsøgsperson i sunitinib-gruppen og hos 5 (6,1%) af forsøgspersonerne i placebogruppen i pNET fase 3-studiet. 2 af forsøgspersonerne i placebogruppen havde DVT, 1 var grad 2 og en 1 var grad 3.

Der er ikke rapporteret letale tilfælde i GIST-, mRCC og pNET-registreringsstudier. Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af lungeemboli, der i nogle tilfælde var letale (se *Respirationsrelaterede hændelser* og pkt. 4.8).

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, omfatter hypertension, diabetes mellitus og tidligere tromboembolisk sygdom.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

TMA, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), i nogle tilfælde medførende nyresvigt eller død, er blevet rapporteret fra kliniske studier og efter markedsføring, hvor sunitinib blev anvendt som monoterapi eller sammen med bevacizumab. Diagnosen TMA 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).

Respirationsrelaterede hændelser

Patienter, som havde haft lungeemboli indenfor de seneste 12 måneder, blev ekskluderet fra de kliniske studier med SUTENT.

Der er set lungehændelser (f.eks. dyspnø, pleural effusion, lungeemboli eller lungeødem) hos ca. 17,8% af patienterne med GIST, hos ca. 26,7% af patienterne med mRCC og hos 12% af patienterne med pNET, som blev behandlet med SUTENT i fase 3 registreringsstudier.

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

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 SUTENT i fase 3 studierne (se pkt. 4.4 - *Venøse tromboemboliske hændelser*). Der er ikke rapporteret lungeemboli hos pNET-patienter, som fik sunitinib, i fase 3 studiet. Sjældne letale tilfælde er rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.8).

Thyroidadysfunktion

Der anbefales laboratorieundersøgelse af thyroideafunktionen ved *baseline* for alle patienter. Patienter med eksisterende hypothyreose eller hyperthyreose bør 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 bør patienter, der er i sunitinibbehandling, observeres tæt for tegn og symptomer på thyroideadysfunktion, og de patienter, som udvikler tegn og/eller symptomer herpå, bør have foretaget laboratorieundersøgelse af thyroideafunktionen. Thyroideadysfunktion skal behandles efter gældende medicinsk praksis.

Hypothyreose kan opstå både tidligt og sent i behandlingen med sunitinib.

Hypothyreose er indberettet som en bivirkning hos 7 patienter (4%), som fik SUTENT i de 2 cytokin-refraktære mRCC-studier; hos 61 patienter (16%) på SUTENT og hos 3 patienter (<1%) i IFN- α armen i det behandlingsnaive mRCC-studie.

Derudover er der rapporteret TSH stigninger hos 4 cytokin-refraktære mRCC-patienter (2%). Samlet havde 7% af mRCC-populationen enten kliniske eller laboratiemæssige tegn på behandlingsprovokeret hypothyreose. Erhvervet hypothyreose er set hos 6,2% af GIST-patienterne på SUTENT *versus* 1% på placebo. I fase 3 pNET-studiet er der rapporteret om hypothyreose 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. SUTENT er ikke godkendt til behandling af brystkræft. I det ene studie sås hypothyreose hos 15 (13,6%) af patienterne i sunitinibbehandling og hos 3 (2,9%) af patienterne i standardbehandling. Der sås forhøjet TSH hos 1 (0,9%) patient på sunitinib, men ikke hos patienter i standardbehandling. Der sås ikke hyperthyreose hos patienter i sunitinib-behandling, men 1 (1,0%) patient i standardbehandling fik hyperthyreose. I det andet studie sås hypothyreose hos i alt 31 (13%) af patienterne på sunitinib og hos 2 (0,8%) af patienterne på capecitabin. Der sås forhøjet TSH hos 12 (5,0%) patienter på sunitinib, men ikke hos patienter på capecitabin. Der sås hyperthyreose hos 4 (1,7%) patienter i sunitinibbehandling, men ikke hos patienter i capecitabinbehandling. Der sås nedsat TSH hos 3 (1,3%) patienter på sunitinib, men ikke hos patienter på capecitabin.

Der sås forhøjet T4 hos 2 (0,8%) patienter på sunitinib og hos 1 (0,4%) patient på 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.

Der er rapporteret om tilfælde af hypertyreose, hvoraf enkelte har været efterfulgt af hypotyreose, og tyroiditis er blevet rapporteret med frekvensen ikke almindelig i kliniske studier samt efter markedsføring af SUTENT.

Pankreatitis

Der er set stigninger i serumlipase- og amylaseaktivitet hos patienter med forskellige solide tumorer i 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. Pankreatitis er set ikke-almindelig (<1%) hos patienter, der får SUTENT for GIST eller mRCC.

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.

Der er ikke rapporteret om behandlingsrelateret pankreatitis i fase 3 pNET-studiet.

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 SUTENT bør seponeres, og relevant medicinsk behandling initieres, hvis der er tegn eller symptomer på leversvigt.

Lever og galdeveje

Behandling med sunitinib kan være forbundet med cholecystitis, herunder akalkuløs cholecystitis og emfysematøs cholecystitis. I kliniske registreringsstudier var forekomsten af cholecystitis 0,5%. Der er set tilfælde af cholecystitis efter markedsføring.

Nyrefunktion

Der er set tilfælde af nedsat nyrefunktion, nyresvigt og/eller akut nyresvigt, der i nogle tilfælde var letale.

Risikofaktorer relateret til nedsat nyrefunktion/nyresvigt hos patienter i behandling med sunitinib, udover underliggende renalcellecarcinom, omfatter høj alder, diabetes mellitus, underliggende nedsat nyrefunktion, hjertesvigt, hypertension, sepsis, dehydrering/hypovolæmi og Rabdomyolyse. Der er ikke foretaget systematisk sikkerhedsvurdering ved fortsat behandling med SUTENT 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 SUTENT 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.

Dårlig sårheling

Der er set tilfælde af dårlig sårheling under behandling med sunitinib. Der er ikke udført egentlige studier på sunitinib-behandlingens 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 sunitinib-behandlingen efter et større kirurgisk indgreb bør tages på grundlag af klinisk bedømmelse af restitution efter indgrebet.

Osteonekrose af kæben

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

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

Overfølsomhed/angioødem

Hvis der opstår angioødem på grund af overfølsomhed, afbrydes sunitinibbehandlingen, og medicinsk standardbehandling iværksættes.

Nervesystemet

Smagsforstyrrelser

Der er rapporteret dysgeusi hos ca. 28% af patienterne behandlet med SUTENT i kliniske studier.

Kramper

I kliniske studie af SUTENT og fra erfaringer efter markedsføring er der set kramper hos forsøgspersoner med eller uden radiologisk evidens på metastaser i hjernen. Derudover har der været få indberetninger (<1%, heraf nogle med dødelig udgang) om patienter med kramper og radiologisk evidens for reversibelt posterioort leukoencefalopatisk syndrom (RPLS). Patienter med kramper og tegn/symptomer i overensstemmelse med RPLS, som f.eks. hypertension, hovedpine, nedsat opmærksomhed, ændret psykisk funktion og synstab, herunder kortikalblindhed bør kontrolleres med medicinsk behandling herunder kontrol af hypertension. Der anbefales midlertidig afbrydelse af SUTENT. Efter resolution kan behandlingen genoptages efter den behandlende læges skøn.

Tumorlysesyndrom (TLS)

I kliniske Studier er der set sjældne tilfælde af TLS, nogle var letale, og hos patienter efter markedsføring, der er blevet behandlet med sunitinib. Risikofaktorer for TLS inkluderer høj tumorbyrde, præeksisterende kronisk nyreinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotension og sur urin. Disse patienter bør følges nøje og behandles efter gældende praksis, og profylaktisk hydrering bør overvejes.

Infektioner

Der er set alvorlige infektioner, med eller uden neutropeni, inklusive letale tilfælde. De mest set infektioner under behandling med sunitinib, er infektioner som, typisk ses hos cancerpatienter f. eks. luftvejsinfektioner, urinvejsinfektioner, hudinfektioner og sepsis.

Der er rapporteret sjældne tilfælde af nekrotiserende fasciitis, inklusive i perineum, hvoraf nogle var letale. 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. Blodglucos kontrolleres jævnligt hos

diabetespatienter, og om nødvendigt justeres dosis af antidiabetika for at minimere risikoen for hypoglykæmi.

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:

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkeltdosis af sunitinib og den potente CYP3A4-hæmmer, ketoconazol, en stigning i samlet [sunitinib + primær metabolit] C_{\max} og $AUC_{0-\infty}$ 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 ingen eller minimal potentiale til at hæmme CYP3A4.

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

Lægemidler, som kan nedsætte plasmakoncentrationen af sunitinib:

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkeltdosis af sunitinib og den potente CYP3A4-induktor, rifampin, en reduktion i samlet [sunitinib + primær metabolit] C_{\max} og $AUC_{0-\infty}$ værdi på henholdsvis 23% og 46%.

Administration af sunitinib sammen med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampin, 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 til samtidig behandling med ingen eller minimalt potentiale til at inducere CYP3A4. Hvis dette ikke er muligt, bør dosis af SUTENT øges med 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 tolerans (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Kvinder i den fødedygtige alder bør rådes til at anvende sikker kontraception og undgå at blive gravid under behandling med SUTENT.

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 SUTENT ikke anvendes i ammeperioden.

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

Der er ikke foretaget studier af virkningen på 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 sikkerhedsprofil

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) er appetitløshed, smagsforstyrrelser, hypertension, træthed, gastrointestinale forstyrrelser (dvs. diarré, kvalme, stomatitis, dyspepsi og opkastning), misfarvning af huden og palmoplantar erythrodysestesi. Symptomerne 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 betragtes mulig relateret til sunitinib, omfatter multiorgansvigt, dissemineret intravaskulær koagulation, peritoneal blødning, adrenal insufficiens, pneumothorax, shock og pludselig død af ukendt årsag.

Skema 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 ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $> 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data).

Skema 1 - Bivirkninger rapporteret i kliniske studier

Systemorgan-klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$
Infektioner og parasitære sygdomme		Virusinfektioner ^a Luftvejsinfektioner ^{b,*} Abscesser ^{c,*} Svampeinfektioner ^d Urinvejsinfektioner Hudinfektioner ^e Sepsis ^{f,*}	Nekrotiserende fasciitis [*] Bakterieinfektioner ^g	
Blod og lymfesystem	Neutropeni Trombocytopeni Anæmi Leukopeni	Lymfocytopeni	Pancytopeni	Trombotisk mikroangiopati ^{h,*}
Immunsystemet			Overfølsomhed	Angioødem

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1000
Det endokrine system	Hypothyreose		Hypertyreose	Tyroiditis
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit ^l	Dehydrering Hypoglykæmi		Tumorlysesyndrom [*]
Psykiske forstyrrelser	Insomni	Depression		
Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine Smagsforstyrrelser ^l	Perifer neuropati Paræstesi Hypæstesi Hyperæstesi	Cerebral blødning [*] Cerebrovaskulær hændelse [*] Transitorisk cerebral iskæmi	Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom [*]
Øjne		Periorbitalt ødem Øjenlågsødem Øget tåresekretion		
Hjerte		Myokardieiskæmi ^{k,*} Nedsat uddrivningsfraktion ^l	Kronisk venstresidig hjerteinsufficiens Myokardieinfarkt ^{m,*} Hjertesvigt [*] Kardiomyopati [*] Perikardieeffusion Forlænget QT-interval i ekg	Venstre ventrikelsvigt [*] Torsades de pointes
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Dyb venetrombose Hedeture Ansigtørødme	Tumorblødning [*]	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø Epistaxis Hoste	Lungeemboli [*] Pleuraeffusion [*] Hæmoptyse Dyspnø ved anstrengelse Orofaryngeal smerte ⁿ Tilstoppet næse Tørhed i næsen	Pulmonal blødning [*] Respirationssvigt [*]	

