

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sunitinib Medical Valley 12,5 mg hårda kapslar
Sunitinib Medical Valley 25 mg hårda kapslar
Sunitinib Medical Valley 37,5 mg hårda kapslar
Sunitinib Medical Valley 50 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

12,5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller sunitinibmalat motsvarande 12,5 mg sunitinib.

25 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller sunitinibmalat motsvarande 25 mg sunitinib.

37,5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller sunitinibmalat motsvarande 37,5 mg sunitinib.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje kapsel innehåller 0,0189 mg para-orange FCF (E110) och 0,0057 mg tartrazin (E102).

50 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller sunitinibmalat motsvarande 50 mg sunitinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Sunitinib Medical Valley 12,5 mg hårda kapslar

Hårda kapslar med mörkbrun, ogenomskinlig överdel och mörkbrun, ogenomskinlig underdel, 13,8-14,8 mm, märkta med "LP" i vit tryckfärg på överdelen, "650" på underdelen och innehållande ett gult till orange granulat.

Sunitinib Medical Valley 25 mg hårda kapslar

Hårda kapslar med ljusbrun, ogenomskinlig överdel och mörkbrun, ogenomskinlig underdel, 15,4-16,4 mm, märkta med "LP" i vit tryckfärg på överdelen, "651" på underdelen och innehållande ett gult till orange granulat.

Sunitinib Medical Valley 37,5 mg hårda kapslar

Hårda kapslar med gul, ogenomskinlig överdel och gul, ogenomskinlig underdel, 17,5-18,5 mm, märkta med "LP" i svart tryckfärg på överdelen, "652" på underdelen och innehållande ett gult till orange granulat.

Sunitinib Medical Valley 50 mg hårda kapslar

Hårda kapslar med ljusbrun, ogenomskinlig överdel och ljusbrun, ogenomskinlig underdel, 17,5-18,5 mm, märkta med "LP" i vit tryckfärg på överdelen, "653" på underdelen och innehållande ett gult till orange granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Gastrointestinal stromacellstumör (GIST)

Sunitinib Medical Valley är indicerat för behandling av inoperabel och/eller metastaserad malign gastrointestinal stromacellstumör (GIST) hos vuxna efter terapivikt med imatinib på grund av resistens eller intolerans.

Metastaserad njurcellscancer (MRCC)

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

Neuroendokrina tumörer i pankreas (pNET)

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Sunitinib Medical Valley ska initieras av läkare med erfarenhet av administrering av cancerläkemedel.

Dosering

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

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

Dosändringar

Säkerhet och tolerabilitet

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

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

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

Hämmare/inducerare av CYP3A4

Samtidig administrering av potenta CYP3A4-inducerare, t.ex. rifampicin, ska undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.5). Om detta inte är möjligt kan sunitinibdosen behöva ökas i steg om 12,5 mg (upp till 87,5 mg dagligen vid GIST och MRCC eller 62,5 mg dagligen vid pNET), samtidigt som tolerabiliteten följs noga.

Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare, t.ex. ketokonazol, ska undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.5). Om detta inte är möjligt kan sunitinibdosen behöva minskas till minimum 37,5 mg dagligen vid GIST och MRCC eller 25 mg dagligen vid pNET, samtidigt som tolerabiliteten följs noga.

Val av ett annat samtidigt läkemedel utan eller med liten risk att inducera eller hämma CYP3A4 ska övervägas.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Sunitinib Medical Valley för barn under 18 år har inte fastställts.

Tillgängliga 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). Sunitinib har inte studerats hos personer med gravt 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) eller med terminal njursjukdom (ESRD) i hemodialys. Senare dosjusteringar ska baseras på individuell säkerhet och tolerabilitet (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Sunitinib Medical Valley är avsett för oral administrering. Det kan tas med eller utan föda.

Om patienten glömmer att ta en dos ska ingen extra dos tas. Patienten ska ta den vanliga, förskrivna dosen påföljande dag.

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 potenta CYP3A4-inducerare ska undvikas, eftersom de kan minska plasmakoncentrationerna av sunitinib (se avsnitt 4.2 och 4.5).

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

Hud och vävnad

Patienterna ska informeras om att färgpigment 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 sättas ut. Fall av pyoderma gangrenosum, i allmänhet reversibel efter avslutad behandling med sunitinib, har rapporterats. Svåra kutana reaktioner, inklusive fall av erythema multiforme (EM), fall som tyder på Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), varav några dödliga, har rapporterats. Vid tecken eller symtom på SJS, TEN eller EM (t.ex. progressiva hudutslag ofta med blåsor eller slemhinneskador) ska behandlingen med sunitinib avslutas. Om diagnos på SJS eller TEN fastställs får behandlingen inte återupptas. I vissa fall av misstänkt EM tolererade patienter återinsättning av behandling med sunitinib vid lägre dos efter att reaktionen hade gått tillbaka. 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 magtarmblödningar, blödningar i luftvägar och urinvägar samt hjärnblödning (se avsnitt 4.8).

Rutinundersökningar vid blödningshändelser ska inkludera fullständig bedömning av blodstatus och kroppsundersökning.

Näsblödning var den vanligaste blödningskomplikationen och rapporterades hos cirka hälften av de patienter med solida tumörer som fick 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 hemoptys eller lungblödning. Fall av lungblödning, några med dödlig utgång, har observerats i kliniska prövningar och rapporterats efter marknadsintroduktionen hos patienter som behandlas med sunitinib för MRCC, GIST och lungcancer. Sunitinib Medical Valley är inte godkänt för användning till patienter med lungcancer.

Patienter som samtidigt behandlas 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.

Gastrointestinala biverkningar

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

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

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

Hypertoni

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

Hematologiska biverkningar

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 sättas ut. Inga av dessa händelser i fas 3-studierna var dödliga, men ett fåtal dödliga hematologiska händelser, däribland blödningar associerade med trombocytopeni och neutropena infektioner, har rapporterats vid övervakningen efter marknadsintroduktion.

Anemi har observerats såväl tidigt som sent vid sunitinibbehandling.

