

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 12,5 mg hårde kapsler
Sutent 25 mg hårde kapsler
Sutent 37,5 mg hårde kapsler
Sutent 50 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

12,5 mg hårde kapsler

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

25 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat, svarende til 25 mg sunitinib.

37,5 mg hårde kapsler

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

50 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat, svarende til 50 mg sunitinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Sutent 12,5 mg hårde kapsler

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

Sutent 25 mg hårde kapsler

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

Sutent 37,5 mg hårde kapsler

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

Sutent 50 mg hårde kapsler

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

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

Metastaserende renalcellekarcinom (mRCC)

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

Neuroendokrine tumorer i pancreas (pNET)

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

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

Til pNET er den anbefalede dosis af Sutent 37,5 mg 1 gang dagligt indtaget oralt uden planlagte behandlingspauser.

Dosisjustering

Sikkerhed og tolerabilitet

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

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

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

CYP3A4-hæmmere/induktorer

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

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

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

Særlige patientgrupper

Pædiatrisk population

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

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

Aldre

Ca. en tredjedel af patienterne i de kliniske studier som fik sunitinib, var 65 år eller derover. Der ses ingen signifikant forskel i sikkerhed eller virkning mellem yngre og ældre patienter.

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

Administration

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

Hud- og vævslidelser

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

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

Blødning og tumorblødning

Efter markedsføring og i kliniske studier med sunitinib har der været rapporter om blødningshændelser, hvoraf nogle har været letale. Disse hændelser omfatter gastrointestinale blødninger, blødninger i luftvejene, urinvejs- og hjerneblødninger (se pkt. 4.8).

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

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

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

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

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

Gastrointestinale lidelser

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

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

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

Hypertension

Hypertension er rapporteret i forbindelse med sunitinib, herunder alvorlig hypertension (>200 mmHg diastolisk systolisk eller > 100 mmHg). Patienter bør undersøges for hypertension og kontrolleres efter behov. Midlertidig afbrydelse af behandlingen anbefales hos patienter med svær hypertension, som ikke er kontrolleret med medicinsk behandling. Behandlingen kan genoptages, når hypertensionen er under passende kontrol (se pkt. 4.8).

Hæmatologiske lidelser

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

Anæmi optræder både initialt og senere under behandlingen med sunitinib.

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

Kardiovaskulære lidelser

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

Patienter, som havde haft hjertehændelser inden for 12 måneder før sunitinib-behandling, som f.eks. myokardieinfarkt (inklusive alvorlig/ustabil angina), koronar/perifer arterie bypass operation,

symptomatisk hjerteinsufficiens (CHF), cerebrovaskulære hændelser eller transitorisk cerebral iskæmi eller lungeemboli blev ekskluderet fra alle de kliniske studier med sunitinib. Det er uvist om patienter med disse underliggende tilstande har en større risiko for at udvikle sunitinib-relateret venstre ventrikel-dysfunktion.

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

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

Forlængelse af QT-interval

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

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

Venøse tromboemboliske hændelser

Behandlingsrelaterede venøse tromboemboliske hændelser er rapporteret hos patienter, som blev behandlet med sunitinib herunder dyb venetrombose og lungeemboli (se pkt. 4.8). Der er set letale tilfælde af lungeemboli efter markedsaføring.

Arterielle tromboemboliske hændelser

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

Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelsen af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med sunitinib, bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

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

Thyroidealysfunktion

Der anbefales laboratorieundersøgelse af thyroidealysfunktionen ved *baseline* for alle patienter. Patienter med eksisterende hypothyreose eller hypertyreose bør behandles efter gældende klinisk praksis, før behandling med sunitinib initieres. Under behandling med sunitinib skal der udføres rutinemæssig monitorering af thyroidealysfunktionen hver 3. måned. Desuden bør patienter, der er i

sunitinibbehandling, observeres tæt for symptomer på thyroideadysfunktion, og de patienter, som udvikler tegn og/eller symptomer herpå, bør have foretaget laboratorieundersøgelse af thyroideafunktionen. Thyroideadysfunktion skal behandles efter gældende medicinsk praksis.

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

Pankreatitis

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

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

Levertoksicitet

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

Nyrefunktion

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

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

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

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

Fistler

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

Dårlig sårheling

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

Der er ikke udført egentlige studier på sunitinib-behandlingens indflydelse på sårheling.

Af forsigtighedsmæssige årsager anbefales det at afbryde behandlingen med sunitinib midlertidigt hos patienter, der skal have foretaget større kirurgiske indgreb. Der er begrænset klinisk erfaring med, hvornår behandling skal genoptages efter større kirurgiske indgreb. Beslutning om genoptagelse af sunitinib-behandlingen efter et større kirurgisk indgreb bør tages på grundlag af klinisk bedømmelse af restitution efter indgrebet.

Osteonekrose af kæben

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose af kæben hos patienter, der er blevet behandlet med Sutent. Hovedparten af disse tilfælde blev set hos patienter, som havde fået behandling med bisfosfonater intravenøst før eller samtidig med Sutent-behandlingen. Osteonekrose af kæben er en

kendt risiko ved bisfosfonater. Der bør derfor udvises forsigtighed, når Sutent og intravenøse bisfosfonater administreres samtidig eller sekventielt.

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

Overfølsomhed/angioødem

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

Kramper

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

Tumorlysesyndrom (TLS)

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

Infektioner

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

Sunitinib skal seponeres hos patienter, som udvikler nekrotiserende fasciitis, og passende behandling skal indledes omgående.

Hypoglykæmi

Der er rapporteret fald i blodglucose under behandling med sunitinib, i nogle tilfælde med kliniske symptomer, som krævede hospitalsindlæggelse på grund af bevidstløshed. Ved symptomatisk hypoglykæmi skal sunitinib-behandlingen afbrydes midlertidigt. Blodglucose skal kontrolleres jævnligt hos diabetespatienter, og om nødvendigt justeres dosis af antidiabetika for at minimere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.8).

Hyperammonæmisk encefalopati

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

Hjælpestoffer

Natrium

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

Lægemidler, som kan øge plasmakoncentrationen af sunitinib:

Virkingen af CYP3A4-hæmmere

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkeltdosis af sunitinib og den potente CYP3A4-hæmmer, ketoconazol, en stigning i samlet (sunitinib + primær metabolit) maksimal koncentration (C_{\max}) og arealet under kurven ($AUC_{0-\infty}$) værdi på henholdsvis 49% og 51%.

