

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sunitinib Newbury 12,5 mg harde kapsler
Sunitinib Newbury 25 mg harde kapsler
Sunitinib Newbury 37,5 mg harde kapsler
Sunitinib Newbury 50 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

12,5 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder sunitinibmalat, tilsvarende 12,5 mg sunitinib.

25 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder sunitinibmalat, tilsvarende 25 mg sunitinib.

37,5 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder sunitinibmalat, tilsvarende 37,5 mg sunitinib.

50 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder sunitinibmalat, tilsvarende 50 mg sunitinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Sunitinib Newbury 12,5 mg harde kapsler

Harde kapsler med mørkebrunt ugjennomsiktig toppstykke og mørkebrunt ugjennomsiktig hovedstykke, 13,8-14,8 mm, merket med «LP» i hvitt på toppstykket og "650" på hovedstykket; inneholder gult til oransje granulat.

Sunitinib Newbury 25 mg harde kapsler

Harde kapsler med lysebrunt ugjennomsiktig toppstykke og mørkebrunt ugjennomsiktig hovedstykke, 15,4-16,4 mm, merket med «LP» i hvitt på toppstykket og "651" på hovedstykket; inneholder gult til oransje granulat.

Sunitinib Newbury 37,5 mg harde kapsler

Harde kapsler med gult ugjennomsiktig toppstykke og gult ugjennomsiktig hovedstykke, 17,5-18,5 mm, merket med «LP» i svart på toppstykket og "652" på hovedstykket; inneholder gult til oransje granulat.

Sunitinib Newbury 50 mg harde kapsler

Harde kapsler med lysebrunt ugjennomsiktig toppstykke og lysebrunt ugjennomsiktig hovedstykke, 17,5-18,5 mm, merket med «LP» i hvitt på toppstykket og "653" på hovedstykket; inneholder gult til oransje granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

Sunitinib Newbury er indisert for behandling av ikke-opererbar og/eller metastatisk malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) hos voksne etter at behandling med imatinib har sviktet på grunn av resistens eller intoleranse.

Metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC)

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

Pankreatisk nevroendokrin tumor (pNET)

Sunitinib Newbury er indisert for behandling av ikke-opererbar eller metastatisk, veldifferensiert pankreatisk nevroendokrin tumor (pNET) med sykdomsprogresjon hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Sunitinib Newbury skal initieres av lege som har erfaring med legemidler til kreftbehandling.

Dosering

For GIST og MRCC er anbefalt dose Sunitinib Newbury 50 mg tatt oralt én gang daglig i 4 påfølgende uker, etterfulgt av en 2 ukers hvileperiode (4/2-kur). Dette utgjør en fullstendig syklus på 6 uker.

For pNET er anbefalt dose Sunitinib Newbury 37,5 mg tatt oralt én gang daglig, uten en planlagt hvileperiode.

Dosejusteringer

Sikkerhet og tolerabilitet

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

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

Opphold i dosering kan være påkrevd 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). Er ikke dette mulig 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), basert på grundige undersøkelser av tolerabilitet.

Samtidig bruk av sunitinib og potente CYP3A4-hemmere, som ketokonazol, bør unngås (se pkt. 4.4 og 4.5). Er ikke dette mulig kan det være nødvendig å redusere sunitinib-dosen til et minimum på 37,5 mg daglig for GIST og MRCC eller 25 mg per dag for pNET, basert på grundig undersøkelse av tolerabilitet.

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

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Sunitinib Newbury hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Eldre

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering ved oppstart er ikke påkrevd når sunitinib administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (lett-alvorlig) eller med nyresykdom i slutfasen (ESRD) på hemodialyse. Etterfølgende dosejusteringer bør baseres på individuell sikkerhet og tolererbarhet (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Sunitinib Newbury er til oral bruk. Det kan tas med eller uten mat.

Dersom en dose glemmes, skal pasienten ikke ta 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 bruk av potente 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 håndflaten og på fotsålen.

Ovennevnte bivirkninger var ikke kumulative, var vanligvis reversible og førte som regel ikke til avbrutt behandling. Tilfeller av pyoderma gangrenosum, vanligvis reversible etter seponering av sunitinib, er rapportert. Tilfeller av alvorlige hudreaksjoner er rapportert, inklusiv tilfeller av erythema multiforme (EM), tilfeller som ligner på Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), noen med dødelig utfall. Behandling med sunitinib bør avsluttes ved tegn eller symptomer på SJS, TEN eller EM (f.eks. progressivt hudutslett, ofte med blemmer eller slimhinnesår). Ved diagnostisering av SJS eller TEN skal behandlingen ikke gjenopptas. I enkelte tilfeller der det var mistanke om EM, har pasienter tolerert reintroduksjon av sunitinib-behandling med en lavere dose etter at reaksjonen har avtatt. Enkelte av disse pasientene fikk 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, blødning i luftveier og urinveier og hjerneblødninger (se pkt. 4.8).

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

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

Tilfeller av tumorblødning, noen ganger assosiert med tumornekrose, er blitt rapportert, og noen av disse blødningstilfellene var dødelige.

Tumorblødning kan inntreffe plutselig, og ved lungetumor kan det medføre en alvorlig og livstruende 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 Newbury er ikke godkjent for bruk til pasienter med lungekreft.

Pasienter som samtidig behandles med antikoagulantia (f.eks. warfarin, acenokumarol) bør undersøkes jevnlig ved fullstendig blodtelling (blodplater), koagulasjonsfaktorer (PT/INR) og klinisk undersøkelse.

Gastrointestinale sykdommer

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

Dersom det er behov for lindrende behandling ved gastrointestinale bivirkninger, kan man benytte legemidler med antiemetiske egenskaper, legemidler som virker mot diaré eller syrenøytraliserende midler.

Alvorlige, noen ganger dødelige gastrointestinale komplikasjoner, inklusiv gastrointestinal perforasjon, ble rapportert hos pasienter med maligne intraabdominale svulster behandlet med sunitinib.

Hypertensjon

Hypertensjon, inkludert alvorlig hypertensjon (> 200 mmHg systolisk eller 110 mmHg diastolisk), er rapportert i forbindelse med sunitinib. Pasienter 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 medikamentelt. Behandlingen kan fortsette så snart hypertensjonen er under kontroll (se pkt. 4.8).