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

Hjärtbiverkningar

Kardiovaskulära biverkningar, däribland hjärtsvikt, kardiomyopati, en minskning av vänsterkammarens ejektionsfraktion till ett värde under den nedre normalgränsen, myokardit, myokardiskemi 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 utöver den läkemedelsspecifika effekten har identifierats hos behandlade patienter. Sunitinib ska användas med försiktighet hos patienter som riskerar att få, eller som tidigare har fått, dessa biverkningar (se avsnitt 4.8).

Patienter som under de senaste 12 månaderna hade drabbats av hjärtsjukdom, t.ex. hjärtinfarkt (inklusive svår/instabil angina), symtomatisk kronisk hjärtsvikt (CHF), cerebrovaskulär händelse eller transitorisk ischemisk attack eller lungemboli eller genomgått koronar/perifer artär-bypass-transplantation uteslöts från samtliga kliniska studier med sunitinib. Det är okänt huruvida patienter med dessa samtidiga tillstånd kan löpa större risk att utveckla sunitinibrelaterad vänsterkammardysfunktion.

Läkare bör väga denna risk mot den eventuella nyttan av sunitinib. Patienterna ska följas noga vad avser kliniska tecken och symtom på kronisk hjärtsvikt när de behandlas med sunitinib, i synnerhet patienter med kardiella riskfaktorer och/eller kranskärslssjukdom i anamnesen. Utgångsvärdet för LVEF ska fastställas och återkommande utvärdering göras hos patienter som behandlas med sunitinib. Hos patienter utan kardiella riskfaktorer ska ett utgångsvärde för ejektionsfraktionen fastställas.

Vid kliniska tecken på kronisk hjärtsvikt rekommenderas att sunitinib sätts ut. Hos patienter utan kliniska tecken på kronisk hjärtsvikt men med en ejektionsfraktion <50 % och >20 % under utgångsvärdet ska 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 kammararytmier, inklusive torsade de pointes.

Sunitinib ska användas med försiktighet till patienter med känd anamnes på 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 potenta CYP3A4-hämmare ska begränsas p.g.a. risken för ökad plasmakoncentration av sunitinib (se avsnitt 4.2, 4.5 och 4.8).

Venösa tromboemboliska biverkningar

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

Arteriella tromboemboliska biverkningar

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 associerade med arteriella tromboemboliska biverkningar, förutom den underliggande maligna sjukdomen och ålder ≥ 65 år, innefattade hypertoni, diabetes mellitus och tidigare tromboembolisk sjukdom.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användning 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 anamnes på aneurysm.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Diagnosen TMA, inkluderande trombotisk trombocytopen purpura (TTP) och hemolytisk uremiskt syndrom (HUS), som i vissa fall kan leda till njursvikt eller ha dödlig utgång, ska övervägas vid förekomst av hemolytisk anemi, trombocytopeni, trötthet, fluktuerande neurologisk manifestation, njursvikt och feber. Behandling med sunitinib ska avbrytas hos patienter som utvecklar TMA och omedelbar behandling krävs. Efter behandlingsavbrott har reversering av effekterna av TMA observerats (se avsnitt 4.8).

Rubbningar i sköldkörtelfunktionen

Laboratorieprover för att fastställa ett utgångsvärde för sköldkörtelfunktionen rekommenderas för alla patienter. Patienter med befintlig hypotyreos eller hypertyreos ska behandlas enligt medicinsk praxis innan behandling med sunitinib påbörjas. Under sunitinibbehandling ska rutinemässig kontroll 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 genomgå laboratorietester av sköldkörtelfunktionen när det anses kliniskt indicerat. Patienter som utvecklar sköldkörtelrubbningar ska behandlas enligt medicinsk praxis.

Hypotyreos har observerats såväl tidigt som sent vid sunitinibbehandling (se avsnitt 4.8).

Pankreatit

Förhöjd serumlipas- och serumamylasaktivitet 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 pankreashändelser, några med dödlig utgång, har rapporterats. Vid symtom på pankreatit ska behandlingen med sunitinib avbrytas och patienterna ska ges lämplig understödjande 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) ska utföras före behandlingsstart, under varje behandlingscykel och så snart en klinisk indikation föreligger. Vid tecken eller symtom på leversvikt ska behandlingen med sunitinib avbrytas och lämplig understödjande 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).

Utöver underliggande RCC innefattade riskfaktorer associerade med nedsatt njurfunktion/njursvikt hos patienter som fått sunitinib 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 har inte utvärderats systematiskt.

Fall av proteinuri och sällsynta fall av nefrotiskt syndrom har rapporterats. Urinanalys före behandlingsstart rekommenderas, och patienterna ska följas avseende utveckling eller försämring av proteinuri. Vid nefrotiskt syndrom ska behandlingen med sunitinib sättas ut.

Fistel

Behandling med sunitinib ska avbrytas vid fistelbildning. Informationen om fortsatt behandling med sunitinib hos patienter med fistel är begränsad (se avsnitt 4.8)

Försämrad sårläkning

Fall av försämrad sårläkning har rapporterats under behandling med sunitinib.

Inga formella kliniska studier av effekten av sunitinib på sårsläkning har genomförts. Av försiktighetsskäl rekommenderas tillfälligt avbrott i behandlingen med sunitinib 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 ska beslutet att återuppta behandlingen med sunitinib efter en omfattande kirurgisk intervention baseras på en klinisk bedömning av patientens återhämtning efter ingreppet.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats hos patienter behandlade med sunitinib. 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 iakttas när Sunitinib Medical Valley 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 Medical Valley påbörjas. Invasiva tandingrepp ska om möjligt undvikas hos patienter får eller tidigare har fått bisfosfonatbehandling intravenöst (se avsnitt 4.8).

Överkänslighet/angioödem

Vid angioödem på grund av överkänslighet ska behandlingen med sunitinib avbrytas och patienten behandlas enligt medicinsk praxis (se avsnitt 4.8).

