1. LEGEMIDLETS NAVN

Sunitinib Sandoz 12,5 mg harde kapsler
Sunitinib Sandoz 25 mg harde kapsler
Sunitinib Sandoz 50 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sunitinib Sandoz 12,5 mg harde kapsler
Hver kapsel inneholder 12,5 mg sunitinib.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver kapsel inneholder 0,42 mg natrium.

Sunitinib Sandoz 25 mg harde kapsler
Hver kapsel inneholder 25 mg sunitinib.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver kapsel inneholder 0,84 mg natrium.

Sunitinib Sandoz 50 mg harde kapsler
Hver kapsel inneholder 50 mg sunitinib.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver kapsel inneholder 1,68 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

Sunitinib Sandoz 12,5 mg harde kapsler (kapsler)
Gelatinkapsler av størrelse 4 med oransje topp og oransje bunn som har «12,5 mg» trykket på bunnen med hvit farge og som inneholder gult til oransje granulat.

Sunitinib Sandoz 25 mg harde kapsler (kapsler)
Gelatinkapsler av størrelse 3 med karamellfarget topp og oransje bunn som har «25 mg» trykket på bunnen med hvit farge og som inneholder gult til oransje granulat.

Sunitinib Sandoz 50 mg harde kapsler (kapsler)
Gelatinkapsler av størrelse 1 med karamellfarget topp og karamellfarget bunn som har «50 mg» trykket på bunnen med hvit farge og som inneholder gult til oransje granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
Sunitinib Sandoz er indisert for behandling av inoperabel og/eller metastatisk malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) hos voksne pasienter etter at behandling med imatinib har sviktet på grunn av resistens eller intoleranse.

Metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC)

Sunitinib Sandoz er indisert for behandling av avansert/metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC) hos voksne pasienter.

Pankreatisk nevroendokrin tumor (pNET)
Sunitinib Sandoz er indisert for behandling av inoperabel eller metastatisk, veldifferensiert pankreatisk nevroendokrin tumor (pNET) med sykdomsprogresjon hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med sunitinib skal startes av en lege som har erfaring med administrasjon av legemidler mot kreft.

Dosering
Anbefalt dose av Sunitinib Sandoz til behandling av GIST og MRCC er 50 mg oralt én gang daglig i 4 påfølgende uker, etterfulgt av en 2-ukers hvileperiode (4/2-kur). Dette utgjør en komplett syklus på 6 uker.

Anbefalt dose av Sunitinib Sandoz til behandling av pNET er 37,5 mg oralt én gang daglig uten en planlagt hvileperiode.

Dosejusteringer

Sikkerhet og tolerabilitet
For GIST og MRCC kan dosen justeres trinnvis med 12,5 mg om gangen basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Daglig dose skal ikke overskride 75 mg og skal heller ikke være under 25 mg.

For pNET kan det foretas dosejusteringer trinnvis med 12,5 mg om gangen basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. I fase-3-studien for pNET var maksimaldose 50 mg daglig.

Det kan være behov for doseavbrudd basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet.

CYP3A4-hemmere/induktorer
Samtidig bruk av sunitinib og potente CYP3A4-induktorer, som rifampicin, bør unngås (se pkt. 4.4 og 4.5). Dersom det ikke er mulig å unngå samtidig bruk, kan det være nødvendig å øke sunitinib-dosen trinnvis med 12,5 mg om gangen (opp til 87,5 mg per dag for GIST og MRCC, eller 62,5 mg per dag for pNET) under nøye monitorering av tolerabilitet.

Samtidig bruk av sunitinib og potente CYP3A4-hemmere, som ketokonazol, bør unngås (se pkt. 4.4 og 4.5). Dersom det ikke er mulig å unngå samtidig bruk, kan det være nødvendig å redusere sunitinib-dosen til et minimum på 37,5 mg per dag for GIST og MRCC, eller 25 mg per dag for pNET, under nøye monitorering av tolerabilitet.

Ved administrasjon sammen med andre legemidler bør det vurderes å velge et legemiddel som ikke eller i minimal grad, kan indusere eller hemme CYP3A4.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av sunitinib hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Eldre
Omtrent en tredjedel av pasientene som fikk sunitinib i kliniske studier, var 65 år eller eldre. Det ble ikke observert noen signifikante forskjeller i sikkerhet og effektivitet mellom yngre og eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon
Dosejustering ved oppstart er ikke anbefalt når sunitinib administreres til pasienter med lett eller moderat (Child-Pugh klasse A eller B) nedsatt leverfunksjon. Sunitinib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon. Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er derfor ikke anbefalt (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Dosejustering ved oppstart er ikke nødvendig når sunitinib administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (lett–alvorlig) eller pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) som får hemodialyse. Etterfølgende dosejusteringer bør baseres på individuell sikkerhet og tolerabilitet (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte
Sunitinib Sandoz er til oral bruk. Legemidlet kan tas med eller uten mat.

Dersom en dose blir glemt, skal ikke pasienten få en ekstra dose. Pasienten skal ta den vanlige forskrevne dosen neste dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig bruk av potente CYP3A4-induktorer bør unngås fordi det kan senke plasmakonsentrasjonen av sunitinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administrasjon med sterke CYP3A4-hemmere bør unngås fordi det kan øke plasmakonsentrasjonen av sunitinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

Hud- og underhudssykdommer
Pasientene bør informeres om at depigmentering av hår eller hud kan oppstå under behandling med sunitinib. Andre mulige dermatologiske effekter kan være tørr, tykk eller sprukken hud, blemmer eller utslett i håndflater eller under føttene.

Ovennevnte bivirkninger var ikke kumulative, var vanligvis reversible og førte som regel ikke til behandlingsavbrudd. Det er rapportert om tilfeller av pyoderma gangrenosum, som vanligvis var reversible etter seponering av sunitinib. Det er rapportert om alvorlige hudreaksjoner, inkludert tilfeller av erythema multiforme (EM), tilfeller som ligner på Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), noen med dødelig utfall. Ved symptomer eller tegn på SJS, TEN eller EM (f.eks. progressivt hudutslett, ofte med blemmer eller lesjoner i slimhinnene) bør behandling med sunitinib seponeres. Ved diagnostisering av SJS eller TEN skal behandlingen ikke gjenopptas. I noen tilfeller der det var mistanke om EM har pasientene tolerert reintroduksjon av sunitinib-behandling med en lavere dose etter at hudreaksjonen har avtatt. Noen av disse pasientene fikk også samtidig behandling med kortikosteroider eller antihistaminer (se pkt. 4.8).

Blødning og tumorblødning
Blødningsepisoder, noen av dem dødelige, rapportert i kliniske studier med sunitinib og under overvåking etter markedsføring, inkluderer mage/tarm-blødninger, blødninger i luftveier og urinveier samt hjerneblødninger (se pkt. 4.8).

Rutinemessig undersøkelse av blødningsepisoder bør inkludere fullstendig blodtelling og fysisk undersøkelse.

Epistakse var den mest vanlige blødningsbivirkningen og ble rapportert hos omtrent halvparten av pasientene med solide svulster som fikk blødninger. Noen av tilfellene av epistakse var alvorlige, men svært sjelden dødelige.

Tilfeller av tumorblødning, noen ganger assosiert med tumornekrose, er rapportert. Noen av disse blødningsepisodene var dødelige.

En tumorblødning kan oppstå plutselig, og ved lungetumorer kan det medføre alvorlige og livstruende symptomer som hemoptyse eller pulmonal blødning. Tilfeller av pulmonal blødning, noen med dødelig utfall, er observert i kliniske studier og har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med sunitinib for MRCC, GIST og lungekreft. Sunitinib er ikke godkjent for bruk hos pasienter med lungekreft.

Pasienter som får samtidig behandling med antikoagulantia (f.eks. warfarin, acenokumarol), kan overvåkes regelmessig ved fullstendige blodtellinger (blodplater), koagulasjonsfaktorer (PT/INR) og fysisk undersøkelse.

Gastrointestinale sykdommer
Diaré, kvalme/oppkast, abdominale smerter, dyspepsi og stomatitt / smerter i munnen var de hyppigst rapporterte gastrointestinale bivirkningene. Det er også rapportert om tilfeller av øsofagitt (se pkt. 4.8).

Ved behov for støttebehandling for gastrointestinale bivirkninger, kan man benytte legemidler med antiemetiske egenskaper, legemidler som virker mot diaré eller syrenøytraliserende midler.

Alvorlige, noen ganger dødelige gastrointestinale komplikasjoner, deriblant gastrointestinal perforasjon, ble rapportert hos pasienter med intraabdominale maligniteter behandlet med sunitinib.

Hypertensjon
Det er rapportert om hypertensjon i forbindelse med bruk av sunitinib, inkludert alvorlig hypertensjon (>200 mmHg systolisk eller 110 mmHg diastolisk). Pasientene skal undersøkes med hensyn til hypertensjon og kontrolleres på en hensiktsmessig måte.
Midlertidig utsettelse av behandling anbefales hos pasienter med alvorlig hypertensjon som ikke kan behandles med legemidler. Behandling kan gjenopptas så snart hypertensjonen er under kontroll (se pkt. 4.8).

Hematologiske lidelser
Redusert absolutt nøytrofiltall og redusert blodplatetall ble rapportert i forbindelse med bruk av sunitinib (se pkt. 4.8). Ovennevnte bivirkninger var ikke kumulative, var vanligvis reversible og førte som regel ikke til behandlingsavbrudd. Ingen av disse hendelsene i fase 3-studiene var dødelige, men sjeldne, dødelige hematologiske hendelser, inkludert blødning assosiert med trombocytopeni og nøytropene infeksjoner, har blitt rapportert under overvåking etter markedsføring.

Det er observert anemi både tidlig og sent i løpet av behandlingen med sunitinib.

Fullstendige blodtellinger skal foretas i begynnelsen av hver behandlingssyklus hos pasienter som behandles med sunitinib (se pkt. 4.8).

Hjertesykdommer
Det er rapportert om kardiovaskulære hendelser, inkludert hjertesvikt, kardiomyopati, venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon redusert til lavere enn nedre normalgrense, myokarditt, myokardisekemi og myokardinfarkt, noen av dem dødelige, hos pasienter behandlet med sunitinib. Disse dataene tyder på at sunitinib gir økt risiko for kardiomyopati. Ingen spesielle andre risikofaktorer for sunitinib-indusert kardiomyopati, med unntak av den legemiddelspesifikke effekten, er sett hos pasientene som ble behandlet. Sunitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har risiko for slike hendelser, eller som tidligere har hatt slike hendelser (se pkt. 4.8).

Pasienter som hadde hatt kardiovaskulære hendelser, som f.eks. myokardinfarkt (inkludert alvorlig/ustabil angina), koronar/perifer bypassoperasjon, symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF), cerebrovaskulær hendelse eller transitorisk iskemisk anfall, eller lungeemboli innen 12 måneder før administrasjon av sunitinib, ble ekskludert fra alle kliniske studier med sunitinib. Det er ukjent om

pasienter med disse tilstandene kan ha høyere risiko for å utvikle sunitinib-relatert venstre ventrikkel-dysfunksjon.

Leger anbefales å veie potensielle fordeler ved sunitinib opp mot denne risikoen. Pasientene bør overvåkes nøye for å avdekke kliniske tegn og symptomer på CHF under behandling med sunitinib, spesielt pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer og/eller tidligere koronararteriesykdom. Evaluering av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon ved baseline og regelmessig under behandling bør også vurderes når pasienten får sunitinib. Hos pasienter uten kardiovaskulære risikofaktorer bør det vurderes å undersøke venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon ved baseline.

Ved klinisk manifestert CHF anbefales seponering av sunitinib. Administrasjon av sunitinib bør avbrytes og/eller dosen reduseres hos pasienter uten kliniske tegn på CHF, som har en ejeksjonsfraksjon <50 % og >20 % lavere enn baseline.

