

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sunitinib Accord 12,5 mg hårde kapsler  
Sunitinib Accord 25 mg hårde kapsler  
Sunitinib Accord 37,5 mg hårde kapsler  
Sunitinib Accord 50 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Sunitinib Accord 12,5 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 12,5 mg sunitinib.

### Sunitinib Accord 25 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 25 mg sunitinib.

### Sunitinib Accord 37,5 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 37,5 mg sunitinib.

### Sunitinib Accord 50 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 50 mg sunitinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

### Sunitinib Accord 12,5 mg hårde kapsler

Gelatinekapsler størrelse 4 (cirka 14,3 mm lange) med orange overdel og orange underdel, mærket med "12,5 mg" med hvidt blæk på underdelen og indeholdende gult til orange granulat.

### Sunitinib Accord 25 mg hårde kapsler

Gelatinekapsler størrelse 3 (cirka 15,9 mm lange) med karamelfarvet overdel og orange underdel, mærket med "25 mg" med hvidt blæk på underdelen og indeholdende gult til orange granulat.

### Sunitinib Accord 37,5 mg hårde kapsler

Gelatinekapsler størrelse 2 (cirka 18 mm lange) med gul overdel og gul underdel, mærket med "37,5 mg" med sort blæk på underdelen og indeholdende gult til orange granulat.

### Sunitinib Accord 50 mg hårde kapsler

Gelatinekapsler størrelse 1 (cirka 19,4 mm lange) med karamelfarvet overdel og karamelfarvet underdel, mærket med "50 mg" med hvidt blæk på underdelen og indeholdende gult til orange granulat.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

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

#### Metastaserende renalcellekarcinom (mRCC)

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

#### Neuroendokrine tumorer i pancreas (pNET)

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

## **4.2 Dosering og administration**

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

### Dosering

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

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

### Dosisjustering

#### *Sikkerhed og tolerabilitet*

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

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

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

#### *CYP3A4-hæmmere/induktorer*

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

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

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

### Særlige patientgrupper

#### Pædiatrisk population

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

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

#### Ældre

Ca. en tredjedel af patienterne i de kliniske studier som fik sunitinib, var 65 år eller derover. Der ses

ingen signifikant forskel i sikkerhed eller virkning mellem yngre og ældre patienter.

#### Nedsat leverfunktion

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

#### Nedsat nyrefunktion

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

#### Administration

Sunitinib Accord er til oral brug og kan tages med eller uden mad.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

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

#### Hud- og vævslidelser

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

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

#### Blødning og tumorblødning

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

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

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

epistaxistilfælde var alvorlige, men meget sjældent letale.

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

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

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

#### Gastrointestinale lidelser

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

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

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

#### Hypertension

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

#### Hæmatologiske lidelser

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

Anæmi optræder både initialt og senere under behandlingen med sunitinib.

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

#### Kardiovaskulære lidelser

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

Patienter, som havde haft hjertehændelser inden for 12 måneder før sunitinib-behandling, som f.eks. myokardieinfarkt (inklusive alvorlig/ustabil angina), koronar/perifer arterie bypass-operation, symptomatisk hjerteinsufficiens (CHF), cerebrovaskulære hændelser eller transitorisk cerebral iskæmi eller lungeemboli blev ekskluderet fra alle de kliniske studier med sunitinib. Det er uvist om patienter

med disse underliggende tilstande har en større risiko for at udvikle sunitinib-relateret venstre ventrikel-dysfunktion.

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

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

#### Forlængelse af QT-interval

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

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

#### Venøse tromboemboliske hændelser

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

#### Arterielle tromboemboliske hændelser

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

#### Aneurismer og arterielle dissektioner

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

#### Trombotisk mikroangiopati (TMA)

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

#### Thyroidealysfunktion

Der anbefales laboratorieundersøgelse af thyroidealysfunktionen ved *baseline* for alle patienter. Patienter med eksisterende hypothyreose eller hyperthyreose bør behandles efter gældende klinisk praksis, før behandling med sunitinib initieres. Under behandling med sunitinib skal der udføres rutinemæssig monitorering af thyroidealysfunktionen hver 3. måned. Desuden bør patienter, der er i sunitinibbehandling, observeres tæt for symptomer på thyroidealysfunktion, og de patienter, som udvikler tegn og/eller symptomer herpå, bør have foretaget laboratorieundersøgelse af

thyroideafunktionen. Thyroideadysfunktion skal behandles efter gældende medicinsk praksis. Hypotyreose kan opstå både tidligt og sent i behandlingen med sunitinib (se pkt. 4.8).

#### Pankreatitis

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

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

#### Levertoksicitet

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

#### Nyrefunktion

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

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

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

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

#### Fistler

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

#### Dårlig sårheling

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

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

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

#### Osteonekrose af kæben

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose af kæben hos patienter, der er blevet behandlet med sunitinib. Hovedparten af disse tilfælde blev set hos patienter, som havde fået behandling med bisfosfonater intravenøst før eller samtidig med sunitinib-behandlingen. Osteonekrose af kæben er en kendt risiko ved bisfosfonater. Der bør derfor udvises forsigtighed, når sunitinib og intravenøse bisfosfonater administreres samtidig eller sekventielt.