Kramper

Kramper har rapporterats i kliniska studier med sunitinib och under övervakning efter marknadsintroduktionen. Patienter med kramper och tecken/symtom som stämmer överens med reversibelt posterioort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), t.ex. hypertoni, huvudvärk, minskad vakenhet, förändrade mentala funktioner och synförlust, däribland kortikal blindhet, ska följas medicinskt med bland annat blodtryckskontroll. Tillfälligt 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, några med dödlig utgång, har observerats i kliniska prövningar och rapporterats under övervakningen efter marknadsintroduktionen hos patienter som behandlas med sunitinib. Riskfaktorer för TLS är hög tumörbörda, redan befintlig 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 utan dröjsmål.

Hypoglykemi

Sänkta blodglukosnivåer, i några fall med kliniska symtom som krävde sjukhusvård på grund av medvetelslöshet, har rapporterats under behandling med sunitinib. I händelse av symtomatisk hypoglykemi ska behandlingen med sunitinib sättas ut tillfälligt. Hos diabetespatienter ska 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

Natrium

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

Para orange och tartrazin

Sunitinib Medical Valley 37,5 mg kapslar innehåller para-orange FCF (E110) och tartrazin (E102) som kan orsaka allergiska reaktioner.

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

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

Kombination med CYP3A4-hämmare ska därför undvikas, alternativt ska val av ett annat samtidigt läkemedel med ingen eller minimal potential att hämma CYP3A4 övervägas.

Om detta inte är möjligt kan dosen av Sunitinib Medical Valley behöva sänkas till minimum 37,5 mg dagligen vid GIST och MRCC eller 25 mg dagligen vid pNET baserat på noggrann övervakning av tolerabiliteten (se avsnitt 4.2).

Effekt av hämmare av bröstcancerresistensprotein (BCRP)

Kliniska data om interaktionen mellan sunitinib och BCRP-hämmare är begränsade 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 engångsdos sunitinib och den potenta CYP3A4-induceraren rifampicin till friska frivilliga resulterade i en sänkning av C_{max} och $AUC_{0-\infty}$ för kombinationen [sunitinib + primär metabolit] med 23 % respektive 46 %.

Administrering av sunitinib i kombination med potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller örtpreparat innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*)) kan sänka koncentrationen av sunitinib. Kombination med CYP3A4-inducerare ska därför undvikas alternativt ska val av ett annat samtidigt läkemedel med ingen eller

minimal potential att inducera CYP3A4 övervägas. Om detta inte är möjligt kan dosen av Sunitinib Medical Valley behöva ökas i steg om 12,5 mg (upp till 87,5 mg dagligen vid GIST och MRCC eller 62,5 mg dagligen vid pNET) baserat på noggrann övervakning av tolerabiliteten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmetoder för män och kvinnor

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

Graviditet

Inga studier har utförts på gravida kvinnor som använder sunitinib. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, inklusive fostermissbildningar (se avsnitt 5.3). Sunitinib Medical Valley ska inte användas under graviditet eller av kvinnor som inte använder tillförlitliga preventivmedel, såvida inte den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret. Om Sunitinib Medical Valley används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen med Sunitinib Medical Valley ska hon underrättas om den potentiella risken för fostret.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna som är associerade med behandling med sunitinib, vissa dödliga, är njursvikt, hjärtsvikt, lungemboli, gastrointestinal perforation och blödningar (t.ex. i luftvägar eller magtarmkanal samt tumör-, urinvägs-, och hjärnblödningar). De vanligaste biverkningarna av alla svårighetsgrader (som drabbade 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 multiorgansvikt, disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), peritonealblödning, binjurebarksinsufficiens, pneumothorax, chock och plötslig död.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats hos patienter med GIST, MRCC och pNET i poolade dataset från 7 115 patienter framgår av nedanstående tabell, klassificerade efter organsystem, frekvens och svårighetsgrad (NCI-CTCAE). Biverkningar rapporterade efter marknadsgodkännande identifierade i kliniska prövningar är också medtagna. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Virusinfektioner ^a Luftvägsinfektioner ^{b,*} Abscess ^{c,*} Svampinfektioner ^d Urinvägsinfektion Hudinfektioner ^e Sepsis ^{f,*}	Nekrotiserande fasciit* Bakterieinfektioner ^g		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni Trombocytopeni Anemi Leukopeni	Lymfopeni	Pancytopeni	Trombotisk mikroangiopati ^{h,*}	
Immunsystemet			Överkänslighet	Angiödem	
Endokrina systemet	Hypotyreos		Hypertyreos	Tyreoidit	
Metabolism och nutrition	Minskad aptit ⁱ	Dehydrering Hypoglykemi		Tumörlyssyndrom*	
Psykiska störningar	Sömnbesvär	Depression			
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk Smakstörningar ^j	Perifer neuropati Parestesi Hypestesi Hyperestesi	Cerebral blödning* Cerebrovaskulär händelse* Transitorisk ischemisk attack	Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom*	Hyperammonemisk encefalopati
Ögon		Periorbitalt ödem Ögonlocksödem Ökad tårbildning			
Hjärtat		Myokardischemi ^{k,*} Minskad ejektionsfraktion ^l	Kronisk hjärtsvikt Hjärtinfarkt ^{m,*} Hjärtsvikt* Kardiomyopati* Perikardiell utgjutning Förlängt QT-intervall på EKG	Vänsterkammar-dysfunktion* Torsade de pointes	
Blodkärl	Hypertoni	Djup ventrombos Värmevallning Rodnad	Tumörblödning*		Aneurysmer och arteriella dissektioner*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné Näslödning Hosta	Lungemboli* Pleurautgjutning* Hemoptys Ansträngningsdyspné Orofaryngeal smärta ⁿ Nästäppa Torr nässlemhinna	Lungblödning* Andningssvikt*		
Magtarmkanalen	Stomatit ^o Buksmärtor ^p Kräkningar Diarré Dyspepsi Illamående Förstoppning	Gastroesofageal refluxsjukdom Dysfagi Gastrointestinal blödning* Esofagit* Svullen buk Obehag i buken Rektal blödning Tandkötsblödning Sår i munnen Proktalgi Keilit	Gastrointestinal perforation ^{q,*} Pankreatit Analfistel Kolit ^r		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
		Hemorroider Glossodyn Oral smärta Muntorrhet. Flatulens Besvär från munhålan Rapningar			
Lever och gallvägar			Leversvikt*. Kolecystit*,* Onormal leverfunktion	Hepatit	
Hud och subkutan vävnad	Missfärgning av huden ^t Hand- och fot-syndrom Hudutslag ^u Förändrad hårfärg Torr hud	Hudfjällning Hudreaktion ^v Eksem Blåsor Erytem Alopeci Akne Klåda Hyperpigmentering av huden Hudförändringar Hyperkeratos Dermatit Nagelförändringar ^w		Erythema multiforme* Stevens-Johnsons syndrom* Pyoderma gangrenosum Toxisk epidermal nekrolys	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i extremitet Artralgi Ryggsmärter	Muskuloskeletala smärta Muskelkramper Myalgi Muskelsvaghet	Osteonekros i käken Fistel*	Rabdomyolys* Myopati	
Njurar och urinvägar		Njursvikt* Akut njursvikt* Missfärgad urin Proteinuri	Blödning i urinvägarna	Nefrotiskt syndrom	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Slemhinne-inflammation Trötthet ^x Ödem ^y Feber	Bröstmärta Smärta Influensaliknande sjukdom Frossa	Försämrad sårhäkning		
Undersökningar		Viktminskning Minskat antal vita blodkroppar Förhöjt lipasvärde Minskat antal trombocyter Sänkt hemoglobinvärde Förhöjt amylasvärde ^z Förhöjt aspartatamino-transferasvärde Förhöjt alaninamino-transferasvärde Förhöjt blodkreatininvärde Förhöjt blodtryck Förhöjd urinsyra i blodet	Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas i blodet Förhöjda nivåer av tyreoidestimulerande hormon i blodet		