Forlenget QT-intervall
Forlenget QT-intervall og Torsade de pointes har blitt observert hos pasienter eksponert for sunitinib. Forlenget QT-intervall kan føre til forhøyet risiko for ventrikulær arytmi, inkludert Torsade de pointes.

Sunitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent forlenget QT-intervall, pasienter som bruker antiarytmika eller legemidler som kan forlenge QT-intervallet, eller pasienter som har relevant eksisterende hjertesykdom, bradykardi eller elektrolyttforstyrrelser. Samtidig administrasjon av sunitinib og potente CYP3A4-hemmere bør begrenses på grunn av den mulige økningen i plasmakonsentrasjonen av sunitinib (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8).

Venøse tromboemboliske hendelser
Behandlingsrelaterte venøse tromboemboliske hendelser, inkludert dyp venetrombose og lungeemboli, ble rapportert hos pasienter som fikk sunitinib (se pkt. 4.8). Tilfeller av lungeemboli med dødelig utfall er blitt observert under overvåking etter markedsføring.

Arterielle tromboemboliske hendelser
Tilfeller av arterielle tromboemboliske hendelser, noen ganger dødelige, er rapportert hos pasienter behandlet med sunitinib. De hyppigste hendelsene var cerebrovaskulær hendelse, transitorisk iskemisk anfall og cerebralt infarkt. Risikofaktorer for arterielle tromboemboliske hendelser, i tillegg til underliggende ondartet sykdom og alder ≥ 65 år, inkluderte hypertensjon, diabetes mellitus og tidligere tromboembolisk sykdom.

Aneurismer og arteriedisseksjoner
Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med sunitinib må denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som for eksempel hypertensjon eller tidligere aneurismer.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)
En TMA-diagnose, inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hemolytisk uremisk syndrom (HUS), som noen ganger fører til nyresvikt eller død, bør vurderes ved forekomst av hemolytisk anemi, trombocytopeni, fatigue, fluktuerende nevrologiske manifestasjoner, nedsatt nyrefunksjon og feber. Sunitinib skal seponeres ved utvikling av TMA, og rask behandling er nødvendig. Reversering av TMA-effektene er observert etter seponering av behandling (se pkt. 4.8).

Tyreoideaforstyrrelser
Det anbefales at laboratoriemåling av tyreoideafunksjon utføres ved baseline hos alle pasienter. Pasienter med preeksisterende hypotyreoidisme eller hypertyreoidisme behandles i henhold til standard medisinsk praksis før behandling med sunitinib starter. Under behandling med sunitinib bør det foretas rutinemessig monitorering av tyreoideafunksjonen hver tredje måned. I tillegg bør pasienter undersøkes nøye for tegn og symptomer på tyreoideaforstyrrelser under behandlingen, og pasienter som utvikler tegn og/eller symptomer som kan tyde på tyreoideaforstyrrelse bør få utført laboratoriemålinger av tyreoideafunksjonen, som klinisk indisert. Pasienter som utvikler tyreoideaforstyrrelser skal behandles i henhold til standard medisinsk praksis.

Det er observert at hypotyreoidisme inntreffer både tidlig og sent i løpet av behandling med sunitinib (se pkt. 4.8).

Pankreatitt
Økning i serumlipase- og amylaseaktivitet ble observert hos pasienter med ulike solide svulster som fikk sunitinib. Økning i lipaseaktivitet var forbigående og var vanligvis ikke etterfulgt av tegn eller symptomer på pankreatitt hos pasienter med ulike solide svulster (se pkt. 4.8).

Det er rapportert om tilfeller av alvorlige pankreasbivirkninger, noen med dødelig utfall. Dersom det foreligger symptomer på pankreatitt, skal behandling med sunitinib seponeres og egnet støttebehandling gis.

Levertoksisitet
Levertoksisitet er sett hos pasienter som behandles med sunitinib. Tilfeller av leversvikt, noen med dødelig utfall, ble observert hos < 1 % av pasientene med solide svulster som ble behandlet med sunitinib. Leverfunksjonstester (alaninaminotransaminase [ALAT], aspartataminotransaminase [ASAT], bilirubinnivåer) skal overvåkes før behandlingsstart, i løpet av hver behandlingssyklus og ellers som klinisk indisert. Dersom det oppstår tegn eller symptomer på leversvikt, skal sunitinib-behandling seponeres og egnet støttebehandling gis (se pkt. 4.8).

Nyrefunksjon
Tilfeller av nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt og/eller akutt nyresvikt, i noen tilfeller med dødelig utfall, er rapportert (se pkt. 4.8).

Risikofaktorer forbundet med nedsatt nyrefunksjon / nyresvikt hos pasienter som får sunitinib, inkluderte, i tillegg til underliggende RCC, høy alder, diabetes mellitus, underliggende nedsatt nyrefunksjon, hjertesvikt, hypertensjon, sepsis, dehydrering/hypovolemi og rabdomyolyse.

Sikkerhet ved fortsatt sunitinib-behandling hos pasienter med moderat til alvorlig proteinuri har ikke blitt systematisk undersøkt.

Tilfeller av proteinuri og sjeldne tilfeller av nefrotisk syndrom har blitt rapportert. Det er anbefalt å utføre urinanalyse ved baseline, og pasienter bør monitoreres for utvikling eller forverring av proteinuri. Hos pasienter med nefrotisk syndrom skal sunitinib seponeres.

Fistel
Dersom fisteldannelse oppstår, skal sunitinib-behandlingen avbrytes. Det foreligger kun begrenset informasjon om fortsatt bruk av sunitinib hos pasienter med fistler (se pkt. 4.8).

Nedsatt sårtilheling
Tilfeller av nedsatt sårtilheling er rapportert under behandling med sunitinib.

Det er ikke utført formelle kliniske studier hvor effekten av sunitinib på sårtilheling undersøkes. Midlertidig avbrudd av sunitinib-behandling anbefales som forebyggende tiltak hos pasienter som gjennomgår større kirurgiske inngrep. Det er begrenset klinisk erfaring med hensyn til tidspunkt for gjenopptak av behandling etter større kirurgiske inngrep. Beslutningen om å gjenoppta behandling med sunitinib etter et større kirurgisk inngrep bør derfor tas basert på klinisk vurdering av rekonvalesens etter kirurgi.

Kjeveosteonekrose (ONJ)
Tilfeller av kjeveosteonekrose er rapportert hos pasienter behandlet med sunitinib. De fleste av tilfellene ble rapportert hos pasienter som tidligere eller samtidig hadde fått intravenøs behandling med bisfosfonater, hvor kjeveosteonekrose er en kjent risiko. Forsiktighet bør derfor utvises når sunitinib og intravenøse bisfosfonater brukes samtidig eller sekvensielt.

Invasiv tannbehandling er også en kjent risikofaktor. Før behandling med sunitinib bør undersøkelse av tenner og egnet forebyggende tannbehandling vurderes. Hos pasienter som tidligere har fått eller får bisfosfonater intravenøst, bør invasiv tannbehandling unngås hvis det er mulig (se pkt. 4.8).

Hypersensitivitet/angioødem
Dersom det oppstår angioødem på grunn av hypersensitivitet, skal sunitinib-behandling avbrytes og standard medisinsk behandling gis (se pkt. 4.8).

Kramper
I kliniske studier med sunitinib og under overvåking etter markedsføring har det blitt rapportert om kramper. Pasienter med kramper og tegn/symptomer som er i samsvar med posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), som hypertensjon, hodepine, redusert oppmerksomhet, endret mental funksjon og synstap, inkludert kortikal blindhet, må gis medisinsk behandling som inkluderer kontroll av hypertensjon. Midlertidig seponering av sunitinib er anbefalt. Etter forbedring kan behandlingen gjenopptas etter vurdering av behandlende lege (se pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom (TLS)
Det er rapportert om sjeldne tilfeller av TLS, noen dødelige, i kliniske studier og under overvåking etter markedsføring hos pasienter behandlet med sunitinib. Risikofaktorer for TLS inkluderer høy tumorbyrde, preeksisterende kronisk nedsatt nyrefunksjon, oliguri, dehydrering, hypotensjon, og sur urin. Disse pasientene bør overvåkes nøye og behandles som klinisk indisert, og profylaktisk behandling med hydrering bør vurderes.

Infeksjoner
Alvorlige infeksjoner, med eller uten nøytropeni, noen med dødelig utfall, er rapportert. Det er rapportert om mindre vanlige tilfeller av nekrotiserende fasciitt, inkludert i perineum, noen med dødelig utfall (se pkt. 4.8).

Behandling med sunitinib skal seponeres hos pasienter som utvikler nekrotiserende fasciitt, og egnet behandling skal startes umiddelbart.

Hypoglykemi
Reduksjon i blodsukker, i noen tilfeller med kliniske symptomer og sykehusinnleggelse på grunn av bevissthetstap, har blitt rapportert under behandling med sunitinib. Ved symptomatisk hypoglykemi bør sunitinib seponeres midlertidig. Blodglukosenivået hos diabetiske pasienter bør kontrolleres regelmessig for å vurdere om en dosejustering av antidiabetika er nødvendig for å minimere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.8).

Hyperammonemisk encefalopati
Hyperammonemisk encefalopati er sett med sunitinib (se pkt. 4.8). Hos pasienter som utvikler uforklarlig slapphet eller endringer i mental status, bør ammoniakknivået måles og egnet klinisk behandling iverksettes.

Natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av sunitinib

Effekt av CYP3A4-hemmere
En enkeltdose sunitinib administrert til friske frivillige samtidig med den potente CYP3A4-hemmeren ketokonazol resulterte i en økning i maksimal konsentrasjon (C_{max}) og areal under kurven ($AUC_{0-\infty}$)-verdier for komplekset [sunitinib + primær metabolitt] på henholdsvis 49 % og 51 %.

Administrasjon av sunitinib med potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, itrakonazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice) kan øke konsentrasjonen av sunitinib. Kombinasjon med CYP3A4-hemmere bør derfor unngås, eller det bør vurderes å velge et annet samtidig legemiddel som ikke, eller i minimal grad, kan hemme CYP3A4. Dersom det ikke er mulig å unngå samtidig bruk, kan det være nødvendig å redusere dosen av Sunitinib Sandoz til et minimum på 37,5 mg per dag for GIST og MRCC, eller 25 mg per dag for pNET, basert på nøye monitorering av tolerabilitet (se pkt. 4.2).

Effekt av brystkreftresistensprotein (BCRP)-hemmere
Det er begrensede kliniske data tilgjengelig om interaksjonen mellom sunitinib og BCRP-hemmere, og muligheten for en interaksjon mellom sunitinib og BCRP-hemmere kan ikke utelukkes (se pkt. 5.2).

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av sunitinib

Effekt av CYP3A4-induktorer
En enkeltdose sunitinib administrert til friske frivillige samtidig med CYP3A4-induktoren rifampicin resulterte i en reduksjon av C_{max} og AUC0-∞-verdier for komplekset [sunitinib + primær metabolitt] på henholdsvis 23 % og 46 %.

Administrasjon av sunitinib med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. deksametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt/*Hypericum perforatum*) kan redusere konsentrasjonen av sunitinib. Kombinasjon med CYP3A4-induktorer bør derfor unngås, eller det bør vurderes å velge et annet samtidig legemiddel som ikke, eller i minimal grad, kan indusere CYP3A4. Dersom det ikke er mulig å unngå samtidig bruk, kan det være nødvendig å øke dosen av Sunitinib Sandoz trinnvis med 12,5 mg om gangen (opp til 87,5 mg per dag for GIST og MRCC, eller 62,5 mg per dag for pNET) basert på nøye monitorering av tolerabilitet (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner
Fertile kvinner skal anbefales å bruke sikker prevensjon og unngå graviditet mens de får behandling med sunitinib.

