

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Sunitinib Bluefish 12,5 mg hårda kapslar

Sunitinib Bluefish 25 mg hårda kapslar

Sunitinib Bluefish 50 mg hårda kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

12,5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 12,5 mg sunitinib.

25 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 25mg sunitinib.

50 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 50 mg sunitinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Hårda kapslar

Sunitinib Bluefish 12,5 mg hårda kapslar:

Hårda kapslar med orange överdel och orange underdel, märkta med vit tryckfärg med "SB 12,5" samt en vit linje på underdelen, som innehåller ett gult till orangefärgat granulat, med en nominell längd på cirka 14 mm.

Sunitinib Bluefish 25 mg hårda kapslar:

Hårda kapslar med karamellfärgad överdel och orange underdel, märkta med vit tryckfärg med "SB 25" samt en vit linje på underdelen, som innehåller ett gult till orangefärgat granulat, med en nominell längd på cirka 16 mm.

Sunitinib Bluefish 50 mg hårda kapslar:

Hårda kapslar med karamellfärgad överdel och karamellfärgad underdel, märkta med vit tryckfärg med "SB 50" samt en vit linje på underdelen, som innehåller ett gult till orangefärgat granulat, med en nominell längd på cirka 19 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gastrointestinal stromacellstumör (GIST)

Sunitinib Bluefish är indicerat för behandling av ej resektabel och/eller metastaserad malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST) hos vuxna patienter efter terapivikt med imatinib på grund av resistens eller intolerans.

Metastaserad njurcellscancer (MRCC)

Sunitinib Bluefish är indicerat för behandling av avancerad/metastaserad njurcellscancer (MRCC) hos vuxna patienter.

Neuroendokrina tumörer i pankreas (pNET)

Sunitinib Bluefish är indicerat för behandling av inoperabla eller metastaserade, väl differentierade, progredierande, neuroendokrina tumörer i pankreas (pNET) hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Sunitinib Bluefish skall initieras av läkare med erfarenhet av administrering av cancerläkemedel.

Dosering

För GIST och MRCC är den rekommenderade dosen av Sunitinib Bluefish 50 mg peroralt en gång dagligen i 4 på varandra följande veckor, följt av ett uppehåll under 2 veckor (schema 4/2), vilket ger en komplett cykel av 6 veckor.

För pNET är den rekommenderade dosen av Sunitinib Bluefish 37,5 mg peroralt en gång dagligen utan något planerat uppehåll.

Dosändringar

Säkerhet och tolerabilitet

För GIST och MRCC kan dosändring göras i steg om 12,5 mg, baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet. Den dagliga dosen skall inte överstiga 75 mg eller understiga 25 mg.

För pNET kan dosändring göras i steg om 12,5 mg, baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet. Den högsta dosen som gavs i fas 3-studien av pNET var 50 mg/dag.

Uppehåll i administreringen kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet.

CYP3A4 hämmare/inducerare

Samtidig administrering av en potent CYP3A4-inducerare som t.ex. rifampicin skall undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.5). Om detta inte är möjligt, kan sunitinib-dosen behöva ökas i steg om 12,5 mg (upp till 87,5 mg dagligen för GIST och MRCC eller 62,5 mg dagligen för pNET), samtidigt som tolerabiliteten följs noggrant.

Samtidig administrering av sunitinib och en potent CYP3A4-hämmare som t.ex. ketokonazol skall undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.5). Om detta inte är möjligt, kan sunitinib-dosen behöva minskas till minimum 37,5 mg dagligen för GIST och MRCC eller 25 mg dagligen för pNET, samtidigt som tolerabiliteten följs noggrant.

Vid val av ett annat läkemedel för samtidig administrering, bör sådana utan eller med liten risk att inducera eller hämma CYP3A4 väljas.

Specifika patientgrupper

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Sunitinib Bluefish för patienter under 18 år har inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Äldre

Cirka en tredjedel av patienterna i kliniska studier som fick sunitinib var 65 år eller äldre. Inga påtagliga skillnader vad avser säkerhet eller effekt har iakttagits mellan yngre och äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Justering av startdosen rekommenderas inte vid administrering av sunitinib till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B). Inga studier har utförts med sunitinib till personer med allvarligt nedsatt leverfunktion Child-Pugh klass C. Användning till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion kan därför inte rekommenderas (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs vid administrering av sunitinib till patienter med nedsatt njurfunktion (lätt till svår nedsättning) eller med terminal njursjukdom (ESRD) i hemodialys. Senare dosjusteringar bör baseras på individuell säkerhet och tolerabilitet (se avsnitt 5.2).

Administreringsätt

Sunitinib Bluefish är avsedd för oral användning och kan tas oberoende av måltid.

Om patienten glömt att ta en dos skall inte någon extra dos ges. Patienten skall ta den förskrivna dosen påföljande dag, som han/hon normalt skulle ha gjort.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig administrering med en potent CYP3A4-inducerare ska undvikas, eftersom den kan minska plasmakoncentrationerna av sunitinib (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig administrering med en potent CYP3A4-hämmare ska undvikas, eftersom den kan öka plasmakoncentrationerna av sunitinib (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Hud och vävnad

Patienterna skall informeras om att färgpigmenten i hår eller hud kan försvinna under behandling med sunitinib. Andra möjliga hudbiverkningar är t.ex. torrhet, förtjockning av eller uppkomst av sprickor i huden, blåsor eller utslag i handflator och på fotsulor.

Ovanstående reaktioner var inte kumulativa. De var oftast reversibla och behandlingen behövde vanligen inte utsättas. Fall av pyoderma gangrenosum, generellt sett reversibel efter avslutad behandling med sunitinib, har rapporterats. Svåra kutana reaktioner, inklusive fall av erythema multiforme (EM), fall som tyder på Stevens Johnson syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), varav några dödliga, har rapporterats. Om tecken eller symtom på SJS, TEN eller EM (t.ex. progressiva hudutslag ofta med blåsor eller slemhinneskador) uppstår, bör behandlingen med sunitinib avslutas. Om diagnos för SJS eller TEN fastställs, bör behandlingen inte återupptas. I vissa fall av misstänkt EM, tolererade patienter återinsättning av behandling med sunitinib vid lägre dos efter utläkning av reaktionen. Vissa av dessa patienter fick också samtidig behandling med kortikosteroider eller antihistaminer (se avsnitt 4.8).

Blödningar och tumörblödningar

Blödningsepisoder, varav några dödliga, rapporterades i kliniska studier med sunitinib och vid övervakning efter marknadsintroduktion har omfattat mag-tarmblödningar, blödningar i luftvägar och urinvägar samt hjärnblödning (se avsnitt 4.8).

Rutinundersökningar vid blödningshändelser ska inkludera blodstatus och kroppsundersökning.

Näsblödning var den vanligaste blödningsskomplikationen och rapporterades hos cirka hälften av de patienter med solida tumörer som upplevde hemorragiska biverkningar. Några av fallen med näsblödning var av allvarlig art, men mycket sällan med dödlig utgång.

Fall av tumörblödning, ibland i samband med tumörnekros, har rapporterats, varav några med dödlig utgång.

Tumörblödning kan uppträda plötsligt, och kan vid lungtumörer ge svår och livshotande hemoptyx eller lungblödning. Fall av lungblödning, vissa med dödlig utgång, har observerats i kliniska prövningar och rapporterats efter marknadsintroduktionen hos patienter som behandlas med sunitinib för MRCC, GIST och lungcancer. Sunitinib Bluefish är inte godkänt för användning på patienter med lungcancer.

Patienter som samtidigt behandlats med antikoagulantia (t.ex. warfarin, acenokumarol) kan behöva följas upp med jämna mellanrum med fullständig bedömning av blodstatus (trombocyter) och koagulationsfaktorer (PT/INR) samt kroppsundersökning.

Magtarmkanalen

Diarré, illamående/kräkningar, buksmärtor, dyspepsi och stomatit/smärta i munnen var de vanligast rapporterade gastrointestinala biverkningarna, men även fall av esofagit har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Understödjande behandling vid gastrointestinala, behandlingskrävande biverkningar kan innefatta behandling med antiemetikum, antidiarroikum eller antacida.

Allvarliga, även dödliga gastrointestinala komplikationer, inkluderande gastrointestinal perforation, har rapporterats hos patienter med intraabdominella sjukdomar som behandlas med sunitinib.

Hypertoni

Hypertoni har rapporterats i samband med sunitinib, däribland svår hypertoni (> 200 mmHg systoliskt eller 110 mmHg diastoliskt). Patienter skall följas med avseende på hypertoni och vid behov erhålla lämplig medicinsk behandling. Tillfälligt behandlingsuppehåll rekommenderas för patienter med svår hypertoni, som inte kan kontrolleras med mediciner. Behandlingen kan återupptas så snart hypertonin är under kontroll (se avsnitt 4.8).

Hematologi

Minskade absoluta neutrofilvärden och minskade trombocytvärden rapporterades i samband med sunitinib (se avsnitt 4.8).

Ovanstående biverkningar var inte kumulativa. De var oftast reversibla och behandlingen behövde vanligen inte utsättas. Inga av dessa händelser i fas 3 studierna var dödliga, men sällsynta

dödliga hematologiska händelser, däribland blödningar som förknippats med trombocytopeni och neutropena infektioner, har rapporterats vid övervakningen efter marknadsintroduktion.

Anemi har observerats såväl tidigt som sent vid sunitinibbehandling.

Fullständig bedömning av blodstatus bör göras i början av varje behandlingscykel på patienter som behandlas med sunitinib (se avsnitt 4.8).

Hjärtat

Kardiovaskulära biverkningar, däribland hjärtsvikt, kardiomyopati, en minskning av vänster ventrikulär ejektionsfraktion till ett värde under den nedre normalgränsen, myokardit, myokardischemi och hjärtinfarkt, varav några dödliga, har rapporterats hos patienter som behandlats med sunitinib. Dessa data tyder på att sunitinib ökar risken för kardiomyopati. Inga ytterligare specifika riskfaktorer för sunitinibrelaterad kardiomyopati förutom den läkemedelsspecifika effekten har identifierats hos behandlade patienter. Sunitinib ska användas med försiktighet hos patienter som riskerar att få, eller tidigare fått, dessa biverkningar (se avsnitt 4.8).

Patienter som under de senaste 12 månaderna hade drabbats av hjärtsjukdom, som t.ex. hjärtinfarkt (inkluderande svår/instabil angina), symtomatisk kronisk hjärtsvikt (CHF), cerebrovaskulär händelse eller transitorisk ischemisk attack eller lungemboli eller genomgått koronar/perifer artär-bypasstransplantation uteslöts

från samtliga kliniska studier med sunitinib. Det är okänt huruvida patienter med dessa samtidigt tillstånd kan löpa högre risk att utveckla sunitinib-relaterad vänsterkammardysfunktion.

Läkare bör väga denna risk mot den eventuella nyttan av läkemedlet. Patienter bör följas upp noggrant vad avser kliniska tecken och symtom på kronisk hjärtsvikt när de behandlas med sunitinib, i synnerhet patienter med kardiella riskfaktorer och/eller en historik av kranskärslsjukdom. Utgångsvärdet för LVEF bör fastställas och återkommande utvärdering görs hos patienter som får behandling med sunitinib. Hos patienter utan kardiella riskfaktorer bör ett utgångsvärde för tömningsfraktionen fastställas.

Vid kliniska tecken på kronisk hjärtsvikt rekommenderas utsättande av sunitinib. Hos patienter utan kliniska tecken på kronisk hjärtsvikt men med minskning av tömningsfraktion $<50\%$ och $>20\%$ under utgångsvärdet bör behandlingen med sunitinib avbrytas och/eller dosen sänkas.