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1000
Mave-tarm-kanalen	Stomatitis ^o Abdominalsmerter ^p Opkastning Diarré Dyspepsi Kvalme Obstipation	Gastro-øsofageal reflux Dysfagi Gastrointestinal blødning* Øsofagitis* Abdominal distension Abdominalt ubehag Rektal blødning Gingival blødning Sår i munden Proktalgi Cheilitis Hæmorrhoider Glossodyn Oral smerte Mundtørhed Flatulens Oralt ubehag Eruktion	Gastrointestinal perforation ^{q,*} Pankreatitis Analfistler	
Lever og galdeveje			Leversvigt* Cholecystitis ^{r,*} Unormal leverfunktion	Hepatitis
Hud og subkutane væv	Misfarvning af huden ^s Palmoplantar erytrodysæstesi-syndrom Udslæt ^t Ændring i hårfarve Tør hud	Hudafskalning Hudreaktioner ^u Eksem Blister Erytem Alopeci Acne Pruritus Hyperpigmentering i huden Hudlæsioner Hyperkeratose Dermatitis Neglesygdomme ^v		Erythema multiforme* Stevens-Johnsons syndrom* Gangrænøs pyoderma Toksiske epidermale nekrolyse*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ekstremitetssmerter Artralgi Rygsmerte	Muskuloskeletale smerter Muskelspasmer Myalgi Muskelsvaghed	Osteonekrose af kæben Fistler*	Rabdomyolyse* Myopati
Nyrer og urinveje		Nyresvigt* Nyresvigt, akut* Kromaturi Proteinuri	Urinvejsblødning	Nefrotisk syndrom
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Mucosa-inflammation Træthed ^w Ødem ^x Pyreksi	Brystsmerter Smerter Influenzalignende symptomer Kulderystelser	Nedsat sårheling	

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1000
Undersøgelser		Vægttab Nedsat antal hvide blodlegemer Forhøjet lipase Nedsat antal trombocytter Nedsat hæmoglobin Forhøjet amylase ^y Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet alanin-aminotransferase Forhøjet blod-kreatinin Blodtryksstigning Forhøjet urinsyre i blodet	Forhøjet blod-kreatinkinase Forhøjet thyroideastimulerende hormon (TSH)	

Følgende betegnelser er kombineret:

- ^a Nasofaryngitis og forkølelsessår
- ^b Bronchitis, 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 smagsforstyrrelser
- ^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 Cholecystitis og akalkuløs cholecystitis
- ^s Gulfarvet hud, misfarvet hud og unormal pigmentering
- ^t Dermatitis psoriasiformis, eksfoliativt udslæt, udslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt
- ^u Hudreaktion og hudsygdomme
- ^v Neglesygdomme og misfarvning af negle
- ^w Træthed og asteni
- ^x Ansigtødem, ødem og perifert ødem
- ^y Amylase og forhøjet amylase
- ^{*} Herunder dødelige 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: Der er rapporteret tilfælde af mikroangiopati, i nogle tilfælde dødelige. Det anbefales at afbryde SUTENT-behandlingen midlertidigt (se også pkt. 4.4).

Immunsystemet: Der er rapporteret tilfælde af overfølsomhedsreaktioner herunder angioødem.

Nervesystemet: Der har været få rapporter om personer med kramper og radiologiske tegn på reversibelt posteriort leukoencefalopatisk syndrom (RPLS), heraf nogle med letalt udfald (se pkt. 4.4).

Metabolisme og ernæring: Der er rapporteret højere hyppighed af hypoglykæmiske episoder hos patienter med pNET sammenlignet med patienter med Mrceller GIST. Størstedelen af disse kunne dog ikke relateres til behandlingen i de kliniske studier.

Lever og galdeveje: Der er rapporteret tilfælde af leverdysfunktion. Disse kan omfatte unormale leverfunktionstest, hepatitis eller leversvigt.

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 Rbdomyolyse, nogle med akut nyresvigt. Patienter med tegn eller symptomer på muskeltoksicitet skal behandles i henhold til gældende medicinsk praksis.

Der er rapporteret om tilfælde af fisteldannelse, i nogle tilfælde ledsaget af tumornekrose og regression, i nogle tilfælde med letal udgang.

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose af kæben hos patienter, der er blevet behandlet med SUTENT. Hovedparten af disse tilfælde blev set hos patienter med kendte risikofaktorer for osteonekrose af kæben, især behandling med intravenøst bisfosfonat og/eller anamnese med tandproblemer, som krævede invasiv tandbehandling (se også pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinase-hæmmere, ATC-kode: L01XE04

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 trombocytale vækstfaktorer (PDGFR α og PDGFR β), vaskulære endotel- vækstfaktorer (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

Den kliniske sikkerhed og effekt af sunitinib er undersøgt hos patienter med GIST. Det vil sige, de patienter, som var resistente over for imatinib, (dvs. dem som udviklede sygdomsprogression under eller efter behandling med imatinib) eller som udviste intolerans over for imatinib (dvs. dem, som udviklede signifikant toksicitet under behandling med imatinib, og hvor yderligere behandling var udelukket). Ligeledes er den kliniske sikkerhed og effekt af sunitinib undersøgt for behandling af patienter med mRCC og behandling af patienter med inoperabel pNET.

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

Gastrointestinale stromale tumorer (GIST)

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

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

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 dagligt med doseringskema 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 SUTENT 28,9 uger (95%CI = 21,3 - 34,1 uger) baseret på investigators vurderinger og 27,3 uger (95% CI = 16,0 - 32,1 uger) baseret på *Independent Review Board*, og den var statistisk signifikant længere end TTP for placebo på 5,1 uger (95% CI = 4,4 - 10,1 uger; $p < 0,001$) baseret på investigators vurderinger og 6,4 uger (95% CI = 4,4 - 10,0 uger) baseret på *Independent Review Board*. Forskellen i den samlede overlevelse var statistisk til fordel for sunitinib [hazard ratio: 0,491 95% (CI: 0,290 - 0,831)]. Risiko for død var dobbelt så høj hos patienter i placebogruppen som i sunitinib -gruppen.

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-label sunitinib -behandling.

I alt fik 225 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 tabellen herunder:

Tabel 2 - Sammenfatning af effekt-endepunkter (ITT-populationen)

Endepunkt	Dobbelblind behandling ^a				
	Median (95% CI)		Hazard Ratio	p	Placebo cross-over gruppe Behandling ^b
	SUTENT	Placebo	(95% CI)		
Primært: TTP (uger)					
<i>Interim</i>	27,3 (16,0-32,1)	6,4 (4,4-10,0)	0,329 (0,233-0,466)	<0,001	-
<i>Slut</i>	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					
<i>Interim</i>	24,1 (11,1-28,3)	6,0 (4,4-9,9)	0,333 (0,238-0,467)	<0,001	-
<i>Slut</i>	22,9 (10,9-28,0)	6,0 (4,4-9,7)	0,347 (0,253-0,475)	<0,001	-
ORR (%) ^d					
<i>Interim</i>	6,8 (3,7-11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
<i>Slut</i>	6,6 (3,8-10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0-17,8)
OS (uger) ^e					
<i>Interim</i>	-	-	0,491 (0,290-0,831)	0,007	-
<i>Slut</i>	72,7 (61,3-83,0)	64,9 (45,7-96,0)	0,876 (0,679-1,129)	0,306	-

^a Resultaterne af dobbelblind behandling er fra ITT-populationen ved brug af radiologiske målinger, efter behov.

^b Effekresultater for de 99 patienter, som krydsede over fra placebo til SUTENT efter afblinding. *Baseline* blev nulstillet ved cross-over, og effektanalyser blev baseret på investigators vurdering.

^c Interim PFS (progressions-fri overlevelse)-tallene er blevet opdateret baseret på rekalkulering af de originale data.
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 = overall-overlevelse)

Median overall-overlevelse (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 indeholder placebo-armen de patienter, som var randomiseret til placebo, men senere fik åben-label sunitinib-behandling.

Behandlingsnaiv metastaserende renalcellekarinom (mRCC)

Der er udført et fase 3 randomiseret, multicenter, international studie, der evaluerede effekt 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 (doseringskema 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 sunitinib-behandling 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 sunitinib-behandling og hos 141 patienter (39%) i IFN- α -behandling. Dosis blev reduceret hos 194 patienter (52%) i sunitinib-behandling og hos 98 patienter (27%) i IFN- α -behandling. Patienterne blev behandlet indtil sygdomsprogression, eller til de udgik af studiet. Det primære effektendepunkt var progressions-fri overlevelse (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. Hazard ratio var 0,415 (95% CI: 0,320 - 0,539, p-værdi <0,001). Andre endepunkter omfattede objektive responsrate (ORR), overall-overlevelse (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.

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

Det primære effekt-endepunkt og overall-overlevelse, observeret i ITT- populationen, bestemt ved den radiologiske undersøgelse, er sammenfattet i tabellen herunder:

Tabel 3 – Sammenfatning af effekt-endepunkter (ITT-populationen)

Sammenfatning af progression-fri 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 til 34,0)	10,0 (7,3 til 10,3)
50%	48,3 (46,4 til 58,3)	22,1 (17,1 til 24,0)
75%	84,3 (72,9 til 95,1)	58,1 (45,6 til 82,1)
Ustratificeret analyse		
Hazard ratio (sunitinib vs IFN- α)		0,5268
95% CI for hazard ratio		(0,4316 til 0,6430)
p-værdi ^a		<0,0001

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

Sammenfatning af overall-overlevelse	Sunitinib (N = 375)	IFN-α (N = 375)
Individet ikke erkendt død [n (%)]	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 til 68,4)	41,7 (32,6 til 51,6)
50%	114,6 (100,1 til 142,9)	94,9 (77,7 til 117,0)
75%	NA (NA til NA)	NA (NA til NA)
Ustratificeret analyse		
Hazard ratio (sunitinib vs IFN- α)		0,8209
95% CI for hazard ratio		(0,6730 til 1,0013)
p-værdi ^a		0,0510

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

NA: Ikke tilgængelig (ikke nået).

Cytokin-refraktær, metastaserende renalcellekarcinom (mRCC)

Et fase 2 studie af 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 dagligt i 4 på hinanden følgende uger efterfulgt af 2 ugers pause for at fuldføre en fuldstændig cyklus på 6 uger (doseringskema 4/2). Det primære effektendepunkt var den objektive responsrate (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 mediantiden til progression (TTP) var 37,7 uger (95% CI: 24,0-46,4 uger).

Et bekræftende åben, enkelt-arm, multicenterunderstudie, der evaluerede effekt og sikkerhed af SUTENT, blev udført hos patienter med mRCC, som var rekfraktære til tidligere cytokinbehandling. 106 patienter fik mindst en 50 mg dosis af sunitinib efter doseringsskema 4/2.

Det primære effektendepunkt i dette studie var objektiv responserate (ORR). Sekundære endepunkter omfattede TTP, varighed af respons (DR) og samlet overlevelse (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 (pNET)

Et underbyggende, åbent, fase 2, multicenterstudie undersøgte effekt og sikkerhed af monoterapi med sunitinib 50 mg dagligt i skema 4/2 [4 uger på behandling, 2 ugers pause] hos patienter med inoperabel pNET. I en kohorte på 66 patienter med ø-celle tumorer var responsraten - det primære endepunkt - 17%.

Et pivotalt fase 3, multicenter, internationalt, randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret 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 dagligt uden planlagte pauser (n = 86) eller placebo (n = 85).

Det primære mål var at sammenligne progressionsfri overlevelse (PFS) hos patienter, som fik sunitinib, *versus* patienter, som fik placebo. Andre parametre omfattede samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), patientrapporterede resultater (PRO) og sikkerhed.

Demografiske data var sammenlignelige mellem sunitinib- og placebo-grupperne. Desuden havde 49% af sunitinib-patienterne tumorer uden funktion versus 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.