Graviditet
Det finnes ingen studier på gravide kvinner som bruker sunitinib. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, inkludert føtale misdannelser (se pkt. 5.3). Sunitinib Sandoz skal ikke brukes under graviditet eller av kvinner som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre den potensielle fordelen oppveier den potensielle risikoen for fosteret. Dersom sunitinib brukes under graviditet eller pasienten blir gravid under behandling med sunitinib, skal hun informeres om den potensielle faren for fosteret.

Amming
Sunitinib og/eller dets metabolitter skilles ut i melk hos rotter. Det er ikke kjent om sunitinib eller den primære aktive metabolitten skilles ut i morsmelk hos mennesker. Siden virkestoffer ofte skilles ut i morsmelk hos mennesker og på grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger hos barnet som ammes, skal kvinner ikke amme mens de får behandling med sunitinib.

Fertilitet
Basert på prekliniske funn antas det at mannlig og kvinnelig fertilitet kan påvirkes under behandling med sunitinib (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sunitinib Sandoz har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene bør informeres om at de kan oppleve svimmelhet under behandling med sunitinib.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkningene forbundet med sunitinib, enkelte med dødelig utfall, er nyresvikt, hjertesvikt, lungeemboli, gastrointestinal perforasjon og blødninger (f.eks. blødninger i luftveiene, gastrointestinale blødninger, tumorblødninger, urinveisblødninger og hjerneblødninger). De vanligste bivirkningene, uavhengig av alvorlighetsgrad (sett hos pasienter i RCC-, GIST- og pNET-registreringsstudier), inkluderte redusert appetitt, smaksforstyrrelser, hypertensjon, fatigue, gastrointestinale forstyrrelser (dvs. diaré, kvalme, stomatitt, dyspepsi og oppkast), misfarging av huden og palmar-plantar erytrodysestesisyndrom. Disse symptomene kan avta mens behandlingen fortsetter. Hypotyreoidisme kan utvikles under behandling. Hematologiske lidelser (f.eks. nøytropeni, trombocytopeni og anemi) er blant de vanligste bivirkningene.

Andre dødelige hendelser enn de som er listet opp ovenfor i pkt. 4.4 eller i pkt. 4.8 nedenfor, og som antas å muligens ha sammenheng med sunitinib, inkluderte multiorgansvikt, disseminert intravaskulær koagulasjon, peritonealblødning, binyresvikt, pneumothorax, sjokk og plutselig død.

Bivirkningstabell

Bivirkninger som ble rapportert hos GIST-, MRCC- og pNET-pasienter i et samlet datasett fra 7115 pasienter, er listet opp nedenfor etter organklasse, frekvens og alvorlighetsgrad (NCI-CTCAE). Bivirkninger som er identifisert i kliniske studier etter markedsføring, er også inkludert. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Frekvenser er definert på følgende måte: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger rapportert i kliniske studier

Organklasse-system	**Svært vanlige**	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Ikke kjent**
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Virusinfeksjoner[a] Luftveis-infeksjoner[b, *] Abscesser[c, *] Soppinfeksjoner[d] Urinveis-infeksjoner Hudinfeksjoner[e] Sepsis[f, *]	Nekrotiserende fasciitt* Bakterie-infeksjoner[g]		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Trombocytopeni Anemi Leukopeni	Lymfopeni	Pancytopeni	Trombotisk mikro-angiopati[h, *]	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hyper-sensitivitet	Angioødem	
Endokrine sykdommer	Hypotyreoidisme		Hyper-tyreoidisme	Tyreoiditt	
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Nedsatt appetitt[i]	Dehydrering Hypoglykemi		Tumorlyse-syndrom*	
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Depresjon			
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine Smaks-	Perifer nevropati Parestesi Hypoestesi	Hjerne-blødning* Cerebro-	Posterior reversibelt encefalopati-	Hyper-ammonemisk encefalopati

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
	forstyrrelser[j]	Hyperestesi	vaskulær hendelse* Transitorisk iskemisk anfall	syndrom*	
Øyesykdommer		Periorbitalt ødem Øyelokksødem Økt tåreflom			
Hjerte-sykdommer		Myokardiskemi[k,*] Redusert ejeksjonsfraksjon[l]	Kongestiv hjertesvikt Myokard-infarkt[m,*] Hjertesvikt* Kardio-myopati* Perikard-effusjon Forlenget QT i elektro-kardiogram	Venstre ventrikkel-svikt* Torsade de pointes	
Karsykdommer	Hypertensjon	Dyp venetrombose Hetetokter Rødme	Tumor-blødning*		Aneurismer og arterie-disseksjoner*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné Epistakse Hoste	Lungeemboli* Pleuraeffusjon* Hemoptyse Dyspné ved anstrengelse Smerter i svelg og strupehode[n] Nesetetthet Nesetørrhet	Pulmonal blødning* Respirasjons-svikt*		
Gastro-intestinale sykdommer	Stomatitt[o] Abdominale smerter[p] Oppkast Diaré Dyspepsi Kvalme Forstoppelse	Gastroøsofagal reflukssykdom Dysfagi Gastrointestinal blødning* Øsofagitt* Abdominal distensjon Abdominalt ubehag Rektal blødning Gingival blødning Munnsår Proktalgi Keilitt Hemorroider Glossodyni Munnsmerter Munntørrhet Flatulens Oralt ubehag Eruktasjon	Gastrointestinal perforasjon[q,*] Pankreatitt Analfistel Kolitt[r]		
Sykdommer i lever og			Leversvikt* Kolecystitt[s,*]	Hepatitt	

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
galleveier			Unormal leverfunksjon		
Hud- og underhuds-sykdommer	Misfarging av huden[t] Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom Utslett[u] Endret hårfarge Tørr hud	Hudavskalling Hudreaksjoner[v] Eksem Blemmer Erytem Alopesi Akne Pruritus Hyperpigmentering i hud Hudlesjoner Hyperkeratose Dermatitt Neglsykdom[w]		Erythema multiforme* Stevens-Johnsons syndrom* Pyoderma gangrenosum Toksisk epidermal nekrolyse*	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i ekstremitetene Artralgi Ryggsmerter	Muskel-/skjelettsmerter Muskelspasmer Myalgi Muskelsvakhet	Kjeveosteo-nekrose Fistel*	Rabdo-myolyse* Myopati	
Sykdommer i nyre og urinveier		Nyresvikt* Akutt nyresvikt* Kromaturi Proteinuri	Urinveis-blødning	Nefrotisk syndrom	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons stedet	Mukosa-inflammasjon Fatigue[x] Ødem[y] Pyreksi	Brystsmerter Smerter Influensalignende sykdom Frysninger	Nedsatt sårtilheling		
Undersøkelser		Vekttap Redusert antall hvite blodceller Økt lipase Redusert blodplatetall Redusert hemoglobin Økt amylase[z] Økt aspartatamino-transferase Økt alaninamino-transferase Økt blodkreatinin Økt blodtrykk Økt nivå av urinsyre i blodet	Økt kreatin-fosfokinase i blodet Økt nivå av tyreoidea-stimulerende hormon i blodet		

* Inkludert fatale hendelser

Følgende betegnelser har blitt kombinert:

[a] Nasofaryngitt og oral herpes

[b] Bronkitt, nedre luftveisinfeksjon, pneumoni og luftveisinfeksjon

[c] Abscess, abscess i ekstremiteter, anal abscess, gingival abscess, leverabscess, pankreasabscess, perineal abscess, perirektal abscess, rektal abscess, subkutan abscess og tannabscess

[d] Øsofagal candidiasis og oral candidiasis

[e] Cellulitt og hudinfeksjon

[f] Sepsis og septisk sjokk
[g] Abdominal abscess, abdominal sepsis, divertikulitt og osteomyelitt
[h] Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura og hemolytisk uremisk syndrom
[I] Nedsatt appetitt og anoreksi
[j] Dysgeusi, ageusi og smaksforstyrrelser
[k] Akutt koronarsyndrom, angina pectoris, ustabil angina, okklusjon i kransarterier og myokardiskemi
[l] Redusert/unormal ejeksjonsfraksjon
[m] Akutt myokardinfarkt, myokardinfarkt og symptomfritt myokardinfarkt
[n] Orofaryngale og faryngolaryngale smerter
[o] Stomatitt og aftøs stomatitt
[p] Abdominale smerter, smerter i nedre abdomen og smerter i øvre abdomen
[q] Gastrointestinal perforasjon og intestinal perforasjon
[r] Kolitt og iskemisk kolitt
[s] Kolecystitt og akalkuløs kolecystitt
[t] Gulhet i huden, misfarging av huden og pigmentforstyrrelser
[u] Psoriasiform dermatitt, eksfoliativt utslett, utslett, erytematøst utslett, follikulært utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett og pruritisk utslett
[v] Hudreaksjoner og hudsykdom
[w] Neglsykdom og misfarging av negler
[x] Fatigue og asteni
[y] Ansiktsødem, ødem og perifert ødem
[z] Amylase og økt amylase

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksiøse og parasittære sykdommer
Det er rapportert om tilfeller av alvorlige infeksjoner (med eller uten nøytropeni), inklusive tilfeller med dødelig utfall. Det er rapportert om tilfeller av nekrotiserende fasciitt, inkludert i perineum, noen med dødelig utfall (se pkt. 4.4).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Redusert absolutt nøytrofiltall med en alvorlighetsgrad på henholdsvis 3 og 4, ble rapportert hos 10 % og 1,7 % av pasientene i fase 3 GIST-studien, hos 16 % og 1,6 % av pasientene i fase 3 MRCC-studien og hos 13 % og 2,4 % av pasientene i fase 3 pNET-studien. Redusert blodplatetall med alvorlighetsgrad på henholdsvis 3 og 4 ble rapportert hos 3,7 % og 0,4 % av pasientene i fase 3 GIST-studien, hos 8,2 % og 1,1 % av pasientene i fase 3 MRCC-studien og hos 3,7 % og 1,2 % av pasientene i fase 3 pNET-studien (se pkt. 4.4).

Blødningsepisoder ble rapportert hos 18 % av pasientene som fikk sunitinib i en fase 3 GIST-studie sammenlignet med 17 % av pasientene som fikk placebo. Hos pasientene som fikk sunitinib for tidligere ubehandlet MRCC, hadde 39 % blødningsepisoder sammenlignet med 11 % av pasientene som fikk interferon-α (IFN-α). Sytten (4,5 %) pasienter som fikk sunitinib, sammenlignet med fem (1,7 %) pasienter som fikk IFN-α, hadde blødningsepisoder med alvorlighetsgrad 3 eller høyere. Blant pasientene som fikk sunitinib for cytokinresistent MRCC, hadde 26 % blødninger. Blødningsepisoder, unntatt epistakse, ble rapportert hos 21,7 % av pasientene som fikk sunitinib i fase 3 pNET-studien sammenlignet med 9,85 % av pasientene som fikk placebo (se pkt. 4.4).

I kliniske studier ble tumorblødning rapportert hos omtrent 2 % av pasientene med GIST.

Forstyrrelser i immunsystemet
Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert angioødem, er rapportert (se pkt. 4.4).

Endokrine sykdommer

Hypotyreoidisme ble rapportert som en bivirkning hos 7 pasienter (4 %) som fikk sunitinib i de to studiene på cytokinresistent MRCC, og hos 61 pasienter (16 %) som fikk sunitinib og 3 pasienter (< 1 %) i IFN-α-armen i studien med tidligere ubehandlet MRCC.