Förlängning av QT-intervallet

Förlängning av QT-intervallet och Torsade de pointes har observerats hos patienter som behandlats med sunitinib. Förlängning av QT-intervallet kan medföra ökad risk för ventrikulärritmier, inklusive Torsade de pointes.

Sunitinib ska användas med försiktighet till patienter med en känd anamnes av förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika eller läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, eller patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Samtidig behandling med sunitinib

och potent CYP3A4-hämmare ska begränsas p.g.a. risken för ökad plasmakoncentration av sunitinib (se avsnitt 4.2, 4.5 och 4.8).

Venös tromboembolism

Behandlingsrelaterade venösa tromboemboliska biverkningar rapporterades hos patienter som behandlades med sunitinib inkluderande djup ventrombos och lungemboli (se avsnitt 4.8). Fall av lungemboli med dödlig utgång har rapporterats vid övervakningen efter marknadsintroduktion.

Arteriell tromboembolism

Fall av arteriella tromboemboliska biverkningar, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med sunitinib. Bland de vanligaste biverkningarna fanns cerebrovaskulär händelse, transitorisk ischemisk attack (TIA) och hjärninfarkt. Riskfaktorer som förknippades med arteriella tromboemboliska biverkningar, förutom den underliggande maligna sjukdomen och åldern ≥ 65 år, innefattade hypertoni, diabetes mellitus och tidigare tromboembolisk sjukdom.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användningen av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga beaktas innan sunitinib sätts in till patienter med riskfaktorer som hypertoni eller en anamnes med aneurysm.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Diagnosen av TMA, inkluderande trombotisk trombocytopen purpura (TTP) och hemolytisk uremiskt syndrom (HUS), som i vissa fall kan leda till njursvikt eller dödlig utgång, ska övervägas vid

händelse av hemolytisk anemi, trombocytopeni, trötthet, fluktuerande neurologisk manifestation, njursvikt och feber. Behandling med sunitinib ska avbrytas hos patienter som utvecklar TMA. Avklingning av effekterna av TMA har observerats efter utsatt behandling (se avsnitt 4.8).

Rubbningar i sköldkörtelfunktionen

Laboratorieprover som utgångsvärde för kontroll av sköldkörtelfunktionen rekommenderas för alla patienter. Patienter med befintlig hypotyreos eller hypertyreos ska behandlas enligt medicinsk praxis innan behandling med sunitinib påbörjas. Under sunitinibbehandling ska rutinmässig övervakning av sköldkörtelfunktionen utföras var tredje månad. Dessutom ska patienterna följas noga avseende tecken och symtom på sköldkörtelrubbningar under behandlingen. Patienter som utvecklar tecken och/eller symtom på sköldkörtelrubbningar ska utföra laborietester av sköldkörtelfunktionen när det anses kliniskt indicerat. De patienter som utvecklar sköldkörtelrubbningar ska behandlas enligt medicinsk praxis.

Hypotyreos har observerats både tidigt och sent under behandlingen med sunitinib (se avsnitt 4.8).

Pankreatit

Förhöjd serumlipas- och amylasaktivitet har iakttagits hos patienter med olika solida tumörer som behandlades med sunitinib. Den förhöjda lipasaktiviteten var övergående och åtföljdes vanligen inte av tecken eller symtom på pankreatit hos patienter med olika solida tumörer (se avsnitt 4.8).

Fall av allvarliga pankreatiska händelser, några med dödlig utgång, har rapporterats. Vid symtom på pankreatit skall behandlingen med sunitinib avbrytas och patienterna skall ges lämplig understödande behandling.

Levertoxicitet

Levertoxicitet har observerats hos patienter som behandlats med sunitinib. Fall av leversvikt, några med dödlig utgång, observerades hos <1 % av patienterna med solida tumörer som behandlades med sunitinib. Leverfunktionstester (alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT], bilirubinhalt) bör utföras före start av behandling, under varje behandlingsscykel och så snart det föreligger klinisk indikation. Vid tecken eller symtom på leversvikt ska behandlingen med sunitinib avbrytas och adekvat understödande behandling sättas in (se avsnitt 4.8).

Njurfunktion

Fall av nedsatt njurfunktion, njursvikt och/eller akut njursvikt, i några fall med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Riskfaktorer som förknippades med nedsatt njurfunktion/njursvikt hos patienter som får sunitinib innefattade, förutom underliggande RCC, hög ålder, diabetes mellitus, underliggande njurinsufficiens, hjärtsvikt, hypertoni, sepsis, dehydrering/hypovolemi och rabdomyolys.

Säkerheten vid fortsatt behandling med sunitinib hos patienter med måttlig till svår proteinuri är inte metodiskt utvärderad.

Fall av proteinuri och sällsynta fall av nefrotiskt syndrom har rapporterats. Urinanalys för fastställande av utgångsvärde rekommenderas, och patienter ska följas avseende utveckling eller förvärrande av proteinuri. Vid nefrotiskt syndrom ska behandling med sunitinib avbrytas.

Fistel

Behandling med sunitinib ska avbrytas om fistel bildas. Informationen är begränsad avseende fortsatt behandling med sunitinib till patienter med fistel (se avsnitt 4.8).

Försämrad sårläkning

Fall av försämrad sårläkning har rapporterats under behandling med sunitinib.

Inga formella kliniska studier på effekten av sunitinib på sårläkning har genomförts. Tillfälligt avbrott i behandlingen med sunitinib rekommenderas av försiktighetsskäl hos patienter som ska genomgå större kirurgiska ingrepp. Det finns begränsad klinisk erfarenhet vad gäller lämplig tidpunkt för återinsättande av behandlingen efter en omfattande kirurgisk intervention. Därför bör beslutet att återuppta behandlingen med sunitinib efter en omfattande kirurgisk intervention baseras på klinisk bedömning av patientens återhämtning efter ingreppet.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats hos patienter behandlade med Sunitinib Bluefish. Majoriteten av dessa fall rapporterades hos patienter som tidigare eller samtidigt fått

bisfosfonatbehandling intravenöst, vilket i sig är en identifierad risk för osteonekros i käken. Försiktighet ska råda då Sunitinib Bluefish ges samtidigt eller efter intravenös bisfosfonatbehandling.

Invasiva tandingrepp är också en identifierad riskfaktor. En tandläkarundersökning med lämplig profylaktisk tandläkarbehandling ska övervägas innan behandling med Sunitinib Bluefish påbörjas.

Invasiva tandingrepp ska undvikas om möjligt hos patienter som tidigare fått eller får bisfosfonatbehandling intravenöst (se avsnitt 4.8).

Överkänslighet/angioödem

Om angioödem på grund av överkänslighet uppträder, ska behandling med sunitinib avbrytas och patienten behandlas enligt medicinsk praxis (se avsnitt 4.8).

Kramper

I kliniska studier med sunitinib och från erfarenhet vid övervakningen efter marknadsintroduktionen har kramper rapporterats. Patienter med kramper och tecken/symtom som stämmer överens med reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS), som t.ex. hypertoni, huvudvärk, minskad vakenhet, förändrade mentala funktioner och synförlust, inkluderande kortikal blindhet, skall följas upp medicinskt, inkluderande blodtrycks kontroll. Temporärt uppehåll i behandlingen med sunitinib rekommenderas; därefter kan behandlingen återupptas efter bedömning av behandlande läkare (se avsnitt 4.8).

Tumörlyssyndrom (TLS)

Sällsynta fall av TLS, vissa med dödlig utgång, har observerats i kliniska prövningar och rapporterats vid övervakningen efter marknadsintroduktionen hos patienter som behandlas med sunitinib. Riskfaktorer för TLS är hög tumörbörda, föreliggande kronisk njurinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotoni och sur urin. Dessa patienter ska noggrant övervakas och behandlas efter kliniskt behov. Profylaktisk hydrering ska övervägas.

Infektioner

Allvarliga infektioner, med eller utan neutropeni, några med dödlig utgång, har rapporterats. Mindre vanliga fall av nekrotiserande fasciit, även i perineum, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Behandlingen med sunitinib ska avbrytas hos patienter som utvecklar nekrotiserande fasciit och lämplig behandling sätts in omedelbart.

Hypoglykemi

Minskade blodglukosnivåer, i några fall med kliniska symtom och som krävde sjukhusvård på grund av medvetslöshet, har rapporterats under behandling med sunitinib. I händelse av symtomatisk hypoglykemi ska behandlingen med sunitinib temporärt avbrytas. Hos diabetespatienter bör blodglukosnivåerna kontrolleras regelbundet för bedömning av om doseringen av diabetesläkemedel behöver justeras för att minimera risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.8).

Hyperammonemisk encefalopati

Hyperammonemisk encefalopati har observerats med sunitinib (se avsnitt 4.8). Hos patienter som utvecklar oförklarlig letargi eller

förändrat psykiskt tillstånd ska ammoniaknivån mätas och lämplig klinisk behandling sättas in.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Läkemedel som kan öka plasmakoncentrationerna av sunitinib

Effekt av CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av en singeldos sunitinib och den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol till friska frivilliga resulterade i en förhöjning av maximal koncentration (C_{max}) och area under kurvan ($AUC_{0-\infty}$) för kombinationen [sunitinib + primär metabolit] med 49 % respektive 51 %.

Behandling med sunitinib i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice) kan öka sunitinibkoncentrationerna.

En kombination med CYP3A4-hämmare bör därför undvikas eller val av samtidig behandling med annat läkemedel med ingen eller minimal potential att hämma CYP3A4 bör övervägas.

Om detta inte är möjligt, kan sunitinibdosen behöva minskas till minimum 37,5 mg dagligen för GIST och MRCC eller 25 mg dagligen för pNET, och tolerabiliteten skall följas noggrant (se avsnitt 4.2).

Effekt av hämmare av bröstcancerresistensprotein (BCRP)

Det finns begränsade kliniska data om interaktionen mellan sunitinib och BCRP-hämmare och en möjlig interaktion mellan sunitinib och andra BCRP-hämmare kan inte uteslutas (se avsnitt 5.2).

Läkemedel som kan minska plasmakoncentrationerna av sunitinib

Effekt av CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av en singeldos sunitinib och CYP3A4-induceraren rifampicin till friska frivilliga resulterade i en minskning av C_{\max} - och $AUC_{0-\infty}$ -värdena för kombinationen [sunitinib + primär metabolit] med 23 % respektive 46 %.

Behandling med sunitinib i kombination med potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller örtpreparat innehållande johannesört/*Hypericum perforatum*) kan minska sunitinibkoncentrationerna. Kombination med CYP3A4-inducerare bör därför undvikas eller val av samtidig behandling med annat läkemedel med ingen eller minimal potential att inducera CYP3A4 bör övervägas. Om detta inte är möjligt, kan sunitinibdosen behöva ökas genom tillägg av 12,5 mg-doser (upp till 87,5 mg dagligen för GIST och MRCC eller 62,5 mg dagligen för pNET), och tolerabiliteten skall följas noggrant (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmetoder för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder skall rådas att använda tillförlitliga preventivmetoder och undvika att bli gravida under den tid de behandlas med Sunitinib Bluefish.

Graviditet

Studier med sunitinib på gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet, inklusive fostermisbildningar (se avsnitt 5.3). Sunitinib Bluefish skall inte användas under graviditet eller av kvinnor som inte använder tillförlitliga preventivmedel, såvida inte nyttan överväger den potentiella risken för fostret. Om Sunitinib Bluefish används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen med Sunitinib Bluefish måste hon underrättas om den potentiella risken för fostret.

Amning

Sunitinib och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råtta. Det är inte känt huruvida sunitinib eller dess primära, aktiva metabolit utsöndras i bröstmjolk hos människa. Eftersom aktiva substanser vanligen utsöndras i bröstmjolk hos människa och det finns en risk för allvarliga biverkningar hos barn som ammas, bör kvinnor inte amma medan de behandlas med Sunitinib Bluefish.