Hematologiske forstyrrelser

Reduserte absolutte nøytrofilitall og reduserte blodplattetall ble rapportert i forbindelse med sunitinib (se pkt. 4.8). Bivirkningene var ikke kumulative, vanligvis reversible og resulterte som oftest ikke i avbrutt behandling. 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 sett at anemi inntreffer både tidlig og sent under behandling med sunitinib.

Fullstendig blodtelling bør utføres ved begynnelsen av hver behandlingssyklus hos pasienter som behandles med sunitinib (se pkt. 4.8).

Hjertesykdommer

Kardiovaskulære hendelser, inkludert hjertesvikt, kardiomyopati, venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon redusert til lavere enn nedre normalgrense, myokarditt, hjerteiskemi og hjerteinfarkt, noen av dem dødelige, er rapportert hos pasienter behandlet med sunitinib. Disse dataene antyder 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 til pasienter som har risiko for slike hendelser, eller hvor slike hendelser har forekommet tidligere (se pkt. 4.8).

Pasienter som hadde hatt hjertesykdom, som hjerteinfarkt (inkludert alvorlig/ustabil angina), koronar/perifer bypassoperasjon, symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF), slag eller forbigående iskemi eller lungeemboli innen 12 måneder før sunitinib-behandling, ble ekskludert fra alle de kliniske studiene med sunitinib. Det er ukjent om pasienter med disse tilstandene kan være utsatt for høyere risiko for å utvikle sunitinib relatert venstre ventrikkel dysfunksjon.

Leger anbefales å veie denne risikoen opp mot de potensielle fordelene av sunitinib. Pasientene må følges nøye for å avdekke kliniske tegn og symptomer på CHF under behandling med sunitinib, spesielt pasienter med kardiale risikofaktorer og/eller tidligere hjerte- og karsykdom. Evaluering av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon ved baseline og jevnlig under behandling bør også vurderes når pasienten får sunitinib. Hos pasienter uten kardiale risikofaktorer bør det vurderes å undersøke venstreventrikkels ejeksjonsfraksjon ved baseline.

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

Forlengelse av QT-intervall

Forlengelse av QT-intervallet og torsades de pointes har blitt observert hos pasienter eksponert for sunitinib. Forlengelse av QT-intervallet kan føre til forhøyet risiko for ventrikulær arytmi, inklusive torsades de pointes.

Sunitinib bør brukes med forsiktighet til pasienter med kjent forlengelse av QT-intervallet, pasienter som bruker antiarytmika eller legemidler som kan forlenge QT-intervallet, eller pasienter som har relevant hjertesykdom, bradykardi eller elektrolyttforstyrrelser. Samtidig administrering av sunitinib med potente CYP 3A4-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 utgang er blitt observert under overvåking etter markedsføring.

Arterielle tromboemboliske hendelser

Tilfeller av arterielle tromboemboliske hendelser, noen ganger dødelige, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med sunitinib. De hyppigste hendelsene var cerebrovaskulær hendelse, transient 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 hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

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 det er nødvendig med rask behandling. Reversering av TMA-effektene er sett etter seponering av sunitinib (se pkt. 4.8).

Funksjonsforstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

Det anbefales at laboratoriemåling av tyreoidfunksjon utføres ved baseline hos alle pasienter. Pasienter med pre-eksisterende 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 tyreoidfunksjonen hver 3. måned. I tillegg bør pasienter undersøkes nøye for tegn og symptomer på tyreoidforstyrrelser under behandlingen, og pasienter som utvikler tegn og/eller symptomer som kan tyde på tyreoidforstyrrelser, bør få utført laboratoriemålinger av tyreoidfunksjonen, som klinisk indisert. Pasienter som utvikler tyreoidforstyrrelser skal behandles i henhold til standard medisinsk praksis.

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

Pankreatitt

Økning i serumlipase- og amylaseaktivitet ble sett 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 utgang. Dersom det foreligger symptomer på pankreatitt skal behandling med sunitinib avbrytes og egnet støttende behandling gis.

Levertoksisitet

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

Nyrefunksjon

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

Risikofaktorer forbundet med redusert nyrefunksjon/nyresvikt hos pasienter som får sunitinib inkluderte, i tillegg til underliggende RCC, høy alder, diabetes mellitus, underliggende redusert 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 urinalyse 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-behandling avbrytes. Det foreligger kun begrenset informasjon om fortsatt bruk av sunitinib til pasienter med fistler (se pkt. 4.8).

Nedsatt sårtilheling

Tilfeller av nedsatt sårtilheling er rapportert ved 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 undergår større kirurgiske inngrep. Det er begrenset klinisk erfaring med hensyn til tidspunkt for restart av behandling etter større kirurgiske inngrep. Beslutningen om å gjenoppta behandling med sunitinib etter et større kirurgisk inngrep bør derfor baseres på klinisk vurdering av rekonvalens etter kirurgi.

Kjeveosteonekrose (ONJ)

Tilfeller av kjeveosteonekrose er rapportert hos pasienter som behandles med Sunitinib Newbury. Majoriteten av tilfellene ble rapportert hos pasienter som tidligere eller samtidig hadde fått intravenøs behandling med bisfosfonater, hvor kjeveosteonekrose er en kjent risiko. Forsiktighet bør utvises når Sunitinib Newbury og intravenøse bisfosfonater brukes samtidig eller sekvensielt.

Invasiv tannbehandling er også en kjent risikofaktor. Før behandling med Sunitinib Newbury bør undersøkelse av tenner og passende forebyggende tannbehandling vurderes. Hos pasienter som tidligere har fått eller får bisfosfonater intravenøst, bør invasiv tannbehandling unngås hvis 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 av 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 den 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, pre-eksisterende 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 nøyтроpeni, 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 nødvendig 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. Glukosenivået i blod hos diabetiske pasienter bør kontrolleres regelmessig for å vurdere om en dosejustering av antidiabetika er nødvendig. Hensikten er å minimere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.8).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver hard kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

Sunitinib Newbury 37,5 mg kapsler inneholder paraoransje FCF (E110) og tartrazin (E102) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

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 økning i maksimal konsentrasjon ($C_{\max}$) og areal under kurven ($AUC_{0-\infty}$)-verdier for komplekset [sunitinib + primær metabolitt] på henholdsvis 49 % og 51 %.

Administrering av sunitinib med potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice) kan øke konsentrasjonen av sunitinib.

Kombinasjon med CYP3A4-hemmere bør derfor unngås, eller det bør vurderes å velge et kombinasjonslegemiddel som ikke, eller i minimal, grad kan hemme CYP3A4.