Invasiv tandbehandling er også en kendt risikofaktor. Før behandling med sunitinib bør tandstatus

vrderes og passende forebyggende tandbehandling bør overvejes. Hos patienter, som tidligere har fået eller får bisfosfonat intravenøst, bør invasiv tandbehandling undgås, hvis dette er muligt (se pkt. 4.8).

#### Overfølsomhed/angioødem

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

#### Kramper

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

#### Tumorlysesyndrom (TLS)

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

#### Infektioner

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

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

#### Hypoglykæmi

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

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

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

#### Lægemidler, som kan øge plasmakoncentrationen af sunitinib:

##### *Virkningen af CYP3A4-hæmmere*

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

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

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



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

#### *Virkingen af hæmmere af brystcancer-resistensprotein (BCRP)*

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

#### Lægemidler, som kan nedsætte plasmakoncentrationen af sunitinib:

#### *Virkingen af CYP3A4-induktorer*

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkeltdosis af sunitinib og den potente CYP3A4-induktor, rifampin, en reduktion i samlet [sunitinib + primær metabolit] C<sub>max</sub> og AUC<sub>0-∞</sub> værdi på henholdsvis 23% og 46%.

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder/prævention

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

### Graviditet

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

### Amning

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

### Fertilitet

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

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammenfatning af sikkerhedsprofil

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

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

#### Skema over bivirkninger

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

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

#### **Skema 1. Bivirkninger rapporteret i kliniske studier**

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>		Virusinfektioner * Luftvejsinfektioner <sup>b,*</sup> Abscesser <sup>c,*</sup> Svampeinfektioner <sup>d</sup> Urinvejsinfektioner Hudinfektioner <sup>e</sup> Sepsis <sup>f,*</sup>	Nekrotiserende fasciitis* Bakterieinfektioner <sup>g</sup>		
<b>Blod og lymfesystem</b>	Neutropeni Trombocytopeni Anæmi Leukopeni	Lymfocytopeni	Pancytopeni	Trombotisk mikroangiopati <sup>h,*</sup>	
<b>Immunsystemet</b>			Overfølsomhed	Angioødem	
<b>Det endokrine system</b>	Hypothyreose		Hypertyreose	Tyroiditis	
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Nedsat appetit <sup>i</sup>	Dehydrering Hypoglykæmi		Tumorlysesyndrom*	
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	Insomni	Depression			
<b>Nervesystemet</b>	Svimmelhed Hovedpine Smagsforstyrrelser <sup>j</sup>	Perifer neuropati Paræstesi Hypæstesi Hyperæstesi	Cerebral blødning* Cerebrovaskulær hændelse* Transitorisk cerebral iskæmi	Posteriovert reversibelt encefalopatisyndrom*	
<b>Øjne</b>		Periorbitalt ødem			

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
		Øjenlågsødem Øget tåresekretion			
<b>Hjerte</b>		Myokardie- Iskæmi <sup>k,*</sup> Nedsat uddrivnings- fraktion <sup>l</sup>	Kronisk venstresidig hjerteinsufficiens Myokardieinfarkt <sup>m,*</sup>  Hjertesvigt* Kardiomyopati* Perikardieffusion  Forlænget QT- interval i ekg	Venstre ventrikelsvigt* Torsades de pointes	
<b>Vaskulære sygdomme</b>	Hypertension	Dyb venetrombose Hedeture Ansigtsrødme	Tumorblødning*		Aneurismer og arterielle dissektioner*
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Dyspnø Epistaxis Hoste	Lungeemboli* Pleuraeffusion* Hæmoptyse Dyspnø ved anstrengelse Orofaryngeal- smerte <sup>n</sup> Tilstoppet næse Tørhed i næsen	Pulmonal blødning* Respirationssvigt*		
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Stomatitis <sup>o</sup> Abdominalmerter <sup>p</sup> Opkastning Diarré Dyspepsi Kvalme Obstipation	Gastro-øsofageal refluks Dysfagi Gastrointestinal blødning* Øsofagitis* Abdominal distension Abdominalt ubehag Rektal blødning Gingival blødning Sår i munden Proktalgi Cheilitis Hæmorroider Glossodyn Oral smerte Mundtørhed Flatulens Oralt ubehag Eruktion	Gastrointestinal perforation <sup>q,*</sup> Pankreatitis Analfistler Colitis <sup>r</sup>		
<b>Lever og galdeveje</b>			Leversvigt* Cholecystitis <sup>s,*</sup> Unormal	Hepatitis	