Fertilitet

Prekliniska studier har visat att den manliga och kvinnliga fertiliteten kan nedsättas av behandling med sunitinib (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sunitinib Bluefish har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna skall informeras om att de kan känna yrsel vid behandling med sunitinib.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna som förknippas med behandling med sunitinib, vissa fatala, är njursvikt, hjärtsvikt, lungemboli, gastrointestinal perforation och blödningar (t.ex. i andningsvägar och magtarmkanal samt tumör-, urinvägs-, och hjärnblödningar). De vanligaste biverkningarna av alla svårighetsgrader (som upplevdes av patienterna i registreringsprövningarna för RCC, GIST och pNET) var nedsatt aptit, smakstörningar, hypertoni, trötthet, gastrointestinala problem (bl.a. diarré, illamående, stomatit, dyspepsi och kräkningar), missfärgad hud och hand-fotsyndrom. Dessa symtom kan avta under behandlingens gång. Hypotyreos kan utvecklas under behandlingen. Hematologiska rubbningar (t.ex. neutropeni, trombocytopeni och anemi) är några av de vanligaste läkemedelsbiverkningarna.

Dödsfall, andra än de som tagits upp i avsnitt 4.4 ovan eller 4.8 nedan, som ansågs ha ett möjligt samband med sunitinib inkluderade multisystemisk organsvikt, disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), peritonealblödning, binjurebarksinsufficiens, pneumothorax, chock och plötslig död.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats hos patienterna med GIST, MRCC och pNET (sammanslagen data om 7115 patienter) framgår av nedanstående tabell, klassificerade efter organsystem, frekvens och svårighetsgrad (NCI-CTCAE). Biverkningar rapporterade efter marknadsgodkännande identifierade i kliniska prövningar är också inkluderade. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighet.

Frekvensen definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 - Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Virala infektioner ^a Infektioner i andningsvägarna ^{b,*} Abscess ^{c,*} Svampinfektioner ^d Urinvägsinfektion Hudinfektioner ^e Sepsis ^{f,*}	Nekrotiserande fasciit* Bakteriella infektioner ^g		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni Trombocytopeni Anemi Leukopeni	Lymfopeni	Pancytopeni	Trombotisk mikroangiopati ^{h,*}	
Immunsystemet			Överkänslighet	Angiödem	
Endokrina systemet	Hypotyreos		Hypertyreos	Tyroidit	

Metabolism och nutrition	Minskad aptit ⁱ	Dehydrering Hypoglykemi		Tumörlyssyndrom*	
Psykiska störningar	Sömnlöshet	Depression			
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk Smakstörningar ^j	Perifer neuropati Parestesi Hypoestesi Hyperestesi	Cerebral blödning* Cerebrovasculär händelse* Transitorisk ischemisk attack (TIA)	Posterioort reversibelt encefalopatisyndrom*	Hyperammonemisk encefalopati
Ögon		Periorbitalt ödem Ögonlocks ödem Ökad lakrimation			
Hjärtat		Myokardischemi ^{k,*} Sänkt tömningsfraktion ^l	Kronisk hjärtsvikt Hjärtinfarkt ^{m,*} Hjärtsvikt* Kardiomyopati* Perikardial	Vänsterkammar-svikt* Torsade de pointes	

			utgjutning Förlängt Q T-intervall		
Blodkärl	Hypertoni	Djup ventr ombos Blodvallni ng Rodnad	Tumörblöd ning*		Aneurysm er och arteriella dissektion er*
Andningsv ägar, bröstborg och media stinum	Dyspné Epistaxis Hosta	Lungembo li* Pleurautgj utning* Hemoptys Ansträngni ngs- dyspné Orofaryng eal smärta n Nästappa Torr nässlemhi nna	Lungblödn ing* Andningss vikt*		
Magtarmk analen	Stomatit ^o Buksmärto r ^p Kräkningar Diarré Dyspepsi	Gastroesof ageal reflu xjukdom D ysfagi Gastrointe stinal blöd ning*	Gastrointe stinal perf oration ^{q,*} Panreatit Analfistel Kolit ^r		

	Illamående Förstoppning	Esofagit* Svullen buk Obehag i buken Rektal blödning Tandkötts blödning Munsår Proktalgi Keilit Hemorroider Glossodynia Oral smärta Muntorrhet Flatulens Besvär från munhålan Rapningar			
Lever och gallvägar			Leversvikt* Kolecystit ^S ,*	Hepatit	

			Onormal leverfunktion		
Hud och subkutan vävnad	Missfärgning av huden ^t Handfotsyndrom Utslag ^u Förändrad hårfärg Torr hud	Hudexfoliation Hudreaktion ^v Eksem Blåsor Erytem Alopeci Acne Klåda Hyperpigmentering Hudförändringar Hyperkeratos Dermatit Nagelförändringar ^w		Erytema multiforme * Stevens-Johnson syndrom * Pyoderma gangrenosum Toxisk epidermal nekrolys [*]	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärtor i extremiteterna Artralgi Ryggsmärtor	Muskuloskeletala smärta Muskelkramp Myalgi Muskelsvaghet	Käkosteonekros Fistel [*]	Rabdomyolys [*] Myopati	

Njurar och urinvägar		Njursvikt* Akut njursvikt* Missfärgad urin Proteinuri	Blödning i urinvägarna	Nefrotiskt syndrom	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Slemhinneinflammation Trötthet ^x Ödem ^y Pyrexia	Bröstsmärta Smärta Influensaliknade sjukdom Frossa	Försämrad sårläkning		
Undersökningar		Viktminskning Sänkt antal vita blodkroppar Förhöjt lipasvärde Sänkt trombocytvärde Sänkt hemoglobinvärde	Förhöjt kreatininfosfo-kinas i blod Förhöjda nivåer av thyreoidea-stimulerande hormon (TSH)		

		Förhöjt amylasvär de ^z Förhöjt aspartata minotransf erasvärde (ASAT) Förhöjt alaninami no -transferas värde (ALAT) Förhöjt blodkreati ninvärde Höjt blodtr yck Förhöjd uri nsyra i blod			
--	--	---	--	--	--

* Inkluderande fatala händelser

Följande termer har kombinerats:

^a Nasofaryngit och oral herpes.

^b Bronkit, nedre luftvägsinfektion, pneumoni och luftvägsinfektion.

^c Abscesser, abscess på extremitet, analabscess, abscess i tandkött, leverabscess, pankreasabscess, perinealabscess,

perirektal abscess, rektalabscess, subkutan abscess och tandabscess.

^d Esofageal candidiasis och oral candidiasis.

^e Celluliter och hudinfektioner.

^f Sepsis och septisk chock.

^g Abdominal abscess, abdominal sepsis, divertikulit och osteomyelit.

^h Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopen purpura och hemolytiskt uremiskt syndrom.

ⁱ Minskad aptit och anorexi.

^j Dysgeusi, ageusi och smakstörningar.

^k Akut koronarsyndrom, angina pectoris, instabil angina, koronarkärlsockklusion och myokardischemi.

^l Sänkt/onormal ejektionsfraktion.

^m Akut hjärtinfarkt, hjärtinfarkt och tyst hjärtinfarkt.

ⁿ Orofaryngeal och faryngolaryngeal smärta.

^o Stomatit och aftös stomatit.

^p Buksmärtor, nedre buksmärtor och övre buksmärtor.

^q Gastrointestinal perforation och intestinal perforation.

^r Kolit och ischemisk kolit.

^s Kolecystit och akalkulös kolecystit.

^t Guldfärgad hud, missfärgad hud och pigmentförändringar.

^u Psoriasiform dermatit, exfoliativa utslag, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, generaliserade utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag och kliande utslag.

^v Hudreaktion och hudförändring.

^w Nagelförändringar och missfärgning.

- x Trötthet och asteni.
- y Ansiktsödem, ödem och perifert ödem.
- z Förhöjt amylasvärde.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Infektioner och infestationer

Allvarliga fall av infektioner (med eller utan neutropeni), inklusive fatala fall, har rapporterats. Ett fåtal fall fick dödlig utgång.

Sällsynta fall av nekrotiserande fasciit, även i perineum, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats (se även avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet

Minskat absolut antal neutrofiler i svårighetsgrad 3 respektive 4, rapporterades hos 10 % och 1,7 % av patienterna i fas 3 GIST-studien, hos 16 % och 1,6 % av patienterna i fas 3 MRCC-studien och hos 13 % och 2,4 % av patienterna i fas 3 pNET-studien.

Minskat antal trombocyter i svårighetsgrad 3 respektive 4 rapporterades hos 3,7 % och 0,4 % av patienterna i fas 3 GIST-studien, hos 8,2 % och 1,1 % av patienterna i fas 3 MRCC-studien och hos 3,7 % och 1,2 % av patienterna i fas 3 pNETstudien (se avsnitt 4.4).

I en fas 3 studie av GIST uppträdde blödningar hos 18 % av de patienter som behandlades med sunitinib, jämfört med 17 % av de patienter som fick placebo. Blödningar uppträdde hos 39 % av de patienter med tidigare obehandlad MRCC som behandlades med sunitinib, jämfört med 11 % av de patienter som behandlades med interferon- α (IFN- α). Blödningar av grad 3 eller högre inträffade hos 17 (4,5 %) av de patienter som behandlades med sunitinib mot 5 (1,7 %) av de patienter som fick IFN α . Blödningar uppträdde hos 26

% av de patienter som behandlades med sunitinib vid cytokinrefraktär MRCC. Blödningar, undantaget näsblödning, rapporterades för 21,7 % av patienterna som fick sunitinib i fas 3-prövningen för pNET jämfört med 9,85 % av de patienter som fick placebo (se avsnitt 4.4).

I kliniska prövningar har tumörblödningar rapporterats hos cirka 2 % av patienterna med GIST.

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem, har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Endokrina systemet

Hypotyreos rapporterades som en biverkningsreaktion hos 7 patienter (4 %) som behandlades med sunitinib i de båda studierna av cytokin-refraktär MRCC. I studien av tidigare obehandlade patienter rapporterades hypotyreos hos 61 patienter (16 %) av de som fick sunitinib och hos tre patienter (<1 %) i interferon-alfa-armen.

Dessutom rapporterades förhöjda nivåer av tyroidstimulerande hormon (TSH) hos fyra cytokinrefraktära MRCC-patienter (2 %). Totalt sett visade 7 % av MRCC-populationen antingen kliniska eller laboratoriemässiga tecken på behandlingsorsakad hypotyreos. Förvärvad hypotyreos observerades hos 6,2 % av patienterna med GIST som behandlades med sunitinib, jämfört med 1 % som fick placebo. I fas 3-studien för pNET rapporterades hypotyreos hos 6 patienter (7,2 %) som fick sunitinib och hos en 1 patient (1,2 %) som fick placebo.

Sköldkörtelfunktionen monitorerades prospektivt i två studier på patienter med bröstcancer. Sunitinib är inte godkänt för behandling av bröstcancer. I en studie rapporterades hypotyreos hos 15 (13,6 %) av patienterna som behandlats med sunitinib, och hos 3 (2,9 %) av patienterna som fick standardbehandling. En TSH-höjning i blodet rapporterades hos 1 (0,9 %) patient som behandlades med sunitinib jämfört med ingen patient som fick standardbehandling. Hypertyreos rapporterades inte hos någon patient som behandlades med sunitinib men hos 1 (1,0 %) patient som fick standardbehandling. I den andra studien rapporterades hypotyreos hos sammanlagt 31 (13 %) av de sunitinib-behandlade patienterna och hos 2 (0,8 %) av patienterna som behandlades med capecitabine. En TSH-höjning i blodet rapporterades hos 12 (5,0 %) av de sunitinib-behandlade patienterna. Hos de patienter som behandlades med capecitabine rapporterades ingen höjning av TSH i blodet. Hypertyreos rapporterades hos 4 (1,7 %) av de patienter som fick sunitinib. Ingen hypertyreos rapporterades hos de som fick capecitabine. En minskning av TSH i blodet rapporterades hos 3 (1,3 %) av de patienter som fick sunitinib. Ingen TSH-minskning i blodet rapporterades hos de som fick capecitabine. En ökning av T4 rapporterades hos 2 (0,8 %) av de patienter som fick sunitinib, och hos 1 (0,4 %) av de patienter som fick capecitabine. En ökning av T3 rapporterades hos 1 (0,8 %) av de patienter som fick sunitinib. Ingen ökning av T3 rapporterades hos de capecitabine-behandlade patienterna. Alla rapporterade händelser relaterade till sköldkörteln, var av grad 1-2 (se avsnitt 4.4).

