

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sunitinib Accord 12,5 mg hörð hylki
Sunitinib Accord 25 mg hörð hylki
Sunitinib Accord 37,5 mg hörð hylki
Sunitinib Accord 50 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Sunitinib Accord 12,5 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 12,5 mg af sunitinibi.

Sunitinib Accord 25 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 25 mg af sunitinibi.

Sunitinib Accord 37,5 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 37,5 mg af sunitinibi.

Sunitinib Accord 50 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af sunitinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Sunitinib Accord 12,5 mg hörð hylki
Gelátínhylki af stærð 4 (u.þ.b. 14,3 mm að lengd) með appelsínugulu loki og appelsínugulum bol, áletruð með hvítu bleki „12,5 mg“ á bolnum og innihalda gult eða appelsínugult kyrni.

Sunitinib Accord 25 mg hörð hylki
Gelátínhylki af stærð 3 (u.þ.b. 15,9 mm að lengd) með karamellubrúnu loki og appelsínugulum bol, áletruð með hvítu bleki „25 mg“ á bolnum og innihalda gult eða appelsínugult kyrni.

Sunitinib Accord 37,5 mg hörð hylki
Gelátínhylki af stærð 2 (u.þ.b. 18,0 mm að lengd) með gulu loki og gulum bol, áletruð með svörtu bleki „37,5 mg“ á bolnum og innihalda gult eða appelsínugult kyrni.

Sunitinib Accord 50 mg hörð hylki
Gelátínhylki af stærð 1 (u.þ.b. 19,4 mm að lengd) með karamellubrúnu loki og karamellubrúnum bol, áletruð með hvítu bleki „50 mg“ á bolnum og innihalda gult eða appelsínugult kyrni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Æxli í stoðvef maga og þarma (gastrointestinal stromal tumour (GIST))

Sunitinib Accord er ætlað til meðferðar á óskurðtæku illkynja æxli í stoðvef maga og þarma og/eða illkynja æxli í stoðvef maga og þarma með meinvörpum (GIST) hjá fullorðnum, ef meðferð með imatinibi hefur ekki borið árangur vegna ónæmis eða óþols sjúklings.

Nýrnafrumkrabbamein með meinvörpum (metastatic renal cell carcinoma (MRCC))

Sunitinib Accord er ætlað til meðferðar á langt gengnu

nýrnafrumkrabbameini/nýrnafrumkrabbameini með meinvörpum (MRCC).

Taugainnkirtlaæxli í brisi (pancreatic neuroendocrine tumours (pNET))

Sunitinib Accord er ætlað til meðferðar á óskurðtækum vel þroskuðum (well-differentiated) taugainnkirtlaæxlum í brisi eða vel þroskuðum (well-differentiated) taugainnkirtlaæxlum í brisi (pNET) með meinvörpum, hjá fullorðnum með versnandi sjúkdóm.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í meðferð sjúklinga með krabbamein á að hefja meðferð með Sunitinib Accord.

Skammtar

Fyrir GIST og MRCC er ráðlagður skammtur af Sunitinib Accord 50 mg til inntöku einu sinni á sólarhring í 4 vikur samfelld og síðan 2 vikna hlé (meðferðaráætlun 4/2) til að ljúka 6 vikna meðferðarlotu.

Fyrir pNET er ráðlagður skammtur af Sunitinib Accord 37,5 mg til inntöku einu sinni á sólarhring án skipulagðs hlés.

Skammtaaðlögun

Öryggi og þol

Fyrir GIST og MRCC má auka skammta um 12,5 mg í einu á grundvelli einstaklingsbundins öryggis og þols. Sólarhringsskammtar eiga ekki að vera hærri en 75 mg né lægri en 25 mg.

Fyrir pNET má auka skammt um 12,5 mg í einu á grundvelli einstaklingsbundins öryggis og þols. Hámarksskammtur í fasa 3 rannsókninni á pNET var 50 mg á sólarhring.