Forhøyet TSH (tyreoideastimulerende hormon) ble rapportert hos 4 pasienter med cytokinresistent MRCC (2 %). Totalt hadde 7 % av MRCC-populasjonen enten klinisk dokumentert eller laboratoriedokumentert hypotyreoidisme som følge av behandlingen. Ervervet hypotyreoidisme ble rapportert hos 6,2 % av GIST-pasientene som fikk sunitinib sammenlignet med 1 % av pasientene som fikk placebo. I fase 3 pNET-studien ble hypotyreoidisme rapportert hos 6 pasienter (7,2 %) som fikk sunitinib og hos 1 pasient (1,2 %) som fikk placebo.

Tyroideafunksjonen ble overvåket prospektivt i to studier hos pasienter med brystkreft. Sunitinib Sandoz er ikke godkjent for bruk ved brystkreft. I én studie ble hypotyreoidisme rapportert hos 15 (13,6 %) pasienter som fikk sunitinib og hos 3 (2,9 %) pasienter som fikk standardbehandling. Økning av TSH i blodet ble rapportert hos 1 (0,9 %) pasient som fikk sunitinib, men ikke hos noen pasienter som fikk standardbehandling. Hypertyreoidisme ble ikke rapportert hos noen pasienter som ble behandlet med sunitinib, men hos 1 (1,0 %) pasient som fikk standardbehandling. I den andre studien ble hypotyreoidisme rapportert hos totalt 31 (13,6 %) pasienter som fikk sunitinib, og hos 2 (0,8 %) pasienter som fikk kapecitabin. Økning av TSH i blodet ble rapportert hos 12 (5,0 %) pasienter som fikk sunitinib, men ikke hos noen pasienter som fikk kapecitabin.
Hypertyreoidisme ble rapportert hos 4 (1,7 %) pasienter som fikk sunitinib, men ikke hos noen pasienter som fikk kapecitabin. Reduksjon av TSH i blodet ble rapportert hos 3 (1,3 %) pasienter som fikk sunitinib, men ikke hos noen pasienter som fikk kapecitabin. T4-økning ble rapportert hos 2 (0,8 %) pasienter som fikk sunitinib og hos 1 (0,4 %) pasient som fikk kapecitabin. T3-økning ble rapportert hos 1 (0,8 %) pasient som fikk sunitinib, men ikke hos noen pasienter som fikk kapecitabin. Alle tyreoidearelaterte hendelser som ble rapportert, var av grad 1–2 (se pkt. 4.4).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
Det ble rapportert om høyere forekomst av hypoglykemiske hendelser hos pasienter med pNET, sammenlignet med pasienter med MRCC og GIST. De fleste av disse bivirkningene som ble observert i kliniske studier, ble imidlertid ikke ansett å være relatert til studiebehandling (se pkt. 4.4).

Nevrologiske sykdommer
I kliniske studier med sunitinib og fra overvåking etter markedsføring har det vært rapportert om få tilfeller (< 1 %), enkelte med dødelig utfall, av kramper og radiologiske tegn på PRES. Kramper er observert hos pasienter med eller uten radiologiske tegn på hjernemetastaser (se pkt. 4.4).

Hjertesykdommer
I kliniske studier ble redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) ≥20 % og under nedre grense for normalverdi rapportert hos omtrent 2 % av GIST-pasientene som ble behandlet med sunitinib, hos 4 % av de cytokinresistente MRCC-pasientene og hos 2 % av GIST-pasientene som fikk placebobehandling. Disse reduksjonene i LVEF ser ikke ut til å ha vært progressive og ble ofte bedre ved videre behandling. I studien av tidligere ubehandlet MRCC hadde 27 % av pasientene som fikk sunitinib og 15 % av pasientene som fikk IFN-α en LVEF-verdi under nedre grense for normalverdi. To pasienter (< 1 %) som fikk sunitinib ble diagnostisert med CHF.
Hos GIST-pasienter ble det rapportert om hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt eller venstre ventrikkelsvikt hos 1,2 % av pasientene behandlet med sunitinib og hos 1 % av pasientene som fikk placebo. I den pivotale fase 3 GIST-studien (N = 312) ble behandlingsrelatert dødelig hjertesykdom rapportert hos 1 % av pasientene i hver studiearm (dvs. sunitinib og placebo). I en fase 2-studie med cytokinresistente MRCC-pasienter fikk 0,9 % av pasientene behandlingsrelatert dødelig myokardinfarkt, og i fase 3-studien med behandlingsnaive pasienter med MRCC opplevde 0,6 % av pasientene i IFN-α-armen og 0 % av pasientene i sunitinib-armen dødelige kardiovaskulære hendelser. I fase 3 pNET-studien fikk 1 (1 %) pasient som mottok sunitinib, behandlingsrelatert dødelig hjertesvikt.

Karsykdommer

Hypertensjon

Hypertensjon var en svært vanlig bivirkning rapportert i kliniske studier. Dosen av sunitinib ble redusert, eller administrasjonen ble midlertidig utsatt hos omtrent 2,7 % av pasientene som opplevde hypertensjon. Ingen av disse pasientene seponerte sunitinib permanent. Alvorlig hypertensjon (>200 mmHg systolisk eller 110 mmHg diastolisk) ble rapportert hos 4,7 % av pasientene med solide svulster. Hypertensjon ble rapportert hos omtrent 33,9 % av pasientene som fikk sunitinib for behandlingsnaiv MRCC sammenlignet med 3,6 % av pasientene som fikk IFN-α. Alvorlig hypertensjon ble rapportert hos 12 % av behandlingsnaive pasienter på sunitinib og <1 % av pasientene på IFN-α. Hypertensjon ble rapportert hos 26,5 % av pasientene som fikk sunitinib i en fase 3 pNET-studie, sammenlignet med 4,9 % av pasientene som fikk placebo. Alvorlig hypertensjon ble rapportert hos 10 % av pNET-pasientene som fikk sunitinib, og hos 3 % av pasientene som fikk placebo.

Venøse tromboemboliske hendelser

Behandlingsrelaterte venøse tromboemboliske hendelser ble rapportert hos omtrent 1,0 % av pasienter med solide svulster som fikk sunitinib i kliniske studier, inkludert GIST og RCC.

I en fase 3 GIST-studie fikk 7 pasienter (3 %) på sunitinib og ingen på placebo venøse tromboemboliske hendelser. Fem av disse fikk dyp venetrombose (DVT) av alvorlighetsgrad 3, og to fikk alvorlighetsgrad 1 eller 2. Fire av de syv GIST-pasientene seponerte behandlingen etter at DVT ble observert første gang.

Det ble rapportert om venøse tromboemboliske hendelser hos 13 pasienter (3 %) som fikk sunitinib i fase 3-studien av tidligere ubehandlet MRCC, og hos fire pasienter (2 %) i de to cytokinresistente MRCC-studiene. Ni av disse pasientene hadde lungeemboli. Én med alvorlighetsgrad 2 og åtte med alvorlighetsgrad 4. Åtte av disse pasientene fikk DVT. Én med alvorlighetsgrad 1, to med alvorlighetsgrad 2, fire med alvorlighetsgrad 3 og én med alvorlighetsgrad 4. Doseavbrudd forekom hos én pasient med lungeemboli i studien på cytokinresistent MRCC.

Hos tidligere ubehandlede MRCC-pasienter som fikk IFN-α, ble det rapportert om 6 venøse tromboemboliske hendelser (2 %). Én pasient (<1 %) opplevde DVT av alvorlighetsgrad 3 og fem pasienter (1 %) hadde lungeemboli, alle med alvorlighetsgrad 4.

I fase 3 pNET-studien ble det rapportert om venøse tromboemboliske hendelser hos én (1,2 %) pasient i sunitinib-armen og hos fem (6,1 %) pasienter i placebo-armen. To av de fem pasientene på placebo hadde DVT – én med alvorlighetsgrad 2 og én med alvorlighetsgrad 3.

Ingen tilfeller med dødelig utfall ble rapportert i registreringsstudiene for GIST, MRCC og pNET. Tilfeller med dødelig utfall er observert under overvåking etter markedsføring.

Det ble observert tilfeller av lungeemboli hos ca. 3,1 % av pasientene med GIST og ca. 1,2 % av pasientene med MRCC, som fikk sunitinib i fase 3-studiene. Det ble ikke rapportert om lungeemboli hos pasienter med pNET som fikk sunitinib i fase 3-studien. Sjeldne tilfeller med dødelig utfall er observert under overvåking etter markedsføring.

Pasienter som hadde hatt lungeemboli i løpet av de 12 foregående månedene, ble ekskludert fra de kliniske studiene med sunitinib.

Hos pasienter som fikk sunitinib i fase 3 i registreringsstudiene, ble det rapportert om lungehendelser (dvs. dyspné, pleuraeffusjon, lungeemboli eller lungeødem) hos omtrent 17,8 % av pasientene med GIST, hos omtrent 26,7 % av pasientene med MRCC og hos 12 % av pasientene med pNET.

Omtrent 22,2 % av pasientene med solide svulster, inkludert GIST og MRCC, som fikk sunitinib i kliniske studier, opplevde lungehendelser.

Gastrointestinale sykdommer

Pankreatitt er observert som mindre vanlig (<1 %) hos pasienter som fikk sunitinib for GIST eller MRCC. Ingen behandlingsrelatert pankreatitt ble rapportert i fase 3 pNET-studien (se pkt. 4.4).

Gastrointestinal blødning med dødelig utfall ble rapportert hos 0,98 % av pasientene som fikk placebo i fase 3 GIST-studien.

Sykdommer i lever og galleveier
Leverdysfunksjon er rapportert og kan inkludere unormale leverfunksjonstester, hepatitt eller leversvikt (se pkt. 4.4).

Hud- og underhudssykdommer
Det er rapportert om tilfeller av pyoderma gangrenosum som hovedsakelig var reversible etter seponering av sunitinib (se pkt. 4.4).

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett
Tilfeller av myopati og/eller rabdomyolyse, noen med akutt nyresvikt, er rapportert. Pasienter med tegn eller symptomer på muskeltoksisitet bør behandles i tråd med standard medisinsk praksis (se pkt. 4.4).

Tilfeller av fisteldannelse, noen ganger assosiert med tumornekrose og regresjon, i noen tilfeller med dødelig utfall, er rapportert (se pkt. 4.4).

Tilfeller av kjeveosteonekrose (ONJ) er rapportert hos pasienter behandlet med sunitinib. De fleste tilfellene inntraff hos pasienter som hadde kjente risikofaktorer for ONJ, spesielt eksponering for intravenøse bisfosfonater og/eller med tidligere tannsykdom som krevde invasiv tannbehandling (se også pkt. 4.4).

Undersøkelser
Data fra prekliniske (*in vitro* og *in vivo*) studier ved doser høyere enn det som er anbefalt til mennesker, indikerer at sunitinib kan hemme hjertets aksjonspotensial–repolariseringsprosess (dvs. forlengelse av QT-intervallet).

Økninger i QTc-intervallet til over 500 msek ble rapportert hos 0,5 %, og endringer fra baseline på mer enn 60 msek ble rapportert hos 1,1 % av de 450 pasientene med solide svulster. Begge disse parametrene regnes som potensielt signifikante endringer. Det er vist at sunitinib forlenger QTcF-intervallet (Fridericia-korrigert QT-intervall) ved omtrent det dobbelte av terapeutisk konsentrasjon.

Forlenget QTc-intervall ble undersøkt i en studie med 24 pasienter i alderen 20–87 år med avansert malign sykdom. Resultatene av denne studien viste at sunitinib hadde en effekt på QTc-intervallet (definert som gjennomsnittlig placebojustert endring på >10 msek, med øvre grense for 90 % konfidensintervall [KI] > 15 msek) ved terapeutisk konsentrasjon (dag 3), når det ble brukt en metode som justerer for baselineverdier på samme dag, og ved høyere enn terapeutisk konsentrasjon (dag 9) når begge metoder ble brukt for å korrigere for baseline. Ingen pasienter hadde QTc-intervall >500 msek. Selv om det ble observert en effekt på QTcF-intervallet på dag 3, 24 timer etter siste dose (dvs. ved terapeutisk plasmakonsentrasjon forventet etter en anbefalt startdose på 50 mg), ved bruk av metoden der man korrigerer for baseline samme dag, er det uklart hvilken klinisk signifikans dette funnet har.