Sunitinib viste en klinisk signifikant fordel i investigator-vurderet PFS i forhold til placebo. Den mediane PFS var 11,4 måneder for sunitinib og 5,5 måneder for placebo [hazard ratio: 0,418 (95% CI: 0,263- 0,662), p = 0,0001]; lignende resultater blev set, når responsvurdering baseret på RECIST, sammenholdt med investigator-tumor-måling 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 *baseline*-karakteristika, inklusive en analyse af antallet af forudgående systemiske behandlinger. I alt 29 sunitinib-behandlede patienter og 24 placebo-behandlede 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 sunitinib-behandlede patienter (inklusive 28 med 1 forudgående systemisk behandling og 29 med 2 forudgående systemiske behandlinger) og 61 placebo-behandlede patienter (inklusive 25 med 1 forudgående systemisk behandling og 36 med 2 forudgående systemiske behandlinger).

En følsomhedsanalyse af PFS blev udført, hvor progression var baseret på investigator-rapporterede 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 lægemiddel-monitorerings-komité, og den primære parameter var baseret på investigatorvurdering, begge faktorer kan have haft indflydelse på skønnet over behandlingseffekten. 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 effektresultater fra fase 3-studiet

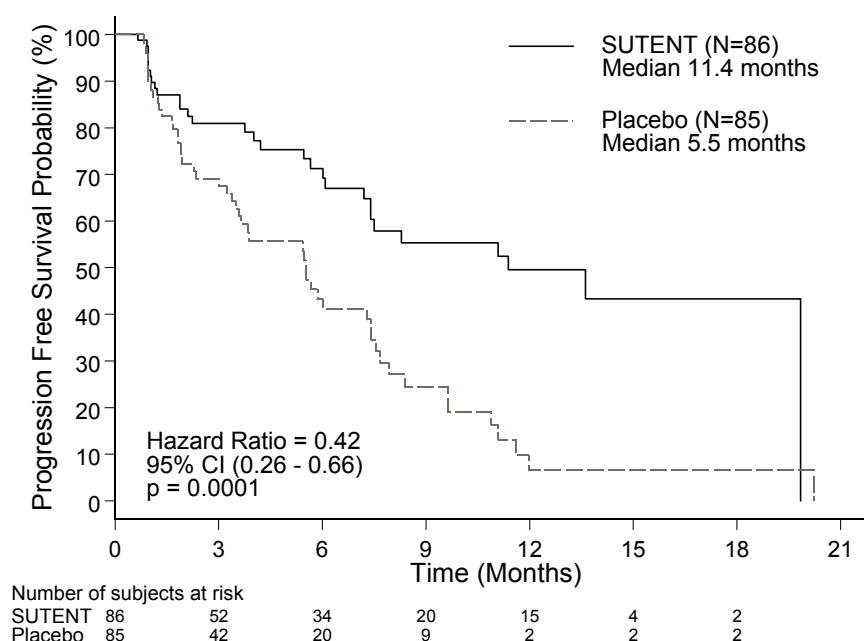
Effektparameter	SUTENT (n = 86)	Placebo (n = 85)	HR (95% CI)	P-værdi
Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95% CI)] ved investigatorvurdering	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95% CI)] ved responsvurdering baseret på RECIST sammenholdt med investigator-tumor-måling	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 tumor-vurdering	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	0,0066 ^b

CI=Konfidensinterval, HR=hazard ratio, NA=Ikke relevant

^a 2-sidet ustratificeret logrank test

^b Fishers Exact test

Figur 1 - Kaplan-Meier PFS-kurve i pNET fase 3-Studiet



OS-data var endnu ikke tilgængelige ved studiets afslutning [20,6 måneder (95% CI 20,6; NR (ikke nået)) i sunitinib-gruppen sammenlignet med NR (95% CI 15,5; NR) i placebo-gruppen, *hazard ratio*: 0,409 (95% CI 0,187; 0,894), $p=0,204$]. Der var 9 dødsfald i sunitinib-gruppen og 21 dødsfald i placebo-gruppen.

Ved sygdomsprogression blev randomiseringskoden brudt, og placebo-patienter fik tilbudt ublindat 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 (69,4%) patienter fra placebo-gruppen fik ublindat sunitinib-behandling efter sygdomsprogression eller afblinding ved studieafslutning. Ved 5-årsopfølgning i forlængelsesstudiet viste OS en *hazard ratio* på 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.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med SUTENT 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 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

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

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med SUTENT i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved gastrointestinal stromal tumor (GIST) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af sunitinib blev vurderet hos 135 raske forsøgspersoner og 266 patienter med solide tumorer. Farmakokinetikken 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 C_{\max} 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 receptorfosforylering *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 farmakokinetikken 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 den maksimale koncentration C_{\max} sædvanligvis 6-12 timer (T_{\max}) 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 (V_d) er stort for sunitinib – 2230 l – som tyder på distribution ind i vævene.

Metaboliske interaktioner

De kalkulerede *in vitro* K_i -værdier for alle undersøgte cytokrom-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.

In vitro studier tyder på, at SUTENT hverken inducerer eller hæmmer vigtige CYP-enzym, herunder CYP3A4.

Biotransformation

Sunitinib metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4, det cytochrom 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.

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.

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion: Sunitinib og dets primære metabolit metaboliseres hovedsageligt i leveren. Hos forsøgspersoner med mildt eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) er systemisk eksponering efter en enkeltdosis sunitinib den samme som hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B).

SUTENT 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 hvis levermetastaser var årsag til tallene $>5,0$ x den øvre referenceværdi.

Nedsat nyrefunktion: Analyser af populationsfarmakokinetik tyder på, at sunitinibs tilsyneladende clearance (CL/F) ikke er påvirket af kreatininclearance 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 (kreatininclearance <30 ml/min) som hos personer med normal nyrefunktion (kreatininclearance >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: Populationsfarmakokinetiske 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.

5.3 Prækliniske 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 (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 udtømmning 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 sunitinib-plasmaeksposteringsniveauer. 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 gastrointestinkanalen og oral mukosa, og hypertrofi af hypofyseforlapceller. Forandringer i uterus (endometriatrofi) 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-månedes oralt gavagestudie (tvangsfodring) til fastlæggelse af dosisinterval (0, 10, 25, 75 og 200 mg/kg/dag), med fortløbende daglig dosering 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 ($\geq 7,3$ gange AUC hos patienter behandlet med de anbefalede daglige doser [ADD]).

I et 2-års karcinogenicitetsstudier i rotter (0, 0,33, 1, eller 3 mg/kg/dag) resulterede administration af sunitinib i cykli 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 ($\geq 7,8$ 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 $\geq 0,9$, 7,8 og 7,8 gange AUC hos patienter behandlet med ADD. Human relevans af neoplastiske fund set hos mus (rasH2 transgene) og karcinogenicitetsstudier i rotter efter behandling med sunitinib er uklare.

Reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet

Der ses ingen påvirkning af fertiliteten hos hanner eller hunner i reproduktionstoksicitetsstudierne. Derimod er der i kroniske studier i rotter og aber forandringer i hunkønsorganerne i form af follikulær atresi, degeneration af corpora lutea, endometriælæsioner og nedsat vægt af uterus og ovarier, som viser sig ved klinisk relevant systemisk eksponering, og i hankønsorganerne 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 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 kullet 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 kullet hos 4/6 drægtige hunner ved plasmakoncentrationer, der er 3 gange højere end human eksponering.

I rotter med plasmakoncentrationer 5,5 gange højere end human eksponering medfører sunitinib-behandling 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 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 $\geq 2,3$ 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. $\geq 0,9$ gange AUC hos patienter behandlet med ADD).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold:

Mannitol (E421)
Croscarmellosenatrium
Povidon (K-25)
Magnesiumstearat

Kapselskal:

Gelatine
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)

Trykkeblæk:

Shellac
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Sort jernoxid (E172).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

High-density polyethylen (HDPE) beholder med et polypropylenlåg, indeholdende 30 hårde kapsler.

Gennemsigtigt poly(chlortrifluorethylen) PVC endosisblister med aluminiumsfolie belagt med varmemorseglet lak, der indeholder 28 x 1 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser eller pakningstyper er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/007

EU/1/06/347/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 19. juli 2006

Dato for sidste forlængelse: 9. januar 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om SUTENT findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SUTENT 50 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 50 mg sunitinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Gelatinekapsler med karamelfarvet overdel og karamelfarvet underdel, der med hvidt blæk er mærket ”Pfizer” på overdelen, ”STN 50 mg” på underdelen, og som indeholder gule til orange granuler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

SUTENT 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)

SUTENT er indiceret til behandling af voksne med avanceret/metastaserende renalcellekarcinom (mRCC).

Neuroendokrine tumorer i pancreas (pNET)

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

Erfaring med SUTENT som førstelinjebehandling er begrænset (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med sunitinib bør initieres af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod cancer.

Dosering

Til GIST og mRCC er den anbefalede dosis af SUTENT 50 mg 1 gang dagligt indtaget oralt i 4 på hinanden følgende uger og derefter 2 ugers pause (doseringsskema 4/2). Dette udgør en behandlingscyklus på 6 uger.

Til pNET er den anbefalede dosis af SUTENT 37,5 mg 1 gang dagligt 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 dagligt.

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

CYP3A4-hæmmere/induktorer

Samtidig anvendelse af sunitinib og potente CYP3A4-induktorer, som f.eks. rifampin bør 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 tolerans.

Samtidig anvendelse af sunitinib og potente CYP3A4-hæmmere, som f.eks. 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 dagligt ved GIST og mRCC eller 25 mg dagligt 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 patientgrupper

Pædiatrisk population

Sutents sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år er ikke fastlagt.

Der foreligger ingen data.

Det er ikke relevant at anvende sunitinib til børn fra fødsel til mindre end 6 år til indikationen inoperabel og/eller metastaserende malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) efter behandlingssvigt med imatinib på grund af resistens eller intolerans. Det er ikke relevant at anvende sunitinib til børn med indikationen behandling af avanceret/metastaserende renalcellekarcinom (mRCC) og behandling af inoperabel eller metastaserende, veldifferentieret neuroendokrin tumor i pancreas (pNET) med sygdomsprogression.

Anvendelse af sunitinib anbefales ikke til den pædiatriske population.

Ældre (≥65 år)

Ca. en tredjedel af patienterne i de kliniske studier som fik sunitinib, var 65 år eller derover. Der ses 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 mildt 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 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 (mild-til alvorlig) eller med nyresygdom i slutstadiet i hæmodialyse. Efterfølgende dosisjusteringer baseres på individuel sikkerhed og tolerans (se pkt. 5.2).

Administration

SUTENT er til oral brug, og kan tages med eller uden mad.

Hvis en dosis glemmes, bør patienten ikke tage 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, som er 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

Misfarvning af huden, der muligvis skyldes det aktive stofs farve (gul), er en meget almindelig bivirkning, som forekommer hos ca. 30% af patienterne. Patienter bør informeres om, at depigmentering af hår eller hud også kan forekomme under behandling med sunitinib. Andre mulige dermatologiske virkninger kan omfatte tørhed og fortykkelse af hud eller revnet hud, blærer, eller lejlighedsvis udslæt på håndflader og fodsåler.

Disse reaktioner er ikke kumulative, men er typisk reversible og fører sædvanligvis ikke til seponering. Der er set tilfælde af gangrænøs pyoderma, der normalt var reversibelt efter behandlingsophør.

Der er rapporteret tilfælde af alvorlige kutane bivirkninger herunder erythema multiforme (EM), og 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 blister eller mukosale læsioner), bør sunitinib seponeres. Hvis diagnosen SJS eller TEN er blevet bekræftet, må behandlingen ikke reinitieres. 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.

Blødning og tumorblødning

Efter markedsføring af SUTENT har der været rapporter om blødningshændelser, hvoraf nogle har været letale. Disse hændelser omfatter gastrointestinale blødninger, blødninger i luftvejene, urinvejs- og hjerneblødninger.

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 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. Rutinemæssig vurdering af denne bivirkning bør 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 blødningsepisoder. Nogle af disse epistaxistilfælde var alvorlige, men meget sjældent letale.

Tilfælde af tumorblødning, til tider forbundet med tumornekrose er rapporteret, nogle af disse blødningstilfælde var letale.