Skammtahlé getur verið nauðsynlegt á grundvelli einstaklingsbundins öryggis og þols.

CYP3A4 hemlar/virkjar

Forðast skal samtímis gjöf sunitinibs og öflugra CYP3A4 virkja svo sem rífampíns (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ef það er ekki hægt getur þurft að auka skammta sunitinibs smám saman í 12,5 mg skrefum (upp í 87,5 mg á sólarhring fyrir GIST og MRCC, en 62,5 mg á sólarhring fyrir pNET) undir nákvæmu eftirliti með þoli.

Forðast skal samtímis gjöf sunitinibs og öflugra CYP3A4 hemla svo sem ketókónazols (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ef það er ekki hægt gæti þurft að minnka skammta sunitinibs niður í lágmarksskammt 37,5 mg á sólarhring fyrir GIST og MRCC, en 25 mg á sólarhring fyrir pNET, undir nákvæmu eftirliti með þoli.

Hugleiða ætti að skipta yfir í önnur lyf, sem hafa lítil eða engin áhrif á CYP3A4, ef nauðsynlegt er að gefa slík lyf samtímis sunitinib.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Öryggi og verkun sunitinibs hjá börnum yngri en 18 ára hefur ekki verið staðfest.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Aldraðir

Um það bil einn af hverjum þremur sjúklingum sem fengu sunitinib í klínískum rannsóknum voru 65 ára eða eldri. Enginn marktækur munur á öryggi eða verkun kom fram hjá yngri sjúklingum samanborið við eldri sjúklinga.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með að aðlaga upphafsskammt þegar sunitinib er gefið sjúklingum með væga eða meðal skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Sunitinib hefur ekki verið prófað á einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi í Child-Pugh flokki C og því er ekki hægt að ráðleggja notkun þess hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt þegar sunitinib er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (væga-alvarlega) eða sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru á blóðskilun. Aðlögun skammta eftir það skal vera í samræmi við öryggi og þol hvers einstaklings (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Sunitinib Accord er til inntöku. Það má taka með eða án matar.

Ef gleymist að taka skammt af lyfinu á ekki að gefa sjúklingi viðbótarskammt. Sjúklingurinn á að taka venjulegan skammt næsta dag.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Samhliðanotkun lyfja sem eru öflugir CYP3A4 virkjar skal forðast þar sem þau geta lækkað plasmabéttni sunitinibs (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Samhliðanotkun lyfja sem eru öflugir CYP3A4 hemlar skal forðast þar sem þau geta hækkað plasmabéttni sunitinibs (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Húð og vefir

Upplýsa ætti sjúklinga um að aflitun (depigmentation) hárs og húðar geti komið fram við meðferð með sunitinib. Önnur hugsanleg meðferðartengd áhrif á húðina eru m.a. þurrkur, þykkun eða sprungur í húð, blöðrumyndun eða á lófum eða iljum.

Ofan nefnd viðbrögð fóru ekki stigvaxandi, gengu yfirleitt til baka og leiddu almennt ekki til að meðferð væri hætt. Tilkynnt hefur verið um ákomudrep, sem gengur venjulega til baka þegar notkun sunitinibs er hætt. Alvarleg húðviðbrögð hafa verið tilkynnt, þ.m.t. regnbogaroðasótt (erythema multiforme), tilvik sem benda til Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss húðþekju (toxic epidermal necrolysis), sem í sumum tilfellum voru banvæn. Ef teikn eða einkenni Stevens-Johnson heilkennis, eitrunardreploss húðþekju eða regnbogaroðasóttar (t.d. versnandi húðútbrot, oft með blöðrum eða sárum á slímhúð) koma fram á að hætta meðferð með sunitinib. Ef greining Stevens-Johnson heilkennis eða húðþekjudreplos er staðfest má ekki hefja meðferð á ný. Í sumum tilvikum sem grunur leikur á að geti verið regnbogaroðasótt þoldu sjúklingar að meðferð með sunitinib væri hafin á ný með minni skömmtum eftir að einkenni bötnuðu; sumir þessara sjúklinga fengu einnig samtímis meðferð með barksterum eða andhistamínum (sjá kafla 4.8).