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
			leverfunktion		
<b>Hud og subkutane væv</b>	Misfarvning af huden <sup>t</sup> Palmoplantar erytrodysestesi-syndrom Udslæt <sup>u</sup> Ændring i hårfarve Tør hud	Hudafskalning Hudreaktioner <sup>v</sup> Eksem Blister Erytem Alopeci Acne Pruritus Hyperpigmentering i huden Hudlæsioner Hyperkeratose Dermatitis Neglesygdomme <sup>w</sup>		Erythema multiforme* Stevens-Johnsons syndrom* Gangrænøs pyoderma Toksisk epidermal nekrolyse*	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Ekstremitets-smerter Artralgi Rygmerter	Muskuloskeletal e smerter Muskelspasmer Myalgi Muskelsvaghed	Osteonekrose af kæben Fistler*	Rabdomyolyse* Myopati	
<b>Nyrer og urinveje</b>		Nyresvigt* Nyresvigt, akut* Kromaturi Proteinuri	Urinvejsblødning	Nefrotisk syndrom	
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Mucosa-inflammation Træthed <sup>x</sup> Ødem <sup>y</sup> Pyreksi	Brystsmerter Smerter Influenzalignende symptomer Kulderystelser	Nedsat sårheling		
<b>Undersøgelser</b>		Vægttab Nedsat antal hvide blodlegemer Forhøjet lipase Nedsat antal trombocytter Nedsat hæmoglobin Forhøjet amylase <sup>z</sup> Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet alanin-aminotransferase Forhøjet blod-kreatinin Blodtrykstigning	Forhøjet blod-kreatinkinase Forhøjet thyroidea-stimulerende hormon (TSH)		

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
		Forhøjet urinsyre i blodet			

\* Herunder dødelige tilfælde. Følgende betegnelser er kombineret:

- a Nasofaryngitis og forkølelsessår
- b Bronkitis, nedre luftvejsinfektioner, pneumonitis og luftvejsinfektion
- c Absces, abscesser i ekstremiteter, analabsces, tandkødsabsces, leverabsces, pancreas-absces, perineal absces, perirektal absces, rektal absces, subkutan absces og tandrodsabsces
- d Øsofageal candidiasis og oral candidiasis
- e Cellulitis og hudinfektion
- f Sepsis og septisk shock
- g Abdominal absces, abdominal sepsis, divertikulitis og osteomyelitis
- h Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom
- i Nedsat appetit og appetitløshed
- j Dysgeusi, ageusi og smagsforstyrrelser
- k Akut koronarsyndrom, angina pectoris, ustabil angina pectoris, koronararterieokklusion og myokardieiskæmi
- l Nedsat/unormal uddrivningsfraktion
- m Akut myokardieinfarkt, myokardieinfarkt og tavst myokardieinfarkt
- n Orofaryngeale og faryngolaryngeale smerter
- o Stomatitis og aftøs stomatitis
- p Abdominale smerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter
- q Gastrointestinal perforation og intestinal perforation
- r Colitis og iskæmisk colitis
- s Cholecystitis og akalkuløs cholecystitis
- t Gulfarvet hud, misfarvet hud og unormal pigmentering
- u Dermatitis psoriasiformis, eksfoliativt udslæt, udslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt
- v Hudreaktion og hudsygdomme
- w Neglesygdomme og misfarvning af negle
- x Træthed og asteni
- y Ansigtødem, ødem og perifert ødem
- z Amylase og forhøjet amylase

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Infektioner og parasitære sygdomme*

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

#### *Blod- og lymfesystem*

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

I et fase 3 GIST-studie forekom blødningshændelser hos 18% af patienterne, der fik sunitinib, sammenlignet med 17% af patienterne, der fik placebo. 39% af de patienter, der fik sunitinib for tidligere ubehandlet mRCC, fik blødningsepisoder sammenlignet med 11% af de patienter, der fik interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Hos 17 patienter (4,5%), der fik sunitinib, forekom blødning i grad 3 eller højere sammenlignet med 5 (1,7%) patienter, der fik IFN- $\alpha$ . 26% af de patienter, der fik sunitinib til

behandling af cytokin-refraktær mRCC, oplevede blødning. Blødning (eksklusive epistaxis) sås hos 21,7% af de patienter, som fik sunitinib i fase 3 pNET-studiet, sammenlignet med 9,85% af de patienter, som fik placebo. (se pkt. 4.4).

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

#### *Immunsystemet*

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

#### *Det endokrine system*

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

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

Thyroideafunktionen blev monitoreret prospektivt i 2 studier hos patienter med brystkræft; sunitinib er ikke godkendt til behandling af brystkræft. I det ene studie sås hypothyreose hos 15 (13,6%) af patienterne i behandling med sunitinib og hos 3 (2,9%) af patienterne i standardbehandling. Der sås forhøjet TSH i blodet hos 1 (0,9%) patient på sunitinib, men ikke hos patienter i standardbehandling. Der sås ikke hypertyreose hos patienter i behandling med sunitinib, men 1 (1,0%) patient i standardbehandling fik hypertyreose. I det andet studie sås hypothyreose hos i alt 31 (13%) af patienterne på sunitinib og hos 2 (0,8%) af patienterne på capecitabin. Der sås forhøjet TSH i blodet hos 12 (5,0%) patienter på sunitinib, men ikke hos patienter på capecitabin. Der sås hypertyreose hos 4 (1,7%) patienter i behandling med sunitinib, men ikke hos patienter i behandling med capecitabin. Der sås nedsat TSH i blodet hos 3 (1,3%) patienter i behandling med sunitinib, men ikke hos patienter i behandling med capecitabin. Der sås forhøjet T4 hos 2 (0,8%) patienter på sunitinib og hos 1 (0,4%) patient på i behandling med capecitabin. Der sås forhøjet T3 hos 1 (0,8%) patient på sunitinib, men ikke hos patienter i behandling med capecitabin. Alle thyroidea-relaterede hændelser var grad 1-2 (se pkt. 4.4).