I kliniske studier forekom tumorblødning hos ca. 2% af patienterne med GIST. Disse hændelser kan opstå pludseligt. 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 pulmonalblødninger, som i nogle tilfælde var letale, hos patienter, der er blevet behandlet med sunitinib mod mRCC, GIST og lungecancer. SUTENT 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 (trombocytal), koagulationsfaktor (PT/INR) og objektiv 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 observeret hos patienter med intraabdominal malignitet behandlet med sunitinib. I fase 3 GIST-studiet forekom letal gastrointestinal blødning hos 0,98% af patienterne i placebogruppen.

Hypertension

Hypertension var 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. Svær hypertension (>200 mmHg systolisk eller 110 mmHg diastolisk) blev rapporteret hos 4,7% af patienterne med solide tumorer. Hypertension sås hos ca. 33,9% af de behandlingsnaive mRCC-patienter, der fik sunitinibmalat sammenlignet med 3,6% af patienterne, der får IFN- α . Svær hypertension forekommer hos 12% af de behandlingsnaive patienter på sunitinibmalat og \leq 1% af patienterne på IFN- α . Hypertension blev rapporteret hos 26,5% af de patienter, som fik sunitinib i fase 3 pNET-studiet, og hos 4,9% af de patienter, der fik placebo. Alvorlig hypertension opstod hos 10% af de pNET-patienter, der fik sunitinib, og hos 3% af de patienter, der fik placebo. 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 hypertensionen er under passende kontrol.

Hæmatologiske lidelser

Nedsat absolut neutrofilantal af sværhedsgrad 3 og 4 er rapporteret hos henholdsvis 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 trombocytal af sværhedsgrad 3 og 4 er rapporteret hos henholdsvis 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. 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. Efter markedsføring er der rapporteret om sjældne letale hæmatologiske tilfælde, inklusive blødning i forbindelse med trombocytopeni og neutropeniske infektioner.

Anæmi optræder både initialt og senere under behandlingen med sunitinib. Der er set grad 3 og grad 4 tilfælde.

Fuldstændig blodtælling bør udføres i begyndelsen af hver behandlingscyklus hos patienter, der behandles med sunitinib.

Kardiovaskulære lidelser

Hos patienter behandlet med sunitinib er der set kardiovaskulære hændelser, inklusive hjertesvigt, kardiomyopati og myokardieiskæmi og myokardieinfarkt; disse hændelser var i nogle tilfælde letale. Disse data tyder på, at sunitinib øger risikoen for kardiomyopati. Udover den lægemiddelspecifikke virkning er der 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 med disse hændelser i anamnesen.

I kliniske studier opstod fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) på $\geq 20\%$ og under den nedre referenceværdi hos ca. 2% af SUTENT-behandlede GIST-patienter, hos 4% af cytokin-refraktære mRCC-patienter og hos 2% af placebobehandlede GIST-patienter. Disse fald i LVEF synes ikke at være progressive og forbedres ofte ved fortsat behandling. I det behandlingsnaive mRCC-studie havde 27% af patienterne på SUTENT og 15% af patienterne på IFN- α en LVEF-værdi, der var under den nedre referenceværdi. 2 patienter (<1%), som fik sunitinib, blev diagnosticeret med kronisk venstresidigt hjerteinsufficiens (CHF).

”Hjertesvigt”, ”kronisk venstresidigt hjerteinsufficiens” eller ”venstre ventrikelsvigt” blev rapporteret hos 1,2% af GIST-patienterne, der blev behandlet med SUTENT, og hos 1% af patienterne, der blev behandlet med placebo. I det pivotale fase 3-GIST-studie (n = 312) blev behandlingsrelaterede letale hjertebivirkninger rapporteret hos 1% af patienterne i den ene 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 -gruppen og 0% af patienterne i sunitinib-gruppen letale hjertehændelser. I fase 3 pNET-studiet fik 1 (1%) patient, som fik sunitinib, behandlingsrelateret letalt hjertesvigt. Sammenhængen mellem hæmning af receptortyrosinkinase (RTK) og hjertefunktionen, hvis der er nogen, forbliver uklar.

Patienter, som havde haft hjertehændelser inden for 12 måneder før sunitinib-behandling, som f.eks. myokardieinfarkt (inklusive alvorlig/ustabil angina), koronar/perifer arterie bypass operation, symptomatisk CHF, cerebrovaskulære hændelser eller transitorisk cerebral iskæmi eller lungeemboli blev ekskluderet fra de kliniske studier med SUTENT. Det er uvist om patienter med disse underliggende tilstande har en større risiko for at udvikle lægemiddelrelateret venstre ventrikeldysfunktion. Disse patienter bør monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn og symptomer på CHF, især hvis de har hjerte-risikofaktorer og/eller arteriel sygdom i anamnesen.

Lægen rådes til at opveje den kardiovaskulære bivirkningsrisiko mod den potentielle fordel ved SUTENT. Disse patienter bør monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn og symptomer på CHF, mens de får sunitinib. *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 SUTENT. Administration af SUTENT bør afbrydes og/eller dosis bør reduceres hos patienter uden kliniske tegn på CHF, men med en uddrivningsfraktion på $<50\%$ - $>20\%$ under *baseline*.

Forlængelse af QT-interval

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 repolarisationsproces (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 potentielt signifikante ændringer. Sunitinib har vist forlængelse af QTcF-interval (Fredericas 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 en QTc-værdi >500 msek.

Der sås dog 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. Den kliniske betydning af dette fund er imidlertid fortsat uklart.

Ved brug af 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 ved CTCAE-version 3,0) hos nogen af patienterne i den evaluerbare eller i ITT-populationen.

Ved terapeutisk plasmakoncentration var den maksimale middelændring af QTcF-intervallet (Fredericas korrektion) fra *baseline* 9,6 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 et QTc-interval større end Grad 2 (CTCAE-version 3,0).

Forlængelse af QT-intervallet kan føre til en øget risiko for ventrikulær arytmi herunder *Torsade de pointes*. *Torsades de pointes* er set hos <0,1% af patienterne, der har fået sunitinib. Sunitinib bør 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, bør begrænses på grund af den mulige øgning af sunitinibs plasmakoncentration (se pkt. 4.2 og 4.5).

Venøse tromboemboliske hændelser

Behandlingsrelaterede venøse tromboemboliske hændelser er rapporteret hos ca. 1,0% af patienterne med solide tumorer, som blev behandlet med SUTENT i kliniske studier, herunder GIST mRCC. I et fase 3 GIST-studie fik 7 patienter (3%) på sunitinib og ingen på placebo venøse tromboemboliske hændelser. 5 ud af 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 er rapporteret hos 13 af patienterne (3%), der fik SUTENT i fase 3 behandlingsnaiv mRCC-studie og hos 4 af patienterne (2%) i de 2 cytokin-refraktære mRCC-studier. 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%) forsøgsperson i sunitinib-gruppen og hos 5 (6,1%) af forsøgspersonerne i placebogruppen i pNET fase 3-studiet. 2 af forsøgspersonerne i placebogruppen havde DVT, 1 var grad 2 og en 1 var grad 3.

Der er ikke rapporteret letale tilfælde i GIST-, mRCC og pNET-registreringsstudier. Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af lungeemboli, der i nogle tilfælde var letale (se *Respirationsrelaterede hændelser* og pkt. 4.8).

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, omfatter hypertension, diabetes mellitus og tidligere tromboembolisk sygdom.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

TMA, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), i nogle tilfælde medførende nyresvigt eller død, er blevet rapporteret fra kliniske studier og efter markedsføring, hvor sunitinib blev anvendt som monoterapi eller sammen med bevacizumab. Diagnosen TMA 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).

Respirationsrelaterede hændelser

Patienter, som havde haft lungeemboli indenfor de seneste 12 måneder, blev ekskluderet fra de kliniske studier med SUTENT.

Der er set lungehændelser (f.eks dyspnø, pleural effusion, lungeemboli eller lungeødem) hos ca. 17,8% af patienterne med GIST, hos ca. 26,7% af patienterne med mRCC og hos 12% af patienterne med pNET, som blev behandlet med SUTENT i fase 3 registreringsstudier.

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

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 SUTENT i fase 3 studierne (se pkt. 4.4 - *Venøse tromboemboliske hændelser*). Der er ikke rapporteret lungeemboli hos pNET-patienter, som fik sunitinib, i fase 3 studiet. Sjældne letale tilfælde er rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.8).

Thyroidealysfunktion

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

Hypothyreose kan opstå både tidligt og sent i behandlingen med sunitinib.

Hypothyreose er indberettet som en bivirkning hos 7 patienter (4%), som fik SUTENT i de 2 cytokin-refraktære mRCC-studier; hos 61 patienter (16%) på SUTENT og hos 3 patienter (<1%) i IFN- α armen i det behandlingsnaive mRCC-studie.

Derudover er der rapporteret TSH stigninger hos 4 cytokin-refraktære mRCC-patienter (2%). Samlet havde 7% af mRCC-populationen enten kliniske eller laboratiøsmæssige tegn på behandlingsprovokeret hypothyreose. Erhvervet hypothyreose er set hos 6,2% af GIST-patienterne på SUTENT *versus* 1% på placebo. I fase 3 pNET-studiet er der rapporteret om hypothyreose hos 6 patienter (7,2%), som fik sunitinib, og hos 1 patient (1,2%), som fik placebo.

Thyroidealysfunktionen blev monitoreret prospektivt i 2 studier hos patienter med brystkræft. SUTENT er ikke godkendt til behandling af brystkræft. I det ene studie sås hypothyreose hos 15 (13,6%) af patienterne i sunitinibbehandling og hos 3 (2,9%) af patienterne i standardbehandling. Der sås forhøjet TSH hos 1 (0,9%) patient på sunitinib, men ikke hos patienter i standardbehandling. Der sås ikke hypertyreose hos patienter i sunitinib-behandling, men 1 (1,0%) patient i standardbehandling fik hypertyreose. I det andet studie sås hypothyreose hos i alt 31 (13%) af patienterne på sunitinib og hos 2 (0,8%) af patienterne på capecitabin. Der sås forhøjet TSH hos 12 (5,0%) patienter på sunitinib, men

ikke hos patienter på capecitabin. Der sås hypertyreose hos 4 (1,7%) patienter i sunitinibbehandling, men ikke hos patienter i capecitabinbehandling. Der sås nedsat TSH hos 3 (1,3%) patienter på sunitinib, men ikke hos patienter på capecitabin.

Der sås forhøjet T4 hos 2 (0,8%) patienter på sunitinib og hos 1 (0,4%) patient på 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.

Der er rapporteret om tilfælde af hypertyreose, hvoraf enkelte har været efterfulgt af hypotyreose, og tyroiditis er blevet rapporteret med frekvensen ikke almindelig i kliniske studier samt efter markedsføring af SUTENT.

Pankreatitis

Der er set stigninger i serumlipase- og amylaseaktivitet hos patienter med forskellige solide tumorer i 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. Pankreatitis er set ikke-almindelig (<1%) hos patienter, der får SUTENT for GIST eller mRCC.

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.

Der er ikke rapporteret om behandlingsrelateret pankreatitis i fase 3 pNET-studiet.

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 SUTENT bør seponeres, og relevant medicinsk behandling initieres, hvis der er tegn eller symptomer på leversvigt.

Lever og galdeveje

Behandling med sunitinib kan være forbundet med cholecystitis, herunder akalkuløs cholecystitis og emfysematøs cholecystitis. I kliniske registreringsstudier var forekomsten af cholecystitis 0,5%. Der er set tilfælde af cholecystitis efter markedsføring.

Nyrefunktion

Der er set tilfælde af nedsat nyrefunktion, nyresvigt og/eller akut nyresvigt, der i nogle tilfælde var letale.

Risikofaktorer relateret til nedsat nyrefunktion/nyresvigt hos patienter i behandling med sunitinib, udover underliggende renalcellecarcinom, omfatter høj alder, diabetes mellitus, underliggende nedsat nyrefunktion, hjertesvigt, hypertension, sepsis, dehydrering/hypovolæmi og Rabdomyolyse. Der er ikke foretaget systematisk sikkerhedsvurdering ved fortsat behandling med SUTENT 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 SUTENT 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.