Hvis dette ikke er mulig kan det være nødvendig å redusere Sunitinib Newbury-dosen til et minimum på 37,5 mg daglig for GIST og MRCC eller 25 mg daglig for pNET, basert på grundig undersøkelse av tolerabilitet (se pkt. 4.2).

Effekt av brystkreftresistensprotein (BCRP)-hemmere

Det er begrensede tilgjengelige kliniske data på interaksjonen mellom sunitinib og BCRP-hemmere, og muligheten for en interaksjon mellom sunitinib og BCRP-hemmere kan derfor 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 den potente CYP3A4-induktoren rifampicin resulterte i reduksjon i $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ -verdier for komplekset [sunitinib + primær metabolitt] på henholdsvis 23 % og 46 %.

Administrering av sunitinib med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. deksametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller urtepreparater som inneholder *Hypericum perforatum*/johannesurt) kan redusere konsentrasjonen av sunitinib. Kombinasjon med CYP3A4-induktorer bør derfor unngås, eller det bør vurderes å velge et kombinasjonslegemiddel som ikke, eller i minimal grad, kan indusere CYP3A4. Hvis dette ikke er mulig kan det være nødvendig å øke Sunitinib Newbury-dosen gradvis med 12,5 mg (opp til 87,5 mg daglig for GIST og MRCC eller 62,5 mg daglig for pNET), basert på grundig undersøkelse 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 Newbury.

Graviditet

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av sunitinib under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter, inkludert misdannelser (se pkt. 5.3). Sunitinib Newbury skal ikke brukes ved graviditet eller av kvinner som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre den potensielle fordelene oppveier en potensiell risiko for fosteret. Dersom Sunitinib Newbury brukes ved graviditet eller pasienten blir gravid under behandling med Sunitinib Newbury, skal pasienten informeres om mulig risiko for fosteret.

Amming

Sunitinib og/eller 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 og på grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger hos barnet som ammes, skal kvinner ikke amme mens de får behandling med Sunitinib Newbury.

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 Newbury har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter 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. blødning i luftveiene, gastrointestinal blødning, tumorblødninger, urinveisblødninger og hjerneblødninger). De vanligste bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad (sett hos pasienter i RCC-, GIST- og pNET-registreringsstudier) omfattet redusert appetitt, smaksforstyrrelser, hypertensjon, fatigue, gastrointestinale forstyrrelser (dvs. diaré, kvalme, stomatitt, dyspepsi og oppkast), misfarging av huden og palmar-plantar erytrodysestesi syndrom. Disse symptomene vil trolig avta mens behandlingen fortsetter. Hypotyreodisme 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 i pkt. 4.4 over eller i pkt. 4.8 under, og som antas å muligens ha sammenheng med sunitinib, inkluderer 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 under, etter organklasse, frekvens og alvorlighetsgrad (NCI-CTCAE). Bivirkninger som er identifisert i kliniske studier etter markedsføring er også inkludert. Under hver frekvensklasse er uønskede hendelser presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Frekvenser er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra 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 Luftveisinfeksjoner ^{b,*} Abscesser ^{c,*} Soppinfeksjoner ^d Urinveisinfeksjon Hudinfeksjoner ^e Sepsis ^{f,*}	Nekrotiserende fasciitt* Bakterielle infeksjoner ^g		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Trombocytopeni Anemi Leukopeni	Lymfopeni	Pancytopeni	Trombotisk mikroangiopati ^{h,*}	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	Angioødem	
Endokrine sykdommer	Hypotyroidisme		Hypertyroidisme	Tyreoiditt	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt ⁱ	Dehydrering Hypoglykemi		Tumorlyse-syndrom*	
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Depresjon			
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine Smaksforstyrrelser ^j	Perifer nevropati Parestesi Hypoestesi Hyperestesi	Hjerneblødning* Cerebrovaskulær hendelse* Transitorisk iskemisk anfall	Posterior reversibel encefalopatisk syndrom*	
Øyesykdommer		Periorbitalt ødem Øyelokkødem Økt tårefløm			
Hjertesykdommer		Hjerteiskemi ^{k,*} Redusert ejeksjonsfraksjon ^l	Kongestiv hjertesvikt Hjerteinfarkt ^{m,*} Hjertesvikt* Kardiomyopati* Perikardeffusjon Forlenget QT i elektrokardiogram	Venstre ventrikkelsvikt* torsades de pointes	
Karsykdommer	Hypertensjon	Dyp venetrombose Hetetokter Rødme	Tumorblødning*		Aneurismer og arterie-disseksjoner*
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum	Dyspné Neseblødning Hoste	Lungeemboli* Pleuraeffusjon* Hemoptyse Dyspné ved anstrengelse Smerter i svelg og strupehode ⁿ Nesetetthet Nesetørhet	Lungeblødning* Respirasjonssvikt*		

Organklasse system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt ^o Abdominalesmerter ^p Oppkast Diaré Dyspepsi Kvalme Forstoppelse	Gastroøsofagal reflukssykdom Dysfagi Gastrointestinal blødning* Øsofagitt* Abdominal distensjon Abdominalt ubehag Rektal blødning Gingival blødning Munnsår Proktalgi Keilitt Hemoroider Glossodyni Munnsmerter Munntørhet Flatulens Oralt ubehag Oppstøt	Gastrointestinal perforasjon ^{q,*} Pankreatitt Analfistel Kolitt ^r		
Sykdommer i lever og galleveier			Leversvikt* Kolecystitt ^{s,*} Unormal leverfunksjon	Hepatitt	
Hud- og under-hudssykdommer	Misfarget hud ^t Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom Utslett ^u Endret hårfarge Tørr hud	Hudavskalling Hudreaksjoner ^v Eksem Blemmer Erytem Alopeci Akne Pruritus Hyperpigmentering i hud Hudlesjoner Hyperkeratose Dermatitt Neglsykdom ^w		Erythema multiforme* Stevens- Johnson 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*	Rabdomyolyse* Myopati	
Sykdommer i nyre og urinveier		Nyresvikt* Akutt nyresvikt* Kromaturi Proteinuri	Urinveisblødning	Nefrotisk syndrom	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Mukosa-inflammasjon Fatigue ^x Ødem ^y Pyreksi	Brystsmerter Smerter Influensaliknende sykdom Frysninger	Nedsatt sårheling		