#### *Metabolisme og ernæring*

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

#### *Nervesystemet*

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

#### *Hjerte*

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

”Hjertesvigt”, ”kronisk venstresidig hjerteinsufficiens” eller ”venstre ventrikelsvigt” blev rapporteret hos 1,2% af GIST-patienterne, der blev behandlet med sunitinib, og hos 1% af patienterne, der blev

behandlet med placebo. I det pivotale fase 3 GIST-studie (n = 312) forekom behandlingsrelaterede letale hjerte-bivirkninger hos 1% af patienterne i hver behandlingsgruppe i studiet (dvs. sunitinib og placebo-gruppen). I et fase 2-studie hos cytokinfraktære mRCC-patienter oplevede 0,9% af patienterne behandlingsrelateret letal myokardieinfarkt. I fase 3-studiet hos behandlingsnaive mRCC-patienter oplevede 0,6% af patienterne i IFN- $\alpha$ -armen og 0% af patienterne i sunitinib-armen letale hjertehændelser.

### *Vaskulære sygdomme*

#### Hypertension

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

#### Venøse tromboemboliske hændelser

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Mave-tarm-kanalen*

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

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

#### *Lever og galdeveje*

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

#### *Hud og subkutane væv*

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

#### *Knogler, led, muskler og bindevæv*

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

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

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

#### *Undersøgelser*

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

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

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

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



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

#### Langtidssikkerhed ved mRCC

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

#### Pædiatrisk population

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

Et fase 1-dosiseskaleringsstudie med oral sunitinib blev udført hos 35 patienter, herunder 30 pædiatriske patienter (i alderen 3-17 år) og 5 unge voksne patienter (i alderen 18-21 år) med refraktære, solide tumorer, hvoraf de fleste havde en hjernetumor som primær diagnose. Alle studiedeltagere oplevede bivirkninger; de fleste bivirkninger var alvorlige (toksicitetsgrad  $\geq 3$ ) og inkluderede kardiell toksicitet. De hyppigste bivirkninger var gastrointestinal toksicitet, neutropeni, træthed og forhøjet niveau af ALAT. Risikoen for kardielle bivirkninger forekom at være højere hos pædiatriske patienter med tidligere eksponering for stråling af hjertet eller antracyclin, sammenlignet med pædiatriske patienter uden tidligere eksponering. Hos disse pædiatriske patienter uden tidligere eksponering for antracykliner eller stråling af hjertet er den maksimalt tolererede dosis blevet fastslået (se pkt. 5.1).

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

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

overenstemmelse med sunitinibs kendte sikkerhedsprofil.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

#### Virkningsmekanisme

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

#### *Gastrointestinale stromale tumorer*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- <sup>a</sup> Resultaterne af dobbelblind behandling er fra ITT-populationen ved brug af radiologiske målinger, efter behov.
- <sup>b</sup> Effektresultater for de 99 patienter, som krydsede over fra placebo til sunitinib efter afblinding. *Baseline* blev nulstillet ved cross-over, og effektanalyser blev baseret på investigators vurdering.
- <sup>c</sup> Interim PFS (progressions-fri overlevelse)-tallene er blevet opdateret baseret på rekalkulering af de originale data.
- <sup>d</sup> Resultater for ORR (objektive responsrate) er angivet som procent patienter med bekræftet respons med 95 % CI.
- <sup>e</sup> Median er ikke opnået endnu, da data endnu ikke er fuldstændige. (OS = overall-overlevelse)

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

#### *Behandlingsnaiv metastaserende renalcellekarcinom*

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

Middelvarighed af behandlingen var 11,1 måned (interval: 0,4-46,1) for sunitinib-behandling og 4,1 måned (interval: 0,1-45,6) for IFN- $\alpha$ -behandling. Behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger blev set hos 23,7% af de patienter, som fik sunitinib, og hos 6,9% af de patienter, som fik IFN- $\alpha$ -behandling.