Dårlig sårheling

Der er set tilfælde af dårlig sårheling under behandling med sunitinib. Der er ikke udført egentlige studier på sunitinib-behandlingens 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 sunitinib-behandlingen efter et større kirurgisk indgreb bør tages på grundlag af klinisk bedømmelse af restitution efter indgrebet.

Osteonekrose af kæben

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

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

Overfølsomhed/angioødem

Hvis der opstår angioødem på grund af overfølsomhed, afbrydes sunitinibbehandlingen, og medicinsk standardbehandling iværksættes.

Nervesystemet

Smagsforstyrrelser

Der er rapporteret dysgeusi hos ca. 28% af patienterne behandlet med SUTENT i kliniske studier.

Kramper

I kliniske studie af SUTENT og fra erfaringer efter markedsføring er der set kramper hos forsøgspersoner med eller uden radiologisk evidens på metastaser i hjernen. Derudover har der været få indberetninger (<1%, heraf nogle med dødelig udgang) om patienter med kramper og radiologisk evidens for reversibelt posterioort leukoencefalopatisk syndrom (RPLS). Patienter med kramper og tegn/symptomer i overensstemmelse med RPLS, som f.eks. hypertension, hovedpine, nedsat opmærksomhed, ændret psykisk funktion og synstab, herunder kortikalblindhed bør kontrolleres med medicinsk behandling herunder kontrol af hypertension. Der anbefales midlertidig afbrydelse af SUTENT. Efter resolution kan behandlingen genoptages efter den behandlende læges skøn.

Tumorlysesyndrom (TLS)

I kliniske Studier er der set sjældne tilfælde af TLS, nogle var letale, og hos patienter efter markedsføring, der er blevet behandlet med sunitinib. Risikofaktorer for TLS inkluderer høj tumorbyrde, præeksisterende kronisk nyreinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotension og sur urin. Disse patienter bør følges nøje og behandles efter gældende praksis, og profylaktisk hydrering bør overvejes.

Infektioner

Der er set alvorlige infektioner, med eller uden neutropeni, inklusive letale tilfælde. De mest set infektioner under behandling med sunitinib, er infektioner som, typisk ses hos cancerpatienter f. eks. luftvejsinfektioner, urinvejsinfektioner, hudinfektioner og sepsis.

Der er rapporteret sjældne tilfælde af nekrotiserende fasciitis, inklusive i perineum, hvoraf nogle var letale. 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. Blodglucose skal kontrolleres jævnligt hos diabetespatienter, og om nødvendigt justeres dosis af antidiabetika for at minimere risikoen for hypoglykæmi.

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:

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkeltdosis af sunitinib og den potente CYP3A4-hæmmer, ketoconazol, en stigning i samlet [sunitinib + primær metabolit] C_{\max} og $AUC_{0-\infty}$ 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 ingen eller minimal potentiale til at hæmme CYP3A4.

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

Lægemidler, som kan nedsætte plasmakoncentrationen af sunitinib:

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkeltdosis af sunitinib og den potente CYP3A4-induktor, rifampin, en reduktion i samlet [sunitinib + primær metabolit] C_{\max} og $AUC_{0-\infty}$ værdi på henholdsvis 23% og 46%.

Administration af sunitinib sammen med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampin, 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 til samtidig behandling med ingen eller minimalt potentiale til at inducere CYP3A4. Hvis dette ikke er muligt, bør dosis af SUTENT øges med 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 tolerans (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Kvinder i den fødedygtige alder bør rådes til at anvende sikker kontraception og undgå at blive gravid under behandling med SUTENT.

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 SUTENT ikke anvendes i ammeperioden.

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

Der er ikke foretaget studier af virkningen på 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 sikkerhedsprofil

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) er appetitløshed, smagsforstyrrelser, hypertension, træthed, gastrointestinale forstyrrelser (dvs. diarré, kvalme, stomatitis, dyspepsi og opkastning), misfarvning af huden og palmoplantar erythrodysestesi. Symptomerne 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 betragtes mulig relateret til sunitinib, omfatter multiorgansvigt, dissemineret intravaskulær koagulation, peritoneal blødning, adrenal insufficiens, pneumothorax, shock og pludselig død af ukendt årsag.

Skema 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 ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $> 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data).

Skema 1 - Bivirkninger rapporteret i kliniske studier

Systemorgan-klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$
Infektioner og parasitære sygdomme		Virusinfektioner ^a Luftvejsinfektioner ^{b,*} Abscesser ^{c,*} Svampeinfektioner ^d Urinvejsinfektioner Hudinfektioner ^e Sepsis ^{f,*}	Nekrotiserende fasciitis [*] Bakterieinfektioner ^g	
Blod og lymfesystem	Neutropeni Trombocytopeni Anæmi Leukopeni	Lymfocytopeni	Pancytopeni	Trombotisk mikroangiopati ^{h,*}
Immunsystemet			Overfølsomhed	Angioødem

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1000
Det endokrine system	Hypothyreose		Hypertyreose	Tyroiditis
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit ^l	Dehydrering Hypoglykæmi		Tumorlysesyndrom*
Psykiske forstyrrelser	Insomni	Depression		
Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine Smagsforstyrrelser ^l	Perifer neuropati Paræstesi Hypæstesi Hyperæstesi	Cerebral blødning* Cerebrovaskulær hændelse* Transitorisk cerebral iskæmi	Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom*
Øjne		Periorbitalt ødem Øjenlågsødem Øget tåresekretion		
Hjerte		Myokardieiskæmi ^{k,*} Nedsat uddrivningsfraktion ^l	Kronisk venstresidig hjerteinsufficiens Myokardieinfarkt ^{m,*} Hjertesvigt* Kardiomyopati* Perikardieeffusion Forlænget QT-interval i ekg	Venstre ventrikelsvigt* Torsades de pointes
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Dyb venetrombose Hedetur Ansigtørødm	Tumorblødning*	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø Epistaxis Hoste	Lungeemboli* Pleuraeffusion* Hæmoptyse Dyspnø ved anstrengelse Orofaryngeal smerte ⁿ Tilstoppet næse Tørhed i næsen	Pulmonal blødning* Respirationssvigt*	

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1000
Mave-tarm-kanalen	Stomatitis ^o Abdominalsmerter ^p Opkastning Diarré Dyspepsi Kvalme Obstipation	Gastro-øsofageal reflux Dysfagi Gastrointestinal blødning* Øsofagitis* Abdominal distension Abdominalt ubehag Rektal blødning Gingival blødning Sår i munden Proktalgi Cheilitis Hæmorrhoider Glossodyn Oral smerte Mundtørhed Flatulens Oralt ubehag Eruktion	Gastrointestinal perforation ^{q,*} Pankreatitis Analfistler	
Lever og galdeveje			Leversvigt* Cholecystitis ^{r,*} Unormal leverfunktion	Hepatitis
Hud og subkutane væv	Misfarvning af huden ^s Palmoplantar erytrodysestesi-syndrom Udslæt ^t Ændring i hårfarve Tør hud	Hudafskalning Hudreaktioner ^u Eksem Blister Erytem Alopeci Acne Pruritus Hyperpigmentering i huden Hudlæsioner Hyperkeratose Dermatitis Neglesygdomme ^v		Erythema multiforme* Stevens-Johnsons syndrom* Gangrænøs pyoderma Toksiske epidermale nekrolyse*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ekstremitetssmerter Artralgi Rygsmerte	Muskuloskeletale smerter Muskelspasmer Myalgi Muskelsvaghed	Osteonekrose af kæben Fistler*	Rabdomyolyse* Myopati
Nyrer og urinveje		Nyresvigt* Nyresvigt, akut* Kromaturi Proteinuri	Urinvejsblødning	Nefrotisk syndrom
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Mucosa-inflammation Træthed ^w Ødem ^x Pyreksi	Brystsmerter Smerter Influenzalignende symptomer Kulderystelser	Nedsat sårheling	

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥1/10	Almindelig ≥1/100 til <1/10	Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1000
Undersøgelser		Vægttab Nedsat antal hvide blodlegemer Forhøjet lipase Nedsat antal trombocytter Nedsat hæmoglobin Forhøjet amylase ^y Forhøjet aspartat- aminotransferase Forhøjet alanin- aminotransferase Forhøjet blod-kreatinin Blodtrykstigning Forhøjet urinsyre i blodet	Forhøjet blod- kreatinkinase Forhøjet thyroideastimuler ende hormon (TSH)	

Følgende betegnelser er kombineret:

- ^a Nasofaryngitis og forkølelsessår
- ^b Bronchitis, 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 smagsforstyrrelser
- ^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 Cholecystitis og akalkuløs cholecystitis
- ^s Gulfarvet hud, misfarvet hud og unormal pigmentering
- ^t Dermatitis psoriasiformis, eksfoliativt udslæt, udslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt
- ^u Hudreaktion og hudsygdomme
- ^v Neglesygdomme og misfarvning af negle
- ^w Træthed og asteni
- ^x Ansigtødem, ødem og perifert ødem
- ^y Amylase og forhøjet amylase
- ^{*} Herunder dødelige 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: Der er rapporteret tilfælde af mikroangiopati, i nogle tilfælde dødelige. Det anbefales at afbryde SUTENT-behandlingen midlertidigt (se også pkt. 4.4).

Immunsystemet: Der er rapporteret tilfælde af overfølsomhedsreaktioner herunder angioødem.

Nervesystemet: Der har været få rapporter om personer med kramper og radiologiske tegn på reversibelt posteriort leukoencefalopatisk syndrom (RPLS), heraf nogle med letalt udfald (se pkt. 4.4).

Metabolisme og ernæring: Der er rapporteret højere hyppighed af hypoglykæmiske episoder hos patienter med pNET sammenlignet med patienter med MrcC eller GIST. Størstedelen af disse kunne dog ikke relateres til behandlingen i de kliniske studier.

Lever og galdeveje: Der er rapporteret tilfælde af leverdysfunktion. Disse kan omfatte unormale leverfunktionstest, hepatitis eller leversvigt.

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 Rabdomyolyse, nogle med akut nyresvigt. Patienter med tegn eller symptomer på muskeltoksicitet skal behandles i henhold til gældende medicinsk praksis.

Der er rapporteret om tilfælde af fisteldannelse, i nogle tilfælde ledsaget af tumornekrose og regression, i nogle tilfælde med letal udgang.

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose af kæben hos patienter, der er blevet behandlet med SUTENT. Hovedparten af disse tilfælde blev set hos patienter med kendte risikofaktorer for osteonekrose af kæben, især behandling med intravenøst bisfosfonat og/eller anamnese med tandproblemer, som krævede invasiv tandbehandling (se også pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinase-hæmmere, ATC-kode: L01XE04

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 trombocytale vækstfaktorer (PDGFR α og PDGFR β), vaskulære endotel- vækstfaktorer (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

Den kliniske sikkerhed og effekt af sunitinib er undersøgt hos patienter med GIST. Det vil sige, de patienter, som var resistente over for imatinib, (dvs. dem som udviklede sygdomsprogression under eller efter behandling med imatinib) eller som udviste intolerans over for imatinib (dvs. dem, som udviklede signifikant toksicitet under behandling med imatinib, og hvor yderligere behandling var udelukket). Ligeledes er den kliniske sikkerhed og effekt af sunitinib undersøgt for behandling af patienter med mRCC og behandling af patienter med inoperabel pNET.

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

Gastrointestinale stromale tumorer (GIST)

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

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

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 dagligt med doseringskema 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 SUTENT 28,9 uger (95%CI = 21,3 - 34,1 uger) baseret på investigators vurderinger og 27,3 uger (95% CI = 16,0 - 32,1 uger) baseret på *Independent Review Board*, og den var statistisk signifikant længere end TTP for placebo på 5,1 uger (95% CI = 4,4 - 10,1 uger; $p < 0,001$) baseret på investigators vurderinger og 6,4 uger (95% CI = 4,4 - 10,0 uger) baseret på *Independent Review Board*. Forskellen i den samlede overlevelse var statistisk til fordel for sunitinib [hazard ratio: 0,491 95% (CI: 0,290 - 0,831)]. Risiko for død var dobbelt så høj hos patienter i placebogruppen som i sunitinib -gruppen.