Metabolism och nutrition

Hypoglykemi har rapporterats med högre incidens hos patienter med pNET jämfört med MRCC och GIST. Trots detta har de flesta av dessa biverkningar observerade i kliniska prövningar ej bedömts vara relaterade till studiebehandling (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

I kliniska studier av sunitinib och vid övervakningen efter marknadsintroduktion har det förekommit ett fåtal rapporter (<1 %), vissa fatala, gällande patienter med kramper och radiologiska fynd av RPLS. Kramper har observerats hos patienter med eller utan radiologiska fynd av hjärnmetastaser (se avsnitt 4.4).

Hjärtat

I kliniska studier rapporterades en minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) med ≥ 20 %, och ett värde under nedre normalgränsen, hos cirka 2 % av GIST-patienterna och hos 4 % av cytokin-refraktär MRCC-patienterna som behandlades med sunitinib samt hos 2 % av de patienter med GIST som fick placebo. Minskningen av LVEF föreföll inte progrediera och förbättrades ofta vid fortsatt behandling. I studien av patienter med tidigare obehandlad MRCC hade 27 % av de som behandlades med sunitinib och 15 % av de som behandlades med IFN- α LVEF-värden som var lägre än den undre gränsen för referensområdet. Två patienter (<1 %) som fick sunitinib diagnostiserades med CHF.

Hos GIST-patienter rapporterades "hjärtsvikt", "kronisk hjärtsvikt" eller "vänsterkammarsvikt" som biverkningar hos 1,2 % av patienterna behandlade med sunitinib och hos 1 % av patienterna som fick placebo. I den pivotala GIST fas 3-studien (N = 312), rapporterades behandlingsrelaterad dödlig hjärtbiverkan hos 1 %

av patienterna i varje arm (dvs sunitinib- och placeboarmen). I en fas 2-studie med cytokin-refraktära MRCC-patienter inträffade behandlingsrelaterad dödlig hjärtinfarkt hos 0,9 % av patienterna och i fas 3-studien med patienter med tidigare obehandlad MRCC inträffade dödlig hjärtbiverkan hos 0,6 % av patienterna i IFN- α -armen och inte hos någon patient i sunitinib-armen. I fas 3-studien för pNET drabbades 1 (1 %) patient som fick sunitinib av behandlingsrelaterad hjärtsvikt med dödlig utgång.

Blodkärl

Hypertoni

Hypertoni rapporterades som en mycket vanlig biverkning i kliniska prövningar. Sunitinibdosen fick minskas eller behandlingen temporärt avbrytas för cirka 2,7 % av de patienter som fick hypertoni. Ingen av dessa patienter behövde helt avbryta behandlingen med sunitinib. Svår hypertoni (>200 mmHg systoliskt eller 110 mmHg diastoliskt) rapporterades hos 4,7 % av patienter med solida tumörer. Hypertoni rapporterades hos ungefär 33,9 % av patienter med tidigare obehandlade MRCC som behandlades med sunitinib jämfört med 3,6 % av de patienter som behandlades med IFN- α . Svår hypertoni uppträdde hos 12 % av tidigare obehandlade patienter som behandlades med sunitinib och hos < 1 % av de patienter som behandlades med IFN- α . Hypertoni rapporterades för 26,5 % av de patienter som fick sunitinib i fas 3-prövningen för pNET jämfört med 4,9 % av de patienter som fick placebo. Svår hypertoni rapporterades hos 10 % av de pNET-patienter som fick sunitinib jämfört med 3 % av de patienter som fick placebo.

Venös tromboembolism

Behandlingsrelaterade venösa tromboemboliska biverkningar rapporterades hos ungefär 1,0 % av de patienter med solida tumörer som behandlades med sunitinib i kliniska prövningar inkluderande GIST och MRCC.

Sju patienter (3 %) av de som fick sunitinib och ingen av de som fick placebo i en fas 3-studie på patienter med GIST fick venösa tromboemboliska biverkningar; 5 av de 7 var grad 3 djupventrombos (DVT), och 2 var grad 1 eller 2. Fyra av dessa 7 GIST-patienter avbröt behandlingen vid de första tecknen på DVT.

För tretton patienter (3 %) som fick sunitinib i fas 3-studien med patienter med obehandlad MRCC och 4 patienter (2 %) i de 2 studierna på cytokin-refraktär MRCC rapporterades venösa tromboemboliska biverkningar. Nio av dessa patienter hade lungemboli, 1 grad 2 och 8 grad 4. Åtta av dessa patienter hade DVT, 1 grad 1, 2 grad 2, 4 grad 3 och 1 grad 4. En patient med lungemboli i studien på cytokin-refraktär MRCC var på dosuppehåll.

Venösa tromboemboliska biverkningar rapporterades hos 6 (2 %) tidigare obehandlade MRCCpatienter som fick IFN- α ; 1 patient (<1 %) fick DVT grad 3 och 5 patienter (1 %) hade lungemboli, samtliga grad 4.

Venösa tromboemboliska biverkningar rapporterades hos 1 (1,2 %) patient i sunitinibarmen och 5 (6,1 %) patienter i placeboarmen i fas 3-studien för pNET. Två av dessa patienter som fick placebo hade DVT, 1 grad 2 och 1 grad 3.

Inget fall med dödlig utgång rapporterades i någon registreringsstudie gällande patienter med GIST, MRCC eller pNET.

Fall med dödlig utgång har observerats vid övervakningen efter marknadsintroduktion.

Fall av lungemboli observerades hos ca 3,1 % av de patienter med GIST och hos ca 1,2 % av de patienter med MRCC som fick sunitinib i fas 3-studier. Inga fall av lungemboli har rapporterats för patienter med pNET som fick sunitinib i fas 3-studien. Sällsynta fall med dödlig utgång har observerats vid övervakningen efter marknadsintroduktion.

Patienter som haft lungemboli under de senaste 12 månaderna exkluderades från prövningar med sunitinib.

Pulmonella biverkningar (som dyspné, pleurautgjutning, lungemboli eller lungödem) rapporterades hos cirka 17,8 % av patienterna med GIST, hos cirka 26,7 % av patienterna med MRCC samt hos 12 % av patienterna med pNET som behandlades med sunitinib i fas 3-registreringsstudierna.

Cirka 22,2 % av patienter med solida tumörer, inklusive GIST och MRCC, som fick sunitinib i kliniska prövningar fick pulmonella biverkningar.

Magtarmkanalen

Pankreatit har observerats som mindre vanligt (<1 %) hos patienter som behandlats med sunitinib vid GIST eller MRCC. Ingen behandlingsrelaterad pankreatit rapporterades i fas 3 pNET-studien (se avsnitt 4.4).

Dödlig gastrointestinal blödning inträffade hos 0,98 % av de patienter som fick placebo i GIST fas 3studien

Lever och gallvägar

Leverdysfunktion har rapporterats och kan innefatta onormala leverfunktionsvärden, hepatit eller leversvikt (se avsnitt 4.4).

Hud och subkutan vävnad

Fall av pyoderma gangrenosum, generellt reversibelt efter utsättning av sunitinib, har rapporterats (se även avsnitt 4.4).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Fall av myopati och/eller rabdomyolys, i några fall med akut njursvikt, har rapporterats. Patienter som visar tecken eller symtom på muskeltoxicitet ska behandlas enligt medicinsk praxis (se avsnitt 4.4).

Fall av fistelbildning, ibland i samband med tumörnekros och regression, i några fall dödliga, har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros i käken har rapporterats hos patienter behandlade med sunitinib, de flesta inträffade hos patienter med identifierad riskfaktor för osteonekros i käken, framför allt hos patienter exponerade för bisfosfonatbehandling intravenöst eller tidigare tandsjukdom krävande invasiva tandingrepp (se även avsnitt 4.4).

Undersökningar

Data från prekliniska studier (*in vitro* och *in vivo*), med doser högre än den rekommenderade kliniska dosen, visar att sunitinib kan hämma hjärtats repolarisering efter aktionspotentialen (dvs förlänga QTintervallet).

Hos 450 patienter med solida tumörer förekom en förlängning av QTc-intervallet till mer än 500 ms hos 0,5 % och en förlängning

från utgångsvärdet med mer än 60 ms hos 1,1 %. Båda dessa parametrar räknas som potentiellt signifikanta fynd. Sunitinib förlängde QTcF (QT-intervallet, korrigerat enligt Fridericia) vid ungefär den dubbla terapeutiska koncentrationen.

Förlängning av QTc-intervallet undersöktes i en studie på 24 patienter i åldrarna 20-87 år med långt framskriden sjukdom. Resultaten från denna studie visade att sunitinib har effekt på QTc (definierat som en genomsnittlig placebojusterad förändring >10 ms och ett övre 90 % konfidensintervall [KI] >15 ms) vid terapeutisk koncentration (dag 3, "within-day baseline correction") och vid högre koncentrationer (dag 9, med användning av båda standardmetoderna för baslinjekorrigerings). Ingen patient hade ett QTc-värde >500 ms. Trots att en effekt på QTcF-intervallet observerades dag 3, 24 timmar efter dosering (dvs vid den förväntade terapeutiska plasmakoncentrationen efter den rekommenderade startdosen 50 mg), betraktas den kliniska relevansen av resultaten som oklar.

Vid omfattande periodisk utvärdering av EKG vid tidpunkter motsvarande terapeutiska eller högre exponeringar utvecklade ingen patient, vare sig i den evaluerbara eller i intent-to-treat (ITT) populationen, någon förlängning av QTc-intervallet som bedömdes som "allvarlig" (dvs \geq Grad 3 enligt Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 3.0).

Vid terapeutiska plasmakoncentrationer var den maximala genomsnittliga förändringen av QTcF-intervallet från baslinjen (korrigerat enligt Fridericia) 9 ms (90 % KI: 15,1 ms). Vid ungefär den dubbla terapeutiska koncentrationen var den maximala förändringen från baslinjen av QTcF-intervallet 15,4 ms (90 % KI:

22,4 ms). När moxifloxacin (400 mg) användes som positiv kontroll var den maximala genomsnittliga förlängningen av QTcF-intervallet 5,6 ms. Ingen patient hade en förlängning av QTc-intervallet som var större än grad 2 (CTCAE version 3.0) (se avsnitt 4.4).

Långsiktig säkerhet vid MRCC

Långsiktig säkerhet för sunitinib hos patienter med MRCC analyserades i 9 fullbordade kliniska studier på första linjens behandling av 5739 bevacizumabrefraktära och cytokinrefraktära patienter. Av dessa behandlades 807 (14 %) patienter i ≥ 2 år upp till 6 år. Hos de 807 patienter som behandlades långvarigt med sunitinib, uppstod de flesta behandlingsrelaterade biverkningarna initialt under de första 6 månaderna till det första året och var därefter stabila eller avtagande i frekvens över tid med undantag för hypotyreos, som gradvis ökade över tid, med nya fall under 6-årsperioden. Långvarig behandling med sunitinib var inte förenad med nya typer av behandlingsrelaterade biverkningar.

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för sunitinib har erhållits från en fas 1-doseskaleringsstudie, en öppen fas 2- studie, en enarmad fas 1/2-studie samt från publikationer så som beskrivs nedan.