Alligevel var seponeringsraten på grund af bivirkninger 20% for sunitinib og 23% for IFN- $\alpha$ . Behandlingen blev afbrudt hos 202 patienter (54%) i sunitinib-behandling og hos 141 patienter (39%) i IFN- $\alpha$ -behandling. Dosis blev reduceret hos 194 patienter (52%) i sunitinib-behandling og hos 98 patienter (27%) i IFN- $\alpha$ -behandling. Patienterne blev behandlet indtil sygdomsprogression, eller til de udgik af studiet. Det primære effektendepunkt var PFS. En planlagt interimanalyse viste en statistisk signifikant fordel for sunitinib i forhold til IFN- $\alpha$ . I dette studie var median-PFS for den sunitinib-behandlede gruppe 47,3 uger sammenlignet med 22,0 uger for den IFN- $\alpha$ -behandlede gruppe. HR var 0,415 (95% CI: 0,320 - 0,539, p-værdi <0,001). Andre endepunkter omfattede ORR, OS og sikkerhed. Radiologisk undersøgelse blev afbrudt, når det primære endepunkt var nået. Ved den afsluttende analyse var ORR 46% (95% CI: 41%-51%) i sunitinib-armen og 12% (95% CI: 9%-16%) i IFN- $\alpha$ -armen (p<0,001), baseret på investigators vurderinger.

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

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

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

Sammenfatning af progression-fri	Sunitinib (N = 375)	IFN- $\alpha$ (N = 375)
Individet progredierede eller døde ikke [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Individet progredierede eller døde [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
PFS (uger)		
Kvartil (95 % CI)		
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)
Ustratificeret analyse		
Hazard ratio (sunitinib versus IFN- $\alpha$ )	0,5268	
95 % CI for hazard ratio	(0,4316, 0,6430)	
p-værdi <sup>a</sup>	< 0,0001	
Sammenfatning af overall-overlevelse		
Individet ikke erkendt død [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Individet erkendt død [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (uger)		
Kvartil (95 % CI)		
25 %	56,6 (48,7, 68,4)	41,7 (32,6, 51,6)
50 %	114,6 (100,1, 142,9)	94,9 (77,7, 117,0)
75 %	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Ustratificeret analyse		
Hazard ratio (sunitinib versus IFN- $\alpha$ )	0,8209	
95 % CI for hazard ratio	(0,6730, 1,0013)	
p-værdi <sup>a</sup>	0,0510	

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

<sup>a</sup> Fra en 2-sidet log-rank test.

#### *Cytokin-refraktær, metastaserende renalcellekarcinom*

Et fase 2 studie af sunitinib blev udført hos patienter, som var refraktære før cytokinbehandling med interleukin-2 eller IFN- $\alpha$ . 63 patienter fik en oral initialdosis på 50 mg sunitinib 1 gang dagligt i 4 på hinanden følgende uger efterfulgt af 2 ugers pause for at fuldføre en fuldstændig cyklus på 6 uger (doseringskema 4/2). Det primære effektendepunkt var den objektive responsrate (ORR) baseret på

*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST = respons evaluering af kriterier for solide tumorer).

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

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

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

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

#### *Neuroendokrine tumorer i pancreas*

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

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

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

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

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

Brug af somatostatin-analoger var tilladt i studiet.

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

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

En følsomhedsanalyse af PFS blev udført, hvor progression var baseret på investigator-rapporterede tumormålinger, og hvor alle individer, censureret efter årsager andre end afslutning af studiet, blev opgjort som PFS-hændelser. Denne analyse gav et konservativt skøn over behandlingseffekten af sunitinib og støttede den primære analyse, som viste en hazard ratio på 0,507 (95% CI: 0,350 - 0,733),

p = 0,000193. Pivotal-studiet af NET i pancreas blev afsluttet før tid efter anbefaling fra en uafhængig lægemiddel-monitorerings-komité, og den primære parameter var baseret på investigatorvurdering, begge faktorer kan have haft indflydelse på skønnet over behandlingseffekten.

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

**Tabel 4. pNET effektresultater fra fase 3-studiet**

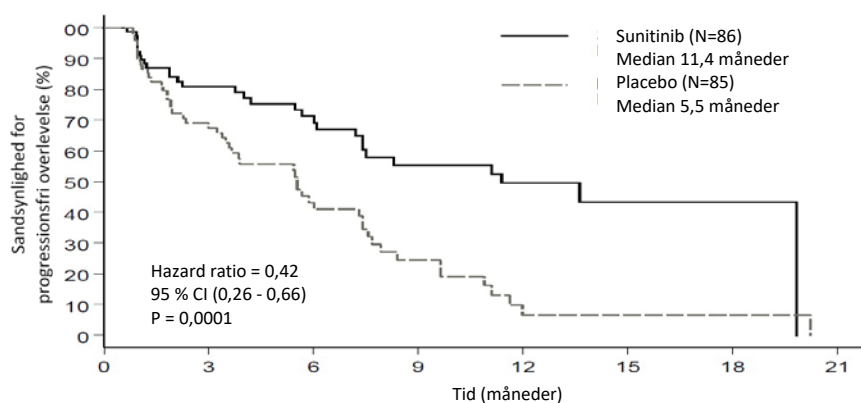
Effektparameter	Sunitinib (N = 86)	Placebo (N = 85)	Hazard Ratio (95% CI)	p-værdi
Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95 % CI)] ved investigatorvurdering	11,4 (7,4, 19,8)	5,5 (3,6, 7,4)	0,418 (0,263, 0,662)	0,0001 <sup>a</sup>
Progressionsfri overlevelse [median, måneder (95 % CI)] ved responsvurdering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