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

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

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

Virkingen af hæmmere af brystcancer-resistensprotein (BCRP)

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

Lægemidler, som kan nedsætte plasmakoncentrationen af sunitinib:

Virkingen af CYP3A4-induktorer

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

Administration af sunitinib sammen med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampin, phenobarbital eller naturlægemidler som indeholder perikon/*Hypericum perforatum*) kan nedsætte koncentrationen af sunitinib. Kombinationen med CYP3A4-induktorer bør derfor undgås, eller det bør overvejes at vælge et andet lægemiddel til samtidig til samtidig behandling med ingen eller minimalt potentiale til at inducere CYP3A4. Hvis dette ikke er muligt, bør dosis af Sutent øges med 12,5 mg ad gangen (op til 87,5 mg dagligt ved GIST og mRCC eller 62,5 mg dagligt ved pNET) med omhyggelig monitorering af tolerabilitet (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvindes og mænds prævention

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

Graviditet

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

Amning

Sunitinib og/eller dets metabolitter udskilles i mælk hos rotter. Det vides ikke, om sunitinib eller dets aktive hovedmetabolit udskilles i modermælk hos mennesker. Da aktive stoffer almindeligvis udskilles i modermælk, og da der er risiko for alvorlige bivirkninger hos det ammede barn, bør Sutent ikke anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofil

De alvorligste bivirkninger forbundet med sunitinib (hvoraf nogle har været letale) er nyresvigt, hjertesvigt, lungeemboli, gastrointestinal perforation og blødninger (f.eks. blødninger i luftvejene, gastrointestinale blødninger, tumorblødninger, blødninger i urinvejene og hjerneblødning). De hyppigste bivirkninger af alle grader (ses hos patienter i RCC, GIST og pNET registreringsstudier) er appetitløshed, smagsforstyrrelser, hypertension, træthed, gastrointestinale forstyrrelser (dvs. diarré, kvalme, stomatitis, dyspepsi og opkastning), misfarvning af huden og palmoplantar erythrodysestesi. Symptomerne kan aftage under behandlingen. Hypothyreose kan udvikles under behandlingen. Hæmatologiske forstyrrelser (f.eks. neutropeni, trombocytopeni og anæmi) er blandt de mest almindelige bivirkninger.

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

Skema over bivirkninger

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

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

Skema 1 - Bivirkninger rapporteret i kliniske studier

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Virusinfektioner ^a Luftvejsinfektioner ^{b*} Abscesser ^{c,*} Svampeinfektioner ^d Urinvejsinfektioner Hudinfektioner ^e Sepsis ^{f,*}	Nekrotiserende fasciitis* Bakterieinfektioner ^g		
Blod og lymfesystem	Neutropeni Trombocytopeni Anæmi Leukopeni	Lymfocytopeni	Pancytopeni	Trombotisk mikroangiopati ^{h,*}	
Immunsystemet			Overfølsomhed	Angioødem	
Det endokrine system	Hypothyreose		Hypertyreose	Tyroiditis	
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit ⁱ	Dehydrering Hypoglykæmi		Tumorlysesyndrom*	

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser	Insomni	Depression			
Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine Smagsforstyrrelser ^j	Perifer neuropati Paræstesi Hypæstesi Hyperæstesi	Cerebral blødning* Cerebrovaskulær hændelse* Transitorisk cerebral iskæmi	Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom*	Hyperammonæmisk encefalopati
Øjne		Periorbitalt ødem Øjenlågsødem Øget tåresekretion			
Hjerte		Myokardieiskæmi ^k * Nedsat uddrivningsfraktion ^l	Kronisk venstresidig hjerteinsufficiens Myokardieinfarkt ^{m,*} Hjertesvigt* Kardiomyopati* Perikardieeffusion Forlænget QT-interval i ekg	Venstre ventrikelsvigt* Torsades de pointes	
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Dyb venetrombose Hedeture Ansigtserødme	Tumorblødning*		Aneurismer og arterielle dissektioner*
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø Epistaxis Hoste	Lungeemboli* Pleuraeffusion* Hæmoptyse Dyspnø ved anstrengelse Orofaryngeal smerte ⁿ Tilstoppet næse Tørhed i næsen	Pulmonal blødning* Respirationssvigt*		
Mave-tarmkanalen	Stomatitis ^o Abdominalsmerter ^p Opkastning Diarré Dyspepsi Kvalme Obstipation	Gastro-øsofageal refluks Dysfagi Gastrointestinal blødning* Øsofagitis* Abdominal distension Abdominalt ubehag Rektal blødning Gingival blødning Sår i munden Proktalgi Cheilitis Hæmorroider Glossodyn Oral smerte Mundtørhed Flatulens Oralt ubehag Eruktation	Gastrointestinal perforation ^{q,*} Pankreatitis Analfistler Colitis ^r		
Lever og galdeveje			Leversvigt* Cholecystitis ^{s,*} Unormal leverfunktion	Hepatitis	

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Misfarvning af huden ^l Palmoplantar erytrodysestesi-syndrom Udslæt ^u Ændring i hårfarve Tør hud	Hudafskalning Hudreaktioner ^v Eksem Blister Erytem Alopeci Acne Pruritus Hyperpigmentering i huden Hudlæsioner Hyperkeratose Dermatitis Neglesygdomme ^w		Erythema multiforme* Stevens-Johnsons syndrom* Gangrænøs pyoderma Toksisk epidermal nekrolyse*	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ekstremitetssmerter Artralgi Rygsmarter	Muskuloskeletale smerter Muskelspasmer Myalgi Muskelsvaghed	Osteonekrose af kæben Fistler*	Rabdomyolyse* Myopati	
Nyrer og urinveje		Nyresvigt* Nyresvigt, akut* Kromaturi Proteinuri	Urinvejsblødning	Nefrotisk syndrom	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Mucosa-inflammation Træthed* Ødem ^y Pyreksi	Brystmerter Smerter Influenzalignende symptomer Kulderystelser	Nedsat sårheling		
Undersøgelser		Vægttab Nedsat antal hvide blodlegemer Forhøjet lipase Nedsat antal trombocytter Nedsat hæmoglobin Forhøjet amylase ^z Forhøjet aspartataminotransferase Forhøjet alaninaminotransferase Forhøjet blodkreatinin Blodtrykstigning Forhøjet urinsyre i blodet	Forhøjet blodkreatinkinase Forhøjet thyroideastimulerende hormon (TSH)		