Blæðing og æxlisblæðing

Í klínískum rannsóknum með sunitinib og við eftirlit eftir markaðssetningu hefur verið greint frá blæðingum frá meltingarvegi, öndunarvegi, þvagfærum og í heila sem í sumum tilfellum voru banvænar (sjá kafla 4.8).

Reglubundið mat á blæðingum skal fela í sér heildarblóðkornatalningu (complete blood counts) og líkamsskoðun.

Blóðnasir voru algengasta blæðingaraukaverkunin og tilkynnt var um blóðnasir hjá u.þ.b. helmingi sjúklinga með æxli sem fengu blæðingar. Sum þessara tilvika voru alvarleg en þau voru örsjaldan banvæn.

Tilkynnt hefur verið um blæðingar frá æxlum, stundum í tengslum við æxlisdrep; sum þessara blæðingartilvika leiddu til dauða.

Æxlisblæðingar geta komið fyrirvaralaust og ef um er að ræða æxli í lungum, geta þau komið fram sem alvarlegur og lífshættulegur blóðhósti eða blæðing í lungum. Í klínískum rannsóknum hafa sést tilvik lungnablæðinga, stundum banvæn, og einnig hefur verið tilkynnt um slík tilvik eftir markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með sunitinibi við MRCC, GIST og lungnakrabbameini. Sunitinib er ekki viðurkennt til meðferðar hjá sjúklingum með lungnakrabbamein.

Fylgjast ætti reglulega með heildarblóðkornatalningu (blóðflögur), storkuþáttum (PT/INR) og líkamsástandi hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með segavarnarlyfjum (t.d. warfarín, acenokúmaról).

Meltingarfæri

Algengustu aukaverkanirnar frá meltingarvegi, sem greint var frá, voru niðurgangur, ógleði/uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir og munnbólga/verkir í munni; einnig hefur verið tilkynnt um tilvik vélindabólgu (sjá kafla 4.8).

Stuðningsmeðferð við aukaverkunum frá meltingarvegi, sem þarfnast meðferðar, getur m.a. verið gjöf lyfja við uppköstum, lyfja við niðurgangi eða sýrubindandi lyfja.

Sjúklingar með illkynja æxli í kviðarholi sem fengu meðferð með sunitinib fengu alvarlegar, stundum banvænar, aukaverkanir í meltingarvegi, þar með talið gatmyndun

Háþrýstingur

Greint hefur verið frá háþrýstingi í tengslum við sunitinib, þ. á m. alvarlegur háþrýstingur (> 200 mmHg slagbilsþrýstingur eða 110 mmHg þanbilsþrýstingur). Ganga á úr skugga um hvort sjúklingar séu með háan blóðþrýsting og beita viðeigandi meðferð til að ná tökum á blóðþrýstingnum. Mælt er með tímabundnu meðferðarhléi hjá sjúklingum með alvarlegan háþrýsting, sem ekki næst stjórn á með lyfjum. Hefja má meðferð á ný þegar viðunandi blóðþrýstingsstjórnun hefur náðst (sjá kafla 4.8).

Blóðhagur

Greint var frá fækkun í heildarfjölda daufkyrninga og fækkun blóðflagna í tengslum við sunitinib (sjá kafla 4.8). Ofangreind einkenni fóru ekki stigvaxandi og gengu yfirleitt til baka án þess að hætta þyrfti meðferð. Ekkert tilfellanna í fasa 3 rannsókninni var banvænt, en við eftirlit eftir markaðssetningu hefur mjög sjaldan verið greint frá banvænum tilfellum tengdum blóðsjúkdómum, þ.m.t. blæðing tengd blóðflagnafæð og sýkingar í kjölfar daufkyrningafæðar.