Organklasse system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Undersøkelser		Vekttap Reduksjon i antall hvite blodceller Lipaseøkning Redusert blodplateantall Redusert hemoglobin Økt amylase ^z Økt aspartat-aminotransferase Økt alanin-aminotransferase Økt kreatinin i blodet Økt blodtrykk Økt nivå av urinsyre i blodet	Økt kreatin-fosfokinase i blodet Økt nivå av tyreoidstimulerende hormon i blodet		

* Inkludert fatale hendelser

Følgende betegnelser har blitt kombinert:

- a Nasofaryngitt og oral herpes.
- b Bronkitt, nedre luftveisinfeksjon, pneumoni og lufveisinfeksjon.
- c Abscess, abscess i ekstremiteter, anal abscess, gingival abscess, leverabscess, pankreasabscess, perineal abscess, perirektal abscess, rektal abscess, subkutan abscess og tannabscess.
Øsofagal candidiasis og oral candidiasis.
- 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 hjerteiskemi.
- l Redusert/unormal ejeksjonsfraksjon.
- m Akutt hjerteinfarkt, hjerteinfarkt og symptomfritt hjerteinfarkt.
- n Orofaryngale og faryngolaryngale smerter.
- o Stomatitt og aftøs stomatitt.
- p Abdominale smerter, nedre abdominale smerter og øvre abdominale smerter.
- q Gastrointestinal perforasjon og intestinal perforasjon.
- r Kolitt og iskemisk kolitt.
- s Kolecystitt og akalkuløs kolecystitt.
- t Gulhet i huden, misfarging av hud og pigmentforandringer.
- u Psoriasiform dermatitt, eksfoliativt utslett, utslett, erytematøst utslett, follikulært utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett og pruritisks utslett.
- v Hudreaksjon 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

Tilfeller av alvorlige infeksjoner (med eller uten nøytropeni), inklusive tilfeller med dødelig utgang, er rapportert. Tilfeller av nekrotiserende fasciitt, inkludert perineum er rapportert, noen av dem dødelige (se også pkt. 4.4).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Reduserte absolutte nøytrofilitall med en alvorlighetsgrad på hhv. 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. Reduserte blodplatetall med alvorlighetsgrad på hhv. 3 eller 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, versus 17 % av pasientene som fikk placebo. Hos pasientene som fikk sunitinib for tidligere ubehandlet MRCC, hadde 39 % blødningsepisoder versus 11 % av pasientene som fikk interferon- α (IFN- α). Sytten (4,5 %) pasienter som fikk sunitinib, versus 5 (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 ca. 2 % av pasientene med GIST.

Forstyrrelser i immunsystemet

Hypersensitivitetsreaksjoner, inklusive 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 (tyreoidestimulerende hormon) ble også 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-pasienter som fikk sunitinib, mot 1 % av pasienter 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.

Tyroidfunksjonen ble overvåket prospektivt i to studier hos pasienter med brystkreft. Sunitinib Newbury 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 %) 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 tyroidrelaterte hendelser som ble rapportert var av grad 1–2 (se pkt. 4.4).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Det ble rapportert 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 av sunitinib og fra overvåking gjort etter markedsføring har det vært rapportert om noen tilfeller (< 1 %), enkelte med dødelig utgang, av kramper og radiologiske tegn på PRES. Kramper har vært 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 på sunitinib og 15 % av pasientene på IFN- α en LVEF-verdi under nedre grense for normalverdi. To pasienter (< 1 %) som fikk sunitinib ble diagnostisert med CHF.

Hos GIST-pasienter ble hjertesvikt, kongestiv hjertesvikt eller venstresidig hjertesvikt rapportert 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-armene). I en fase 2-studie med cytokinresistente MRCC-pasienter fikk 0,9 % av pasientene behandlingsrelatert dødelig hjerteinfarkt, og i fase 3 studien med pasienter med tidligere ubehandlet MRCC opplevde 0,6 % av pasientene i IFN- α -armen og 0 % av pasientene i sunitinib-armen dødelig hjertesykdom. I fase 3 pNET-studien fikk én (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 administreringen ble midlertidig utsatt, hos omtrent 2,7 % av pasientene som opplevde hypertensjon. Ingen av disse pasientene avsluttet bruken av 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 på sunitinib for tidligere ubehandlet MRCC, sammenlignet med 3,6 % av pasientene som fikk IFN- α . Alvorlig hypertensjon ble rapportert hos 12 % av tidligere ubehandlede pasienter på sunitinib og hos < 1 % av pasientene som fikk 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 oppstod 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; 5 av disse 7 fikk dyp venetrombose (DVT) av alvorlighetsgrad 3, og 2 fikk alvorlighetsgrad 1 eller 2. Fire av disse 7 GIST-pasientene avsluttet 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 ved tidligere ubehandlet MRCC, og hos 4 pasienter (2 %) i de to cytokinresistente MRCC-studiene. Ni av disse pasientene hadde lungeemboli: 1 med alvorlighetsgrad 2 og 8 med alvorlighetsgrad 4. Åtte av disse pasientene fikk DVT: Én med alvorlighetsgrad 1, 2 med alvorlighetsgrad 2, 4 med alvorlighetsgrad 3 og 1 med alvorlighetsgrad 4. Doseavbrudd forekom hos 1 pasient med lungeemboli i studien på cytokinresistent MRCC.

Hos tidligere ubehandlede MRCC-pasienter som fikk IFN- α oppstod det 6 (2 %) venøse tromboemboliske tilfeller. Én pasient (< 1 %) opplevde DVT av alvorlighetsgrad 3, og 5 pasienter (1 %) hadde lungeemboli, alle med alvorlighetsgrad 4.

Venøse tromboemboliske hendelser ble rapportert hos 1 pasient (1,2 %) i sunitinib-armen og hos 5 pasienter (6,1 %) i placebo-armen i fase 3 pNET-studien. To av disse pasientene på placebo hadde DVT, én med alvorlighetsgrad 2 og én med alvorlighetsgrad 3.

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

Tilfeller av lungeemboli ble sett hos ca. 3,1 % av pasientene med GIST og hos ca. 1,2 % av pasientene med MRCC, som fikk sunitinib i fase 3 studier. Det ble ikke rapportert om lungeemboli hos pasienter med pNET, som fikk sunitinib i fase 3 studien. Sjeldne tilfeller med dødelig utgang er sett 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 lungehendelser (dvs. dyspné, pleuraeffusjon, lungeemboli eller lungeødem) rapportert 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, inklusive 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 observert i fase 3 pNET-studien (se pkt. 4.4).