* Inklusive dödliga händelser.

Följande termer har kombinerats:

^a Nasofaryngit och oral herpes.

^b Bronkit, nedre luftvägsinfektion, pneumoni och luftvägsinfektion.

c	Abscess, abscess på extremitet, analabscess, abscess i tandkött, leverabscess, pankreasabscess, perinealabscess, perirektal abscess, rektalabscess, subkutan abscess och tandabscess.
d	Esofageal candidiasis och oral candidiasis.
e	Cellulit och hudinfektion.
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	Minskad/normal 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	Gulfärgad hud, missfärgad hud och pigmentförändringar.
u	Psoriasiform dermatit, exfoliativa utslag, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, generaliserade utslag, makulösa utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag och kliande utslag.
v	Hudreaktion och hudförändring.
w	Nagelförändringar och missfärgning av naglarna.
x	Trötthet och asteni.
y	Ansiktsödem, ödem och perifert ödem.
z	Amylas och förhöjt amylas.

Beskrivning av valda biverkningar

Infektioner och infestationer

Fall av allvarliga infektioner (med eller utan neutropeni), inklusive med dödlig utgång, har rapporterats. Fall av nekrotiserande fasciit, även i perineum, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet

Minskat absolut antal neutrofiler av svårighetsgrad 3 respektive 4 rapporterades hos 10 % och 1,7 % av patienterna i fas 3-studien på GIST, hos 16 % och 1,6 % av patienterna i fas 3-studien på MRCC och hos 13 % och 2,4 % av patienterna i fas 3-studien på pNET. Minskat antal trombocyter av svårighetsgrad 3 respektive 4 rapporterades hos 3,7 % och 0,4 % av patienterna i fas 3-studien på GIST, hos 8,2 % och 1,1 % av patienterna i fas 3-studien på MRCC och hos 3,7 % och 1,2 % av patienterna i fas 3-studien på pNET (se avsnitt 4.4).

I en fas 3-studie på GIST förekom blödningar hos 18 % av de patienter som behandlades med sunitinib, jämfört med 17 % av de patienter som fick placebo. Blödningar förekom 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 förekom hos 17 (4,5 %) av de patienter som behandlades med sunitinib mot 5 (1,7 %) av de patienter som fick IFN- α . Av de patienter som behandlades med sunitinib för cytokinrefraktär MRCC drabbades 26 % av blödningar. Blödningar, förutom näsblödning, rapporterades hos 21,7 % av patienterna som fick sunitinib i fas 3-prövningen på pNET jämfört med hos 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 biverkning hos 7 patienter (4 %) som behandlades med sunitinib i de båda studierna på cytokinrefraktär MRCC och hos 61 patienter (16 %) som fick sunitinib respektive 3 patienter (<1 %) i IFN- α -armen i studien på tidigare obehandlad MRCC.

Dessutom rapporterades förhöjda nivåer av tyreostimulerande hormon (TSH) hos fyra cytokinrefraktära MRCC-patienter (2 %). Totalt sett visade 7 % av MRCC-populationen antingen kliniska eller laboriemässiga 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 på 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 Medical Valley 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 sunitinibbehandlade patienterna och hos 2 (0,8 %) av patienterna som behandlades med kapecitabin. En TSH-höjning i blodet rapporterades hos 12 (5,0 %) av de sunitinibbehandlade patienterna och hos ingen patient på kapecitabin. Hypertyreos rapporterades hos 4 (1,7 %) av de patienter som fick sunitinib och hos ingen patient som fick kapecitabin. En minskning av TSH i blodet rapporterades hos 3 (1,3 %) patient som behandlades med sunitinib och hos ingen patient som fick kapecitabin. En ökning av T4 rapporterades hos 2 (0,8 %) av de patienter som fick sunitinib och hos 1 (0,4 %) patient som fick kapecitabin. En ökning av T3 rapporterades hos 1 (0,8 %) av de patienter som fick sunitinib och hos ingen patient som fick kapecitabin. 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. De flesta av dessa biverkningar som observerats i kliniska prövningar har dock inte bedömts vara relaterade till studiebehandlingen (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