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-label sunitinib -behandling.

I alt fik 225 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 tabellen herunder:

Tabel 2 - Sammenfatning af effekt-endepunkter (ITT-populationen)

Endepunkt	Dobbelblind behandling ^a				
	Median (95% CI)		Hazard Ratio	p	Placebo cross-over gruppe Behandling ^b
	SUTENT	Placebo	(95% CI)		
Primært: TTP (uger)					
<i>Interim</i>	27,3 (16,0-32,1)	6,4 (4,4-10,0)	0,329 (0,233-0,466)	<0,001	-
<i>Slut</i>	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					
<i>Interim</i>	24,1 (11,1-28,3)	6,0 (4,4-9,9)	0,333 (0,238-0,467)	<0,001	-
<i>Slut</i>	22,9 (10,9-28,0)	6,0 (4,4-9,7)	0,347 (0,253-0,475)	<0,001	-
ORR (%) ^d					
<i>Interim</i>	6,8 (3,7-11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
<i>Slut</i>	6,6 (3,8-10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0-17,8)
OS (uger) ^e					
<i>Interim</i>	-	-	0,491 (0,290-0,831)	0,007	-
<i>Slut</i>	72,7 (61,3-83,0)	64,9 (45,7-96,0)	0,876 (0,679-1,129)	0,306	-

^a Resultaterne af dobbelblind behandling er fra ITT-populationen ved brug af radiologiske målinger, efter behov.

^b Effekresultater for de 99 patienter, som krydsede over fra placebo til SUTENT efter afblinding. *Baseline* blev nulstillet ved cross-over, og effektanalyser blev baseret på investigators vurdering.

^c Interim PFS (progressions-fri overlevelse)-tallene er blevet opdateret baseret på rekalkulering af de originale data.
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 = overall-overlevelse)

Median overall-overlevelse (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 indeholder placebo-armen de patienter, som var randomiseret til placebo, men senere fik åben-label sunitinib-behandling.

Behandlingsnaiv metastaserende renalcellekarinom (mRCC)

Der er udført et fase 3 randomiseret, multicenter, international studie, der evaluerede effekt 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 (doseringskema 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 sunitinib-behandling 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 sunitinib-behandling og hos 141 patienter (39%) i IFN- α -behandling. Dosis blev reduceret hos 194 patienter (52%) i sunitinib-behandling og hos 98 patienter (27%) i IFN- α -behandling. Patienterne blev behandlet indtil sygdomsprogression, eller til de udgik af studiet. Det primære effektendepunkt var progressions-fri overlevelse (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. Hazard ratio var 0,415 (95% CI: 0,320 - 0,539, p-værdi <0,001). Andre endepunkter omfattede objektive responsrate (ORR), overall-overlevelse (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.

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

Det primære effekt-endepunkt og overall-overlevelse, observeret i ITT- populationen, bestemt ved den radiologiske undersøgelse, er sammenfattet i tabellen herunder:

Tabel 3 – Sammenfatning af effekt-endepunkter (ITT-populationen)

Sammenfatning af progression-fri 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 til 34,0)	10,0 (7,3 til 10,3)
50%	48,3 (46,4 til 58,3)	22,1 (17,1 til 24,0)
75%	84,3 (72,9 til 95,1)	58,1 (45,6 til 82,1)
Ustratificeret analyse		
Hazard ratio (sunitinib vs IFN- α)		0,5268
95% CI for hazard ratio		(0,4316 til 0,6430)
p-værdi ^a		<0,0001

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

Sammenfatning af overall-overlevelse	Sunitinib (N = 375)	IFN-α (N = 375)
Individet ikke erkendt død [n (%)]	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 til 68,4)	41,7 (32,6 til 51,6)
50%	114,6 (100,1 til 142,9)	94,9 (77,7 til 117,0)
75%	NA (NA til NA)	NA (NA til NA)
Ustratificeret analyse		
Hazard ratio (sunitinib vs IFN- α)		0,8209
95% CI for hazard ratio		(0,6730 til 1,0013)
p-værdi ^a		0,0510

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

NA: Ikke tilgængelig (ikke nået).

Cytokin-refraktær, metastaserende renalcellekarcinom (mRCC)

Et fase 2 studie af 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 dagligt i 4 på hinanden følgende uger efterfulgt af 2 ugers pause for at fuldføre en fuldstændig cyklus på 6 uger (doseringskema 4/2). Det primære effektendepunkt var den objektive responsrate (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 mediantiden til progression (TTP) var 37,7 uger (95% CI: 24,0-46,4 uger).

Et bekræftende åben, enkelt-arm, multicenterunderstudie, der evaluerede effekt og sikkerhed af SUTENT, blev udført hos patienter med mRCC, som var rekfraktære til tidligere cytokinbehandling. 106 patienter fik mindst en 50 mg dosis af sunitinib efter doseringsskema 4/2.

Det primære effektendepunkt i dette studie var objektiv responserate (ORR). Sekundære endepunkter omfattede TTP, varighed af respons (DR) og samlet overlevelse (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 (pNET)

Et underbyggende, åbent, fase 2, multicenterstudie undersøgte effekt og sikkerhed af monoterapi med sunitinib 50 mg dagligt i skema 4/2 [4 uger på behandling, 2 ugers pause] hos patienter med inoperabel pNET. I en kohorte på 66 patienter med ø-celle tumorer var responsraten - det primære endepunkt - 17%.

Et pivotalt fase 3, multicenter, internationalt, randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret 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 dagligt uden planlagte pauser (n = 86) eller placebo (n = 85).

Det primære mål var at sammenligne progressionsfri overlevelse (PFS) hos patienter, som fik sunitinib, *versus* patienter, som fik placebo. Andre parametre omfattede samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), patientrapporterede resultater (PRO) og sikkerhed.

Demografiske data var sammenlignelige mellem sunitinib- og placebo-grupperne. Desuden havde 49% af sunitinib-patienterne tumorer uden funktion versus 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.

Sunitinib viste en klinisk signifikant fordel i investigator-vurderet PFS i forhold til placebo. Den mediane PFS var 11,4 måneder for sunitinib og 5,5 måneder for placebo [hazard ratio: 0,418 (95% CI: 0,263- 0,662), p = 0,0001]; lignende resultater blev set, når responsvurdering baseret på RECIST, sammenholdt med investigator-tumor-måling 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 *baseline*-karakteristika, inklusive en analyse af antallet af forudgående systemiske behandlinger. I alt 29 sunitinib-behandlede patienter og 24 placebo-behandlede 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 sunitinib-behandlede patienter (inklusive 28 med 1 forudgående systemisk behandling og 29 med 2 forudgående systemiske behandlinger) og 61 placebo-behandlede patienter (inklusive 25 med 1 forudgående systemisk behandling og 36 med 2 forudgående systemiske behandlinger).

En følsomhedsanalyse af PFS blev udført, hvor progression var baseret på investigator-rapporterede 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 lægemiddel-monitorerings-komité, og den primære parameter var baseret på investigatorvurdering, begge faktorer kan have haft indflydelse på skønnet over behandlingseffekten. 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 effektresultater fra fase 3-studiet

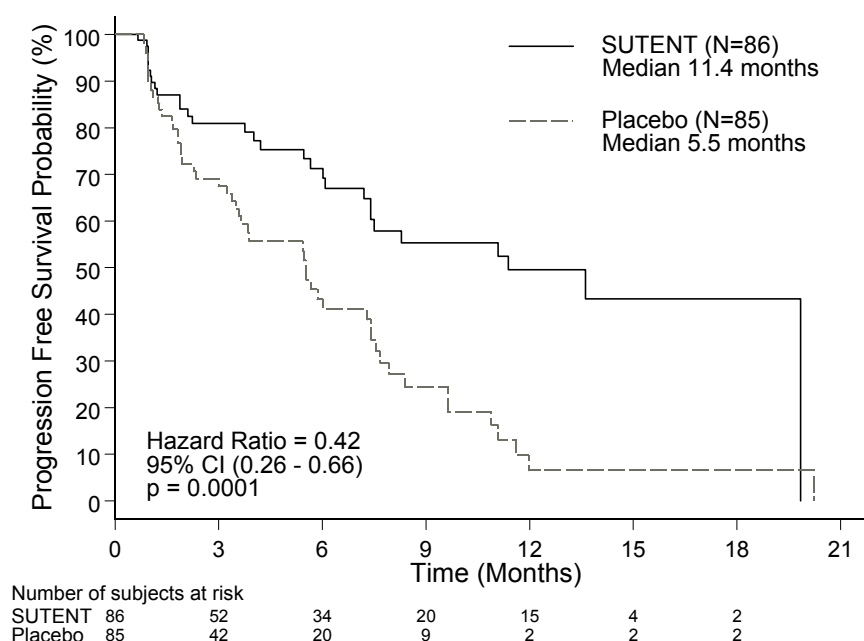
Effektparameter	SUTENT (n = 86)	Placebo (n = 85)	HR (95% CI)	P-værdi
Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95% CI)] ved investigatorvurdering	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95% CI)] ved responsvurdering baseret på RECIST sammenholdt med investigator-tumor-måling	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 tumor-vurdering	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	0,0066 ^b

CI=Konfidensinterval, HR=hazard ratio, NA=Ikke relevant

^a 2-sidet ustratificeret logrank test

^b Fishers Exact test

Figur 1 - Kaplan-Meier PFS-kurve i pNET fase 3-Studiet



OS-data var endnu ikke tilgængelige ved studiets afslutning [20,6 måneder (95% CI 20,6; NR (ikke nået)) i sunitinib-gruppen sammenlignet med NR (95% CI 15,5; NR) i placebo-gruppen, *hazard ratio*: 0,409 (95% CI 0,187; 0,894), $p=0,204$]. Der var 9 dødsfald i sunitinib-gruppen og 21 dødsfald i placebo-gruppen.

Ved sygdomsprogression blev randomiseringskoden brudt, og placebo-patienter 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 (69,4%) patienter fra placebo-gruppen fik ublindet sunitinib-behandling efter sygdomsprogression eller afblinding ved studieafslutning. Ved 5-årsopfølgning i forlængelsesstudiet viste OS en *hazard ratio* på 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.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med SUTENT 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 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

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

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med SUTENT i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved gastrointestinal stromal tumor (GIST) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af sunitinib blev vurderet hos 135 raske forsøgspersoner og 266 patienter med solide tumorer. Farmakokinetikken 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 C_{\max} 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 receptorfosforylering *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 farmakokinetikken 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 den maksimale koncentration C_{\max} sædvanligvis 6-12 timer (T_{\max}) 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 (V_d) er stort for sunitinib – 2230 l – som tyder på distribution ind i vævene.

Metaboliske interaktioner

De kalkulerede *in vitro* K_i -værdier for alle undersøgte cytokrom-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.

In vitro studier tyder på, at SUTENT hverken inducerer eller hæmmer vigtige CYP-enzym, herunder CYP3A4.

Biotransformation

Sunitinib metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4, det cytochrom 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.

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.

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion: Sunitinib og dets primære metabolit metaboliseres hovedsageligt i leveren. Hos forsøgspersoner med mildt eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) er systemisk eksponering efter en enkelt dosis sunitinib den samme som hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B).

SUTENT 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 hvis levermetastaser var årsag til tallene $>5,0$ x den øvre referenceværdi.

Nedsat nyrefunktion: Analyser af populationsfarmakokinetik tyder på, at sunitinibs tilsyneladende clearance (CL/F) ikke er påvirket af kreatininclearance 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 (kreatininclearance <30 ml/min) som hos personer med normal nyrefunktion (kreatininclearance >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: Populationsfarmakokinetiske 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.

5.3 Prækliniske 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 (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 udtømming 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 sunitinib-plasmaeksposeringsniveauer. 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 gastrointestinkanalen og oral mukosa, og hypertrofi af hypofyseforlapceller. Forandringer i uterus (endometriatrofi) 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-månedes oralt gavagestudie (tvangsfodring) til fastlæggelse af dosisinterval (0, 10, 25, 75 og 200 mg/kg/dag), med fortløbende daglig dosering 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 ($\geq 7,3$ gange AUC hos patienter behandlet med de anbefalede daglige doser [ADD]).