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

<sup>a</sup> 2-sidet ustratificeret logrank test

<sup>b</sup> Fishers Exact test

**Figur 1. Kaplan-Meier plot af PFS i pNET fase 3-studiet**



Antal forsøgspersoner i risiko	0	3	6	9	12	15	18	21
Sunitinib 86	86	52	34	20	15	4	2	2
Placebo 85	85	42	20	9	2	2	2	2

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

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

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

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

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

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

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

#### Pædiatrisk population

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

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

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

Evidens fra et fase-1/2-studie med oral sunitinib, der blev udført hos 6 pædiatriske patienter med GIST i alderen 13-16 år, som fik sunitinib i doseringsskema 4/2, i doser på mellem 15 mg/m<sup>2</sup> dagligt og 30 mg/m<sup>2</sup> dagligt og publicerede, tilgængelige data (20 pædiatriske eller unge voksne patienter med GIST) indikerede, at sunitinib medførte stabilisering af sygdommen hos 18 ud af 26 (69,2 %) af patienterne, enten efter behandlingssvigt med eller intolerance over for imatinib (16 ud af 21 patienter med stabil sygdom) eller de novo/efter operation (2 ud af 5 patienter med stabil sygdom). I fase 1/2-studiet blev der observeret stabil sygdom og sygdomsprogression hos 3 ud af 6 patienter (1 patient fik neo-adjuverende behandling og 1 fik adjuverende imatinib). I det samme studie oplevede 4 ud af 6

patienter (66,7 %) bivirkninger af grad 3-4. De rapporterede grad 3 bivirkninger var hypofosfatæmi, neutropeni og trombocytopeni hver hos 1 patient, og en grad 4 bivirkning af neutropeni blev rapporteret hos 1 patient. Herudover er de følgende grad 3 bivirkninger blevet rapporteret hos 5 patienter i publikationer: træthed (2) og gastrointestinale bivirkninger (herunder diarré) (2), hæmatologiske bivirkninger (herunder anæmi) (2), cholecystitis (1), hypertyroidisme (1) og mucositis (1).

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

### Absorption

Efter oral anvendelse af sunitinib ses  $C_{max}$  sædvanligvis 6-12 timer ( $T_{max}$ ) efter administration. Fødeindtagelse har ingen effekt på biotilgængeligheden af sunitinib.

### Fordeling

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

### Metaboliske interaktioner

De kalkulerede *in vitro*  $K_i$ -værdier for alle undersøgte cytochrom-isoformer (CYP) (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 og CYP4A9/11) tyder på, at det er usandsynligt, at sunitinib og dets aktive hovedmetabolit inducerer metaboliseringen



af lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer i klinisk relevant grad.

### Biotransformation

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

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

### Elimination

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

### Samtidig administration af BCRP-hæmmere

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

### Særlige patientgrupper

#### *Nedsat leverfunktion*

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

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

#### *Nedsat nyrefunktion*

Analyser af populationsfarmakokinetik tyder på, at sunitinibs tilsyneladende clearance (CL/F) ikke er påvirket af kreatininclearance (CrCl) inden for det vurderede område (42-347 ml/min). Systemisk eksponering efter en enkelt dosis sunitinib var den samme hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (CrCl  $<30$  ml/min) som hos personer med normal nyrefunktion (CrCl  $>80$  ml/min). Selvom sunitinib og den primære metabolit ikke elimineres ved hæmodialyse, var den systemiske eksponering for sunitinib 47% lavere og for den primære metabolit 31% lavere hos patienter med nyresygdom i slutstadiet sammenlignet med personer med normal nyrefunktion.

#### *Vægt, performancestatus*

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

#### *Køn*

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

#### *Pædiatrisk population*

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

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

Startdosis i de pædiatriske studier var 15 mg/m<sup>2</sup> (baseret på maksimalt tolereret dosis i fase 1-dosiseskaleringsstudiet, se pkt. 5.1), som hos pædiatriske patienter med GIST blev øget til 22,5 mg/m<sup>2</sup> og efterfølgende til 30 mg/m<sup>2</sup> (måtte ikke overstige en totaldosis på 50 mg/dag) baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet. Desuden var det beregnede startdosisinterval ifølge publicerede data 16,6 mg/m<sup>2</sup> til 36 mg/m<sup>2</sup> og steg til doser helt op til 40,4 mg/m<sup>2</sup> (måtte ikke overstige en totaldosis på 50 mg/dag).

### **5.3 Non-klinske sikkerhedsdata**

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

#### Genotoksicitet

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

#### Karcinogenicitet

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

duodenum ved den højeste testdosis (200 mg/kg/dag).