Ingen av pasientene i den evaluerbare ITT (intent-to-treat)-populasjonen utviklet forlenget QTc-intervall vurdert som «alvorlig» (dvs. lik eller større enn alvorlighetsgrad 3 vurdert etter Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] versjon 3.0), når det ble utført omfattende EKG-seriemålinger på tidspunkter som korresponderer med terapeutisk eller høyere eksponering.

Ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner var gjennomsnittlig endring i maksimalt QTcF-intervall (Fridericia-korrigert) fra baseline 9 msek (90 % KI: 15,1 msek). Ved omtrent to ganger den terapeutiske konsentrasjonen var maksimal endring i QTcF-intervall fra baseline 15,4 msek (90 % KI: 22,4 msek). Moksifloksacin (400 mg) brukt som positiv kontroll viste 5,6 msek maksimal

gjennomsnittlig endring i QTcF-intervallet fra baseline. Ingen pasienter opplevde en effekt på QTc-intervallet som var høyere enn grad 2 (CTCAE versjon 3.0) (se pkt. 4.4).

Langtidssikkerhet ved MRCC
Langtidssikkerheten av sunitinib hos pasienter med MRCC ble analysert på tvers av 9 fullførte kliniske førstelinjestudier gjennomført i bevacizumabresistent og cytokinresistent setting. Analysen omfattet 5739 pasienter, hvorav 807 (14 %) ble behandlet i ≥2 år opptil 6 år. Hos de 807 pasientene som fikk langvarig behandling med sunitinib, oppstod de fleste behandlingsrelaterte bivirkningene første gang i løpet av de første 6–12 månedene, og ble deretter stabilisert eller forekom mindre hyppig over tid. Unntaket var hypotyreoidisme, som gradvis økte over tid, med nye tilfeller i løpet av 6-årsperioden. Langvarig behandling med sunitinib så ikke ut til å være assosiert med nye typer behandlingsrelaterte bivirkninger.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhetsprofilen til sunitinib er basert på data fra en doseeskalerende fase 1-studie, en åpen fase 2-studie, en enarmet fase 1/2-studie og fra publikasjoner beskrevet nedenfor.

En doseeskalerende fase 1-studie med peroral sunitinib ble utført med 35 pasienter, hvorav 30 pediatriske pasienter (i alderen 3 til 17 år) og 5 unge voksne pasienter (i alderen 18 til 21 år) med refraktære solide svulster. De fleste av dem hadde hjernesvulst som primærdiagnose. Alle deltakerne i studien opplevde bivirkninger. De fleste av disse var alvorlige (toksisitetsgrad ≥3) og inkluderte kardiotoksisitet. De mest vanlige bivirkningene var gastrointestinal (GI) toksisitet, nøytropeni, fatigue og forhøyet ALAT. Risikoen for hjerterelaterte bivirkninger så ut til å være høyere hos pediatriske pasienter som tidligere hadde vært eksponert for hjertestråling eller antracykliner, sammenlignet med pediatriske pasienter som ikke tidligere hadde vært eksponert. Hos de pediatriske pasientene som ikke tidligere hadde vært eksponert for antracykliner eller hjertestråling, har maksimal tolerert dose (MTD) blitt identifisert (se pkt. 5.1).

En åpen fase 2-studie ble utført med 29 pasienter, hvorav 27 pediatriske pasienter (i alderen 3 til 16 år) og 2 unge voksne pasienter (i alderen 18 til 19 år), med tilbakevendende/progressivt/refraktært høygradig gliom (HGG) eller ependymom. Det var ingen bivirkninger av grad 5 i noen av gruppene. De mest vanlige (≥10 %) behandlingsrelaterte bivirkningene var redusert nøytrofiltall (6 [20,7 %] pasienter) og intrakraniell blødning (3 [10,3 %] pasienter).

En enarmet fase 1/2-studie ble utført med 6 pediatriske pasienter (i alderen 13 til 16 år) med avansert, inoperabel GIST. De mest vanlige bivirkningene var diaré, kvalme, redusert antall hvite blodceller, nøytropeni og hodepine. Hver av disse bivirkningene forekom hos 3 (50,0 %) pasienter og hadde primært alvorlighetsgrad 1 eller 2. Fire av seks pasienter (66,7 %) fikk behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3–4 (1 pasient fikk grad 3 hypofosfatemi, 1 fikk grad 3 nøytropeni og 1 fikk grad 3 trombocytopeni, mens 1 pasient fikk grad 4 nøytropeni). Det ble ikke rapportert om alvorlige bivirkninger eller bivirkninger av grad 5 i denne studien. Både i den kliniske studien og i publikasjonene samsvarte sikkerhetsprofilen med den kjente sikkerhetsprofilen hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk antidot mot overdosering av Sunitinib Sandoz, og behandling mot overdosering skal bestå av generell støttende behandling. Hvis det er indisert, kan fjerning av uabsorbert virkestoff oppnås ved oppkast eller gastrisk tømming. Det er rapportert om tilfeller av overdosering, og noen tilfeller ble forbundet med bivirkninger som er forenlige med den kjente sikkerhetsprofilen til sunitinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX01

Virkningsmekanisme
Sunitinib hemmer flere reseptortyrosinkinaser (RTK) som er involvert i tumorvekst, neoangiogenese og metastatisk progresjon av kreft. Sunitinib har blitt identifisert som en hemmer av reseptorer for platederivert vekstfaktor (PDGFRα og PDGFRβ), vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGFR1, VEGFR2 og VEGFR3), stamcellefaktor (KIT), Fms-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3), kolonistimulerende faktor (CSF-1R) og gliacellelinje-derivert nevrotrofisk faktor (RET). Den primære metabolitten er like potent som sunitinib i biokjemiske og cellulære tester.

Klinisk effekt og sikkerhet
Klinisk effekt og sikkerhet av sunitinib er undersøkt ved behandling av pasienter med GIST som var resistente mot imatinib (dvs. de som opplevde sykdomsprogresjon under eller etter behandling med imatinib) eller ikke tålte imatinib (dvs. de som opplevde signifikant toksisitet under behandling med imatinib som hindret fortsatt behandling), ved behandling av pasienter med MRCC og ved behandling av pasienter med inoperabel pNET.

Effekt er basert på tid til tumorprogresjon (TTP) og en økning i overlevelse ved GIST, på progresjonsfri overlevelse (PFS) og objektive responsrater (ORR) for henholdsvis tidligere ubehandlet og cytokinresistent MRCC, samt på PFS for pNET.

Gastrointestinal stromal tumor
En initiell, åpen doseeskaleringsstudie ble utført med pasienter som hadde GIST, etter at behandling med imatinib (median maksimal daglig dose på 800 mg) hadde sviktet på grunn av resistens eller intoleranse. Nittisju (97) pasienter ble inkludert med ulike doser og regimer; 55 pasienter fikk 50 mg ved anbefalt behandlingsregime 4 uker på / 2 uker av («4/2-kur»).

I denne studien var median TTP 34,0 uker (95 % KI: 22,0; 46,0).

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie med sunitinib ble utført hos pasienter med GIST som var intolerante mot, eller hadde fått sykdomsprogresjon under eller etter behandling med, imatinib (median maksimal daglig dose på 800 mg). I denne studien ble 312 pasienter randomisert (2:1) til enten 50 mg sunitinib eller placebo oralt én gang daglig i en 4/2-kur inntil sykdomsprogresjon eller eksklusjon fra studien av andre årsaker (207 pasienter fikk sunitinib og 105 pasienter fikk placebo). Det primære effektendepunktet for studien var TTP, definert som tid fra randomisering til første dokumenterte objektive tumorprogresjon. På tidspunktet for den forhåndsspesifiserte interimanalysen var median TTP for sunitinib 28,9 uker (95 % KI: 21,3; 34,1) etter utprøvers vurdering og 27,3 uker (95 % KI: 16,0; 32,1) etter en uavhengig nemnds vurdering (independent review). Dette var statistisk signifikant lenger enn TTP for placebo, som var 5,1 uker (95 % KI: 4,4; 10,1) etter utprøvers vurdering og 6,4 uker (95 % KI: 4,4; 10,0) etter en uavhengig nemnds vurdering (independent review). Forskjellen i total overlevelse (OS) var statistisk fordelaktig for sunitinib [hasardratio (HR): 0,491; (95 % KI: 0,290; 0,831)]. Risiko for død var 2 ganger høyere hos pasienter i placebo-armen sammenlignet med pasienter i sunitinib-armen.

Etter anbefaling fra den uavhengige sikkerhetskomitéen (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) ble studien avblindet etter interimanalysen på effekt og sikkerhet, og pasientene i placebo-armen fikk tilbud om åpen sunitinib-behandling.

Totalt 255 pasienter fikk behandling med sunitinib i den åpne fasen av studien, inkludert 99 pasienter som startet på placebo.

Analyser av primære og sekundære endepunkter i den åpne fasen av studien bekreftet på nytt resultatene som ble funnet ved tidspunktet for interimanalysen. Disse er vist i tabell 2:

Tabell 2. GIST-sammendrag av effektendepunkter (ITT-populasjon)

	Dobbeltblind behandling[a]				
	Median (95 % KI)		**Hasardratio**		**Gruppe med placebo-/ crossover-behandling[b]**
Endepunkt	**Sunitinib**	**Placebo**	**(95 % KI)**	**p-verdi**	
Primær					
TTP (uker)					
Interim	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	<0,001	–
Endelig	26,6 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,339 (0,244; 0,472)	<0,001	10,4 (4,3; 22,0)
Sekundær					
PFS (uker)[c]					
Interim	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	<0,001	–
Endelig	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	<0,001	–
ORR (%)[d]					
Interim	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	–
Endelig	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (uker)[e]					
Interim	–	–	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	–
Endelig	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	–

Forkortelser: KI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; NA = ikke relevant; ORR = objektiv responsrate; OS = total overlevelse; PFS = progresjonsfri overlevelse; TTP = tid til tumorprogresjon

[a] Resultatene fra dobbeltblind behandling er fra ITT-populasjonen og bruker sentral radiologisk undersøkelse når hensiktsmessig.

[b] Effektresultater for de 99 personene som byttet over fra placebo til sunitinib etter avblinding. Baseline ble satt på nytt ved bytte av behandling (crossover) og effektanalyser var basert på utprøvers vurdering.

[c] Tallene for PFS ved interimanalyse har blitt oppdatert basert på en ny beregning av de originale dataene.

[d] Resultater for ORR er gitt som prosentandel av personer med bekreftet respons med 95 % KI.

[e] Median ikke nådd fordi dataene foreløpig ikke var modne.

Median OS i ITT-populasjonen var henholdsvis 72,7 uker og 64,9 uker (HR: 0,876; 95 % KI: 0,679; 1,129; p = 0,306) i sunitinib- og placebo-armen. I denne analysen inkluderte placebo-armen de pasientene som var randomisert til placebo, men som senere fikk åpen sunitinib-behandling.

Tidligere ubehandlet metastatisk nyrecellekarsinom

Det ble utført en fase 3, randomisert, internasjonal multisenterstudie som evaluerte effekt og sikkerhet av sunitinib sammenlignet med IFN-α hos tidligere ubehandlede MRCC-pasienter. Syvhundreogfemti (750) pasienter ble randomisert 1:1 i de to behandlingsarmene. De fikk enten behandling med sunitinib i gjentatte 6-ukers sykluser bestående av 4 uker med daglige perorale doser på 50 mg etterfulgt av 2 uker hvile (4/2-kur), eller IFN-α gitt som subkutan injeksjon med 3 millioner enheter (MU) den første uken, 6 MU den andre uken og 9 MU den tredje uken, og deretter på 3 ikke-påfølgende dager hver uke.