*Herunder dødelige tilfælde

Følgende betegnelser er kombineret:

- a Nasofaryngitis og forkølelsessår
- b Bronchitis, nedre luftvejsinfektioner, pneumonitis og luftvejsinfektion
- c Absces, abscesser i ekstremiteter, analabsces, tandkødsabsces, leverabsces, pancreas-absces, perineal absces, perirektal absces, rektal absces, subkutan absces og tandrodsabsces
- d Øsofageal candidiasis og oral candidiasis
- e Cellulitis og hudinfektion
- f Sepsis og septisk shock
- g Abdominal absces, abdominal sepsis, divertikulitis og osteomyelitis
- h Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom
- i Nedsat appetit og appetitløshed
- j Dysgeusi, ageusi og smagsforstyrrelser
- k Akut koronarsyndrom, angina pectoris, ustabil angina pectoris, koronararterieokklusion og myokardieiskæmi
- l Nedsat/unormal uddrivningsfraktion
- m Akut myokardieinfarkt, myokardieinfarkt og tavst myokardieinfarkt
- n Orofaryngeale og faryngolaryngeale smerter

- o Stomatitis og aftøs stomatitis
- p Abdominale smerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter
- q Gastrointestinal perforation og intestinal perforation
- r Colitis og iskæmisk colitis
- s Cholecystitis og akalkuløs cholecystitis
- t Gulifarvet hud, misfarvet hud og unormal pigmentering
- u Dermatitis psoriasiformis, eksfoliativt udslæt, udslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt
- v Hudreaktion og hudsygdomme
- w Neglesygdomme og misfarvning af negle
- x Træthed og asteni
- y Ansigtødem, ødem og perifert ødem
- z Amylase og forhøjet amylase

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner og parasitære sygdomme

Der er rapporteret tilfælde af alvorlig infektion (med eller uden neutropeni) herunder letale tilfælde. Der er set tilfælde af nekrotiserende fasciitis, inklusive perineum, hvoraf nogle var letale (se også pkt. 4.4).

Blod- og lymfesystem

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

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

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

Immunsystemet

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

Det endokrine system

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

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

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

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

Metabolisme og ernæring

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

Nervesystemet

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

Hjertet

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

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

Vaskulære sygdomme

Hypertension

Hypertension var rapporteret som en meget almindelig bivirkning, i kliniske studier. Dosis af sunitinib blev reduceret, eller administration af sunitinib blev midlertidigt indstillet hos ca. 2,7% af patienterne, som fik hypertension. Ingen af disse patienter fik seponeret behandlingen med sunitinib permanent. Svær hypertension (>200 mmHg systolisk eller 110 mmHg diastolisk) sås hos 4,7% af patienterne med solide tumorer. Hypertension sås hos ca. 33,9% af de behandlingsnaive mRCC-patienter, der fik sunitinib sammenlignet med 3,6% af patienterne, der fik IFN- α . Svær hypertension forekom hos 12% af de behandlingsnaive patienter på sunitinib og $\leq 1\%$ af patienterne på IFN- α . Hypertension blev rapporteret hos 26,5% af de patienter, som fik sunitinib i et fase 3 pNET-studie, og hos 4,9% af de patienter, der fik placebo. Alvorlig hypertension blev rapporteret hos 10% af de pNET-patienter, der fik sunitinib, og hos 3% af de patienter, der fik placebo.

Venøse tromboemboliske hændelser

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mave-tarm-kanalen

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

Letal gastrointestinal blødning blev rapporteret hos 0.98% af patienterne, der fik placebo i fase 3 GIST-studiet.

Lever og galdeveje

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

Hud og subkutane væv

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

Knogler, led, muskler og bindevæv

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

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

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

Undersøgelser

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

Forlænget QTc-interval til over 500 msek sås hos 0,5%, og ændringer med mere end 60 msek fra *baseline* sås hos 1,1% af de 450 patienter med solide tumorer. Begge disse parametre er erkendte potentielle signifikante ændringer. Sunitinib har vist forlængelse af QTcF-interval (Fridericias korrektion) ved ca. dobbelt terapeutisk koncentration.

I et studie hos 24 patienter, i alderen 20-87 år med avanceret malign sygdom, er forlængelse af QTc-intervallet undersøgt. Resultaterne af dette studie viste, at sunitinib havde en effekt på QTc-intervallet (defineret som middel placebo-justeret ændring på >10 msek med en 90% CI øvre grænse >15 msek) ved terapeutisk koncentration (dag 3) ved brug af ”within-day” *baseline*-korrektionsmetoden og ved højere end terapeutisk koncentration (dag 9) ved begge *baseline*-korrektionsmetoder. Ingen patienter havde et QTc-interval >500 msek. Selvom der sås en effekt på QTcF-intervallet 24 timer efter indtagelse af dosis på dag 3 (dvs. ved den forventede terapeutiske plasmakoncentration efter den anbefalede startdosis på 50 mg) ved brug af ”within-day” *baseline*-korrektionsmetoden, er den kliniske betydning af dette fund uklart.

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

Ved terapeutisk plasmakoncentration var den maksimale middelændring af QTcF-intervallet (Fridericias korrektion) fra *baseline* 9 msek (90% CI: 15,1 msek). Ved ca. den dobbelte terapeutiske koncentration var den maksimale ændring af QTcF-intervallet fra *baseline* 15,4 msek (90% CI: 22,4 msek). Moxifloxacin (400 mg), der blev brugt som positiv kontrol, viste en maksimal middelændring af QTcF-intervallet på 5,6 msek fra *baseline*. Ingen patienter oplevede en effekt på QTc-intervallet større end grad 2 (CTCAE-version 3,0) (se pkt. 4.4.).

Langtidssikkerhed ved mRCC

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

Pædiatrisk population

Sunitinibs sikkerhedsprofil er blevet undersøgt i et fase 1-dosiseskaleringsstudie, et ublindt fase 2-studie, et fase 1/2-enkeltarmsstudie og i publikationerne, som beskrevet herunder.