I kliniska studier av sunitinib och under övervakning efter marknadsintroduktionen har det förekommit ett fåtal rapporter (<1 %) om patienter med kramper och radiologiskt fynd av RPLS, som i vissa fall haft dödlig utgång. 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 den nedre normalgränsen, hos cirka 2 % av GIST-patienterna och hos 4 % av patienterna med cytokinrefraktär MRCC som behandlades med sunitinib samt hos 2 % av de patienter med GIST som fick placebo. Minskningen av LVEF föreföll inte att progrediera och förbättrades ofta vid fortsatt behandling. I studien på patienter med tidigare obehandlad MRCC hade 27 % av dem som behandlades med sunitinib och 15 % av dem som behandlades med IFN- α LVEF-värden som låg under den nedre normalgränsen. 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 fas 3-studien på GIST (N=312) rapporterades behandlingsrelaterad dödlig hjärtbiverkning hos 1 % av patienterna i vardera armen (d.v.s. sunitinib- respektive placeboarmen). I en fas 2-studie på patienter med cytokinrefraktär MRCC drabbades 0,9 % av patienterna av en behandlingsrelaterad dödlig hjärtinfarkt. I fas 3-studien på patienter med tidigare obehandlad MRCC

inträffade en dödlig hjärthändelse 0,6 % av patienterna i IFN- α -armen och hos 0 % av patienterna i sunitinibarmen. I fas 3-studien på 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 tillfälligt avbrytas hos cirka 2,7 % av de patienter som fick hypertoni. Sunitinib behövde inte sättas ut permanent hos någon av dessa patienter. 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 patienterna med tidigare obehandlade MRCC som behandlades med sunitinib jämfört med 3,6 % av patienterna som behandlades med IFN- α . Svår hypertoni drabbade 12 % av de tidigare obehandlade patienter som behandlades med sunitinib och hos <1 % av de patienter som behandlades med IFN- α . Hypertoni rapporterades hos 26,5 % av de patienter som fick sunitinib i fas 3-prövningen på pNET jämfört med hos 4,9 % av de patienter som fick placebo. Svår hypertoni rapporterades hos 10 % av de pNET-patienter som fick sunitinib jämfört med hos 3 % av de patienter som fick placebo.

Venösa tromboemboliska händelser

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

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

Venösa tromboemboliska händelser rapporterades hos 13 patienter (3 %) som fick sunitinib i fas 3-studien på patienter med obehandlad MRCC och hos 4 patienter (2 %) i de 2 studierna på cytokinrefraktär MRCC. Nio av dessa patienter hade lungemboli, 1 av grad 2 och 8 av grad 4. Åtta av dessa patienter hade DVT, 1 av grad 1, 2 av grad 2, 4 av grad 3 och 1 av grad 4. Hos en patient med lungemboli i studien på cytokinrefraktär MRCC sattes dosen ut tillfälligt.

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

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

Inget fall med dödlig utgång rapporterades i någon registreringsstudie på patienter med GIST, MRCC eller pNET. Fall med dödlig utgång har observerats under övervakning efter marknadsintroduktionen.

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 rapporterades hos patienter med pNET som fick sunitinib i fas 3-studien. Sällsynta fall med dödlig utgång har observerats under övervakning efter marknadsintroduktionen.

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

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

Cirka 22,2 % av patienterna med solida tumörer, inklusive GIST och MRCC, som fick sunitinib i kliniska prövningar drabbades av lunghändelser.

Magtarmkanalen

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

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

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, i allmänhet reversibel efter avslutad behandling med 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, varav de flesta inträffade hos patienter med identifierad riskfaktor för osteonekros i käken, framför allt hos patienter exponerade för intravenös bisfosfonatbehandling eller tidigare tandsjukdom som krävde 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 (d.v.s. förlänga QT-intervallet).

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 påverkar QTc-intervallet (definierat som en genomsnittlig placebojusterad förändring på >10 ms och ett övre 90 % konfidensintervall [KI] på >15 ms) vid terapeutisk koncentration (dag 3) med metoden "within-day baseline correction" och vid högre terapeutisk koncentration (dag 9) med användning av båda standardmetoderna för baslinjekorrigerings. Ingen patient hade ett QTc-värde på >500 ms. Även om en effekt på QTcF-intervallet observerades dag 3, 24 timmar efter dosering (d.v.s. vid den terapeutiska plasmakoncentration som förväntas efter rekommenderad startdos på 50 mg) med baslinjekorrigeringsmetoden "within day", är den kliniska betydelsen av detta fynd oklar.

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

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 5 739 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 6-12 månaderna 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 verkade inte vara förenad med nya typer av behandlingsrelaterade händelser.

Pediatrisk population

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

En doseskaleringsstudie i fas 1 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 drabbades av 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 antracyklin, jämfört med pediatrika patienter utan tidigare exponering. Hos dessa pediatrika patienter utan tidigare exponering för antracykliner 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. Ingen biverkning av grad 5 förekom i någon av grupperna. De vanligaste (≥ 10 %) behandlingsrelaterade händelserna 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 inoperabel GIST. De vanligaste biverkningarna var diarré, illamående, minskat antal vita blodkroppar, neutropeni och huvudvärk, vardera hos 3 (50 %) av patienterna, oftast av svårighetsgrad 1 eller 2. Fyra av sex patienter (66,7 %) drabbades av behandlingsrelaterade händelser 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 överensstämde säkerhetsprofilen 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen särskild antidot mot överdosering med Sunitinib Medical Valley, och behandlingen efter överdosering ska 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 var associerade med biverkningar som överensstämmer med den kända säkerhetsprofilen för sunitinib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX01

Verkningsmekanism

Sunitinib hämmar flera RTK:er som påverkar tumörtillväxten, neoangiogenesen och metastasutvecklingen vid cancer. Sunitinib har visats 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

Klinisk säkerhet och effekt för sunitinib har studerats vid behandling av patienter med GIST som var resistent mot imatinib (d.v.s. erfor sjukdomsprogression under eller efter behandlingen med imatinib) eller var intolerant mot imatinib (d.v.s. erfor signifikant toxicitet vid behandling med imatinib som uteslöt fortsatt behandling), vid behandling av patienter med MRCC samt vid behandling av patienter med inoperabel pNET

Effektutvärderingen baseras på tid till tumörprogression (TTP) och ökad överlevnad vid GIST, progressionsfri överlevnad (PFS) och andel med objektiv respons (ORR) vid tidigare obehandlad respektive cytokinrefraktär MRCC samt PFS vid pNET.