Median varighet av behandlingen var 11,1 måneder (variasjonsbredde: 0,4–46,1) for behandling med sunitinib og 4,1 måneder (variasjonsbredde: 0,1–45,6) for behandling med IFN-α. Behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 23,7 % av pasientene som fikk sunitinib og hos 6,9 % av pasientene som fikk IFN-α. Seponeringsgraden på grunn av bivirkninger var imidlertid 20 % for sunitinib og 23 % for IFN-α. Doseavbrudd forekom hos 202 pasienter (54 %) på sunitinib og 141 pasienter (39 %) på IFN-α. Dosereduksjon forekom hos 194 pasienter (52 %) på sunitinib og 98 pasienter (27 %) på IFN-α. Pasientene ble behandlet til sykdomsprogresjon eller til de gikk ut av studien. Det primære effektendepunktet var PFS. En planlagt interimanalyse viste en statistisk signifikant fordel for sunitinib i forhold til IFN-α. I denne studien var median PFS for gruppen som ble behandlet med sunitinib 47,3 uker, sammenlignet med 22,0 uker for gruppen behandlet med IFN-α. HR: 0,415 (95 % KI: 0,320; 0,539; p-verdi < 0,001). Andre endepunkter inkluderte ORR, OS og sikkerhet. Generell radiologisk vurdering ble avsluttet etter at det primære endepunktet var nådd. Ved endelig analyse var ORR, basert på utprøvers vurdering, 46 % (95 % KI: 41 %, 51 %) for sunitinib-armen og 12,0 % (95 % KI: 9 %, 16 %) for IFN-α-armen (p < 0,001).

Behandling med sunitinib ble forbundet med lengre overlevelse sammenlignet med IFN-α. Median OS var 114,6 uker for sunitinib-armen (95 % KI: 100,1; 142,9) og 94,9 uker for IFN-α-armen (95 % KI: 77,7; 117,0) med en hasardratio på 0,821 (95 % KI: 0,673; 1,001; p = 0,0510 beregnet med ustratifisert log-rank-test).

Total PFS og OS observert i ITT-populasjonen, bestemt ved generell radiologisk laboratorievurdering, er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3. Sammendrag av effektendepunkter (ITT-populasjon) for tidligere ubehandlet mRCC

Oppsummering for progresjonsfri overlevelse	**Sunitinib (N = 375)**	**IFN-α (N = 375)**
Pasient progredierte ikke eller døde ikke [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Pasient observert med progresjon eller død [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (uker)		
Kvartil (95 % KI)		
25 %	22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
50 %	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
75 %	84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
Ustratifisert analyse		
Hasardratio (sunitinib versus IFN-α)	0,5268	
95 % KI for hasardratio	(0,4316; 0,6430)	
p-verdi[a]	<0,0001	
Oppsummering for total overlevelse		
Pasient ikke kjent å være død [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Pasient observert som død [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (uker)		
Kvartil (95 % KI)		
25 %	56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
50 %	114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
75 %	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Ustratifisert analyse		
Hasardratio (sunitinib versus IFN-α)	0,8209	
95 % KI for hasardratio	(0,6730; 1,0013)	
p-verdi[a]	0,0510	

Forkortelser: KI = konfidensintervall; INF-α = interferon-alfa; ITT = intent-to-treat; N = antall pasienter;
NA = ikke relevant; OS = total overlevelse; PFS = progresjonsfri overlevelse.
[a] Fra en 2-sidet log-rank-test.

Cytokinresistent metastatisk nyrecellekarsinom
En fase 2-studie med sunitinib ble utført med pasienter som var resistente mot tidligere cytokinbehandling med interleukin-2 eller IFN-α. Sekstitre (63) pasienter fikk en startdose på 50 mg sunitinib oralt én gang daglig i 4 påfølgende uker, etterfulgt av en 2-ukers hvileperiode. Dette utgjør en komplett syklus på 6 uker (4/2-kur). Primært effektendepunkt var ORR basert på responsevalueringskriterier for solide svulster (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST).

I denne studien var den objektive responsraten 36,5 % (95 % KI: 24,7 %; 49,6 %) og median TTP var 37,7 uker (95 % KI: 24,0; 46,4).

En bekreftende, åpen multisenterstudie med én behandlingsarm evaluerte effekt og sikkerhet av sunitinib hos pasienter som hadde MRCC og var resistente mot tidligere cytokinbehandling. Etthundreogseks (106) pasienter fikk minst én dose sunitinib på 50 mg i en 4/2-kur.

Det primære effektendepunktet i denne studien var ORR. Sekundære endepunkter inkluderte TTP, varighet av respons (DR) og OS.

I denne studien var ORR 35,8 % (95 % KI: 26,8 %; 47,5 %). Median DR og OS er ennå ikke nådd.

Pankreatisk nevroendokrin tumor
En støttende, åpen, fase 2 multisenterstudie evaluerte effekt og sikkerhet av en daglig dose på 50 mg sunitinib gitt alene med behandlingsregime 4/2 hos pasienter med inoperabel pNET. I en pankreatisk øycelletumor-kohort med 66 pasienter var primært endepunkt for responsraten 17 %.

En pivotal internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3 multisenterstudie hvor sunitinib ble gitt alene, ble utført hos pasienter med inoperabel pNET.

Pasientene måtte ha dokumentert progresjon, basert på RECIST, i løpet av de siste 12 månedene, og de ble randomisert (1:1) til enten 37,5 mg sunitinib én gang daglig uten innlagt hvileperiode (N = 86) eller placebo (N = 85).

Hovedmålet var å sammenligne PFS hos pasienter som fikk sunitinib med pasienter som fikk placebo. Andre endepunkter inkluderte OS, ORR, paisentrapporterte utfall (PRO) og sikkerhet.

Det var sammenlignbar demografi i sunitinib- og placebo-gruppene. I tillegg hadde 49 % av pasientene som fikk sunitinib, ikke-funksjonelle tumorer versus 52 % av pasientene som fikk placebo. 92 % av pasientene i begge gruppene hadde levermetastaser.

Bruk av somatostatinanaloger var tillatt i studien.

Totalt 66 % av pasientene som fikk sunitinib, hadde tidligere fått systemisk behandling, sammenlignet med 72 % av pasientene som fikk placebo. I tillegg hadde 24 % av pasientene som fikk sunitinib, fått somatostatinanaloger, sammenlignet med 22 % av pasientene som fikk placebo.

En klinisk signifikant fordel med sunitinib i forhold til placebo ble observert i PFS basert på utprøvers vurdering. Median PFS var 11,4 måneder for sunitinib-gruppen, sammenlignet med 5,5 måneder for placebo-gruppen [hasardratio: 0,418 (95 % KI: 0,263; 0,662), p-verdi = 0,0001]. Lignende resultater ble observert når vurdering av tumorrespons basert på RECIST-kriterier ble benyttet på utprøverbaserte tumormålinger for å fastslå sykdomsprogresjon, som vist i tabell 4. Hasardratio i favør av sunitinib ble observert i alle undergrupper der baselinekarakteristika ble evaluert, inkludert en analyse som tok i betraktning antall tidligere systemiske behandlinger. Totalt 29 pasienter i sunitinib-gruppen og 24 i placebo-gruppen hadde ikke tidligere fått systemisk behandling. Blant disse pasientene var hasardratio for PFS 0,365 (95 % KI: 0,156; 0,857), p = 0,0156. Tilsvarende, blant 57 pasienter i sunitinib-gruppen (inkludert 28 med én tidligere systemisk behandling og 29 med to eller flere tidligere systemiske behandlinger) og 61 pasienter i placebo-gruppen (inkludert 25 med én

tidligere systemisk behandling og 36 med to eller flere tidligere systemiske behandlinger), var hasardratio for PFS 0,456 (95 % KI: 0,264; 0,787), p = 0,0036.

Det ble utført en sensitivitetsanalyse av PFS der progresjon var basert på utprøvers rapporterte tumormålinger, og der alle pasienter som ble sensurert av andre årsaker enn avslutning av studien, ble behandlet som PFS-hendelser. Denne analysen ga et konservativt estimat på behandlingseffekten av sunitinib og støttet den primære analysen og viste en hasardratio på 0,507 (95 % KI: 0,350; 0,733), p = 0,000193. Den pivotale studien av pankreatisk NET ble avsluttet prematurt etter anbefaling fra en uavhengig legemiddelovervåkingskomité (drug monitoring committee), og primært endepunkt var basert på utprøvers vurdering. Begge deler kan ha påvirket estimatene for behandlingseffekt.

For å utelukke skjevhet i den utprøverbaserte vurderingen av PFS ble en blindet, uavhengig sentral gjennomgang (BICR) av bilder utført. Denne gjennomgangen støttet utprøvers vurdering, som vist i tabell 4.

Tabell 4 – pNET effektresultater fra fase 3-studien

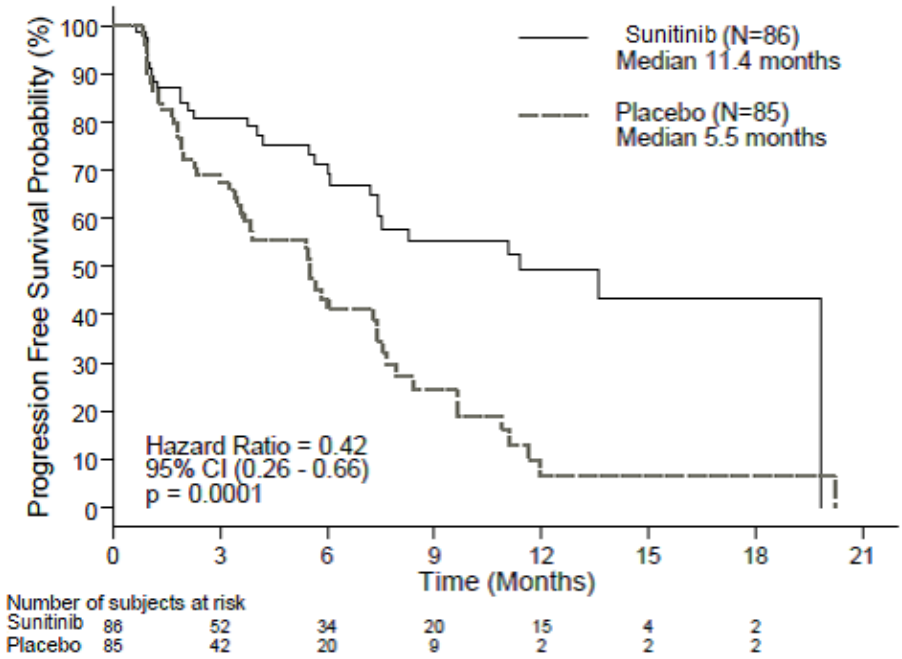
Effektparameter	**Sunitinib (N = 86)**	**Placebo (N = 85)**	**Hasardratio (95 % KI)**	**p-verdi**
Progresjonsfri overlevelse [median, måneder (95 % KI)] ved utprøvers vurdering	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001[a]
Progresjonsfri overlevelse [median, måneder (95 % KI)] ved vurdering av tumorrespons basert på bruk av RECIST-kriterier på utprøverbaserte tumormålinger	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066[a]
Progresjonsfri overlevelse [median, måneder (95 % KI)] fra blindet, uavhengig sentral gjennomgang av tumormålinger	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015[a]
Total overlevelse [5 års oppfølging] [median, måneder (95 % KI)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940[a]
Objektiv responsrate [%, (95 % KI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066[b]

Forkortelser: KI = konfidensintervall; N = antall pasienter; NA = ikke relevant; pNET = pankreatisk nevroendokrin tumor; RECIST = responsevalueringskriterier for solide svulster

[a] 2-sidet ustratifisert log-rank-test

[b] Fishers eksakte test

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for PFS i pNET fase 3-studien



Forkortelser: KI = konfidensintervall; N = antall pasienter; PFS = progresjonsfri overlevelse; pNET = pankreatisk nevroendokrin tumor

OS-data var ikke klare ved avslutning av studien [20,6 måneder (95 % KI 20,6; NR) for sunitinib-armen sammenlignet med NR (95 % KI 15,5; NR) for placebo-armen, hasardratio: 0,409 (95 % KI: 0,187; 0,894), p-verdi = 0,0204]. Det var 9 dødsfall i sunitinib-armen og 21 dødsfall i placebo-armen.