Dødelig gastrointestinal blødning 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 også 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 forbundet med tumornekrose og regresjon, i noen tilfeller med dødelig utgang, er rapportert (se pkt. 4.4).

Tilfeller av ONJ er rapportert hos pasienter som behandles med Sunitinib Newbury. 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 på 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 (Fridericias korreksjon) ved omtrent det dobbelte av terapeutisk konsentrasjon.

Forlengelse av QTc-intervallet 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), med metoden der man korrigerer for baseline samme dag. Det er uklart hvilken klinisk betydning dette funnet har.

Ingen av pasientene i den evaluerbare ITT (intent-to-treat)-populasjonen utviklet forlengelse av QTc-intervallet 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 gjennomsnittlige endring i maksimalt QTcF-intervall (Fridericias korreksjon) fra baseline på 9 msek (90 % KI: 15,1 msek). Ved omtrent to ganger den terapeutiske konsentrasjonen var maksimal endring i QTcF-intervallet fra baseline på 15,4 msek (90 % KI: 22,4 msek). Moksifloksasin (400 mg) brukt som positiv kontroll viste 5,6 msek maksimal gjennomsnittlig endring i QTcF-intervallet fra baseline. Ingen pasienter fikk mer enn grad 2 (CTCAE-versjon 3.0) (se pkt. 4.4) effekt på QTc-intervallet.

Langtidssikkerhet ved MRCC

Langtidssikkerheten av sunitinib hos pasienter med MRCC ble analysert på tvers av 9 fullførte kliniske 1.linjestudier 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 sunitinib-behandling, forekom de fleste behandlingsrelaterte bivirkningene første gang i løpet av de første 6–12 månedene, og deretter ble de stabilisert eller redusert i frekvens 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 forbundet 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 år til 17 år) og 5 unge voksne pasienter (i alderen 18 til 21 år), med refraktære solide svulster, hvor 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 hjerte-relaterte bivirkninger så ut til å være høyere hos pediatriske pasienter som tidligere hadde vært eksponert for hjertestråling eller antracyklin, sammenlignet med pediatriske pasienter uten tidligere eksponering for dette. Hos disse 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 år til 16 år) og 2 unge voksne pasienter (i alderen 18 år til 19 år), med tilbakevendende/progressiv/refraktær høygradig gliom (HGG) eller ependymom. Det var ingen bivirkninger av grad 5 i noen av gruppene. De mest vanlige ($\geq 10\%$) behandlingsrelaterte bivirkningene var redusert nøytrofilitall (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 år til 16 år) med avansert, ikke-operabel GIST. De mest vanlige bivirkningene var diaré, kvalme, redusert antall hvite blodceller, nøytropeni og hodepine. Hver av disse bivirkningene forekom hos 3 (50 %) pasienter, og hadde primært alvorlighetsgrad 1 eller 2. Fire av 6 pasienter (66,7 %) fikk behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3–4. Hver av grad 3-bivirkningene hypofosfatemi, nøytropeni og trombocytopeni forekom hos 1 pasient; og 1 pasient hadde grad 4 nøytropeni. Det ble ikke rapportert om alvorlige bivirkninger (SAE) eller bivirkninger av grad 5 i denne studien. Både i den kliniske studien og i publikasjonene var sikkerhetsprofilen i samsvar 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk antidot mot overdose med Sunitinib Newbury, og behandling mot overdose skal bestå av generell støttende behandling. Hvis det er indisert, kan fjerning av uabsorbert virkestoff oppnås ved emese eller gastrisk tømming. Tilfeller av overdosering er rapportert; 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: L01E X01

Virkningsmekanisme

Sunitinib hemmer flere reseptortyrosinkinaser (RTK) som er involvert i tumorvekst, neoangiogenese og metastatisk progresjon av kreft. Sunitinib har blitt identifisert som hemmer av reseptorer for platerderivert vekstfaktor (PDGFR α og PDGFR β), VEGF (VEGFR1, VEGFR2 og VEGFR3), stamcellefaktor (KIT), Fms-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3), kolonistimulerende faktor (CSF-1R) og gliacellelinje-derivert nevroτροφisk faktor (RET). Den primære metabolitten er like potent som sunitinib i biokjemiske og cellulære tester.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk sikkerhet og effekt 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 betydelig toksisitet under behandling med imatinib som hindret fortsatt behandling), ved behandling av pasienter med MRCC og ved behandling av pasienter med ikke-opererbar 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) sviktet på grunn av resistens eller intoleranse. Nittisju pasienter ble inkludert med ulike doser og regimer; 55 pasienter fikk 50 mg Sunitinib Newbury ved anbefalt behandlingskur 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 fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med sunitinib ble utført hos pasienter som hadde GIST og som var intolerante mot, eller som 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 en gang daglig i en 4/2-kur inntil sykdomsprogresjon eller eksklusjon fra studien pga. annen årsak (207 pasienter fikk sunitinib og 105 pasienter fikk placebo). Det primære effektendepunkt for studien var TTP, definert som tid fra randomisering til første dokumenterte objektive tumorprogresjon. Ved tidspunkt for den pre-spesifiserte 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) og var statistisk signifikant lenger enn TTP for placebo på 5,1 uker (95 % KI: 4,4; 10,1) etter vurdering av utprøver og 6,4 uker (95 % KI: 4,4; 10,0 uker) etter vurdering fra en uavhengig nemnd (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 enn 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.

Et totalt antall av 255 pasienter fikk sunitinib-behandling i den åpne fasen, inkludert 99 pasienter som fikk placebo fra starten.

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

Tabell 2. GIST-sammendrag av effekt-endepunkter (ITT-populasjonen)

	Dobbeltblind behandling ^a				Gruppe med placebo/ crossover-behandling ^b
	Median (95 % KI)		Hasardratio		
Endepunkt	Sunitinib Newbury	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 Effekteresultater for de 99 personene som byttet over fra placebo til Sunitinib Newbury etter avblinding. Baseline ble satt på nytt ved bytte av behandling (crossover) og effektanalyser ble basert på utprøvers vurdering.
- c Tallene for PFS ved interimanalyse har blitt oppdatert basert på en ny beregning av de originale data.
- d Resultater for ORR er gitt som prosent av personer med bekreftet respons med 95 % KI.
- e Median ikke nådd fordi data foreløpig ikke var modne.