Et fase 1-dosiseskaleringsstudie med oral sunitinib blev udført hos 35 patienter, herunder 30 pædiatriske patienter (i alderen 3-17 år) og 5 unge voksne patienter (i alderen 18-21 år) med refraktære, solide tumorer, hvoraf de fleste havde en hjernetumor som primær diagnose. Alle

studiedeltagere oplevede bivirkninger; de fleste bivirkninger var alvorlige (toksicitetsgrad ≥ 3) og inkluderede kardiell toksicitet. De hyppigste bivirkninger var gastrointestinal toksicitet, neutropeni, træthed og forhøjet niveau af ALAT. Risikoen for kardielle bivirkninger forekom at være højere hos pædiatriske patienter med tidligere eksponering for stråling af hjertet eller antracyclin, sammenlignet med pædiatriske patienter uden tidligere eksponering. Hos disse pædiatriske patienter uden tidligere eksponering for antracykliner eller stråling af hjertet er den maksimalt tolererede dosis blevet fastslået (se pkt. 5.1).

Et ublindt fase 2-studie blev udført hos 29 patienter, herunder 27 pædiatriske patienter (i alderen 3-16 år) og 2 unge voksne patienter (i alderen 18-19 år) med recidiverende/progressiv/refraktær højgrads gliom eller ependymom. Der var ingen grad 5 bivirkninger i nogen af grupperne. De hyppigste bivirkninger ($\geq 10\%$) var nedsat neutrofilital (6 (20,7 %) patienter) og intrakraniell blødning (3 (10,3 %) patienter).

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinase-hæmmere, ATC-kode: L01EX01

Virkningsmekanisme

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

udelukket). Ligeledes er den kliniske sikkerhed og effekt af sunitinib undersøgt for behandling af patienter med mRCC og behandling af patienter med inoperabel pNET.

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

Gastrointestinale stromale tumorer

Det første åbne, dosis-eskaleringsstudie blev udført hos patienter med GIST efter behandlingssvigt med imatinib (median maksimal daglig dosis på 800 mg) på grund af resistens eller intolerans. 97 patienter blev inkluderet med forskellige doser og cyklusser. 55 patienter fik 50 mg sunitinib og den anbefalede behandlingscyklus på 4 på hinanden følgende uger og 2 uger uden behandling (doseringskema 4/2).

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

Et fase 3, randomiseret, dobbelt-blind, placebokontrolleret studie med sunitinib blev udført hos patienter med GIST, som udviste intolerans over for, eller havde udviklet sygdomsprogression under eller efter behandling med imatinib (median maksimal daglig dosis på 800 mg). I dette studie blev 312 patienter randomiseret (2:1) til enten 50 mg sunitinib eller placebo, oralt 1 gang dagligt med doseringsskema 4/2 indtil sygdomsprogression, eller til de udgik af studiet af anden årsag (207 patienter fik sunitinib, og 105 patienter fik placebo). Studiets primære effektendepunkt var TTP, defineret som tiden fra randomisering til første dokumenterede objektive tumorprogression. På tidspunktet for den forud specificerede interimanalyse var median-TTP for sunitinib 28,9 uger (95%CI = 21,3 - 34,1) baseret på investigators vurderinger og 27,3 uger (95% CI = 16,0 - 32,1) baseret på *Independent Review Board*, og den var statistisk signifikant længere end TTP for placebo på 5,1 uger (95% CI = 4,4 - 10,1 uger; $p < 0,001$) baseret på investigators vurderinger og 6,4 uger (95% CI = 4,4 - 10,0S) baseret på *Independent Review Board*. Forskellen i den samlede overlevelse (OS) var statistisk til fordel for sunitinib (hazard ratio (HR): 0,491; 95% (CI: 0,290 - 0,831)). Risiko for død var dobbelt så høj hos patienter i placebogruppen som i sunitinib-gruppen.

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

I alt fik 225 patienter sunitinib i studiets åben-label fase, inklusive de 99 patienter der blev behandlet med placebo i starten.

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

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

Endepunkt	Dobbelblind behandling ^a				
	Median (95% CI)		Hazard ratio		Placebo cross-over gruppe behandling ^b
	SUTENT	Placebo	(95% CI)	p-værdi	
Primært					
TTP (uger)					
Interim	27,3 (16,0-32,1)	6,4 (4,4-10,0)	0,329 (0,233-0,466)	<0,001	-
Slut	26,6 (16,0-32,1)	6,4 (4,4-10,0)	0,339 (0,244-0,472)	<0,001	10,4 (4,3-22,0)
Sekundært					
PFS (uger) ^c					
Interim	24,1 (11,1-28,3)	6,0 (4,4-9,9)	0,333 (0,238-0,467)	<0,001	-
Slut	22,9 (10,9-28,0)	6,0 (4,4-9,7)	0,347 (0,253-0,475)	<0,001	-
ORR (%) ^d					
Interim	6,8 (3,7-11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Slut	6,6 (3,8-10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0-17,8)
OS (uger) ^e					
Interim	-	-	0,491 (0,290-0,831)	0,007	-
Slut	72,7 (61,3-83,0)	64,9 (45,7-96,0)	0,876 (0,679-1,129)	0,306	-

Forkortelser: CI=konfidensinterval; ITT=intent to treat; NA=ikke relevant; ORR=objektiv responsrate; OS=samlet overlevelse ; PFS= progressions-fri overlevelse; TTP=tidspunkt til tumorprogression.

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

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

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

^d Resultater for ORR (objektive responsrate) er angivet som procent patienter med bekræftet respons med 95% CI.

^e Median er ikke opnået endnu, da data endnu ikke er fuldstændige. (OS = overall-overlevelse)

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

Behandlingsnaiv metastaserende renalcellekarcinom

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

Middelvarighed af behandlingen var 11,1 måned (interval: 0,4-46,1) for sunitinib-behandling og 4,1 måned (interval: 0,1-45,6) for IFN- α -behandling. Behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger blev set hos 23,7% af de patienter, som fik sunitinib, og hos 6,9% af de patienter, som fik IFN- α -behandling. Alligevel var seponeringsraten på grund af bivirkninger 20% for sunitinib og 23% for IFN- α . Behandlingen blev afbrudt hos 202 patienter (54%) i sunitinib-behandling og hos 141 patienter (39%) i IFN- α -behandling. Dosis blev reduceret hos 194 patienter (52%) i sunitinib-behandling og hos 98 patienter (27%) i IFN- α -behandling. Patienterne blev behandlet indtil sygdomsprogression, eller til de udgik af studiet. Det primære effektendepunkt var PFS. En planlagt interimanalyse viste en statistisk signifikant fordel for sunitinib i forhold til IFN- α . I dette studie var median-PFS for den sunitinib-behandlede gruppe 47,3 uger sammenlignet med 22,0 uger for den IFN- α -behandlede

gruppe. HR var 0,415 (95% CI: 0,320 - 0,539, p-værdi <0,001). Andre endepunkter omfattede ORR, OS og sikkerhed. Radiologisk undersøgelse blev afbrudt, når det primære endepunkt var nået. Ved den afsluttende analyse var ORR 46% (95% CI: 41%-51%) i sunitinib-armen og 12% (95% CI: 9%-16%) i IFN- α -armen (p<0,001), baseret på investigators vurderinger.