Ved sykdomsprogresjon ble pasientene avblindet, og pasienter som hadde fått placebo fikk tilgang til sunitinib i en åpen, separat forlengelsesstudie. Som et resultat av tidlig avslutning av studien ble gjenværende pasienter avblindet og tilbudt tilgang til sunitinib i en åpen forlengelsesstudie. Totalt ble 59 av 85 pasienter (69,4 %) fra placebo-armen overført til en åpen sunitinib-gruppe etter sykdomsprogresjon eller avblinding ved studiens avslutning. OS observert etter 5 års oppfølging i forlengelsesstudien viste en hasardratio på 0,730 (95 % KI 0,504; 1,057).

Resultater fra «European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire» (EORTC QLQ-C30) viste at generell global helserelatert livskvalitet og de 5 funksjonelle områdene (fysisk, rolle, kognitivt, emosjonelt og sosialt) ble opprettholdt for pasienter som fikk behandling med sunitinib, sammenlignet med placebo, med begrensede symptomatiske bivirkninger.

En fase 4 multinasjonal, enarmet, åpen multisenterstudie som undersøkte effekt og sikkerhet av sunitinib, ble utført hos pasienter med progressiv, avansert/metastatisk, veldifferensiert, inoperabel pNET.

Etthundreogseks (106) pasienter (61 pasienter i den behandlingsnaive kohorten og 45 pasienter i senere linjer) fikk 37,5 mg sunitinib oralt én gang daglig med kontinuerlig daglig dosering.

Utprøvervurdert median PFS var 13,2 måneder, både i den totale populasjonen (95 % KI: 10,9; 16,7) og i den behandlingsnaive kohorten (95 % KI: 7,4; 16,8).

Pediatrisk populasjon

Det er begrenset erfaring med bruk av sunitinib hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.2).

En doseeskalerende fase 1-studie med peroral sunitinib ble utført med 35 pasienter, hvorav 30 pediatriske pasienter (i alderen 3 til 17 år) og 5 unge voksne pasienter (i alderen 18 til 21 år) med refraktære solide svulster, hvor de fleste av dem ble registrert med hjernesvulst som primærdiagnose. Dosebegrensende kardiotoksisitet ble observert i den første delen av studien, og studien ble derfor endret til å utelukke pasienter som tidligere hadde vært eksponert for potensielt kardiotoksiske behandlinger (inkludert antracykliner) eller hjertestråling. I den andre delen av studien, som omfattet pasienter med tidligere kreftbehandling, men uten risikofaktorer for kardiotoksisitet, ble sunitinib generelt tolerert og var klinisk håndterbar ved en dose på 15 mg/m^2 daglig (MTD) i en 4/2-kur. Ingen av pasientene oppnådde fullstendig eller delvis respons. Stabil sykdom ble observert hos 6 pasienter (17 %). Én pasient med GIST ble registrert ved dosenivået 15 mg/m^2, uten noen dokumentert nytte. De observerte bivirkningene var samlet sett tilsvarende de som ble sett hos voksne (se pkt. 4.8).

En åpen fase 2-studie ble utført med 29 pasienter, hvorav 27 pediatriske pasienter (i alderen 3 til 16 år) og 2 unge voksne pasienter (i alderen 18 til 19 år), med HGG eller ependymom. Studien ble lukket ved tidspunktet for planlagt interimanalyse på grunn av manglende sykdomskontroll. Median PFS var 2,3 måneder i HGG-gruppen og 2,7 måneder i ependymom-gruppen. Median total OS var 5,1 måneder i HGG-gruppen og 12,3 måneder i ependymom-gruppen. De mest vanlige (≥10 %) rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene hos pasientene i begge grupper kombinert var redusert nøytrofiltall (6 pasienter [20,7 %]) og intrakraniell blødning (3 pasienter [10,3 %]) (se pkt. 4.8).

Dokumentasjon fra en fase 1/2-studie med oral sunitinib utført med 6 pediatriske pasienter med GIST i alderen 13 til 16 år som fikk sunitinib i en 4/2-kur med doser på mellom 15 mg/m^2 daglig og 30 mg/m^2 daglig, og fra tilgjengelige publiserte data (20 pediatriske eller unge voksne pasienter med GIST) indikerte at behandling med sunitinib førte til en stabilisering av sykdom hos 18 av 26 (69,2 %) pasienter, enten etter manglende effekt av eller intoleranse overfor imatinib (16 pasienter med stabil sykdom av 21), eller de novo / etter kirurgi (2 pasienter med stabil sykdom av 5). I fase 1/2-studien ble det observert stabil sykdom hos 3 pasienter, mens 3 pasienter hadde sykdomsprogresjon (1 pasient fikk neo-adjuvant imatinib og 1 pasient fikk adjuvant imatinib). I den samme studien fikk 4 av 6 pasienter (66,7 %) behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3–4 (3 pasienter fikk én av følgende grad 3-bivirkninger: hypofosfatemi, nøytropeni og trombocytopeni, og 1 pasient fikk grad 4 nøytropeni). I tillegg ble det i publikasjoner rapportert at følgende grad 3-bivirkninger forekom hos 5 pasienter: fatigue (2), gastrointestinale bivirkninger (inkludert diaré) (2), hematologiske bivirkninger (inkludert anemi) (2), kolecystitt (1), hypertyreoidisme (1) og mukositt (1).

En populasjonsfarmakokinetisk og farmakokinetisk-farmakodynamisk analyse ble utført med det formål å ekstrapolere farmakokinetiske og viktige sikkerhets- og effektendepunkter for sunitinib hos pediatriske pasienter med GIST (i alderen 6 til 17 år). Denne analysen var basert på data samlet inn fra voksne med GIST eller solide svulster, og fra pediatriske pasienter med solide svulster. Basert på modellanalyser så det ikke ut til at lav alder og mindre kroppsstørrelse hadde noen negativ effekt på sikkerhets- og effektresponsen på plasmaeksponeringen av sunitinib. Nytte/risiko av sunitinib synes heller ikke å være negativt påvirket av lav alder eller mindre kroppsstørrelse og ble hovedsakelig drevet av plasmaeksponeringen.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder sunitinib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved nyre- eller nyrebekkenkarsinom (med unntak av nefroblastom, nefroblastomatose, klarcellet sarkom, mesoblastisk nefrom, renalt medullakarsinom og rhabdoid tumor i nyrene) (se pkt. 4.2).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder sunitinib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved gastroenteropankreatisk nevroendokrin tumor (med unntak av nevroblastom, nevroganglioblastom og feokromcytom) (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til sunitinib ble evaluert hos 135 friske frivillige og 266 pasienter med solide svulster. Farmakokinetikken var lik i alle populasjoner med solide svulster som ble testet og hos friske frivillige.

I doseringområdet 25 til 100 mg øker arealet under plasmakonsentrasjon/tid-kurven (AUC) og C_{max} proporsjonalt med dosen. Ved gjentatt daglig administrasjon akkumuleres sunitinib 3 til 4 ganger og den primære aktive metabolitten akkumuleres 7 til 10 ganger. Steady state-konsentrasjoner av sunitinib og den primære aktive metabolitten oppnås innen 10 til 14 dager. Ved dag 14 er kombinert plasmakonsentrasjon av sunitinib og den aktive metabolitten 62,9–101 ng/ml. Dette er den ønskede konsentrasjonen predikert fra prekliniske data, som kan hemme reseptorfosforylering *in vitro* og gi tumorstase/vekstreduksjon *in vivo*. Den primære aktive metabolitten utgjør 23 % til 37 % av den totale eksponeringen. Det er ikke observert noen signifikante endringer i farmakokinetikken til sunitinib eller den primære aktive metabolitten ved gjentatt daglig administrasjon eller ved gjentatte sykluser i testede doseringsregimer.

Absorpsjon
Maksimal konsentrasjon (C_{max}) observeres vanligvis 6–12 timer (t_{max}) etter oral administrasjon av sunitinib.

Mat har ingen effekt på biotilgjengeligheten til sunitinib.

Distribusjon
Binding av sunitinib og den primære aktive metabolitten til humant plasmaprotein *in vitro* var henholdsvis 95 % og 90 % og ser ikke ut til å være konsentrasjonsavhengig. Tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d) for sunitinib er stort, 2230 l, noe som indikerer vevsdistribusjon.

Metabolsk interaksjon
De beregnede *in vitro* Ki-verdiene for alle cytokrom P450 (CYP)-isoformene som er testet (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 og CYP4A9/11) indikerte at det er liten sannsynlighet for at sunitinib og den primære aktive metabolitten i klinisk relevant grad vil indusere metabolisme av andre virkestoffer som metaboliseres via disse enzymene.

Biotransformasjon
Sunitinib metaboliseres i hovedsak via CYP3A4, som er CYP-isoformen som danner den primære aktive metabolitten, desetylsunitinib, som så metaboliseres videre av det samme isoenzymet.

Samtidig administrasjon av sunitinib med potente CYP3A4-induktorer eller -hemmere bør unngås fordi det kan endre plasmanivået av sunitinib (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eliminasjon
Utskillelse skjer i hovedsak via feces (61 %), og renal eliminering av uendret virkestoff og metabolitter utgjør 16 % av administrert dose. Sunitinib og den primære aktive metabolitten var de viktigste stoffene som ble identifisert i plasma, urin og feces, og utgjorde henholdsvis 91,5 %, 86,4% og 73,8 % av radioaktiviteten i samlede prøver. Mindre metabolitter ble identifisert i urin og feces, men ble vanligvis ikke funnet i plasma. Total oral clearance (CL/F) var 34–62 l/t. Etter oral administrasjon til friske frivillige er eliminasjonshalveringstiden for sunitinib og den primære aktive desetylmetabolitten henholdsvis ca. 40–60 timer og 80–110 timer.

Samtidig administrasjon med legemidler som er BCRP-hemmere
In vitro er sunitinib et substrat av efflukstransportøren BCRP. I studie A6181038 hadde samtidig administrasjon av BCRP-hemmeren, gefitinib, ingen klinisk relevant effekt på C_{max} og AUC for sunitinib eller totalt legemiddel (sunitinib + metabolitt) (se pkt. 4.5). Dette var en åpen, fase 1/2 multisenterstudie som undersøkte sikkerhet/tolerabilitet, maksimal tolerert dose og antitumoraktivitet for sunitinib i kombinasjon med gefitinib hos pasienter med MRCC. Farmakokinetikken til gefitinib (250 mg daglig) og sunitinib (37,5 mg [kohort 1, n = 4] eller 50 mg [kohort 2, n = 7] daglig i et behandlingsregime med 4 uker på etterfulgt av 2 av) administrert samtidig ble evaluert som et sekundært mål. Endringer i farmakokinetiske parametre for sunitinib hadde ingen klinisk signifikans

og indikerte ingen legemiddelinteraksjoner. Tatt i betraktning det relativt lave antallet personer (dvs. N = 7+4) og den moderate til store variasjonen fra pasient til pasient når det gjelder farmakokinetiske parametre, må det imidlertid utvises forsiktighet ved tolkning av funn knyttet til farmakokinetisk legemiddelinteraksjon fra denne studien.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon
Sunitinib og den primære metabolitten metaboliseres hovedsakelig i leveren. Systemisk eksponering etter en enkeltdose sunitinib var lik hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B), sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Sunitinib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

I studier med kreftpasienter ekskluderte man pasienter med ALAT eller ASAT > 2,5 x ULN (øvre grense for normalnivå) eller de som hadde >5,0 x ULN på grunn av levermetastaser.