En fas 1-doseskaleringsstudie av oralt sunitinib genomfördes på 35 patienter, varav 30 var pediatrika patienter (i åldern 3 till 17 år) och 5 var unga vuxna patienter (i åldern 18–21 år) med refraktära solida tumörer, av vilka flertalet hade en primär hjärntumördiagnos. Alla studiedeltagare upplevde biverkningar; de flesta var allvarliga (toxicitetsgrad ≥ 3) och innefattade kardiell toxicitet. De vanligaste biverkningarna var gastrointestinal (GI) toxicitet, neutropeni, trötthet och förhöjt ALAT. Risken för kardiella

biverkningar föreföll vara högre hos pediatrika patienter med tidigare exponering för strålbehandling mot hjärtat eller antracyclin, jämfört med pediatrika patienter utan tidigare exponering. Hos dessa pediatrika patienter utan tidigare exponering för antracyclin eller strålbehandling mot hjärtat har den högsta tolererade dosen (MTD) fastställts (se avsnitt 5.1).

En öppen fas 2-studie genomfördes på 29 patienter, varav 27 var pediatrika patienter (i åldern 3 till 16 år) och 2 var unga vuxna patienter (i åldern 18 till 19 år) med recidiverande/progressivt/refraktärt höggradigt gliom (HGG) eller ependymom. Det förekom inte någon grad 5-biverkning i någon av grupperna. De vanligaste ($\geq 10\%$) behandlingsrelaterade biverkningarna var minskat antal neutrofiler (hos 6 patienter [20,7 %]) och intrakraniell blödning (hos 3 patienter [10,3 %]).

En enarmad fas 1/2-studie genomfördes på 6 pediatrika patienter (i åldern 13 till 16 år) med avancerad ej resektabel GIST. De vanligaste biverkningarna var diarré, illamående, sänkt antal vita blodkroppar, neutropeni och huvudvärk, vardera hos 3 (50 %) av patienterna, oftast av svårighetsgrad 1 eller 2. Fyra av sex patienter (66,7 %) fick behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3-4 (hypofosfatemi, neutropeni och trombocytopeni av grad 3 hos 1 patient vardera och neutropeni av grad 4 hos 1 patient). I denna studie rapporterades inga allvarliga biverkningar eller biverkningar av grad 5. Både i den kliniska studien och i publikationerna var säkerhetsprofilen i överensstämmelse med den kända säkerhetsprofilen hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Det finns ingen speciell antidot efter överdosering med Sunitinib Bluefish, och behandlingen efter överdosering skall bestå av allmänna stödjande åtgärder. Om indicerat, kan eliminering av icke-absorberad aktiv substans uppnås genom emes eller ventrikelsköljning. Fall av överdosering har rapporterats. Några fall förknippades med biverkningar som överensstämmer med den kända säkerhetsprofilen för sunitinib.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod:
L01EX01

Verkningsmekanism

Sunitinib hämmar flera RTK:er som påverkar tumörtillväxten, neoangiogenesen och metastasutvecklingen vid cancer. Sunitinib har påvisats kunna hämma de trombocytrelaterade tillväxtfaktorreceptorerna (PDGFR α och PDGFR β), VEGF-receptorerna (VEGFR1, VEGFR2 och VEGFR3), stamcellsfaktorreceptorn (KIT), Fms-liknande tyrosinkinas-3 (FLT3), kolonistimulerande faktorreceptorn (CSF-1R) samt den gliacellinjederiverade neurotrofa faktorreceptorn (RET). Den primära metaboliten har visat liknande effekt som sunitinib i biokemiska och cellulära analyser.

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska säkerheten och effekten hos sunitinib har studerats vid behandling av patienter med GIST, som var resistent mot imatinib (dvs erfor sjukdomsprogression under eller efter behandlingen med imatinib) eller var intoleranta mot imatinib (dvs. erfor signifikant toxicitet vid behandling med imatinib, vilket uteslöt ytterligare behandling), vid behandling av patienter med MRCC samt vid behandling av patienter med icke resektabel pNET.

Effektutvärderingen baseras på förlängd tid till tumörprogression (TTP) och ökad överlevnad i GIST, på progressionsfri överlevnad (PFS) och andel objektiv respons (ORR) vid tidigare obehandlad respektive cytokin-refraktär MRCC samt på PFS för pNET.

Gastrointestinala stromacellstumörer

En initial, öppen, dosupptrappande studie har utförts på patienter med GIST efter sviktande behandling med imatinib (median maximal daglig dos av 800 mg) på grund av resistens eller intolerans. I studien inkluderades 97 patienter med varierande dos

er och scheman, varav 55 patienter fick 50 mg enligt den rekommenderade behandlingsplanen i 4 veckor, följt av 2 veckors vila ("schema 4/2"). I denna studie var mediantiden fram till tumörprogression TTP 34,0 veckor (95 % KI = 22,0-46,0).

En fas 3, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av sunitinib har utförts på patienter med GIST, som var intoleranta mot eller hade upplevt sjukdomsprogression under eller efter behandling med imatinib (median maximal daglig dos var 800 mg). I denna studie randomiserades 312 patienter (2:1) till att få antingen 50 mg sunitinib eller placebo, peroralt en gång dagligen enligt schema 4/2 fram till sjukdomsprogression eller utträde ur studien av annat skäl (207 patienter fick sunitinib och 105 patienter fick placebo). Primär endpoint vad avser effekten i studien var TTP, definierat som tiden från randomisering till första dokumentering av objektiv tumörprogression. Vid den på förhand planerade interimanalysen var median-TTP för sunitinib 28,9 veckor (95 % KI = 21,3-34,1), enligt prövarens bedömning, och 27,3 veckor (95 % KI=16,0-32,1), enligt bedömning av en oberoende kommitté, vilket var statistiskt signifikant längre än TTP för placebo som var 5,1 veckor (95 % KI = 4,4-10,1, $p < 0,001$), enligt prövarens bedömning och 6,4 veckor (95 % KI=4,4-10,0), enligt bedömning av den oberoende kommittén. Skillnaden i den totala överlevnaden (OS) var statistiskt fördelaktigare för sunitinib [hazard ratio: 0,491 95 % (KI 0,290-0,831)]. Risken för dödsfall var dubbelt så stor för patienter i placeboarmen, jämfört med sunitinib-armen.

Efter slutförd interimanalys av effekt och säkerhet blev, enligt rekommendation av det oberoende DSMB (Data Safety Monitoring Board), studien öppen och patienterna i placeboarmen erbjuds

behandling med sunitinib. Totalt fick 225 patienter sunitinib i den öppna delen av studien, inkluderande de 99 patienter som initialt behandlades med placebo.

Som framgår av tabell 2 nedan bekräftade analyserna av primära och sekundära endpoints i den öppna delen av studien resultaten från interimanalysen.

Tabell 2 – GIST sammanfattning av endpoints för effekt (ITT -populationen)

	Behandling dubbelblindstudie ^a				Placebo cross-over grupp
	Median (95 % KI)		Hazard ratio		
Endpoint	sunitinib	placebo	(95 % KI)	p-värde	Behandling ^b
Primär TTP (veckor)					
<i>Interim</i>	27,3 (16,0 - 32,1)	6,4 (4,4 - 10,0)	0,329 (0,233 - 0,466)	<0,001	-
<i>Final</i>	26,6 (16,0 - 32,1)	6,4 (4,4 - 10,0)	0,339 (0,244 - 0,472)	<0,001	10,4 (4,3 - 22,0)
Sekundär PFS (veckor)^c					

<i>Interim</i>	24,1 (11,1 - 28,3)	6,0 (4,4 - 9,9)	0,333 (0,238 - 0,467)	<0,001	-
<i>Final</i>	22,9 (10,9 - 28,0)	6,0 (4,4 - 9,7)	0,347 (0,253 - 0,475)	<0,001	-
ORR (%) ^d					
<i>Interim</i>	6,8 (3,7 - 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
<i>Final</i>	6,6 (3,8 - 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0 - 17,8)
OS (veckor) ^e					
<i>Interim</i>	-	-	0,491 (0,290 - 0,831)	0,007	-
<i>Final</i>	72,7 (61,3 - 83,0)	64,9 (45,7 - 96,0)	0,876 (0,679 - 1,129)	0,306	-

Förkortningar: KI=konfidensintervall; ITT=intent-to-treat; NA=ej relevant; ORR=objektiv respons; OS=total överlevnad; PFS=progressionsfri överlevnad; TTP=tid till tumörprogression.

^a Resultaten från behandling i dubbelblindstudien kommer från ITT-populationen och mätningar gjorda av central radiolog, när tillämpligt.

^b Effektdata för de 99 patienter som gick från placebo till sunitinib när blindningen avbröts. Baslinjen återställdes vid övergången och effektanalyserna bygger på prövarnas bedömning.

^c Interim PFS siffrorna har uppdaterats genom omräkning av originaldata

^d Resultat för ORR anges i procent av antal patienter med bekräftad respons med 95 % KI.

^e Median saknas eftersom data ännu inte utvärderats

Median OS hos ITT-populationen var 72,7 veckor och 64,9 veckor (HR 0,876; 95 % KI 0,679-1,129; p=0,306) i sunitinib- respektive placeboarmen. I den här analysen inkluderade placeboarmen de patienter som randomiserats till placebo och som senare behandlades med sunitinib i den öppna delen av studien.

Obehandlad metastaserad njurcellscancer

I en fas 3 randomiserad, internationell multicenterstudie, som genomfördes för att undersöka effekt och säkerhet av sunitinib jämfört med IFN- α till patienter med tidigare obehandlad metastaserad RCC, randomiserades 750 patienter 1:1. De fick behandling med sunitinib i upprepade 6-veckorscykler, bestående av fyra veckor med 50 mg dagligen, följt av 2 veckors uppehåll (schema 4/2), eller IFN- α , administrerat som subkutan injektion 3 ME första veckan, 6 ME andra veckan och därefter 9 ME i veckan fördelat på tre, ej på varandra följande, dagar varje vecka. Behandlingens medianlängd var 11,1 månader (0,4 - 46,1) för sunitinib och 4,1 månader (0,1 - 45,6) för IFN- α .

Behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar (Treatment-related serious adverse events, TRSAE) rapporterades hos 23,7 % av patienterna som fick sunitinib och 6,9 % av patienterna som fick IFN- α .

Andelen patienter som avbröt studien på grund av biverkningar var dock 20 % för sunitinib och 23 % för IFN- α .

Dosuppehåll förekom hos 202 patienter (54 %) på sunitinib och hos 141 patienter (39 %) på IFN- α .

Dosreduktion förekom hos 194 patienter (52 %) som stod på sunitinib och hos 98 patienter (27 %) på IFN- α . Patienterna behandlades till sjukdomsprogression eller fram till utträde ur studien av annat skäl. Primär endpoint för effekt var PFS. En planerad interimanalys visade en statistiskt signifikant fördel för sunitinib jämfört med IFN- α . Median PFS för gruppen som fick sunitinib var 47,3 veckor jämfört med 22,0 veckor för gruppen som fick IFN- α ; hazard ratio var 0,415 (95 % KI: 0,320-0,539, pvärde <0,001). Andra endpoints inkluderade ORR, OS och säkerhetsaspekter. Ytterligare radiologiska undersökningar utfördes ej efter att primär endpoint uppnåtts. Vid den finala analysen var den av prövarna bedömda graden av objektiv respons (ORR) 46 % (95 % KI: 41 %, 51 %) för sunitinibarmen och 12,0 % (95 % KI: 9 % -16 %) för IFN- α -armen (p<0,001).

Behandling med sunitinib var förenad med längre överlevnad jämfört med IFN- α . Median totalöverlevnad (OS) var 114,6 veckor för sunitinib-armen (95 % KI: 100,1 - 142,9) och 94,9 veckor för IFN- α -armen (95 % KI: 77,7 - 117,0) med hazard ratio 0,821 (95 % KI: 0,673 - 1,001; p = 0,0510 med ostratifierad log-rank).