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

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

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

Sammenfatning af progression-fri overlevelse	Sunitinib (N = 375)	IFN-α (N = 375)
Individdet progredierede eller døde ikke [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Individdet progredierede eller døde [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (uger)		
Kvartil (95% CI)		
25%	22,7 (18,0 til 34,0)	10,0 (7,3 til 10,3)
50%	48,3 (46,4 til 58,3)	22,1 (17,1 til 24,0)
75%	84,3 (72,9 til 95,1)	58,1 (45,6 til 82,1)
Ustratificeret analyse		
Hazard ratio (sunitinib versus IFN- α)		0,5268
95% CI for hazard ratio		(0,4316 til 0,6430)
p-værdi ^a		<0,0001

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

Sammenfatning af overall-overlevelse	Sunitinib (N = 375)	IFN-α (N = 375)
Individdet ikke erkendt død [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Individdet erkendt død [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (uger)		
Kvartil (95% CI)		
25%	56,6 (48,7 til 68,4)	41,7 (32,6 til 51,6)
50%	114,6 (100,1 til 142,9)	94,9 (77,7 til 117,0)
75%	NA (NA til NA)	NA (NA til NA)
Ustratificeret analyse		
Hazard ratio (sunitinib vs IFN- α)		0,8209
95% CI for hazard ratio		(0,6730 til 1,0013)
p-værdi ^a		0,0510

Forkortelser: CI=konfidensinterval; IFN- α =interferon-alfa; ITT=intent-to-treat; N=antal patienter; NA= ikke relevant; OS=samlet overlevelse; PFS= progressions-fri overlevelse.

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

Cytokin-refraktær, metastaserende renalcellekarcinom

Et fase 2 studie af sunitinib blev udført hos patienter, som var refraktære før cytokinbehandling med interleukin-2 eller IFN- α . 63 patienter fik en oral initialdosis på 50 mg sunitinib 1 gang dagligt i 4 på hinanden følgende uger efterfulgt af 2 ugers pause for at fuldføre en fuldstændig cyklus på 6 uger (doseringskema 4/2). Det primære effektendepunkt var den objektive responsrate (ORR) baseret på *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST = respons evaluering af kriterier for solide tumorer).

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

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

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

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

Neuroendokrine tumorer i pancreas

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

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

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

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

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

Brug af somatostatin-analoger var tilladt i studiet.

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

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

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

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

Tabel 4 - pNET effektresultater fra fase 3-studiet

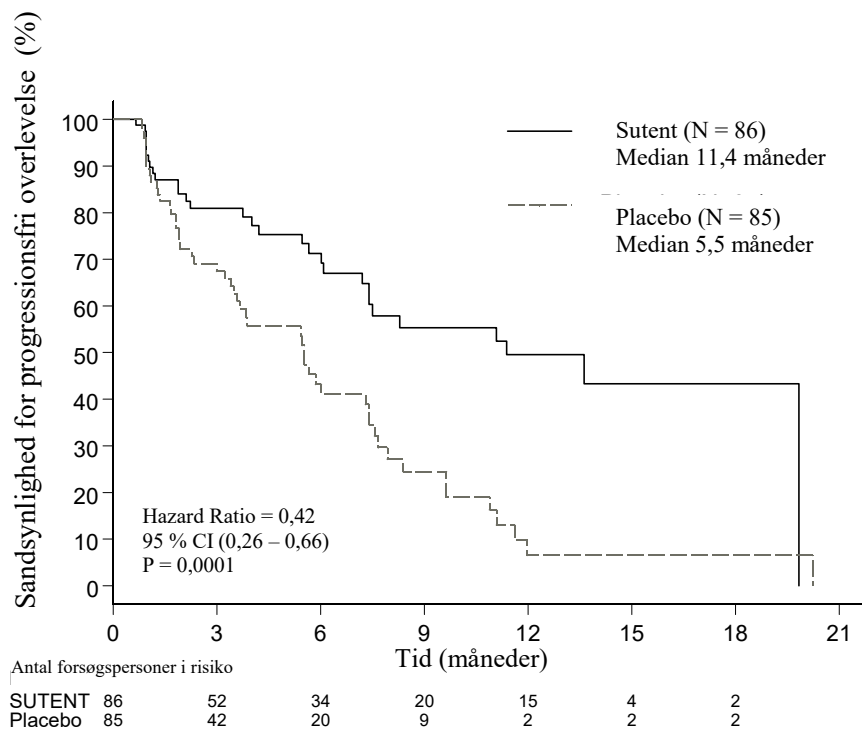
Effektparameter	Sutent (n = 86)	Placebo (n = 85)	Hazard Ratio (95% CI)	p-værdi
Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95% CI)] ved investigator-vurdering	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95% CI)] ved respons-vurdering baseret på RECIST sammenholdt med investigator-tumor-måling	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^a
Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95% CI)] ved blindet, uafhængig, central gennemgang af tumor-vurdering	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 ^a
Samlet overlevelse [5-årsopfølgning] [median, måneder (95% CI)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 ^a
Objektiv responsrate [% , (95% CI)]	9,3 (3,2, 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

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

^a 2-sidet ustratificeret logrank test

^b Fishers Exact test

Figur 1 - Kaplan-Meier plot af PFS i pNET fase 3-Studiet



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

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

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

Resultater fra spørgeskema (EORTC QLQ-C30) om livskvalitet fra den europæiske kræftforskningsorganisation, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, viser, at den samlede totale helbredsrelaterede livskvalitet og de 5 funktionsevner (fysik, karakter, kognitiv, følelsesmæssig og social) blev opretholdt hos patienter i behandling med sunitinib i sammenligning med placebo med begrænsede symptomatiske bivirkninger.

Der blev udført et multinationalt, multicenter, enkeltarmet åbent fase 4-studie, som evaluerede virkningen og sikkerheden af sunitinib hos patienter med progressiv, fremskreden/metastatisk, veldifferentieret, inoperabel pNET.