I et 2-års karcinogenicitetsstudier i rotter (0, 0,33, 1, eller 3 mg/kg/dag) resulterede administration af sunitinib i cykli på 28 dage efterfulgt af en 7-dages doseringsfri periode i en øgning af fæokromocytom og binyremarvhyperplas hos hanrotter, der fik 3 mg/kg/dag efter > 1 års dosering ($\geq 7,8$ 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 $\geq 0,9$, 7,8 og 7,8 gange AUC hos patienter behandlet med ADD. Human relevans af neoplastiske fund set i mus (rasH2 transgene) og karcinogenicitetsstudier i 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 kroniske studier i rotter og aber forandringer i hunkønsorganerne i form af follikulær atresi, degeneration af corpora lutea, endometriælæsioner og nedsat vægt af uterus og ovarier, som viser sig ved klinisk relevant systemisk eksponering, og i hankønsorganerne 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 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 kullet 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 kullet hos 4/6 drægtige hunner ved plasmakoncentrationer, der er 3 gange højere end human eksponering.

I rotter med plasmakoncentrationer 5,5 gange højere end human eksponering medfører sunitinib-behandling 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 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 $\geq 2,3$ 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. $\geq 0,9$ gange AUC hos patienter behandlet med ADD).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold:

Mannitol (E421)
Croscarmellosematrikkel
Povidon (K-25)
Magnesiumstearat

Kapselskal:

Gelatine
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

Trykkeblæk:

Shellac
Propylenglycol
Natriumhydroxid
Povidon
Titandioxid (E171).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

High-density polyethylen (HDPE) beholder med et polypropylenlag, indeholdende 30 hårde kapsler.

Gennemsigtigt poly(chlorotrifluorethylen) PVC endosisblister med aluminiumsfolie belagt med varmemeforseglet lak, der indeholder 28 x 1 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser eller pakningstyper er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/003

EU/1/06/347/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 19. juli 2006

Dato for sidste forlængelse: 9. januar 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om SUTENT findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe. (se bilag I: Produktresumé, se pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

HDPE-BEHOLER YDRE KARTON – 12,5 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 12,5 mg hårde kapsler

Sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 12,5 mg sunitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sutent 12,5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HDPE-BEHOLDER – 12,5 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Sutent 12,5 mg hårde kapsler
Sunitinib
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

30 kapsler

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

HDPE-BEHOLDER YDRE KARTON – 25 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 25 mg hårde kapsler
Sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 25,0 mg sunitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sutent 25 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HDPE-BEHOLDER – 25 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Sutent 25 mg hårde kapsler
Sunitinib
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

30 kapsler

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

HDPE-BEHOLDER YDRE KARTON – 37,5 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 37,5 mg hårde kapsler
Sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 37,5 mg sunitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sutent 37,5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HDPE-BEHOLDER – 37,5 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Sutent 37,5 mg hårde kapsler
Sunitinib
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

30 kapsler

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

HDPE-BEHOLDER YDRE KARTON – 50 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 50 mg hårde kapsler
Sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 50,0 mg sunitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sutent 50 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
HDPE-BEHOLDER – 50 MG KAPSLER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Sutent 50 mg hårde kapsler
Sunitinib
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

30 kapsler

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ACLAR/PVC-BLISTER YDRE KARTON – 12,5 mg KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 12,5 mg hårde kapsler
Sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 12,5 mg sunitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sutent 12,5 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
ACLAR/PVC-BLISTER – 12,5 MG KAPSLER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 12,5 mg hårde kapsler
Sunitinib
Oral anvendelse

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ACLAR/PVC-BLISTER YDRE KARTON – 25 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 25 mg hårde kapsler
Sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 25,0 mg sunitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sutent 25 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
ACLAR/PVC-BLISTER – 25 MG KAPSLER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 25 mg hårde kapsler
Sunitinib
Oral anvendelse

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ACLAR/PVC-BLISTER YDRE KARTON – 37,5 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 37,5 mg hårde kapsler
Sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 37,5 mg sunitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/008

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sutent 37,5 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
ACLAR/PVC-BLISTER – 37,5 MG KAPSLER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 37,5 mg hårde kapsler
Sunitinib
Oral anvendelse

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ACLAR/PVC-BLISTER YDRE KARTON – 50 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 50 mg hårde kapsler
Sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 50,0 mg sunitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sutent 50 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ACLAR/PVC-BLISTER – 50 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 50 mg hårde kapsler
Sunitinib
Oral anvendelse

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

SUTENT 12,5 mg hårde kapsler

SUTENT 25 mg hårde kapsler

SUTENT 37,5 mg hårde kapsler

SUTENT 50 mg hårde kapsler

Sunitinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Sutent til dig personligt. Lad være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide før du begynder at tage Sutent
3. Sådan skal du tage Sutent
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sutent indeholder det aktive stof sunitinib, som er en proteinkinasehæmmer. Sutent bruges til behandling af kræft ved at forebygge aktiviteten af en særlig gruppe af proteiner, som er kendt for at være involveret i væksten og spredningen af kræftcellerne.

Sutent vil kun blive ordineret til dig af en læge med særligt kendskab til medicinsk behandling af kræftsygdomme.

Sutent bruges til behandling af voksne med følgende typer af kræft:

- Bindevævssvulst i mave-tarmkanalen (GIST), hvor imatinib (anden medicin mod kræft) ikke virker, eller hvor imatinib ikke kan bruges.
- Svulster i nyrecellerne, hvor kræften har spredt sig til andre dele af kroppen (mRCC).
- Svulster i bugspytkirtlen (i de hormonproducerende celler) (pNET), som er fremadskreden eller ikke kan opereres

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål om, hvordan Sutent virker, eller hvorfor denne medicin er ordineret til dig.

2. Det skal du vide før du begynder at tage Sutent

Tag ikke Sutent

Hvis du er allergisk over for sunitinib eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen før du tager Sutent:

- **Hvis du har for højt blodtryk.** Sutent kan få blodtrykket til at stige. Lægen vil måle blodtrykket under behandlingen med Sutent, og hvis det er nødvendigt, bliver du behandlet med medicin for at sænke blodtrykket.
- **Hvis du har eller har haft sygdomme i blodet, blødningstendens eller tendens til blå mærker.** Under behandlingen med Sutent kan du risikere at have større tendens til blødning eller ændringer i blodet, som kan medføre blodmangel eller påvirke blodets evne til at størkne. Hvis du tager blodfortyndende medicin som warfarin eller coumarin, har du en større risiko for blødninger. Fortæl det til lægen, hvis der opstår blødninger under behandlingen med Sutent.
- **Hvis du har hjerteproblemer.** Sutent kan give hjerteproblemer. Fortæl det til lægen, hvis du føler dig meget træt, har vejtrækningsbesvær (stakåndethed) eller hævede ankler eller fødder.
- **Hvis du har forstyrrelser i hjerterytmen.** Sutent kan give forstyrrelser i hjerterytmen. Lægen vil muligvis tage et elektrokardiogram, for at undersøge hjertet for disse forstyrrelser under behandlingen med Sutent. Fortæl det til lægen, hvis du føler dig svimmel, eller besvimer eller mærker unormale hjerteslag, mens du tager Sutent.
- **Hvis du for nylig har haft problemer med blodpropper, inklusive slagtilfælde og hjertetilfælde.** Ring straks til lægen, ved symptomer som smerter eller trykken i brystet, smerter i armene, ryggen, nakken eller kæben, åndenød, følelseløshed eller svaghed i den ene side af kroppen, problemer med at gå, hovedpine eller svimmelhed, mens du bliver behandlet med Sutent.
- **Hvis du har eller har haft trombotisk mikroangiopati (TMA), en sygdom hvor der er beskadigelse på de mindste blodkar.** Fortæl det til din læge, hvis du får feber, oplever udmattethed, træthed eller forvirring, får blå mærker eller blødning, hævelser, synstab eller kramper.
- **Hvis du har problemer med stofskiftet.** Sutent kan give problemer med skjoldbruskkirtlen. Fortæl det til lægen, hvis du hurtigt bliver træt, føler dig kuldsvær eller hvis din stemme bliver dybere, mens du tager Sutent. Dit stofskifte skal måles, inden du begynder at tage Sutent og regelmæssigt under behandlingen. Hvis skjoldbruskkirtlen ikke producerer nok hormon, kan du blive behandlet med skjoldbruskkirtelhormon-erstatning.
- **Hvis du har eller har haft problemer med bugspytkirtlen eller galdeblæren.** Fortæl det til lægen, hvis du får nogle af de følgende symptomer: smerter i den øverste del af maven, kvalme, opkastning og feber. Dette kan skyldes betændelse i bugspytkirtlen eller galdeblæren.
- **Hvis du har eller har haft problemer med leveren.** Fortæl det til lægen, hvis du får nogle af de følgende symptomer på leverproblemer under behandlingen med Sutent: kløe, gulfarvning af øjne eller hud, mørk urin, eller smerter og ubehag i den øvre højre side af maven. Lægen vil tage blodprøver før og under behandlingen med Sutent, og hvis det ellers er nødvendigt.
- **Hvis du har eller har haft problemer med nyrerne.** Lægen vil måle nyrefunktionen.
- **Hvis du skal opereres eller er blevet det for nylig.** Sutent kan påvirke sårhelingen. Normalt bliver behandlingen med Sutent stoppet, hvis du skal opereres. Lægen beslutter, hvornår du kan starte med Sutent-behandlingen igen.

- **Du vil muligvis blive anbefalet at få foretaget et tandeftersyn, før du begynder behandlingen med Sutent.**
 - Hvis du har eller har haft smerter i munden, tænderne og/eller kæben, hævelse eller sår inde i munden, følelseløshed eller tyngdefornemmelse i kæben, eller hvis tænderne bliver løse, skal du straks fortælle det til deres læge og tandlæge.
 - Hvis du skal have foretaget tandudtrækninger eller kirurgisk tandbehandling, skal du fortælle tandlægen, at du bliver behandlet med Sutent, især hvis du også bliver eller er blevet behandlet med indsprøjtninger med bisfosfonater. Bisfosfonater er medicin til forebyggelse af knogleskørhed.
- **Hvis du har eller har haft hudproblemer.** Mens du tager dette lægemiddel, kan du få smertefulde sår på huden (gangrænøs pyoderma) eller nekrotiserende fasciitis (en infektion, der hurtigt spreder sig i huden/vævet, og som kan være livstruende). Dette forsvinder sædvanligvis, når behandlingen ophører. Alvorlige hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og erythema multiforme) er rapporteret ved anvendelse af sunitinib. Det ses først på kroppen som rødlige pletter eller som runde pletter og ofte med blærer i midten. Udslættet kan udvikle sig til udbredt blæredannelse eller afskalning af huden og kan være livstruende. Hvis du udvikler disse hudsymptomer, skal du straks kontakte en læge.
- **Hvis du får eller har haft krampeanfald.** Fortæl det så hurtigt som muligt til lægen, hvis du har højt blodtryk, hovedpine eller oplever synstab.
- **Hvis du har diabetes (sukkersyge).** Dit blodsukkerniveau skal kontrolleres jævnlige, så lægen kan vurdere, om dosis af diabetesmedicin skal justeres for at nedsætte risikoen for lavt blodsukker.

Børn og unge

Sutent anbefales ikke til børn under 18 år. Sutent er ikke blevet undersøgt til behandling af børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Sutent

Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin, har brugt det for nylig eller skal til at bruge det. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Visse typer medicin kan påvirke mængden af Sutent i kroppen. Fortæl det derfor til lægen, hvis du bruger medicin, som indeholder nogle af følgende aktive stoffer:

- ketoconazol, itraconazol – bruges til behandling af svampeinfektion
- erythromycin, clarithromycin, rifampicin – bruges til behandling af infektion
- dexamethason – et binyrebarkhormon, som bruges til behandling af flere forskellige tilstande
- phenytoin, carbamazepin, phenobarbital – bruges til behandling af bl.a. epilepsi og andre forstyrrelser i nervesystemet
- naturlægemiddel, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*) – bruges til lindring af nervøsitet og nedtrykthed

Brug af Sutent sammen med mad og drikke

Sutent bør ikke tages sammen med grapefrugtjuice.