I tabell 3 nedan summeras PFS och OS, observerad hos ITT populationen, som är bestämd genom radiologiska undersökningar:

Tabell 3 - Tidigare obehandlad mRCC sammanfattning av endpoints för effekt (ITTpopulationen)

Summering av progressionsfri överlevnad	Sunitinib (N = 375)		IFN- α (N = 375)
Patienter som ej progredierat eller avlidit [n (%)]	161 (42,9)		176 (46,9)
Patienter med observerad progression eller som avlidit [n (%)]	214 (57,1)		199 (53,1)
PFS (veckor) Kvartil (95 % KI)			
25 %	22,7 (18,0 - 34,0)		10,0 (7,3 - 10,3)
50 %	48,3 (46,4 - 58,3)		22,1 (17,1 - 24,0)
75 %	84,3 (72,9 - 95,1)		58,1 (45,6 - 82,1)
Ostratifierad analys Hazard ratio (sunitinib jämfört med IFN- α)		0,5268	
95 % KI för hazard ratio	(0,4316 - 0,6430)		
p-värde ^a	<0,0001		

Summering av totalöverlevnad

Patienter som ej rapporterats avlidna [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Avlidna patienter [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (veckor)		
Kvartil (95 % KI)		
25 %	56,6 (48,7 - 68,4)	41,7 (32,6 - 51,6)
50 %	114,6 (100,1 - 142,9)	94,9 (77,7 - 117,0)
75 %	NA	NA
Ostratifierad analys		
Hazard ratio (sunitinib jämfört med IFN- α)	0,8209	
95 % KI för hazard ratio	(0,6730 - 1,0013)	
p-värde ^a	0,0510	

Förkortningar: KI=konfidensintervall; INF- α =interferon-alfa; ITT=intent-to-treat; N=antal patienter; NA=ej relevant; OS=total överlevnad; PFS=progressionsfri överlevnad. ^a Från ett 2-sidigt log-rank test.

Cytokin-refraktär metastatisk njurcellscancer

En fas 2-studie av sunitinib har utförts på patienter som var refraktära för tidigare cytokinbehandling med interleukin-2 eller IFN- α . Under en komplett behandlingscykel omfattande 6 veckor gavs 63 patienter en startdos av 50 mg sunitinib, att tas peroralt

en gång om dagen i 4 på varandra följande veckor, följt av ett uppehåll under 2 veckor (schema 4/2). Primär endpoint vad avser effekt var ORR, baserat på Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

I denna studie var den objektiva responsen 36,5 % (95 % KI = 24,7 %-49,6 %) och median-TTP 37,7 veckor (95 % KI = 24,0-46,4).

En bekräftande, öppen, "single-arm", multicenterstudie för bestämning av sunitinibs effekt och säkerhet har utförts på patienter med MRCC som var refraktära för en tidigare cytokinbehandling. En minsta dos av 50 mg sunitinib gavs till 106 patienter enligt Schema 4/2.

Primär endpoint vad avser effekt i studien var ORR. Sekundära endpoints inkluderade TTP, responstid (Duration of response, DR) och OS.

I denna studie var ORR 35,8 % (95 % KI = 26,8 %-47,5 %). Median-DR och OS hade ännu inte uppnåtts.

Neuroendokrina tumörer i pankreas

I en bekräftande, öppen, multicenterstudie i fas 2 utvärderades effekten och säkerheten med sunitinib 50 mg som ensamt läkemedel dagligen på 4/2-schema hos patienter med icke resektabel pNET. I en kohort med 66 patienter med tumörer i de pankreatiska cellöarna var primär endpoint för respons lika med 17 %.

En pivotal, internationell, randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad multicenterprövning i fas 3 av sunitinib som enda läkemedel genomfördes på patienter med icke resektabel pNET.

Patienterna skulle ha haft dokumenterad progression, baserat på RECIST, inom de föregående 12 månaderna. De randomiserades (1:1) till att få antingen 37,5 mg sunitinib en gång dagligen utan planerat uppehåll (N = 86) eller placebo (N = 85).

Det primära målet var att jämföra PFS hos patienter som fick sunitinib jämfört med patienter som fick placebo. Andra endpoints var OS, ORR, PRO och säkerhet.

Demografiska data var jämförbara mellan sunitinib- och placebogrupperna. Dessutom hade 49 % av patienterna som stod på sunitinib icke-fungerande tumörer jämfört med 52 % av patienterna på placebo, och 92 % av patienterna i båda armarna hade levermetastaser.

Somatostatinanaloger fick användas i studien.

Sammanlagt 66 % av patienterna på sunitinib hade tidigare fått systemisk terapi jämfört med 72 % av patienterna på placebo. Dessutom hade 24 % av patienterna på sunitinib fått somatostatinanaloger jämfört med 22 % av patienterna på placebo.

En kliniskt signifikant fördel beträffande prövarbedömd PFS för sunitinib jämfört med placebo observerades. Medianen för PFS var 11,4 månader för sunitinibarmen jämfört med 5,5 månader för

placeboarmen [hazard ratio: 0,418 (95 % KI 0,263, 0,662), p-värde = 0,0001]; liknande resultat observerades då härledda tumörresponsbedömningar baserat på applicering av RECIST på prövarbedömda tumörmått användes för att bestämma sjukdomsprogressionen så som visas i tabell 4. En hazard ratio som gynnade sunitinib observerades i alla undergrupper av utvärderade utgångsegenskaper, inklusive en analys av antal tidigare systemiska terapier. Totalt 29 patienter i sunitinibarmen och 24 i placeboarmen hade inte fått någon tidigare systemisk behandling; bland dessa patienter var hazard ratio för PFS 0,365 (95 % KI 0,156, 0,857), $p=0,0156$. För 57 patienter i sunitinibarmen (däribland 28 med 1 tidigare systemisk terapi och 29 med 2 eller flera tidigare systemiska terapier) och 61 patienter i placeboarmen (däribland 25 med 1 tidigare systemisk terapi och 36 med 2 eller flera tidigare systemiska terapier) var hazard ratio för PFS 0,456 (95 % KI 0,264 0,787), $p=0,0036$.

En sensitivitetsanalys för PFS genomfördes i vilken progressionen baserades på prövarrapporterade tumörmått och där alla försökspersoner som uteslöts av andra skäl än studieavbrott behandlades som PFS-händelser. Denna analys gav ett konservativt estimat av behandlingseffekten för sunitinib och bekräftade den primära analysen, med en hazard ratio på 0,507 (95 % KI 0,350 - 0,733), $p = 0,000193$.

Den pivotala studien av pankreatisk NET avslutades i förtid på rekommendation av en oberoende läkemedelsövervakningskommitté, och primär endpoint baserades på prövarens bedömning, vilket båda kan ha påverkat estimaten av behandlingseffekten.

För att utesluta bias i den prövarbaserade bedömningen av PFS genomfördes en BICR av datortomografibilder; denna granskning bekräftade prövarens bedömning, så som visas i tabell 4.

Tabell 4 - Effektergebnat för pNET från fas 3-studien

Effektparam eter	sunitinib (N = 86)	placebo (N = 85)	Hazard ratio (95 % KI)	p-värde
Progressions fri överlevnad [median, månader (95 % KI)] enligt prövarens bedömning	11,4 (7,4 - 19,8)	5,5 (3,6 - 7,4)	0,418 (0,263 - 0,662)	0,0001 ^a
Progressions fri överlevnad [median, månader (95 % KI)] enligt härledda tumörrespon sbedömning ar baserat på applicering av	12,6 (7,4 - 16,9)	5,4 (3,5 - 6,0)	0,401 (0,252 - 0,640)	0,000066 ^a

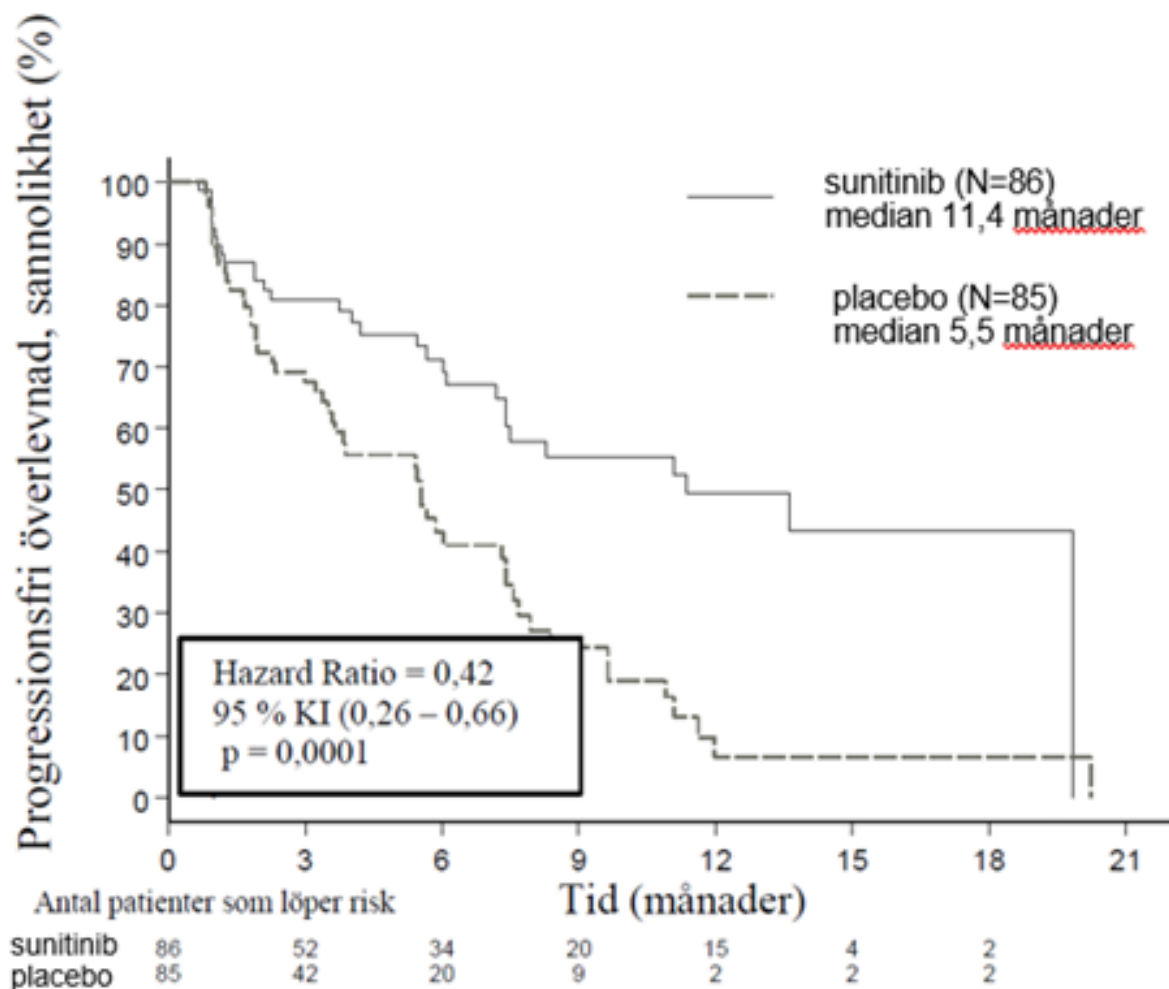
RECIST på prövarbedö mda tumörmått				
Progressions fri överlevnad [median, månader (95 % KI)] enligt blindad, oberoende, central granskning av tumörbedöm ningar	12,6 (11,1 - 20,6)	5,8 (3,8 - 7,2)	0,315 (0,181 - 0,546)	0,000015 ^a
Total överlevnad [5 års uppföljning] [median, månader (95 % KI)]	38,6 (25,6 - 56,4)	29,1 (16,4 - 36,8)	0,730 (0,504 - 1,057)	0,0940 ^a
Objektiv respons [% (95 % KI)]	9,3 (3,2 - 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

Förkortningar: KI=Konfidensintervall, N=antal patienter; NA=ej relevant; pNET=neuroendokrina tumörer i pankreas; RECIST= response evaluation criteria in solid tumours.