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

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

Pædiatrisk population

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

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

Et ublindt fase 2-studie blev udført hos 29 patienter, herunder 27 pædiatriske patienter (i alderen 3 til 16 år) og 2 unge voksne patienter (i alderen 18 til 19 år) med gliom af høj grad eller ependymom. På grund af manglende sygdomskontrol blev studiet lukket ned ved tidspunktet for den planlagte interimanalyse. Den mediane progressionsfrie overlevelse var 2,3 måneder i gruppen med gliom af høj grad og 2,7 måneder i ependymom-gruppen. Den mediane samlede overlevelse (OS) var 5,1 måneder i gruppen med gliom af høj grad og 12,3 måneder i ependymom-gruppen. De hyppigste bivirkninger (≥ 10 %) hos patienterne i begge grupper tilsammen var nedsat neutrofiltal (6 patienter (20,7 %); og intrakranial blødning (3 patienter (10,3 %)) (se pkt. 4.8).

Evidens fra et fase-1/2-studie med oral sunitinib, der blev udført hos 6 pædiatriske patienter med GIST i alderen 13-16 år, som fik sunitinib i doseringsskema 4/2, i doser på mellem 15 mg/m² dagligt og

30 mg/m² dagligt og publicerede, tilgængelige data (20 pædiatriske eller unge voksne patienter med GIST) indikerede, at sunitinib medførte stabilisering af sygdommen hos 18 ud af 26 (69,2 %) af patienterne, enten efter behandlingssvigt med eller intolerance over for imatinib (16 ud af 21 patienter med stabil sygdom) eller de novo/efter operation (2 ud af 5 patienter med stabil sygdom). I fase 1/2-studiet blev der observeret stabil sygdom og sygdomsprogression hos 3 ud af 6 patienter (1 patient fik neo-adjuverende behandling og 1 fik adjuverende imatinib). I det samme studie oplevede 4 ud af 6 patienter (66,7 %) bivirkninger af grad 3-4. De rapporterede grad 3 bivirkninger var hypofosfatæmi, neutropeni og trombocytopeni hver hos 1 patient, og en grad 4 bivirkning af neutropeni blev rapporteret hos 1 patient. Herudover er de følgende grad 3 bivirkninger blevet rapporteret hos 5 patienter i publikationer: træthed (2) og gastrointestinale bivirkninger (herunder diarré)(2), hæmatologiske bivirkninger (herunder anæmi) (2), cholecystitis (1), hypertyroidisme (1) og mucositis (1).

Der blev udført en populationsfarmakokinetisk og farmakokinetisk/- farmakodynamisk analyse med henblik på at ekstrapolere farmakokinetikken og de vigtigste endepunkter for sikkerhed og virkning af sunitinib hos pædiatriske patienter med GIST (aldersgruppe 6-17 år). Denne analyse var baseret på data indsamlet fra voksne med GIST eller solide tumorer samt fra pædiatriske patienter med solide tumorer. Baseret på modelleringsanalyser virkede det ikke som om, at yngre alder og mindre legemsstørrelse påvirkede sikkerheds- og virkningsresponse på plasma-eksponeringen for sunitinib negativt. Det virkede ikke som om, at sunitinibs benefit/risk-forhold blev negativt påvirket af en yngre alder og mindre legemsstørrelse, og det var primært afhængigt af plasma-eksponeringen.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

Absorption

Efter oral anvendelse af sunitinib ses C_{max} sædvanligvis 6-12 timer (T_{max}) efter administration.

Fødeindtagelse har ingen effekt på biotilgængeligheden af sunitinib.

Fordeling

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

Metaboliske interaktioner

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

Biotransformation

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

Samtidig administration af sunitinib og den potente CYP3A4-induktor eller -hæmmer bør undgås, da dette kan påvirke plasmakoncentrationen af sunitinib.

Elimination

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

Samtidig administration af BCRP-hæmmere

Sunitinib er et substrat for effluxtransporteren BCRP *in vitro*. I studie A6181038 havde samtidig administration af BCRP-hæmmeren gefitinib ingen klinisk relevant virkning på C_{max} og AUC-værdien for sunitinib eller sunitinib + metabolit (se pkt. 4.5). Dette studie var et multicenter, open-label, fase 1/2-studie til undersøgelse af sikkerhed/tolerabilitet, maksimalt tolereret dosis og sunitinibs antitumoraktivitet i kombination med gefitinib hos forsøgspersoner med mRCC. PK-værdien af gefitinib (250 mg dagligt) og sunitinib (37,5 mg [kohorte 1, n=4] eller 50 mg [kohorte 2, n=7] dagligt i 4 uger med 2 ugers pause) ved samtidig administration blev evalueret som et sekundært studieformål. Ændringer i sunitinibs farmakokinetiske parametre havde ingen klinisk signifikans og viste ingen interaktioner, men i betragtning af det relativt lave antal forsøgspersoner (dvs. N=7+4) og den moderat til store forskel i de farmakokinetiske parametre patienterne imellem, bør der dog udvises forsigtighed ved fortolkning af fundene vedrørende farmakokinetisk interaktion fra dette studie.

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion

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

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

Nedsat nyrefunktion

Analysen af populationsfarmakokinetik tyder på, at sunitinibs tilsyneladende clearance (CL/F) ikke er påvirket af kreatininclearance (CrCl) inden for det vurderede område (42-347 ml/min). Systemisk eksponering efter en enkelt dosis sunitinib var den samme hos patienter med alvorligt nedsat

nyrefunktion (CrCl <30 ml/min) som hos personer med normal nyrefunktion (CrCl >80 ml/min). Selvom sunitinib og den primære metabolit ikke elimineres ved hæmodialyse, var den systemiske eksponering for sunitinib 47% lavere og for den primære metabolit 31% lavere hos patienter med nyresygdom i slutstadiet sammenlignet med personer med normal nyrefunktion.

Vægt, performancestatus

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

Køn

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

Pædiatrisk population

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

Derudover var legemsoverfladeareal (BSA), ved baseline en signifikant kovariant på den tilsyneladende clearance af sunitinib og dets aktive metabolit, hvilket var baseret på en integreret farmakokinetisk populationsanalyse af samlede data fra 3 pædiatriske studier (2 pædiatriske studier med solide tumorer og 1 pædiatrisk GIST studie; alder: 6-11 år og 12-17 år). Baseret på denne analyse forventes en dosis på ca. 20 mg/m² dagligt (BSA-interval: 1,10-1,87 m²) hos pædiatriske patienter at resultere i plasmaeksponeringer for sunitinib og dets aktive metabolit (mellem 75 og 125% af AUC), der er sammenlignelige med voksne med GIST, der får sunitinib 50 mg dagligt i dosisskema 4/2 (AUC 1233 ng.time/ml).