Graviditet og amning

Du skal fortælle det til lægen, hvis du bliver gravid, eller hvis du har en formodning om, at du er gravid.

Sutent bør ikke bruges under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt. Lægen vil tale med dig om den risiko, der er forbundet med at tage Sutent under graviditet.

Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker prævention, mens du tager Sutent. Fortæl det til din læge, hvis du ammer. Hvis du ammer, må du ikke tage Sutent.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Sutent kan gøre dig svimmel eller meget træt. Det skal du tage hensyn til, hvis du skal færdes i trafikken eller arbejde med maskiner.

3. Sådan skal du tage Sutent

Tag altid Sutent nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Lægen vil fastsætte, hvilken dosis du skal have afhængig af den type kræft, du skal behandles for. Hvis du skal behandles for GIST eller kræft i nyrerne (MRCC), er den sædvanlige dosis 50 mg 1 gang dagligt i 28 dage (4 uger), efterfulgt af en pause på 14 dage (2 uger) (uden medicin). Gives i en behandlingsperiode på 6 uger. Hvis du skal behandles for pNET, er den sædvanlige dosis 37,5 mg 1 gang dagligt uden behandlingspause.

Lægen vil fastsætte den dosis du har brug for samt, hvornår du skal stoppe behandlingen med Sutent. Sutent kan tages med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Sutent

Hvis du har taget for mange kapsler, skal du omgående kontakte lægen eller skadestuen. Du kan måske få brug for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage Sutent

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af disse alvorlige bivirkninger (se også **Det skal du vide før du begynder at tage Sutent**):

Hjerteproblemer. Fortæl det til lægen, hvis du føler dig meget træt, har vejtrækningsbesvær (stakåndethed) eller hævede ankler eller fødder. Dette kan være symptomer på hjerteproblemer som hjertesvigt eller hjertemuskelproblemer (kardiomyopati).

Lunge eller vejtrækningsproblemer. Fortæl det til lægen, hvis du får hoste, smerter i brystet, pludseligt åndedrætsbesvær eller hoster blod op. Det kan være symptomer på blodprop i lungen, som opstår når en blodprop føres til lungen.

Nyreproblemer. Fortæl det til lægen, hvis dit vandladningsmønster ændrer sig eller vandladningen ophører, det kan være symptomer på nyresvigt.

Blødninger. Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogle af disse symptomer eller alvorlige blødninger under behandlingen med Sutent: smertende, udspilet mave, kaster blod op, sort, klistret afføring, blod i urinen, hovedpine eller ændret sindstilstand, ophostning af blod eller blodigt opspyt fra lunger eller luftveje.

Nedbrydning af svulst, som fører til hul i indvoldene. Fortæl det til lægen, hvis du har kraftige mavesmerter, feber, kvalme, opkastning, blod i afføringen eller ændrede afføringsvaner

Andre bivirkninger ved Sutent kan være:

Meget almindelige bivirkninger der forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter

- Nedsat antal blodplader og røde og hvide blodlegemer.
- Åndenød.
- Højt blodtryk.
- Ekstrem træthed, manglende kræfter.
- Hævelse af væv på grund af væske under huden og omkring øjnene, dybtliggende allergisk udslæt.
- Mundsmerter/-irritation, mundsår/-betændelse/-tørhed, smagsforstyrrelser, mavebesvær, kvalme, opkastning, diarré, forstoppelse, mavesmerter/udspiling af maven, nedsat appetit.
- Nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen.
- Svimmelhed.
- Hovedpine.
- Næseblod.
- Rygsmerter, ledsmerter.
- Smerter i arme og ben.
- Gulfarvning af huden/misfarvning af huden, mørkfarvning af huden, ændring af hårfarve, udslæt på håndflader og fodsåler, udslæt, tør hud.
- Hoste.
- Feber.
- Besvær med at falde i søvn.

Almindelige bivirkninger der forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter

- Blodpropper i blodkarrene.
- Manglende blodtilførsel til hjertemusklen på grund af blokering eller forsnævring af kranspulsårerne.
- Smerter i brystet.
- Hjertet pumper mindre blod rundt i kroppen.
- Væskeophobning, også omkring lungerne
- Infektioner.
- Nedsat blodsukkerniveau. Hvis du får symptomer på lavt blodsukker: Kontakt straks lægen, hvis du føler dig ekstremt træt, får hjertebanken, sveder, føler sult eller mister bevidstheden.
- Tab af protein gennem urinen, hvilket kan føre til hævelser.
- Influenzalignende symptomer.
- Unormale blodprøveresultater fx for bugspytkirtel- og leverenzzymer.
- Forhøjet indhold af urinsyre i blodet.
- Hæmorider, smerter i endetarmen, blødende tandkød, synkebesvær.
- Brændende eller smertende fornemmelse i tungen, betændelseslignende reaktion i mave-tarmkanalens slimhinde, for meget luft i maven eller tarmene.
- Vægttab.
- Smerter i muskler og knogler, muskelsvaghed, muskeltræthed, muskelsmerter, muskelkramper.
- Tørhed i næsen, tilstoppet næse.
- Rindende øjne.
- Unormal berøringsfølelse i huden, tør hud, kløende, skallende og betændt hud, blærer, bumser, misfarvning af negle, hårtab.
- Prikkende, snurrende fornemmelser, følelsesløshed eller lammelser eller evt. smerter i hænder og fødder.
- Unormal nedsat/øget følsomhed, især ved berøring.
- Halsbrand.
- Væskemangel (dehydrering).

- Hedeture.
- Unormalt farvet urin.
- Depression.
- Kulderystelser.

Ikke almindelige bivirkninger der forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1000 patienter:

- Livstruende infektion i bløddele (fx muskler, sener, ledkapsler, fedtvæv eller andet væv) inklusive området omkring endetarmen og skridtet. Kontakt straks lægen, hvis der opstår symptomer på infektion omkring en hudskade, herunder feber, smerte, rødme, hævelse eller flåd af pus eller blod.
- Slagtilfælde.
- Hjerteanfald på grund af afbrudt eller nedsat blodtilførsel til hjertet.
- Ændringer i hjertets elektriske aktivitet eller unormal hjerterytme.
- Væske omkring hjertet (perikardie-ekssudat).
- Leversvigt.
- Rabdomyolyse
- Smerter i maven (mavepine) på grund af betændelse i bugspytkirtlen.
- Nedbrydning af svulst, som kan give hul i indvoldene (perforation).
- Betændelse i galdeblæren med eller uden galdesten.
- Unormal, rørformet passage mellem to normale hulrum i kroppen eller huden.
- Smerter i munden, tænderne og/eller kæben, hævelse eller sår inde i munden, følelsesløshed eller tyngdefornemmelse i kæben, løse tænder. Disse symptomer kan være tegn på knogleskade i kæben (osteonekrose). Fortæl det straks til din læge og tandlæge, hvis du får nogle af disse symptomer.
- Overproduktion af skjoldbruskkirtlens hormoner, hvilket medfører øget stofskifte i hvile.
- Problemer med sårheling efter operation.
- Forhøjet indhold af muskelenzym (kreatinkinase) i blodet.
- U hensigtsmæssig og voldsom reaktion på allergener (allergifremkaldende stoffer).

Sjældne bivirkninger der forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter

- Alvorlige reaktioner i hud og/eller slimhinder (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og erythema multiforme).
- Tumorlysesyndrom (TLS) – TLS består af forskellige metaboliske komplikationer, som kan opstå under behandling af kræft. Disse komplikationer skyldes nedbrydning af døende kræftceller og kan omfatte: kvalme, stakåndethed, uregelmæssige hjerteslag (puls), muskelkramper, krampeanfald, grumset urin, træthed kombineret med unormale blodprøveresultater (høje koncentrationer af kalium-, urinsyre- og fosfat i blodet og lav koncentration af kalcium i blodet). Dette kan føre til ændringer i nyrefunktionen og akut nyresvigt.
- Unormal nedbrydning af muskelvæv, som kan give nyreproblemer (rhabdomyolyse).
- Forstyrrelser i hjernen, der kan give forskellige symptomer som hovedpine, forvirring, kramper og synstab (reversibel posterior leukoencefalopati syndrom).
- Smertefulde sår på huden (gangrænøs pyoderma).
- Leverbetændelse (hepatitis).
- Betændelse i skjoldbruskkirtlen.
- Trombotisk mikroangiopati (TMA), en sygdom hvor der er beskadigelse på de mindste blodkar.

Indberetning af bivirkninger

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen eller beholderen efter ”EXP” Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Brug ikke dette lægemiddel, hvis du opdager at pakningen er ødelagt eller viser tegn på forfalskning.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sutent indeholder

Sutent 12,5 mg hårde kapsler

Det aktive stof er sunitinib. Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 12,5 mg sunitinib.

Øvrige indholdsstoffer:

Kapselindhold: mannitol (E421), croscarmellosenatrium, povidon (K-25) og magnesiumstearat.

Kapselskal: gelatine, rød jernoxid (E172) og titandioxid (E171).

Trykkeblæk: shellac, propylenglycol, natriumhydroxid, povidon og titandioxid (E171).

Sutent 25 mg hårde kapsler

Det aktive stof er sunitinib. Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 25 mg sunitinib.

Øvrige indholdsstoffer:

Kapselindhold: mannitol (E421), croscarmellosenatrium, povidon (K-25) og magnesiumstearat.

Kapselskal: gelatine, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), sort jernoxid (E172).

Trykkeblæk: shellac, propylenglycol, natriumhydroxid, povidon og titandioxid (E171).

Sutent 37,5 mg hårde kapsler

Det aktive stof er sunitinib. Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 37,5 mg sunitinib.

Øvrige indholdsstoffer:

Kapselindhold: mannitol (E421), croscarmellosenatrium, povidon (K-25) og magnesiumstearat.

Kapselskal: gelatine, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172).

Trykkeblæk: shellac, propylenglycol, kaliumhydroxid, sort jernoxid (E172).

Sutent 50 mg hårde kapsler

Det aktive stof er sunitinib. Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 50 mg sunitinib.

Øvrige indholdsstoffer:

Kapselindhold: mannitol (E421), croscarmellosenatrium, povidon (K-25) og magnesiumstearat.

Kapselskal: gelatine, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172).

Trykkeblæk: shellac, propylenglycol, natriumhydroxid, povidon og titandioxid (E171).

Sutents udseende og pakningstørrelse

Sutent 12,5 mg er hårde gelatinekapsler med orange overdel og orange underdel, der med hvidt blæk er mærket ”Pfizer” på overdelen, ”STN 12,5 mg” på underdelen, indeholdende et gult til orange granulat.

Sutent 25 mg er hårde gelatinekapsler med karamelfarvet overdel og orange underdel, der med hvidt blæk er mærket ”Pfizer” på overdelen, ”STN 25 mg” på underdelen, indeholdende et gult til orange granulat.

Sutent 37,5 mg er hårde gelatinekapsler med gul overdel og gul underdel, der med sort blæk er mærket ”Pfizer” på overdelen, ”STN 37,5 mg” på underdelen, indeholdende et gult til orange granulat.

Sutent 50 mg er hårde gelatinekapsler med karamelfarvet overdel og karamelfarvet underdel, der med hvidt blæk er mærket ”Pfizer” på overdelen, ”STN 50 mg” på underdelen, indeholdende et gult til orange granulat.

Sutent findes i plastikbeholder med 30 kapsler og i en perforeret enkeltdosis-blisterpakning med 28 x 1 kapsel.

Ikke alle styrker og pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Storbritannien

Fremstiller

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

Belgique/België/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: +356 21 22 01 74

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 4064 301

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 52000

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0)1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske
Lægemiddelagenturshjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.