^a 2-sidigt, ostratifierat log-rank-test

^b Fishers Exact-test

Figur 1 - Kaplan-Meier-diagram för PFS i fas 3-studien för pNET



Förkortningar: KI=konfidensintervall; N=antal patienter; PFS=progressionsfri överlevnad; pNET=neuroendokrina tumörer i pankreas.

Data gällande totalöverlevnad (OS) var inte färdiga vid tiden för avslut av studien [för sunitinibarmen

20,6 månader (95 % KI 20,6 - NR (ej uppmätt)) jämfört med placeboarmen ej uppmätt (95 % KI 15,5 NR) (hazard ratio: 0,409 (95 % KI: 0,187 - 0,894), p-värde = 0,0204]. Nio dödsfall inträffade i sunitinibarmen och 21 dödsfall i placeboarmen.

Vid sjukdomsprogression avblindades patienterna och patienterna på placebo erbjöds tillgång till öppen behandling med sunitinib i en separat förlängningsstudie. Som ett resultat av det förtida avslutandet av studien blev de resterande patienterna avblindade och erbjudna tillgång till öppen behandling med sunitinib i en förlängningsstudie. Totalt 59 av 85 patienter (69,4 %) från placeboarmen övergick till öppen behandling med sunitinib efter sjukdomsprogression eller vid avblindning vid studieavslut. Totalöverlevnad observerad efter 5 års uppföljning i förlängningsstudien uppvisade ett hazard ratio på 0,730 (95 % KI: 0,504 - 1,057).

Resultat från den EORTC-formuläret för livskvalitet (europeiska organisationen för forskning om och behandling av cancer, EORTC QLQ-C30) visade att den övergripande, globala hälsorelaterade livskvaliteten och de fem funktionsdomänerna (fysisk, kognitiv, emotionell och social funktion samt rollfunktion) bibehölls för patienter på behandling med sunitinib i jämförelse med placebo med begränsade, oönskade symtomatiska effekter.

I en multinationell, öppen singelarmsstudie i fas 4 som utfördes på flera forskningscentra undersöktes effekt och säkerhet av sunitinib på patienter med progressiv, avancerad/metastaserad, väl differentierad och icke resektabel pNET.

106 patienter (61 patienter i den behandlingsnaiva kohorten och 45 patienter i kohorten för senare behandlingslinjer) behandlades med sunitinib peroralt i dosen 37,5 mg en gång dagligen i ett kontinuerligt dagligt behandlingsschema.

Median-PFS enligt prövarens bedömning var totalt 13,2 månader, både hos den totala populationen (95 % KI: 10,9 - 16,7) och i den behandlingsnaiva kohorten (95 % KI: 7,4 - 16,8).

Pediatrik population

Det finns begränsad erfarenhet från användning av sunitinib till pediatrika patienter (se avsnitt 4.2).

En fas 1-doseskaleringsstudie av oralt sunitinib genomfördes på 35 patienter, varav 30 var pediatrika patienter (i åldern 3 till 17 år) och 5 var unga vuxna patienter (i åldern 18–21 år) med refraktära solida tumörer, av vilka majoriteten var inskrivna med en primär hjärntumördiagnos.

Dosbegränsande kardiotoxicitet observerades i den första delen av studien varför denna ändrades till att exkludera patienter med tidigare exponering för potentiellt kardiotoxiska terapier (t.ex. antracykliner) eller strålbehandling mot hjärtat. I den andra delen av studien som inkluderade patienter med tidigare terapi mot cancer men utan riskfaktorer för kardiell toxicitet, tolererades sunitinib generellt och kliniskt hanterbart vid dosen 15 mg/m² dagligen (MTD) enligt schema 4/2. Ingen patient uppnådde komplett respons eller partiell respons. Stabil sjukdom observerades hos 6 patienter (17 %). En patient med GIST rekryterades till dosnivån 15 mg/m² utan att visa tecken på behandlingsnytta. De observerade biverkningarna var överlag samma som för vuxna (se avsnitt 4.8).

En öppen fas 2-studie genomfördes på 29 patienter, varav 27 var pediatrika patienter (i åldern 3 till 16 år) och 2 var unga vuxna patienter (i åldern 18 till 19 år) med HGG eller ependymom. Studien avbröts vid tidpunkten för den planerade interimsanalysen på grund av avsaknad av sjukdomskontroll. Median-PFS var 2,3 månader i HGG-gruppen och 2,7 månader i ependymomgruppen. Total överlevnad var i median 5,1 månader i HGG-gruppen och 12,3 månader i ependymomgruppen. De vanligaste ($\geq 10\%$) rapporterade behandlingsrelaterade biverkningarna i båda grupperna sammantaget var minskat antal neutrofiler (6 patienter [20,7 %]) och intrakraniell blödning (3 patienter [10,3 %]) (se avsnitt 4,8).

Evidens från en fas 1/2-studie av oralt sunitinib som genomfördes på 6 pediatrika patienter med GIST i åldern 13 till 16 år som fick sunitinib i schema 4/2, med doser från 15 mg/m^2 dagligen till 30 mg/m^2 dagligen, och tillgängliga publicerade data (20 pediatrika eller unga vuxna patienter med GIST) visade att sunitinibbehandling resulterade i stabilisering av sjukdomen hos 18 av 26 patienter (69,2 %), antingen efter svikt på eller intolerans mot imatinib (16 patienter med stabil sjukdom av 21), eller de novo/efter kirurgi (2 patienter med stabil sjukdom av 5). I denna fas 1/2-studie, observerades stabil sjukdom och sjukdomsprogression hos vardera 3 av 6 patienter (1 patient fick neo-adjutant och 1 patient fick adjutant imatinib). I samma studie fick 4 av 6 patienter (66,7 %) behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3–4 (hypofosfatemi, neutropeni och trombocytopeni av grad 3 vardera hos 1 patient och en neutropeni av grad 4 hos 1 patient). Dessutom har följande grad 3-biverkningar hos 5 patienter rapporterats i publikationer: trötthet (2), gastrointestinala

biverkningar (inklusive diarré) (2), hematologiska biverkningar (inklusive anemi) (2), kolecystit (1), hypertyreos (1) och mukosit (1).

En populationsfarmakokinetisk (PK) och farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) analys utfördes i syfte att extrapolera farmakokinetik och de viktigaste endpoints för sunitinibs säkerhet och effekt hos pediatrika patienter med GIST (i åldern 6 till 17 år).

Denna analys baserades på data insamlade från vuxna med GIST eller solida tumörer, samt från pediatrika patienter med solida tumörer. Baserat på modelleringsanalyser påverkade inte lägre ålder och mindre kroppsstorlek responsen på sunitinib-exponering i plasma vad gäller säkerhet och effekt. Sunitinibs nytta-riskförhållande föreföll inte påverkas negativt av lägre ålder eller mindre kroppsstorlek och styrdes i huvudsak av dess exponering i plasma.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för sunitinib för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av njur- eller njurbäckencarcinom (med undantag för nefroblastom, nefroblastomatos, klarcellssarkom, mesoblastiskt nefrom, renalt medullärt karcinom och rabdoid tumör i njuren) (se avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för sunitinib för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (med undantag för neuroblastom, neuroganglioblastom och feokromocytom) (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

PK hos sunitinib och sunitinibmalat utvärderades hos 135 friska frivilliga och 266 patienter med solida tumörer. PK var likartad hos alla patientgrupper med solida tumörer som studerats och hos friska frivilliga.

Inom dosintervallet 25-100 mg ökar ytan under plasmakoncentrationstidskurvan (AUC) och C_{\max} proportionellt med dosen. Vid upprepad daglig administrering ackumuleras sunitinib 3-4-faldigt och dess primära aktiva metabolit ackumuleras 7-10-faldigt. Steady state-koncentrationer av sunitinib och dess primära aktiva metabolit uppnås inom 10-14 dagar. Efter 14 dagar är plasmakoncentrationerna av sunitinib tillsammans med dess aktiva metabolit 62,9-101 ng/ml, vilket är de målkoncentrationer som i prekliniska data förutsagts kunna hämma receptorfosforylering *in vitro* och orsaka tumörstas/tillväxtreduktion *in vivo*. Den primära aktiva metaboliten omfattar 23 % till 37 % av den totala exponeringen. Inga signifikanta förändringar i PK hos sunitinib eller dess primära aktiva metabolit har iakttagits efter upprepad daglig administrering eller efter upprepade cykler med de undersökta dosregimerna.

Absorption

Efter peroral administrering av sunitinib kan C_{\max} i allmänhet ses 6-12 timmar, tid till maximal koncentration (T_{\max}) efter administreringen. Föda har ingen effekt på sunitinibs biologiska tillgänglighet.

Distribution

In vitro-analyser visade att sunitinibs och dess primära, aktiva metabolits bindning till humant plasmaprotein var 95 % respektive 90 %, utan påtagligt koncentrationsberoende. Distributionsvolymen (V_d) för sunitinib var stor – 2 230 L –, vilket tydde på distribution till vävnaderna.

Metabolisk interaktion

De beräknade K_i -värdena *in vitro* för alla undersökta cytokrom P450 (CYP) isoformer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 och CYP4A9/11) tyder inte på att sunitinib och dess primära, aktiva metabolit inducerar metabolism i någon kliniskt relevant utsträckning, av andra aktiva substanser som kan metaboliseras av dessa enzym.

Metabolism

Sunitinib metaboliseras primärt av CYP3A4, den CYP-isoform som producerar dess primära aktiva metabolit, desetylsunitinib, som sedan ytterligare metaboliseras av samma enzym. Behandling med sunitinib i kombination med potenta CYP3A4-inducerare eller hämmare ska undvikas eftersom plasmanivåerna av sunitinib kan påverkas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Eliminering

Utsöndring sker primärt via feces (61 %), medan 16 % av oförändrad aktiv substans och metaboliterna elimineras renalt. Sunitinib och dess primära aktiva metabolit var de främsta

läkemedelsrelaterade ämnena i plasma, urin och feces och utgjorde 91,5 %, 86,4 % respektive 73,8 % av radioaktiviteten i polade prover. Mindre viktiga metaboliter kunde identifieras i urin och feces, men fanns i allmänhet inte i plasma. Totalt peroralt clearance (CL/F) var 34-62 l/timme. Efter peroral administrering till friska frivilliga är elimineringshalveringstiderna för sunitinib och dess primära aktiva desetylmetabolit cirka 40-60 timmar respektive 80-110 timmar.

Samtidig administrering av läkemedel som är BCRP-hämmare

In vitro är sunitinib ett substrat till effluxtransportören BCRP. I studie A6181038 hade samtidig administrering av gefitinib, en BCRP-hämmare, ingen kliniskt relevant effekt på C_{max} eller AUC för sunitinib eller läkemedlet totalt (sunitinib + metabolit) (se avsnitt 4.5). Denna studie var en öppen multicenterstudie i fas 1/2 där man undersökte säkerhet/tolerabilitet, maximal tolererad dos samt antitumoraktivitet hos sunitinib i kombination med gefitinib hos patienter med MRCC. PK för gefitinib (250 mg dagligen) och sunitinib (37,5 mg [kohort 1, n=4] eller 50 mg [kohort 2, n=7] dagligen i ett schema med 4 veckor med behandling följt av 2 veckor utan), studerades när dessa gavs samtidigt, som ett sekundärt mål i studien. Förändringarna av PK-parametrarna för sunitinib hade ingen klinisk signifikans och visade inte på några läkemedelsinteraktioner. Med tanke på det relativt ringa antalet deltagare (N=7+4) och den måttliga till höga variabiliteten för de farmakokinetiska parametrarna mellan olika patienter, måste dock försiktighet iakttas vid tolkningen av PK läkemedelsinteraktionerna i denna studie.