Gastrointestinala stomacellstumörer

En initial, öppen, doseskaleringsstudie har utförts på patienter med GIST efter behandlingssvikt på imatinib (maximal daglig mediansdos på 800 mg) på grund av resistens eller intolerans. I studien inkluderades 97 patienter med varierande doser och schan, varav 55 patienter fick 50 mg enligt den rekommenderade behandlingsplanen i 4 veckor, följt av 2 veckors vila ("4/2-schema").

I denna studie var mediantiden fram till tumörprogression TTP 34,0 veckor (95 % KI: 22,0; 46,0).

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av sunitinib i fas 3 har utförts på patienter med GIST som var intoleranta mot eller hade upplevt sjukdomsprogression under eller efter behandling med imatinib (maximal daglig mediansdos 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 4/2-schema fram till sjukdomsprogression eller utträde ur studien av annat skäl (207 patienter fick sunitinib och 105 patienter fick placebo). Primärt effektmått i studien var TTP, definierat som tiden från randomisering till första dokumentation 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), enligt prövarens bedömning, och 6,4 veckor (95 % KI: 4,4; 10,0), enligt bedömning av den oberoende kommittén. Skillnaden i total överlevnad (OS) var statistiskt fördelaktigare för sunitinib

[riskkvot: 0,491; (95 % KI: 0,290; 0,831)]. Risken för dödsfall var dubbelt så hög för patienter i placeboarmen jämfört med sunitinibarmen.

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

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

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

Tabell 2. Sammanfattning av effektmått i GIST-studier(ITT-populationen)

Tabell 2. Sammanfattning av effektmått i GISC1-studier (ITT-populationen)					
	Dubbelblind behandling ^a				Behandling i placebo-överkorsnings-gruppent ^b
Effektmått	Median (95 % KI)		Riskkvot		
	sunitinib	Placebo	(95 % KI)	p-värde	
Primärt					
TTP (veckor)					
Interim	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	<0,001	-
Slutlig	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)
Sekundära					
PFS (veckor) ^c					
Interim	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	<0,001	-
Slutlig	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 (-)	Ej tillämpl.	0,006	-
Slutlig	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	Ej tillämpl.	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (veckor) ^e					
Interim	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Slutlig	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; ORR=objektiv respons; OS=total överlevnad;

PFS=progressionsfri överlevnad; TTP=tid till tumörprogression.

^a Resultaten från den dubbelblinda behandlingen är hämtade från ITT-populationen och mätningar gjorda av central radiolog, i förekommande fall.

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

^c Interimssiffrorna för PFS 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 var mogna.

Median-OS i 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 denna analys 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 randomiserad, internationell multicenterstudie i fas 3 som genomfördes för att undersöka effekt och säkerhet för sunitinib jämfört med IFN- α hos patienter med tidigare obehandlad MRCC, randomiserades 750 patienter 1:1. De fick behandling med antingen sunitinib i upprepade 6-

veckorscykler, bestående av fyra veckor med 50 mg dagligen, följt av 2 veckors uppehåll (4/2-schema), 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 (intervall: (0,4-46,1) för sunitinib och 4,1 månader (intervall: 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 hos 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 . Dosen sänktes 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. Primärt effektmått var PFS. En planerad interimsanalys 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 ; riskkvoten var 0,415 (95 % KI: 0,320; 0,539; p-värde<0,001). Övriga effektmått var ORR, OS och säkerhetsaspekter. Ytterligare radiologiska undersökningar utfördes ej efter att primärt effektmått uppnått. Vid den slutliga analysen var ORR bedömd av prövaren 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 . Medianvärdet för total överlevnad (OS) var 114,6 veckor för sunitinibarmen (95 % KI: 100,1; 142,9) och 94,9 veckor för IFN- α -armen (95 % KI: 77,7; 117,0) med en riskkvot på 0,821 (95 % KI: 0,673; 1,001; p=0,0510 med ostratifierad log-rank).

I tabell 3 nedan summeras PFS och OS observerad i ITT populationen, enligt centrala radiologiska undersökningar.

Tabell 3. Sammanfattning av effektmått i studier på tidigare obehandlad MRCC (ITT-populationen)

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 som progredierat eller 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		
Riskkvot (sunitinib mot IFN- α)	0,5268	
95 % KI för riskkvot	(0,4316; 0,6430)	
p-värde ^a	<0,0001	
Summering av total överlevnad		
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 %	Uppgift saknas	Uppgift saknas
Ostratifierad analys		
Riskkvot (sunitinib mot IFN- α)	0,8209	
95 % KI för riskkvot	(0,6730; 1,0013)	
p-värde ^a	0,0510	

Förkortningar: KI=konfidensintervall; INF- α =interferon-alfa; ITT=intent-to-treat; N=antal patienter; OS=total överlevnad; PFS=progressionsfri överlevnad.

^a Från ett 2-sidigt log-rank test.

Cytokinrefraktär metastaserad 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 fick 63 patienter en startdos på 50 mg sunitinib, att tas peroralt en gång om dagen i 4 på varandra följande veckor, följt av ett uppehåll under 2 veckor (4/2-schema). Primärt effektmått var ORR, baserat på Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

I denna studie var den objektiva svarsfrekvensen 36,5 % (95 % KI: 24,7 %; 49,6 %) och mediantiden för TTP var 37,7 veckor (95 % KI: 24,0; 46,4).

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

Primärt effektmått i denna studie var ORR. Sekundära effektmått var TTP, svarets varaktighet (DR) och OS.

I denna studie var ORR 35,8 % (95 % KI: 26,8 %; 47,5 %). Median-DR och -OS har inte nåtts.

Neuroendokrina tumörer i pankreas

I en understödjande, öppen, multicenterstudie i fas 2 utvärderades effekten och säkerheten med sunitinib 50 mg som ensamt läkemedel dagligen på 4/2-schema hos patienter med inoperabel pNET. I en kohort med 66 patienter med tumörer i de pankreatiska cellöarna var det primära effektmåttet svarsfrekvens 17 %.

En pivotal, internationell, randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad multicenterprövning i fas 3 av sunitinib som enda läkemedel genomfördes på patienter med inoperabel 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 syftet var att jämföra PFS hos patienter som fick sunitinib med patienter som fick placebo. Övriga effektmått 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.