Startdosis i de pædiatriske studier var 15 mg/m² (baseret på maksimalt tolereret dosis i fase 1-dosiseskaleringstudiet, se pkt. 5.1), som hos pædiatriske patienter med GIST blev øget til 22,5 mg/m² og efterfølgende til 30 mg/m² (måtte ikke overstige en totaldosis på 50 mg/dag) baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet. Desuden var det beregnede startdosisinterval ifølge publicerede data 16,6 mg/m² til 36 mg/m² og steg til doser helt op til 40,4 mg/m² (måtte ikke overstige en totaldosis på 50 mg/dag).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I gentagne dosistoksicitetsstudier af op til 9 måneders varighed på rotter og aber var påvirkninger af det primære målorgan identificeret i den gastrointestinale kanal (emesis og diarré hos aber); binyre (kortikal kongestion og/eller blødning hos rotter og aber og nekrose efterfulgt af fibrose hos rotter); blod- og lymfesystem (knoglemarvshypocellularitet og lymfoid udtømming i thymus, milt og lymfeknuder); eksokrin pancreas (acinar celledegranulering med enkeltcelle nekrose); spytkirtler (acinar hypertrofi); led (fortykkelse af vækstplade); uterus (atrofi) og ovarier (nedsat follikeludvikling). Alle fund opstod ved klinisk relevante sunitinib-plasmaeksponeringsniveauer. Yderligere påvirkninger, som blev set i andre studier omfatter forlængelse af QTc-intervallet, LVEF-nedsættelse og testikel tubulær atrofi, øget mesangialceller i nyren, blødning i gastrointestinkanalen og oral mukosa, og hypertrofi af hypofyseforlapceller. Forandringer i uterus (endometriatrofi) og knoglevækstplade (fortykkelse af epifyse eller dysplasi af brusken) menes at være relateret til den farmakologiske virkning af sunitinib. De fleste fund var reversible efter 2-6 uger uden behandling.

Genotoksicitet

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

Karcinogenicitet

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

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

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

Reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet

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

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

Sunitinib (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg/dag) blev evalueret i et præ- og postnataludviklingsstudie i drægtige rotter. Der sås reduktion af maternel vægstigning under drægtighed og diegivning ved ≥ 1 mg/kg/dag, men der sås ikke maternel reproduktionstoksicitet ved doser op til 3 mg/kg/dag (estimeret eksponering $\geq 2,3$ gange AUC hos patienter behandlet med ADD). Der sås reduceret neonatal vægt under og efter afvænningsperioden ved 3 mg/kg/dag. Der sås ingen udviklingstoksicitet ved 1 mg/kg/dag (eksponering ca. $\geq 0,9$ gange AUC hos patienter behandlet med ADD).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

12,5 mg hårde kapsler

Kapselindhold

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

Kapselskal

Gelatine
Rød jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Trykkeblæk

Shellac
Propylenglycol
Natriumhydroxid
Povidon
Titandioxid (E171).

25 mg hårde kapsler

Kapselindhold

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

Kapselskal

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

Blæk

Shellac
Propylenglycol
Natriumhydroxid
Povidon
Titandioxid (E171)

37,5 mg hårde kapsler

Kapselindhold

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

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)

Blæk
Shellac
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Sort jernoxid (E172)

50 mg hårde kapsler

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

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

Blæk
Shellac
Propylenglycol
Natriumhydroxid
Povidon
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser eller pakningstyper er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Sutent 12,5 mg hårde kapsler
EU/1/06/347/001
EU/1/06/347/004

Sutent 25 mg hårde kapsler
EU/1/06/347/002
EU/1/06/347/005

Sutent 37,5 mg hårde kapsler
EU/1/06/347/007
EU/1/06/347/008

Sutent 50 mg hårde kapsler
EU/1/06/347/003
EU/1/06/347/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. juli 2006
Dato for seneste fornyelse: 9. november 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

HDPE-BEHOLER YDRE KARTON – 12,5 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 12,5 mg hårde kapsler

sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 12,5 mg sunitinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.

Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sutent 12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HDPE-BEHOLDER – 12,5 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Sutent 12,5 mg hårde kapsler
sunitinib
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 kapsler

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

HDPE-BEHOLDER YDRE KARTON – 25 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 25 mg hårde kapsler
sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 25 mg sunitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sutent 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HDPE-BEHOLDER – 25 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Sutent 25 mg hårde kapsler
sunitinib
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 kapsler

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

HDPE-BEHOLDER YDRE KARTON – 37,5 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 37,5 mg hårde kapsler
sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sutent 37,5 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HDPE-BEHOLDER – 37,5 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Sutent 37,5 mg hårde kapsler
sunitinib
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 kapsler

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

HDPE-BEHOLDER YDRE KARTON – 50 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 50 mg hårde kapsler
sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 50 mg sunitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sutent 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HDPE-BEHOLDER – 50 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Sutent 50 mg hårde kapsler
sunitinib
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 kapsler

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTER YDRE KARTON – 12,5 mg KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 12,5 mg hårde kapsler
sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sutent 12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER – 12,5 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 12,5 mg hårde kapsler
sunitinib
Oral anvendelse

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTER YDRE KARTON – 25 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 25 mg hårde kapsler
sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 25 mg sunitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sutent 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER – 25 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 25 mg hårde kapsler
sunitinib
Oral anvendelse

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTER YDRE KARTON – 37,5 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 37,5 mg hårde kapsler
sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sutent 37,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER – 37,5 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 37,5 mg hårde kapsler
sunitinib
Oral anvendelse

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTER YDRE KARTON – 50 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 50 mg hårde kapsler
sunitinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 50 mg sunitinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/347/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sutent 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER – 50 MG KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sutent 50 mg hårde kapsler
sunitinib
Oral anvendelse

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man
Tirs
Ons
Tors
Fre
Lør
Søn

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Sutent 12,5 mg hårde kapsler

Sutent 25 mg hårde kapsler

Sutent 37,5 mg hårde kapsler

Sutent 50 mg hårde kapsler

sunitinib

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Sutent til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

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

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

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

Tag ikke Sutent

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Sutent:

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

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

Børn og unge

Sutant anbefales ikke til børn under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Sutent

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept.