Median OS i ITT-populasjonen var 72,7 uker og 64,9 uker (HR: 0,876; 95 % KI: 0,679; 1,129, p=0,306) i henholdsvis 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 interferon IFN- α til 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 50 mg daglig peroralt etterfulgt av 2 uker hvile (4/2 syklus), eller IFN- α gitt som subkutan injeksjon av 3 millioner enheter (MU) første uke, 6 MU andre uke og 9 MU tredje uke 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 (TRSAE) ble rapportert hos 23,7 % av pasientene behandlet med sunitinib og 6,9 % av pasientene behandlet med IFN- α . Imidlertid var seponering på grunn av bivirkninger 20 % for sunitinib og 23 % for IFN- α . Opphold i dosering 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 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 studielegenes vurdering, 46 % (95 % KI: 41 %; 51 %) for sunitinib-armen og 12 % (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 vurdering, er oppsummert i tabell 3:

Tabell 3. Sammenheng av effekt-endepunkter (ITT-populasjonen) for tidligere ubehandlet mRCC

Oppsummering for progresjonsfrio 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	
^a Fra en 2-sidet log-rank test.		
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 av sunitinib ble utført med pasienter som var resistente mot tidligere cytokinbehandling med interleukin-2 eller IFN- α . Sekstire (63) pasienter fikk en startdose på 50 mg sunitinib oralt én gang daglig i 4 påfølgende uker etterfulgt av en 2 ukers hvileperiode, for å fullføre en komplett syklus på 6 uker (4/2-kur). Primært effektendepunkt var ORR basert på "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).

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

Det primære effektendepunktet i denne studien var ORR. Sekundære endepunkter inkluderte TPP, 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 fase 2, åpen multisenterstudie evaluerte effekt og sikkerhet av 50 mg sunitinib daglig gitt alene med behandlingsregime 4/2 hos pasienter med ikke-opererbar pNET. I en pankreatisk øycelletumor kohort med 66 pasienter var primært endepunkt for responsraten 17 %.

En pivotal fase 3 multisenter, internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie hvor sunitinib ble gitt alene, ble utført hos pasienter med ikke-opererbar pNET.

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

Primært endepunkt var å sammenligne PFS hos pasienter som fikk sunitinib *versus* pasienter som fikk placebo. Andre endepunkt inkluderte OS, ORR, pasientrapportert 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 grupper 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 i bestemmelsen av sykdomsprogresjon, som vist i tabell 4. Hasardratio i favør av sunitinib ble observert i alle subgrupper hvor baseline karakteristikker 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 1 tidligere systemisk behandling og 29 med 2 eller flere systemiske behandlinger) og 61 pasienter i placebo-gruppen (inkludert 25 med 1 tidligere systemisk behandling og 36 med 2 eller flere systemiske behandlinger) var hasardratio for PFS 0,456 (95 % KI: 0,264, 0,787), p=0,0036.

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

For å utelukke skjevhet i utprøver-basert vurdering av PFS, ble en blindet, uavhengig sentral gjennomgang (BICR) av tumorgrafibilder utført. Denne gjennomgangen støttet utprøvers vurdering, som vist i tabell 4.

Tabell 4. pNET effektresultater fra fase 3 studien

Effektparameter	Sunitinib Newbury	Placebo (N = 85)	Hasardratio (95 % KI)	p-verdi
-----------------	----------------------	---------------------	--------------------------	---------

	(N = 86)			
Progresjonsfri overlevelse [median, måneder (95 % KI)] fra 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 applikasjon 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 tumorvurderinger	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

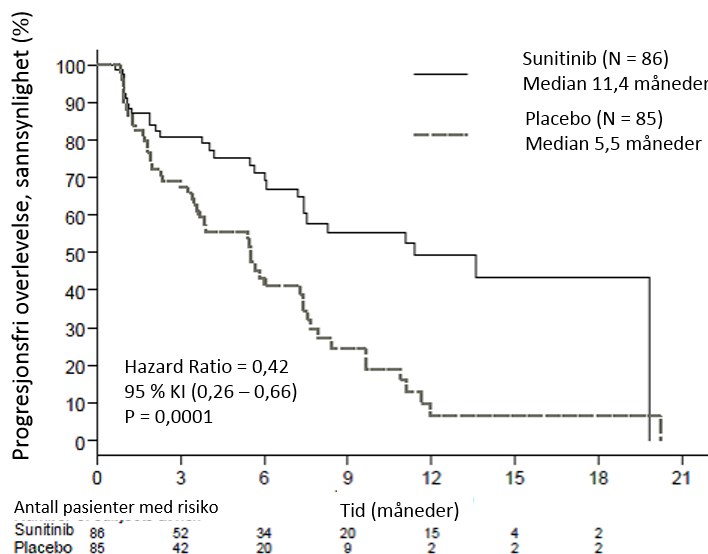
Forkortelser: KI = konfidensintervall; N = antall pasienter; NA= ikke relevant (not applicable);

pNET = pankreatisk nevroendokrin tumor; RECIST = Respons-evalueringskriterier for solide svulster.

^a 2-sidet ustratifisert log-rank test

^b Fisher's Exact test

Figur 1. Kaplan-Meier plot av 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-gruppen og 21 dødsfall i placebo- gruppen.

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-gruppen overført til en åpen sunitinib-gruppe etter

sykdomsprogresjon eller avblinding ved avslutningen av studien. OS observert etter 5 års oppfølging i forlengelsesstudien viste en hasardratio på 0,730 (95 % KI: 0,504; 1,057).

Resultater fra "European Organization 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 ikke-opererbar pNET.

Etthundreogseks 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.

Utprøver vurdert 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

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

En doseeskalerende fase 1-studie med peroral sunitinib ble utført med 35 pasienter, hvorav 30 pediatriske pasienter (i alderen 3 år til 17 år) og 5 unge voksne pasienter (i alderen 18 år 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 potensielle kardiotoxiske 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/m² daglig (MTD) i en 4/2-kur. Ingen av pasientene oppnådde fullstendig eller delvis respons. Stabil sykdom ble observert hos 6 pasienter (17 %). En pasient med GIST ble registrert ved dosenivået 15 mg/m², 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 år til 16 år) og 2 unge voksne pasienter (i alderen 18 år 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 ependymomgruppen. Median total OS var 5,1 måneder i HGG-gruppen og 12,3 måneder i ependymomgruppen. De mest vanlige (≥ 10 %) rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene hos pasientene i begge grupper kombinert var redusert nøytrofilitall (6 pasienter [20,7 %]) og intrakraniell blødning (3 pasienter [10,3 %]) (se pkt 4.8).