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

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

#### Reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Sunitinib Accord 12,5 mg hårde kapsler

##### *Kapselindhold*

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Mannitol (E421)

Croscarmellosenatrium

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat

*Kapselskal*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Hvid trykfarve

*Hvid trykfarve*

Shellac

Titandioxid (E171)

Propylenglycol

Sunitinib Accord 25 mg hårde kapsler

*Kapselindhold*

Cellulose, mikrokrystallinsk

Mannitol (E421)

Croscarmellosenatrium

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat

*Kapselskal*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Sort jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Hvid trykfarve

*Hvid trykfarve*

Shellac

Titandioxid (E171)

Propylenglycol

Sunitinib Accord 37,5 mg hårde kapsler

*Kapselindhold*

Cellulose, mikrokrystallinsk

Mannitol (E421)

Croscarmellosenatrium

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat

*Kapselskal*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Sort trykfarve

*Sort trykfarve*

Shellac

Sort jernoxid (E172)

Propylenglycol

Ammoniumhydroxid

Sunitinib Accord 50 mg hårde kapsler

*Kapselindhold*

Cellulose, mikrokrystallinsk

Mannitol (E421)

Croscarmellosenatrium  
Povidon (E1201)  
Magnesiumstearat

*Kapselskal*

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

*Hvid trykfarve*

Shellac  
Titandioxid (E171)  
Propylenglycol

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium-OPA/alu/PVC-blistere i pakningsstørrelser med 28 hårde kapsler pr. karton.

Perforeret aluminium-OPA/alu/PVC-enkeltdosisblister i pakningsstørrelser med 28 x 1 hårde kapsler pr. karton.

Beholder af højdensitetpolyethylen (HDPE) med børnesikret polypropylenlukning med 30 hårde kapsler pr. karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll De Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039,  
Spanien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Sunitinib Accord 12,5 mg hårde kapsler  
EU/1/20/1511/001-003

Sunitinib Accord 25 mg hårde kapsler  
EU/1/20/1511/004-006

Sunitinib Accord 37,5 mg hårde kapsler  
EU/1/20/1511/007-009

Sunitinib Accord 50 mg hårde kapsler  
EU/1/20/1511/010-012

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF  
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. februar 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

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

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Remedica Ltd.  
Aharnon Street, Limassol Industrial Estate  
3056 Limassol  
Cypern

Pharmacare Premium Ltd.  
HHF003 Hal Far Industrial Estate  
Birzebbugia, BBG3000  
Malta

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

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

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

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

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

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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



**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE TIL BLISTERPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 12,5 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 12,5 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sunitinib Accord 12,5 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 12,5 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE TIL BLISTERPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 25 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 25,0 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

Sunitinib Accord 25 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 25 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE TIL BLISTERPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 37,5 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 37,5 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/007

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sunitinib Accord 37,5 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 37,5 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE TIL BLISTERPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 50 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 50,0 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/010

**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

Sunitinib Accord 50 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 50 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL ENKELTDOSISBLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 12,5 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 12,5 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 x 1 hård kapsel

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sunitinib Accord 12,5 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ENKELTDOSISBLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 12,5 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL ENKELTDOSISBLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 25 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 25,0 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 x 1 hård kapsel

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sunitinib Accord 25 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ENKELTDOSISBLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 25 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL ENKELTDOSISBLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 37,5 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 37,5 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 x 1 hård kapsel

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/008

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sunitinib Accord 37,5 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ENKELTDOSISBLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 37,5 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL ENKELTDOSISBLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 50 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 50,0 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 x 1 hård kapsel

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.



World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/011

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sunitinib Accord 50 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ENKELTDOSISBLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 50 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 12,5 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 12,5 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sunitinib Accord 12,5 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 12,5 mg kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 12,5 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 25 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 25,0 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sunitinib Accord 25 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 25 mg kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 25,0 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATEGORI FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 37,5 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 37,5 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/009

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sunitinib Accord 37,5 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 37,5 mg kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 37,5 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/009

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 50 mg hårde kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 50,0 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/012

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sunitinib Accord 50 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sunitinib Accord 50 mg kapsler  
sunitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 50,0 mg sunitinib

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1511/012

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

**Sunitinib Accord 12,5 mg hårde kapsler**  
**Sunitinib Accord 25 mg hårde kapsler**  
**Sunitinib Accord 37,5 mg hårde kapsler**  
**Sunitinib Accord 50 mg hårde kapsler**

sunitinib

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

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

### **1. Virkning og anvendelse**

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

Sunitinib Accord bruges til behandling af voksne med følgende typer af kræft:

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

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

### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sunitinib Accord**

#### **Tag ikke Sunitinib Accord**

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

## Advarsler og forsigtighedsregler

### Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Sunitinib Accord:

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

beslutter, hvornår du kan starte med Sunitinib Accord-behandlingen igen.

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

## Børn og unge

Sunitinib Accord anbefales ikke til børn under 18 år.

## Brug af anden medicin sammen med Sunitinib Accord

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

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

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

## Brug af Sunitinib Accord sammen med mad og drikke

Sunitinib Accord bør ikke tages sammen med grapefrugtjuice.

## Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal

du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Sunitinib Accord.  
Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker prævention, mens du tager Sunitinib Accord.  
Fortæl det til din læge, hvis du ammer. Du må ikke amme, når du tager Sunitinib Accord.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Sunitinib Accord indeholder natrium**

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

## **3. Sådan skal du tage Sunitinib Accord**

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

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

Hvis du skal behandles for:

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

Lægen vil fastsætte den dosis du har brug for samt, hvornår du skal stoppe behandlingen med Sunitinib Accord. Sunitinib Accord kan tages med eller uden mad.