Nedsatt nyrefunksjon
Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerte at tilsynelatende clearance av sunitinib (CL/F) ikke ble påvirket av kreatininclearance (CLcr) innenfor det området som ble undersøkt (42–347 ml/min). Systemisk eksponering etter en enkeltdose sunitinib var lik hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr < 30 ml/min), sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (CLcr > 80 ml/min). Selv om sunitinib og den primære metabolitten ikke ble eliminert ved hemodialyse hos personer med ESRD, var total systemisk eksponering 47 % lavere for sunitinib og 31 % lavere for den primære metabolitten, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon.

Vekt, funksjonsstatus
Populasjonsfarmakokinetiske analyser av demografiske data indikerer at det ikke er nødvendig å justere startdosen for vekt eller ECOG funksjonsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group).

Kjønn
Tilgjengelige data indikerer at kvinner kan ha omtrent 30 % lavere tilsynelatende clearance (CL/F) av sunitinib enn menn, men en dosejustering av startdosen er ikke påkrevd.

Pediatrisk populasjon
Det er begrenset erfaring med bruk av sunitinib hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.2). Populasjonsfarmakokinetiske analyser av et samlet datasett fra voksne pasienter med GIST og solide svulster, og fra pediatriske pasienter med solid svulster, ble fullført. Trinnvise kovariate modellanalyser ble utført for å evaluere effekten av alder og kroppsstørrelse (total kroppsvekt eller kroppsoverflateareal) i tillegg til andre kovariater av viktige farmakokinetiske parametre for sunitinib og den aktive metabolitten. Blant alders- og kroppsstørrelsesrelaterte kovariater som ble testet, var alder et signifikant kovariat på tilsynelatende clearance av sunitinib (jo yngre den pediatriske pasienten var, desto lavere var tilsynelatende clearance). Tilsvarende var kroppsflateareal et signifikant kovariat på tilsynelatende clearance av den aktive metabolitten (jo mindre kroppsoverflateareal, desto lavere tilsynelatende clearance).

Basert på en integrert populasjonsfarmakokinetisk analyse av et samlet datasett fra 3 pediatriske studier (2 pediatriske studier på solide svulster og 1 pediatrisk studie på GIST; alder var henholdsvis 6 til 11 år og 12 til 17 år), var også kroppsoverflateareal (BSA) ved baseline et signifikant kovariat på tilsynelatende clearance av sunitinib og den aktive metabolitten. Basert på denne analysen antas det at en dose på omtrent 20 mg/m^2 daglig hos pediatriske pasienter (BSA-verdier på mellom 1,10 og 1,87 m^2) vil gi plasmaeksponeringer av sunitinib og den aktive metabolitten som er sammenlignbare (mellom 75 og 125 % av AUC) med verdiene for voksne med GIST som ble behandlet med sunitinib 50 mg daglig i en 4/2-kur (AUC 1233 ng.t/ml). I pediatriske studier var startdosen med sunitinib 15 mg/m^2 (basert på MTD identifisert i den doseeskalerende fase 1-studien, se pkt. 5.1), som hos pediatriske pasienter med GIST ble økt til 22,5 mg/m^2 og videre til 30 mg/m^2 (uten å overstige en total daglig dose på 50 mg), basert på individuell pasientsikkerhet og tolerabilitet. I henhold til publisert

litteratur med pediatriske pasienter med GIST var kalkulert startdose i området 16,6 mg/m^2 til 36 mg/m^2, og ble økt til doser inntil 40,4 mg/m^2 (uten å overstige en total daglig dose på 50 mg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudier med rotter og aper og gjentatt dosering i opptil 9 måneder ble de primære målorganeffektene sett i gastrointestinalkanalen (emese og diaré hos aper), binyrer (kortikal stuvning og/eller blødning hos rotter og aper, med nekrose etterfulgt av fibrose hos rotter), blod- og lymfesystemet (benmargshypocellularitet og lymfoid deplesjon av thymus, milt og lymfeknuter), eksokrin pankreas (acinær celledegranulering med enkeltcellenekrose), spyttkjertler (acinær hypertrofi), ledd (fortykkelse av vekstplate), uterus (atrofi) og ovarier (redusert folikkelutvikling). Alle funn oppstod ved klinisk relevante plasmanivåer av sunitinib. Ytterligere effekter observert i andre studier inkluderte forlenget QTc-intervall, LVEF-reduksjon og tubulær testikkelatrofi, økning av mesangialceller i nyrene, blødning i gastrointestinalkanalen og oral mukosa samt hypertrofi av celler i fremre hypofyselapp. Endringer i uterus (endometrieatrofi) og benvekstplate (fortykkelse av vekstplate eller dysplasi av brusk) er antatt å være relatert til den farmakologiske virkningen av sunitinib. De fleste av disse funnene var reversible etter 2 til 6 uker uten behandling.

Gentoksisitet
Det gentoksiske potensialet til sunitinib ble undersøkt *in vitro* og *in vivo*. Sunitinib var ikke mutagent i bakterier ved bruk av metabolsk aktivering i rottelever. Sunitinib induserte ikke strukturelle kromosomavvik i lymfocyttceller fra humant perifert blod *in vitro*. Polyploidi (numeriske kromosomavvik) ble observert i lymfocyttceller fra humant perifert blod *in vitro*, både med og uten metabolsk aktivering. Sunitinib var ikke klastogent i benmarg hos rotter *in vivo*. Den primære aktive metabolitten ble ikke undersøkt for gentoksisk potensial.

Karsinogenitet
I en 1-måneds dosefinnende studie (0, 10, 25, 75 eller 200 mg/kg/dag) med oral sondeadministrasjon og kontinuerlig daglig dosering i rasH2-transgene mus, ble karsinom og hyperplasi av Brunners kjertler i duodenum observert ved høyeste dose (200 mg/kg/dag).

En 6-måneders karsinogenitetsstudie (0, 8, 25, 75 [redusert til 50] mg/kg/dag), med oral sondeadministrasjon og daglig dosering ble gjennomført i rasH2-transgene mus. Gastroduodenalt karsinom, økt forekomst av hemangiosarkom og/eller mukosahyperplasi ble observert ved doser på ≥25 mg/kg/dag etter 1 eller 6 måneders varighet (≥7,3 ganger AUC hos pasienter som fikk anbefalt daglig dose).

I en 2 år lang karsinogenitetsstudie med rotter (0, 0,33, 1 eller 3 mg/kg/dag), resulterte administrasjon av sunitinib i 28-dagers sykluser etterfulgt av 7-dagers dosefrie perioder, i en økt forekomst av feokromocytomer og hyperplasi i binyremargen hos hannrotter som fikk 3 mg/kg/dag etter >1 års dosering (≥7,8 ganger AUC hos pasienter som fikk anbefalt daglig dose). Karsinom i Brunners kjertler oppstod i duodenum ved ≥1 mg/kg/dag hos hunnrotter og ved 3 mg/kg/dag hos hannrotter, og hyperplasi av mukøse celler var tydelig i kjertelmagen ved 3 mg/kg/dag hos hannrotter. Dette forekom henholdsvis ≥0,9, 7,8 og 7,8 ganger AUC hos pasienter som fikk anbefalt daglig dose. Relevansen av de neoplastiske funnene observert i karsinogenitetsstudier ved sunitinib-behandling av mus (rasH2-transgene) og rotter, er uklar.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet
Det er ikke observert effekter på fertilitet hos hanner eller hunner i reproduksjonstoksiske studier. I gjentatte toksisitetsstudier med rotter og aper er det imidlertid sett effekter på fertilitet hos hunndyr ved klinisk relevante systemiske eksponeringsnivåer. De observerte effektene var i form av follikulær atresi, degenerering av det gule legemet, endometrieendringer i uterus og redusert vekt av uterus og ovarier. Effekter på fertilitet hos hannrotter ble observert i form av tubulær testikkelatrofi, reduksjon av spermatozoer i epididymis og kolloid deplesjon av prostata og seminale vesikler ved plasmanivåer 25 ganger høyere enn den systemiske eksponeringen hos mennesker.

Hos rotter er det funnet embryoføtal mortalitet, sett som signifikant redusert antall levende fostre, økt antall resorpsjoner, økt postimplantasjonstap og komplett tap av avkom hos 8 av 28 drektige hunner ved plasmanivåer 5,5 ganger høyere enn den systemiske eksponeringen hos mennesker. Hos kaniner er det sett redusert vekt av gravid uterus og redusert antall levende fostre på grunn av økt antall resorpsjoner, økt postimplantasjonstap og komplett tap av avkom hos 4 av 6 drektige hunner ved plasmanivåer 3 ganger høyere enn den systemiske eksponeringen hos mennesker. Behandling med sunitinib hos rotter under organogenesen resulterte i utviklingseffekter ved ≥5 mg/kg/dag i form av økt forekomst av føtale skjelettmisdannelser. Misdannelsene var i hovedsak karakterisert ved forsinket ossifisering av bryst- og lendevirvler og oppstod ved plasmanivåer 5,5 ganger høyere enn den systemiske eksponeringen hos mennesker. Hos kaniner bestod utviklingseffektene av økt forekomst av leppespalte ved plasmanivåer omtrent tilsvarende det som observeres klinisk, og leppe- og ganespalte ved plasmanivåer 2,7 ganger høyere enn den systemiske eksponeringen hos mennesker.

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/dag) ble undersøkt i en pre- og postnatal utviklingsstudie med drektige rotter. Maternal vektøkning ble redusert under drektighet og diegivning ved ≥1 mg/kg/dag, men ingen maternal reproduksjonstoksisitet ble observert opptil 3 mg/kg/dag (estimert eksponering ≥2,3 ganger AUC hos pasienter administrert ved anbefalt daglig dosering). Redusert kroppsvekt ble observert hos avkommet i periodene før og etter avvenning ved 3 mg/kg/dag. Ingen utviklingstoksisitet ble observert ved 1 mg/kg/dag (omtrentlig eksponering ≥0,9 ganger AUC hos pasienter administrert ved anbefalt daglig dosering).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold
Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)
Mannitol (E421)
Krysskarmellosenatrium
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat (E470b)

Sunitinib Sandoz 12,5 mg harde kapsler
Kapselskall
Rødt jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)
Gelatin

Trykkfarge, hvit:
Skjellakk
Titandioksid (E171)
Propylenglykol (E1520)

Sunitinib Sandoz 25 mg harde kapsler
Kapselskall
Svart jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)
Gelatin

Trykkfarge, hvit:
Skjellakk
Titandioksid (E171)
Propylenglykol (E1520)

Sunitinib Sandoz 50 mg harde kapsler
Kapselskall
Svart jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)
Gelatin

Trykkfarge, hvit:
Skjellakk
Titandioksid (E171)
Propylenglykol (E1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Eske med blisterpakninger av aluminium-OPA/Alu/PVC som inneholder 28, 30, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100, 110, 120 harde kapsler.

Eske med perforerte endose-blisterpakninger av aluminium-OPA/Alu/PVC som inneholder 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 84 x 1 harde kapsler.

Eske med tablettboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikkert polypropylenlokk (skrulokk) som inneholder 30 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Sunitinib Sandoz 12,5 mg: 17-12041
Sunitinib Sandoz 25 mg: 17-12042
Sunitinib Sandoz 50 mg: 17-12044

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.03.2019
Dato for siste fornyelse: 27.02.2024

10. OPPDATERINGSDATO

11.12.2024