Dokumentasjon fra en fase 1/2-studie på oral sunitinib utført med 6 pediatriske pasienter med GIST i alderen 13 år til 16 år som fikk sunitinib i en 4/2-kur med doser på mellom 15 mg/m² daglig og 30 mg/m² daglig, og fra 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 blant 21), eller de novo / etter kirurgi (2 pasienter med stabil sykdom blant 5). I denne fase 1/2-studien hadde 3 pasienter stabil sykdom, mens 3 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 en 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 (PK) og farmakokinetisk-farmakodynamisk (PK/PD) analyse ble utført med det formål å ekstrapolere PK- og viktige sikkerhets- og effektendepunkter for sunitinib hos pediatrike pasienter med GIST (i alderen 6 år til 17 år). Denne analysen var basert på data samlet inn fra voksne med GIST eller solide svulster, og fra pediatrike 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. Nytt/risiko av sunitinib synes heller ikke å være negativt påvirket av lav alder eller mindre kroppsstørrelse, og ble hovedsakelig drevet av dets plasmaeksponering.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med sunitinib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av nyre- eller nyrebekkenkarsinom (unntatt nefroblastom, nefroblastomatose, klarcellet sarkom, mesoblastisk nefrom, renal medullakarsinom og rhabdoid tumor i nyrene) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med sunitinib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av gastroenteropankreatisk neuroendokrin tumor (med unntak av neuroblastom, neuroganglioblastom og feokromocytom) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

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 doseringsområdet 25 til 100 mg øker arealet under kurven plasmakonsentrasjon/tid (AUC) og $C_{\max}$ proporsjonalt med dosen. Ved gjentatt daglig dosering akkumuleres sunitinib 3 til 4 ganger og den primære aktive metabolitten akkumuleres 7 til 10 ganger. Steady state-konsentrasjoner av sunitinib og 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 PK til sunitinib eller den primære aktive metabolitten ved gjentatt daglig administrering eller ved gjentatte sykluser i testede doseringsregimer.

Absorpsjon

Etter oral dosering av sunitinib er $C_{\max}$ vanligvis observert fra 6 til 12 timer til maksimal konsentrasjon ($t_{\max}$) etter administrering.

Mat har ingen effekt på biotilgjengeligheten av sunitinib.

Distribusjon

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

Metabolsk interaksjon

De kalkulerte *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 liten sannsynlighet for at sunitinib og den primære aktive metabolitten induserer metabolisme av andre virkestoffer som metaboliseres via disse enzymerne, i klinisk relevant grad.

Biotransformasjon

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

Samtidig administrering av sunitinib med potente CYP3A4-induktorer eller -hemmere bør unngås fordi plasmanivåene av sunitinib kan bli endret (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eliminasjon

Utskillelse i hovedsak via feces (61 %), 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. Uvesentlige 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 administrering til friske frivillige er eliminasjonshalveringstid for sunitinib og den primære aktive desetylm metabolitten henholdsvis omtrent 40-60 timer, og 80-110 timer.

Samtidig administrering med legemidler som er BCRP-hemmere

In vitro er sunitinib et substrat av efflukstransportøren BCRP. I studien A6181038 hadde samtidig administrering 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, multisenter fase 1/2-studie hvor sikkerhet/tolerabilitet, maksimal tolerert dose og antitumoraktivitet for sunitinib i kombinasjon med gefitinib ble undersøkt hos personer med MRCC. PK for samtidig administrering av gefitinib (250 mg daglig) og sunitinib (37,5 mg [kohort 1, n=4] eller 50 mg [kohort 2, n=7] daglig i behandlingsregimet 4 uker på / 2 uker av) ble evaluert som sekundært mål. Endringer i PK-parametre for sunitinib viste ingen klinisk signifikans og 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 de farmakokinetiske parametrene, må det imidlertid utvises forsiktighet ved tolkning av funnene for PK-legemiddelinteraksjon fra denne studien.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

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

I studiene med kreftpasienter ekskluderte man pasienter med ALAT eller ASAT $> 2,5 \times \text{ULN}$ (øvre grense for normalnivå) eller de som hadde $> 5 \times \text{ULN}$ på grunn av levermetastaser.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske analyser av populasjoner indikerte at sunitinibclearance (CL/F) ikke ble påvirket av kreatininclearance (CL_{Cr}) innenfor det området som ble undersøkt (42-347 ml/min). Systemisk eksponering etter en enkeltdose med sunitinib var lik hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} < 30 ml/min) sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (CL_{Cr} > 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 primærmetabolitten sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon.

Vekt, funksjonsstatus

Populasjons-PK-analyser av demografiske data indikerer at det ikke er nødvendig med dosejustering for vekt eller "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG)-funksjonsstatus.

Kjønn

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

Pediatrisk populasjon

Erfaring med bruk av sunitinib hos pediatriske pasienter er begrenset (se pkt. 4.2). Populasjons-PK-analyser av et samlet datasett fra voksne pasienter med GIST og solide svulster, og fra pediatriske pasienter med solide svulster, ble fullført. Trinnvise kovariate modellanalyser ble utført for å evaluere effekten av alder og kroppsstørrelse (total kroppsvekt eller kroppens overflateareal), så vel som andre kovariater av viktige PK-parametre for sunitinib og den aktive metabolitten. Blant alders- og kroppsstørrelsesrelaterte kovariater som ble testet, var alder et betydelig kovariat på tilsynelatende clearance av sunitinib (jo yngre den pediatriske pasienten var, desto lavere var tilsynelatende clearance). Tilsvarende var kroppsoverflateareal et signifikant kovariat på clearance av den aktive metabolitten (jo mindre kroppsoverflate, desto lavere var tilsynelatende clearance).