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

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

Brug af Sutent sammen med mad og drikke

Sutant bør ikke tages sammen med grapefrugtjuice.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Sutent.

Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker prævention, mens du tager Sutent.

Fortæl det til din læge, hvis du ammer. Du må ikke amme, når du tager Sutent.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Sutent indeholder natrium

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

3. Sådan skal du tage Sutent

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

Lægen vil fastsætte, hvilken dosis du skal have afhængig af den type kræft, du skal behandles for. Hvis du skal behandles for:

- GIST eller kræft i nyrerne (MRCC), er den sædvanlige dosis 50 mg 1 gang dagligt i 28 dage (4 uger), efterfulgt af en pause på 14 dage (2 uger) (uden lægemidlet). Gives i en behandlingsperiode på 6 uger.
- pNET, er den sædvanlige dosis 37,5 mg 1 gang dagligt uden behandlingspause.

Lægen vil fastsætte den dosis du har brug for samt, hvornår du skal stoppe behandlingen med Sutent.

Sutent kan tages med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Sutent

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

Hvis du har glemt at tage Sutent

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af disse alvorlige bivirkninger (se også **Det skal du vide før du begynder at tage Sutent**):

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

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

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

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

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

Andre bivirkninger ved Sutent kan være:

Meget almindelige: hos flere end 1 ud af 10 personer

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

Almindelige: forekommer hos op til 1 ud af 10 personer

- Blodpropper i blodkarrene.
- Manglende blodtilførsel til hjertemusklen på grund af blokering eller forsnævring af kranspulsårerne.
- Smerter i brystet.
- Hjertet pumper mindre blod rundt i kroppen.
- Væskehobning, også omkring lungerne
- Infektioner.
- Komplikationer i forbindelse med alvorlig infektion (infektion i blodbanen) der kan resultere i vævsskade, organsvigt og dødsfald.
- Nedsat blodsukterniveau (se afsnit 2).
- Tab af protein gennem urinen, hvilket kan føre til hævelser.
- Influenzalignende symptomer.
- Unormale blodprøveresultater fx for bugspytkirtel- og leverenzzymer.
- Forhøjet indhold af urinsyre i blodet.
- Hæmorider, smerter i endetarmen, blødende tandkød, synkebesvær.
- Brændende eller smertende fornemmelse i tungen, betændelseslignende reaktion i mave-tarmkanalens slimhinde, for meget luft i maven eller tarmene.
- Vægttab.

- Smerter i muskler og knogler, muskelsvaghed, muskeltræthed, muskelsmerter, muskelkramper.
- Tørhed i næsen, tilstoppet næse.
- Rindende øjne.
- Unormal berøringsfølelse i huden, kløende, skallende og betændt hud, blærer, bumser, misfarvning af negle, hårtab.
- Prikkende, snurrende fornemmelser, følelseløshed eller lammelser eller evt. smerter i hænder og fødder.
- Unormal nedsat/øget følsomhed, især ved berøring.
- Halsbrand.
- Væskemangel (dehydrering).
- Hedeture.
- Unormalt farvet urin.
- Depression.
- Kulderystelser.

Ikke almindelige: forekommer hos op til 1 ud af 100 personer

- Livstruende infektion i bløddel (fx muskler, sener, ledkapsler, fedtvæv eller andet væv) inklusive området omkring endetarmen og skridtet (se afsnit 2).
- Slagtilfælde.
- Hjerteanfald på grund af afbrudt eller nedsat blodtilførsel til hjertet.
- Ændringer i hjertets elektriske aktivitet eller unormal hjerterytme.
- Væske omkring hjertet (perikardie-ekssudat).
- Leversvigt.
- Smerter i maven (mavepine) på grund af betændelse i bugspytkirtlen.
- Nedbrydning af svulst, som kan give hul i tarmene (perforation).
- Betændelse i galdeblæren med eller uden galdesten.
- Unormal, rørformet passage mellem to normale hulrum i kroppen eller huden.
- Smerter i munden, tænderne og/eller kæben, hævelse eller sår inde i munden, følelseløshed eller tyngdefornemmelse i kæben, løse tænder. Disse symptomer kan være tegn på knogleskade i kæben (osteonekrose) (se afsnit 2). Overproduktion af skjoldbruskkirtlens hormoner, hvilket medfører øget stofskifte i hvile.
- Problemer med sårheling efter operation.
- Forhøjet indhold af muskelenzym (kreatinkinase) i blodet.
- Voldsom reaktion på allergifremkaldende stoffer, herunder høfeber, hududslæt, kløende hud, nældefeber, hævelser/ødemer og åndedrætsbesvær.
- Tarmbetændelse (colitis, iskæmisk colitis).

Sjældne bivirkninger: forekommer hos op til 1 ud af 1.000 personer

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

Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data):

- En udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner).
- Manglende energi, forvirring, søvnighed, bevidstløshed/koma – disse symptomer kan være tegn på forgiftning af hjernen som følge af et højt indhold af ammonium i blodet (hyperammonæmisk encefalopati).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

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

Spørg apotekspersonalet hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sulent indeholder:

Sulent 12,5 mg hårde kapsler

Aktivt stof: sunitinib.

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

Øvrige indholdsstoffer:

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

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

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

Sulent 25 mg hårde kapsler

Aktivt stof: sunitinib.

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 25 mg sunitinib.

Øvrige indholdsstoffer:

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

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

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

Sulent 37,5 mg hårde kapsler

Aktivt stof: sunitinib.

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

Øvrige indholdsstoffer:

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

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

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

Sutent 50 mg hårde kapsler

Aktivt stof: sunitinib.

Hver kapsel indeholder sunitinibmalat svarende til 50 mg sunitinib.

Øvrige indholdsstoffer:

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

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

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

Udseende og pakningstørrelser

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

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

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

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

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

Ikke alle styrker og pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ.:+ 357 22 817690

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for sunitinib er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af forhåndenværende data om risikoen for hyperammonæmisk encefalopati fra litteraturen, spontane indberetninger, herunder i visse tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, samt en positiv dechallenge og/eller rechallenge, anser PRAC en årsagssammenhæng mellem sunitinib og hyperammonæmisk encefalopati som i det mindste en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder sunitinib, skal ændres i overensstemmelse hermed.

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefaling.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for sunitinib er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder sunitinib, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.