Specifika patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Sunitinib och dess primära metabolit metaboliseras huvudsakligen via levern. Den systemiska exponeringen efter en engångsdos sunitinib till försökspersoner med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass A och B) liknade den hos försökspersoner med normal leverfunktion. Inga studier har utförts med sunitinib till personer med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass C). Studierna på cancerpatienter exkluderade patienter med ALAT eller ASAT $>2,5 \times \text{ULN}$ (Upper Limit of Normal) eller $>5,0 \times \text{ULN}$, om orsaken var levermetastaser.

Nedsatt njurfunktion

Populations PK-analyser har indikerat att oralt clearance (CL/F) för sunitinib inte påverkas av kreatininclearance (CLcr) inom det studerade området (42-347 ml/minut). Systemisk exponering efter en engångsdos av sunitinib var samma hos personer med gravt nedsatt njurfunktion (CLcr < 30 ml/min) jämfört med personer med normal njurfunktion (CLcr > 80 ml/min). Trots att sunitinib och dess primära metabolit inte elimineras genom hemodialys hos patienter med kronisk njursvikt, var den totala systemiska exponeringarna 47 % lägre för sunitinib och 31 % för dess primära metabolit jämfört med personer med normal njurfunktion.

Vikt, prestationsförmåga

Populations PK-analys av demografiska data indikerar att justering av startdos inte behöver göras p.g.a. vikt eller för prestationsförmåga enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Kön

Tillgängliga data indikerar att kvinnor kan ha omkring 30 % lägre apparent clearance (CL/F) av sunitinib än män; denna skillnad behöver dock inte innebära dosjustering.

Pediatrik population

Det finns begränsad erfarenhet från användning av sunitinib till pediatrika patienter (se avsnitt 4.2).

Populationens farmakokinetiska analyser utfördes från sammanslagen data från vuxna patienter med GIST och solida tumörer samt pediatrika patienter med solida tumörer. Stegvisa kovariatmodelleringsanalyser utfördes för att utvärdera effekten av ålder och kroppsstorlek (total kroppsvikt eller kroppsytta (BSA)) liksom andra kovariater på viktiga PK-parametrar för sunitinib och dess aktiva metabolit. Bland testade ålders- och BSA-relaterade kovariater var ålder en signifikant kovariat för skenbart clearance av sunitinib (ju lägre ålder på den pediatrika patienten, desto mindre skenbart clearance). På liknande sätt var BSA en signifikant kovariat för skenbart clearance av den aktiva metaboliten (ju lägre BSA, desto lägre skenbart clearance).

Dessutom, baserat på en integrerad populationsfarmakokinetisk analys av sammanslagna data från de tre pediatrika studierna (2 studier på barn med solida tumörer och 1 studie på barn med GIST, ålder: 6 till 11 år och 12 till 17 år), var kroppsytta (BSA) vid baslinjen en viktig kovariat för skenbart clearance av sunitinib och dess aktiva metabolit. Baserat på denna analys förväntas en dos om cirka 20 mg/m^2 dagligen till pediatrika patienter med BSA mellan $1,10\text{--}1,87 \text{ m}^2$ ge en exponering i plasma för sunitinib och dess aktiva metabolit som är jämförbar (mellan 75 och 125% av AUC) med den hos vuxna med GIST som får 50 mg sunitinib

dagligen enligt schema 4/2 (AUC 1233 ng/h/ml). I pediatrika studier, var startdosen sunitinib 15 mg/m² (baserat på MTD fastställt i en fas 1 doseskaleringsstudie, se avsnitt 5.1), vilken hos pediatrika patienter med GIST ökades till 22,5 mg/m² och därefter till 30 mg/m² (utan att överstiga en totaldos om 50 mg/dygn) baserat på säkerhet och tolerabilitet för den enskilda patienten. Enligt publicerad litteratur om pediatrika patienter med GIST, varierade den beräknade startdosen mellan 16,6 mg/m² och 36 mg/m² och ökades till så mycket som 40,4 mg/m² (utan att överstiga en totaldos om 50 mg/dygn).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier med upprepade doser i upp till 9 månader på råtta och apa identifierades effekter på primära målorgan i gastrointestinalkanalen (emes och diarré hos apa), i binjuren (kortikal stas och/eller blödning hos råtta och apa, med nekros följt av fibros hos råtta), i det hemolymfopoetiska systemet (benmargshypocellularitet och lymfoid utarmning av tymus, mjälte och lymfkörtel), i exokrina pankreas (acinärcellsdegranulering med singel cellnekros), i spottkörteln (acinarhypertrofi), i benleder (förtjockad tillväxtplatta), i uterus (atrofi) samt i ovarierna (minskad follikelutveckling). Alla fynd noterades vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer av sunitinib i plasma. Ytterligare effekter som observerats i andra studier inkluderade förlängt QTc-intervall, minskat LVEF-värde och testikulär tubulär atrofi, ökning av mesangialceller i njurarna, blödning i gastrointestinalkanalen och munslemhinnan samt hypertrofi i de främre, hypofysära cellerna. Förändringar i uterus (endometriatrofi) och i bentillväxtplattan

(fyseal förtjockning eller broskdysplasi) antas bero på sunitinibs farmakologiska effekt. Merparten fynd var reversibla efter 2-6 veckor utan behandling.

Genotoxicitet

Sunitinibs genotoxiska potential utvärderades *in vitro* och *in vivo*. Sunitinib var inte mutationsframkallande i bakterier med metabolisk aktivering från råttlever. Sunitinib orsakade inte några strukturella kromosomavvikelser hos humana, perifera blodlymfocytceller *in vitro*. Polyploidi (numeriska kromosomavvikelser) iaktogs i humana, perifera blodlymfocyter *in vitro*, både med och utan metabolisk aktivering. Sunitinib var inte klastogent i benmärg hos råtta *in vivo*. Den primära aktiva metaboliten har inte utvärderats vad avser eventuell genotoxicitet.

Karcinogenicitet

I en 1 månad lång dosbestämmande studie (0, 10, 25, 75 eller 200 mg/kg/dag) på rasH2-transgena möss som sondmatades med kontinuerlig daglig dosering, CDD, observerades karcinom och hyperplasi i Brunners körtlar i duodenum vid den högsta dosen (200 mg/kg/dag).

En 6 månader lång karcinogenicitetsstudie (0, 8, 25, 75 [reducerat till 50] mg/kg/dag) på rasH2transgena möss som sondmatades har utförts. Gastroduodenala karcinom, en ökad förekomst av hemangiosarkom och/eller gastrisk mukosahyperplasi observerades vid doser ≥ 25 mg/kg/dag efter 1 månads eller 6 månaders behandling ($\geq 7,3$ gånger högre AUC-värde än hos patienter som fick den rekommenderade dagliga dosen, RDD).

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor (0, 0,33, 1 eller 3 mg/kg/dag) administrerades sunitinib i 28-dagarscykler följt av 7 dagar utan behandling. Resultatet var ökad incidens av feokromocytom och hyperplasi i binjuremärgen hos hanråttor som fick 3 mg/kg/dag efter > 1 års dosering ($\geq 7,8$ gånger högre AUC-värde än hos patienter som fick RDD). Karcinom i Brunners körtlar i duodenum sågs vid doser på ≥ 1 mg/kg/dag hos honråttor och vid 3 mg/kg/dag hos hanråttor, och slemhinnehyperplasi observerades i körtelmagen hos hanråttor vid dosen 3 mg/kg/dag, vilket inträffade vid $\geq 0,9$, $7,8$ respektive $7,8$ gånger högre AUC-värde än hos patienter som fick RDD. Relevansen för människa av dessa fynd vid karcinogenicitetsstudier på rasH2-transgena möss och hos råttor vid behandling med sunitinib är oklar.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Inga effekter på fertilitet i han- eller hondjur har observerats i reproduktionstoxikologiska studier. I toxicitetsstudier med upprepade doser som utförts på råttor och apa sågs emellertid effekter på fertilitet i hondjur i form av follikelatresi, degenerering av corpora lutea, endometrieförändringar i uterus samt minskad uterin och ovarial vikt vid systemexponering i kliniskt relevanta nivåer. Effekter på hanråttors fertilitet uppträdde i form av tubulär atrofi i testiklar, minskat antal spermier i bitestikel och kolloidal tömning i prostata och sädesblåsor vid exponeringsnivåer i plasma 25 gånger den systemiska exponeringen hos människa.

Hos råttor sågs embryo/foster-dödlighet i form av signifikant minskat antal levande foster, ökat antal resorptioner, ökad postimplantationsförlust och totalförlust av kullen hos 8 av 28

dräktiga honor vid exponeringsnivåer i plasma 5,5 gånger den systemiska exponeringen hos människa. Hos kanin kunde den minskade uterusvikten under dräktigheten och det minskade antalet levande foster härledas till det ökade antalet resorptioner, ökat antal förluster efter implantationen och total kullförlust hos 4 av 6 dräktiga honor vid exponeringsnivåer i plasma 3 gånger den systemiska exponeringen hos människa.

Hos råttor, som behandlades med sunitinib under organogenes uppträdde effekter på utvecklingen i form av ökad förekomst av skeletala fostermisbildningar, företrädesvis karakteriserade som fördröjd benbildning hos torakala/lumbala vertebra och vid exponeringsnivåer i plasma 5,5 gånger den systemiska exponeringen hos människa. Hos kanin bestod utvecklingseffekter i ökad förekomst av kluven läpp vid exponeringsnivåer i plasma ungefär jämförbara med dem som observerats kliniskt samt kluven läpp och kluven gom vid exponeringsnivåer i plasma 2,7 gånger den systemiska exponeringen hos människa.

Sunitinib (0,3, 1,0, 3,0 mg/kg/dag) utvärderades i en studie av pre- och postnatal utveckling hos dräktiga råttor. Moderdjurets ökning av kroppsvikten minskade under dräktighet och digivning med > 1 mg/kg/dag men ingen reproduktionstoxicitet observerades hos moderdjuret vid doser upp till 3 mg/kg/dag (beräknad exponering > 2,3 gånger AUC-värdet hos patienter som får RDD). Minskad kroppsvikt hos avkomman observerades under perioden före och efter avvänjning vid dosen 3 mg/kg/dag. Ingen utvecklingstoxicitet sågs vid 1 mg/kg/dag (ungefärlig exponering \geq 0,9 gånger AUC-värdet hos patienter som får RDD).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa

Mannitol (E 421)

Kroskarmellosnatrium

Povidon K-30

Magnesiumstearat

Kapselskal

12,5 mg:

Gelatin

Titandioxid (E 171)

Röd järnoxid (E 172)

25 mg och 50 mg:

Gelatin

Titandioxid (E 171).

Röd järnoxid (E 172)

Gul järnoxid (E 172)

Svart järnoxid (E 172)

Vit tryckfärg:

Shellack

Titandioxid (E 171)

Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- Vita HDPE-burkar förslutna med ett barnskyddande, vitt, ogenomskinligt HDPE-skruvlock med en tätningdyna i flera lager.
- Vita HDPE-burkar förslutna med ett barnskyddande, vitt, ogenomskinligt HDPE-skruvlock med en tätningdyna i flera lager; en torkmedelsbehållare med kiselgel ingår i primärförpackningen.
- Transparent PVC/PCTFE/aluminium-blister.

Förpackningsstorlekar: 28 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar för destruktions.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013

100 28 Stockholm

Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12,5 mg: 63069

25 mg: 63070

50 mg: 63071

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2023-04-11

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-24