Basert på en integrert populasjons-PK-analyse av et samlet datasett fra 3 pediatriske studier (2 pediatriske studier på solide tumorer og 1 pediatrisk studie på GIST; alder var henholdsvis 6 år til 11 år og 12 år 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 cirka 20 mg/m² daglig hos pediatriske pasienter (BSA-område: 1,10–1,87 m²) vil gi plasmaeksposeringer overfor sunitinib og den aktive metabolitten som er sammenlignbar (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 nanog/t/ml). I pediatriske studier var startdosen av sunitinib 15 mg/m² (basert på MTD identifisert i den doseeskalerende fase 1-studien, se pkt. 5.1), som hos pediatriske pasienter med GIST økte til 22,5 mg/m² og videre til 30 mg/m² (uten å overstige en total daglig dose på 50 mg), basert på individuell pasientsikkerhet og tolerabilitet. I henhold til publisert litteratur fra pediatriske pasienter med GIST var kalkulert startdose i området 16,6 mg/m² til 36 mg/m², økende til doser inntil 40,4 mg/m² (uten å overstige en total daglig dose på 50 mg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetstester med rotte og ape og gjentatt dosering i opptil 9 måneder ble de primære målorgan-effektene sett på gastrointestinalkanalen (oppkast og diaré hos aper); binyrer (kortikal stuvning og/eller blødning hos rotter og aper, med nekrose etterfulgt av fibrose hos rotter); blod/lymfe-systemet (benmargshypocellularitet og lymfoid deplesjon av thymus, milt og lymfeknuter); eksokrin pankreas (acinær celledegranulering med enkeltcellenekrose); spyttkjertler (acinøs hypertrofi); ledd (fortykkelse av vekstplate); uterus (atrofi); og ovarier (reduert follikelutvikling). Alle funn oppstod ved klinisk relevante plasmanivåer av sunitinib. Ytterligere effekter observert i andre studier inkluderte forlengelse av QTc-intervall, LVEF-reduksjon og tubulær testikkelatrofi, økning av mesangialceller i nyrene, blødning i gastrointestinalkanalen og oral mukosa og hypertrofi av celler i fremre hypofyselepp. 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 fra rottelever. Sunitinib induserte ikke strukturelle kromosomavvik i lymfocytterceller fra humant perifert blod *in vitro*. Polyploidi (numeriske kromosomavvik) ble observert i lymfocytterceller 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 evaluert for gentoksisk potensial.

Karsinogenisitet

I en 1-måneders 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 [reduisert til 50] mg/kg/dag) med oral sondeadministrasjon og daglig dosering ble gjennomført i rasH2 transgene mus. Gastroduodenalt karsinom, økt forekomst av bakgrunns-hemangiosarkom, og/eller mukosahyperplasi er sett ved doser på ≥ 25 mg/kg/dag etter 1- eller 6-måneders varighet ($\geq 7,3$ ganger AUC hos pasienter som fikk anbefalt daglig dose).

I en to-års karsinogenitetsstudie i 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 år dosering ($\geq 7,8$ ganger AUC hos pasienter som fikk anbefalt daglig dose). Karsinom i Brunners kjertler oppstod i tolvfingertarmen ved ≥ 1 mg/kg/dag hos hunnrotter og 3 mg/kg/dag hos hannrotter, og hyperplasi av mukøse celler var tydelig i kjertelmagen ved 3 mg/kg/dag hos hannrotter, som oppstod ved henholdsvis $\geq 0,9$, 7,8 og 7,8 ganger AUC hos pasienter som fikk daglig anbefalt dose. Relevansen for mennesker av de neoplastiske funnene observert ved sunitinib-behandling i mus (rasH2 transgene) og i karsinogenitetsstudier i rotter, er uklar.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Det er ikke sett effekt på fertilitet hos hanner eller hunner i reproduksjonstoksiske studier. Det er imidlertid sett effekter på fertilitet hos hunndyr i gjentatte toksisitetsstudier ved klinisk relevante nivåer for systemisk eksponering utført på rotter og aper. 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 sett i form av tubulær testikkelatrofi, reduksjon av spermatozoene i epididymis og kolloid depleksjon 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 tap av alle avkom hos 8 av 28 drektige hunner ved eksponeringsnivåer 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 i 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 økt forekomst av føtale skjelettmisdannelser ved ≥ 5 mg/kg/dag. 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 man ser i klinikken, 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 evaluert i en pre-og postnatal utviklingsstudie på gravide rotter. Maternal vektøkning ble redusert under svangerskap og amming ved ≥ 1 mg/kg/dag, men ingen maternal reproduksjonstoksisitet ble observert opp til 3 mg/kg/dag (estimert eksponering $\geq 2,3$ ganger AUC hos pasienter administrert ved anbefalt daglig dosering). Redusert kroppsvekt ble observert hos avkommet i periodene før avvenning og etter avvenning ved 3 mg/kg/dag. Det ble ikke sett noen utviklingstoksisitet ved 1 mg/kg/dag (omtrentlig eksponering $\geq 0,9$ ganger AUC hos pasienter administrert ved anbefalt daglig dosering).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

12,5 mg harde kapsler

Kapselinnhold

Povidon (K-25)

Mannitol (E421) (Ph.Eur)

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat (Ph.Eur) [vegetabilsk]

Kapselskall

Gelatin

Rødt jernoksid (E172)

Titandioksid (E171)

Svart jernoksid (E172)

Trykkfarge

Skjellakk

Propylenglykol

Natriumhydroksid

Povidon

Titandioksid (E171)

25 mg harde kapsler

Kapselinnhold

Povidon (K-25)

Mannitol (E421) (Ph. Eur.)

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat (Ph.Eur) [vegetabilsk]

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Rødt jernoksid (E172)

Svart jernoksid (E172)

Gult jernoksid (E172)

Trykkfarge

Skjellakk

Propylenglykol

Natriumhydroksid

Povidon

Titandioksid (E171)

37,5 mg harde kapsler

Kapselinnhold

Povidon (K-25)

Mannitol (E421) (Ph. Eur.)

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat (Ph.Eur) [vegetabilsk]

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Paraoransje FCF (E110)

Tartrazin (E102)

Trykkfarge

Skjellakk

Propylenglykol

Ammoniakk-løsning, konsentrert

Svart jernoksid (E172)

Kaliumhydroksid

50 mg harde kapsler

Kapselinnhold

Povidon

Mannitol (E421)

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Gult jernoksid (E172)

Rødt jernoksid (E172)

Svart jernoksid (E172)

Trykkfarge

Skjellakk

Propylenglykol

Natriumhydroksid

Povidon

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kapslene er pakket i:

Aluminiumblister av hvite polyvinylklorid (PVC)/polyklortrifluoretylen (PCTFE) som inneholder 28 eller 30 harde kapsler.

HDPE-flasker med PP-lokk som inneholder 30 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Newbury Pharmaceuticals AB
Medicon Village, Scheele Torget 1
223 81 Lund
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12,5 mg:	21-14425
25 mg:	21-14427
37,5 mg:	21-14428
50 mg:	21-14429

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03. mai 2022

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

03.05.2022