Totalt 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 (riskkvot: 0,418 [95 % KI: 0,263; 0,662], p-värde=0,0001); liknande resultat observerades då härledda bedömningar av tumörsvar baserat på applicering av RECIST på prövarbedömda tumörmått användes för att bestämma sjukdomsprogressionen så som visas i tabell 4. En riskkvot som gynnade sunitinib observerades i alla undergrupper av utvärderade karakteristika vid

studiestart, 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 riskkvoten 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 fler tidigare systemiska terapier) och 61 patienter i placeboarmen (däribland 25 med 1 tidigare systemisk terapi och 36 med 2 eller fler tidigare systemiska terapier) var riskkvoten 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 försiktigt estimat av behandlingseffekten för sunitinib och bekräftade den primära analysen, med en riskkvot 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 primärt effektmått 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. Effektnesultat för pNET från fas 3-studien

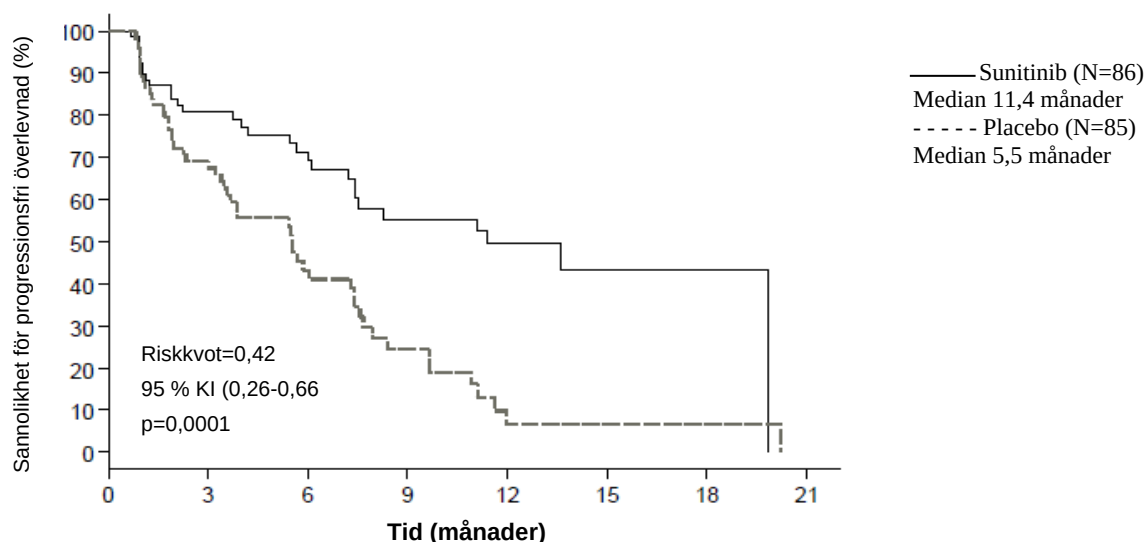
Effektparameter	sunitinib (N=86)	Placebo (N=85)	Riskkvot (95 % KI)	p-värde
Progressionsfri överlevnad [median, månader (95 % KI)] enligt prövarens bedömning	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Progressionsfri överlevnad [median, månader (95 % KI)] enligt härledda bedömningar av tumörsvaret baserade på applicering av RECIST på prövarbedömda tumörmått	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^a
Progressionsfri överlevnad [median, månader (95 % KI)] enligt blindad, oberoende, central granskning av tumörbedömningar	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 svarsfrekvens [% (95 % KI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	Ej tillämpl.	0,0066 ^b

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

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

^b Fishers exakta test

Figur 1: Kaplan-Meier-diagram över PFS i fas 3-studien på pNET



Antal patienter som löper risk							
Sunitinib	86	52	34	20	15	4	2
Placebo	85	42	20	9	2	2	2

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

OS-data var inte mogna vid tiden för avslut av studien (20,6 månader [95 % KI: 20,6; NR (ej uppmätt)] för sunitinibarmen jämfört med NR (95 % KI: 15,5; NR) för placeboarmen, riskkvot: 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 att studien avslutades i förtid avblindades de resterande patienterna och erbjöds 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 studiens avslut. Total överlevnad observerad efter 5 års uppföljning i förlängningsstudien uppvisade en riskkvot 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, symtomatiska biverkningar.

I en multinationell, öppen enarmad multicenterstudie i fas 4 undersöktes effekt och säkerhet för sunitinib på patienter med progressiv, avancerad/metastaserad, väl differentierad och inoperabel 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 i 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 doseskaleringsstudie i fas 1 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, varav flertalet 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 var kliniskt hanterbart vid dosen 15 mg/m² dagligen (MTD) enligt 4/2-schema. 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 desamma som hos 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. Median-OS var totalt 5,1 månader i HGG-gruppen och 12,3 månader i ependymomgruppen. De vanligaste (≥10 %) rapporterade behandlingsrelaterade biverkningarna i båda grupperna sammantagna 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 enligt 4/2-schema, med doser från 15 mg/m² dagligen till 30 mg/m² 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 neoadjuvant och 1 patient fick adjuvant imatinib). I samma studie drabbades 4 av 6 patienter (66,7 %) av behandlingsrelaterade händelser av grad 3-4 (hypofosfateri, neutropeni och trombocytopeni av grad 3 hos 1 patient vardera och 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 mukositis (1).

En populationsfarmakokinetisk (PK) och farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) analys utfördes i syfte att extrapolera farmakokinetik och de viktigaste effektmåten 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 svaret på sunitinibexponering i plasma negativt 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 carcinom och rabdoid tumör i njuren) (information om pediatrik användning finns i 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 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2)).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

PK hos sunitinib 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 står för 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 ses $C_{\max}$ i allmänhet 6-12 timmar, tid till maximal koncentration ($t_{\max}$), efter administreringen.

Föda har ingen effekt på sunitinibs biotillgänglighet.

Distribution

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

Metabola interaktioner

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 i någon kliniskt relevant utsträckning inducerar metabolism 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 isoenzym.

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 den administrerade dosen elimineras renalt i form av oförändrad aktiv substans samt metaboliter. 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 poolade 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 halveringstiderna för sunitinib och dess primära aktiva desetylmetabolit cirka 40-60 timmar respektive 80-110 timmar.