### **Hvis du har taget for meget Sunitinib Accord**

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

### **Hvis du har glemt at tage Sunitinib Accord**

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

## **4. Bivirkninger**

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

Du skal straks kontakte din læge, hvis du får nogle af disse alvorlige bivirkninger (se også punkt 2 **Det skal du vide før du begynder at tage Sunitinib Accord**):

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

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

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

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

lunger eller luftveje.

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

Andre bivirkninger ved Sunitinib Accord kan være:

Meget almindelige: hos flere end 1 ud af 10 personer

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

Almindelige: forekommer hos op til 1 ud af 10 personer

- Blodpropper i blodkarrene.
- Manglende blodtilførsel til hjertemusklens på grund af blokering eller forsnævring af kranspulsårerne.
- Smerter i brystet.
- Hjertet pumper mindre blod rundt i kroppen.
- Væskeophobning, også omkring lungerne
- Infektioner.
- Komplikationer i forbindelse med alvorlig infektion (infektion i blodbanen) der kan resultere i vævsskade, organsvigt og dødsfald.
- Nedsat blodsukkerniveau (se punkt 2).
- Tab af protein gennem urinen, hvilket kan føre til hævelser.
- Influenzalignende symptomer.
- Unormale blodprøveresultater fx for bugspytkirtel- og leverenzzymer.
- Forhøjet indhold af urinsyre i blodet.
- Hæmorider, smerter i endetarmen, blødende tandkød, synkebesvær.
- Brændende eller smertende fornemmelse i tungen, betændelseslignende reaktion i mave-tarmkanalens slimhinde, for meget luft i maven eller tarmene.
- Vægttab.
- Smerter i muskler og knogler, muskelsvaghed, muskeltræthed, muskelsmerter, muskelkramper.
- Tørhed i næsen, tilstoppet næse.
- Rindende øjne.
- Unormal berøringsfølelse i huden, kløende, skallende og betændt hud, blærer, bumser, misfarvning af negle, hårtab.
- Prikkende, snurrende fornemmelser, følelseløshed eller lammelser eller evt. smerter i hænder og fødder.
- Unormal nedsat/øget følsomhed, især ved berøring.



- Halsbrand.
- Væskemangel (dehydrering).
- Hedeture.
- Unormalt farvet urin.
- Depression.
- Kulderystelser.

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

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

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

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

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

- En udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner).

### **Indberetning af bivirkninger**

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

## **5. Opbevaring**

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

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

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Sunitinib Accord indeholder:**

- Aktivt stof/aktive stoffer: sunitinib. Hver hård kapsel indeholder 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg eller 50 mg sunitinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - *Kapselindhold:* mikrokrystallinsk cellulose, mannitol (E421), croscarmelloseatrium, povidon (E1201), magnesiumstearat.
  - *Kapselskal:* gelatine, titandioxid (E171), sort jernoxid (E172) (25 mg og 50 mg), rød jernoxid (E172) (12,5 mg, 25 mg, 50 mg), gul jernoxid (E172) (25 mg, 37,5 mg, 50 mg).
  - *Trykfarve:* Shellac, titandioxid (E171), sort jernoxid (E172), propylenglycol, ammoniumhydroxid.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

#### Sunitinib Accord 12,5 mg hårde kapsler

Gelatinekapsler (cirka 14,3 mm lange) med orange overdel og orange underdel, mærket med "12,5 mg" med hvid trykfarve på underdelen og indeholdende gult til orange granulat.

#### Sunitinib Accord 25 mg hårde kapsler

Gelatinekapsler (cirka 15,9 mm lange) med karamelfarvet overdel og orange underdel, mærket med "25 mg" med hvid trykfarve på underdelen og indeholdende gult til orange granulat.

#### Sunitinib Accord 37,5 mg hårde kapsler

Gelatinekapsler (cirka 18 mm lange) med gul overdel og gul underdel, mærket med "37,5 mg" med sort trykfarve på underdelen og indeholdende gult til orange granulat.

#### Sunitinib Accord 50 mg hårde kapsler

Gelatinekapsler (længde ca. 19,4 mm) med karamelfarvet overdel og karamelfarvet underdel, mærket med "50 mg" med hvid trykfarve på underdelen og indeholdende gult til orange granulat.

Sunitinib Accord fås i beholdere med 30 kapsler og i blisterpakninger med 28 kapsler samt i perforerede enkelt dosis blisterpakninger med 28 x 1 kapsel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll De Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039,  
Spanien

### **Fremstiller**

Remedica Ltd.  
Aharnon Street, Limassol Industrial Estate,  
Building 10, 3056 Limassol,  
Cypern

Pharmacare Premium Ltd.  
HHF003 Hal Far Industrial Estate,  
Birzebbugia, BBG3000  
Malta

### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

### **Andre informationskilder**

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