Samtidig administrering av läkemedel som hämmar BCRP

In vitro är sunitinib ett substrat för 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 antitumöraktivitet 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 veckors behandling följt av 2 veckor utan), studerades när dessa gavs samtidigt, som ett sekundärt syfte 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 läkemedelsinteraktioner i denna studie.

Särskilda populationer

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. Sunitinib Medical Valley studerades inte hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Studier på cancerpatienter har uteslutit patienter med ALAT eller ASAT >2,5 x ULN (övre normalgränsen) eller >5,0 x ULN, om orsaken var levermetastaser.

Nedsatt njurfunktion

Populationsfarmakokinetiska 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 densamma 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, funktionsstatus

Populationsfarmakokinetisk analys av demografiska data indikerar att ingen justering av startdosen behöver göras p.g.a. vikt eller för performance status enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Kön

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

Pediatrisk population

Det finns begränsad erfarenhet från användning av sunitinib hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2). Populationsfarmakokinetiska analyser utfördes på basis av poolade 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).

Baserat på en integrerad populationsfarmakokinetisk analys av poolade 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/m² dagligen till pediatrika patienter med BSA mellan 1,10-1,87 m² 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 4/2-schema (AUC 1 233 ng/h/ml). I pediatrika studier var startdosen sunitinib 15 mg/m² (baserat på MTD fastställt i en doseskaleringsstudie i fas 1, 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 toxicitetsstudier med upprepade doser i upp till 9 månader på råttor och apa identifierades effekter på primära målorgan i magtarmkanalen (emes och diarré hos apa), i binjuren (kortikal stas och/eller blödning hos råttor och apa, med nekros följt av fibros hos råttor), i det hemolymfopoetiska systemet (benmärgshypocellularitet och lymfoid utarmning av tymus, mjälte och lymfkörtel), i exokrina pankreas (acinärcellsdegranulering med singel cellnekros), i spottkörtlar (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, minskad LVEF och testikulär tubulär atrofi, ökning av mesangialceller i njurarna, blödning i gastrointestinalkanalen och munslemhinnan samt hypertrofi i de främre, hypofysära cellerna. Förändringar i uterus (endometrieatrofi) och i bentillväxtplattan (fyseal förtjockning eller broskdysplasi) antas bero på sunitinibs farmakologiska effekt. Merparten av fynden var reversibla efter 2-6 veckor utan behandling.

Gentoxicitet

Sunitinibs gentoxiska potential utvärderades *in vitro* och *in vivo*. Sunitinib var inte mutationsframkallande i bakterier med metabol 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 metabol aktivering. Sunitinib var inte klastogent i benmärg hos råttor *in vivo*. Den aktiva huvudmetaboliten har inte utvärderats vad avser eventuell gentoxicitet.

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 observerades karcinom och hyperplasi i Brunners körtlar i duodenum vid den högsta testade dosen (200 mg/kg/dag).

En 6 månader lång karcinogenicitetsstudie (0, 8, 25, 75 [reducerat till 50] mg/kg/dag) på rasH2-transgena möss som sondmatades har utförts. Gastroduodenala karcinom, en ökad förekomst av hemangiosarkom och/eller gastrisk mukosahyperplasi observerades vid doser på ≥ 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 binjuremärken hos hanrattor 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 honrattor och vid 3 mg/kg/dag hos hanrattor, och slemhinnehyperplasi observerades i körtelmagen hos hanrattor 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 de neoplastiska fynd som observerats i karcinogenicitetsstudier på rasH2-transgena möss och råttor vid behandling med sunitinib är oklar.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Inga effekter på fertilitet hos han- eller hondjur har observerats i reproduktionstoxikologiska studier. I toxicitetsstudier med upprepade doser som utförts på råttor och apa sågs emellertid effekter på fertilitet

hos 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 hanrättors fertilitet uppträdde i form av tubulär atrofi i testiklar, minskat antal spermier i bitestikel och kolloidal tömning i prostata och sädesblåsar vid exponeringsnivåer i plasma 25 gånger den systemiska exponeringen hos människa.

Hos råtta 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 öka antal 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 rättor som behandlades med sunitinib under organogenes uppträdde effekter på utvecklingen vid ≥ 5 mg/kg/dag i form av ökad förekomst av skeletala fostermissbildningar, företrädesvis karakteriserade som fördröjd benbildning hos torakala/lumbala vertebra vid exponeringsnivåer i plasma 5,5 gånger den systemiska exponeringen hos människa. Hos kanin bestod utvecklingseffekterna i ökad förekomst av läppspalt vid exponeringsnivåer i plasma ungefär jämförbara med dem som observerats kliniskt samt läpp- och gomspalt 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 rättor. Moderdjurets viktökning minskade under dräktighet och digivning vid >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

12,5 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Povidon (K-25)

Mannitol (E421) (Ph. Eur.)

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [vegetabiliskt]

Kapselhölje

Gelatin

Röd järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Svart järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack

Propylenglykol

Natriumhydroxid

Povidon

Titandioxid (E171)

25 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Povidon (K-25)
Mannitol (E421) (Ph. Eur.)
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [vegetabiliskt]

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack
Propylenglykol
Natriumhydroxid
Povidon
Titandioxid (E171)

37,5 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Povidon (K-25)
Mannitol (E421) (Ph. Eur.)
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [vegetabiliskt]

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Para-orange FCF (E110)
Tartrazin (E102)

Tryckfärg

Shellack
Propylenglykol
Ammoniaklösning, koncentrerad
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid

50 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Povidon
Mannitol (E421)
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack

Propylenglykol
Natriumhydroxid
Povidon
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kapslarna är förpackade i:
Vita blister av polyvinylklorid (PVC)/polyklorotrifluoroetylen (PCTFE)-aluminium.
28 hårda kapslar.
30 hårda kapslar.

HDPE-burkar med PP-lock innehållande 30 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12,5 mg: MTnr 59391
25 mg: MTnr 59392
37,5 mg: MTnr 59393
50 mg: MTnr 59394

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-09-11
Datum för den senaste förnyelsen: 2025-08-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-12