Komið hefur fram blóðleysi, bæði snemm- og síðkomið, meðan á meðferð með sunitinibi stóð.

Í upphafi sérhverrar meðferðarlotu með sunitinib á að gera heildarblóðkornatalningu hjá sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Hjarta

Tilkynnt hefur verið um tilvik hjarta- og æðasjúkdóma, sem í sumum tilfellum voru banvæn, þ.m.t. hjartabilun, hjartavöðvakvilla, minnkað útfallsbrot vinstri slegis niður fyrir lægri eðlileg mörk, hjartavöðvabólga, blóðþurrð í hjarta og hjartadrep, hjá sjúklingum sem fengu sunitinib. Þessar upplýsingar benda til að sunitinib auki hættu á hjartavöðvakvillum. Engir sérstakir

viðbótaráhættuþættir fyrir hjartavöðvakvilla af völdum sunitinibs, að undanskildum sértækum lyfjaáhrifum, hafa verið staðfestir hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir. Gæta skal varúðar við notkun sunitinibs hjá sjúklingum sem eru í áhættuhópi vegna slíkra tilvika eða hafa sögu um þau (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar sem höfðu fengið hjartaáföll á síðustu 12 mánuðum áður en þeir fengu sunitinib svo sem hjartadrep (þar með talið alvarlega/hvikula hjartaöng), farið í hjáveituaðgerð á kransæð eða útlægri æð, blóðfylluhjartabilun (congestive heart failure (CHF)) með einkennum, heilablóðfall eða skammvinnt blóðþurrðarkast, eða segarek í lungu voru útilokaðir frá þátttöku í öllum klínískum rannsóknum með sunitinibi. Ekki er vitað hvort sjúklingar sem eru jafnframt með þessa sjúkdóma geti verið í meiri hættu á að fá sunitinib-tengda vanstarfsemi vinstri slegils.

Læknum er ráðlagt að vega þessa hættu gegn hugsanlegum ávinningi af notkun lyfsins. Fylgjast þarf náið með klínískum einkennum hjartabilunar hjá sjúklingum á meðferð með sunitinib sérstaklega sjúklingum með áhættuþætti fyrir hjartasjúkdómum og/eða sögu um kransæðasjúkdóm. Einnig skal íhuga mat á útfallsbrot vinstri slegils áður en meðferð hefst og reglubundið meðan á meðferð með sunitinib stendur. Íhuga skal mat á upphafsgildi á útstreymisbroti hjartans hjá sjúklingum án áhættuþátta hjartasjúkdóma.

Ef klínísk einkenni um hjartabilun eru til staðar er mælt með því að hætta sunitinib meðferð. Gjöf sunitinib skal hætt og/eða skammtar minnkaðir, ef útstreymisbrot er < 50% og > 20% undir upphafsgildi hjá sjúklingum án klínískra einkenna um hjartabilun.

Lenging QT-bils

Sést hefur lenging á QT-bili og *torsade de pointes* hjá sjúklingum útsettir eru fyrir sunitinib. Lenging QT-bils getur valdið aukinni hættu á hjartsláttartruflunum í slegli þ. á m. *torsade de pointes*.

Nota á sunitinib með varúð hjá sjúklingum með sögu um lengingu QT-bils, sjúklingum sem nota lyf við hjartsláttartruflunum eða lyf sem geta valdið lenginu á QT-bili, og hjá sjúklingum sem eru með alvarlega hjartakvilla, hægslátt eða raskanir á saltajafnvægi sem máli skipta. Takmarka skal samtímis gjöf sunitinibs og öflugra CYP3A4 hemla þar sem slíkt getur hugsanlega valdið hækkaðri þétni sunitinibs í plasma (sjá kafla 4.2, 4.5 og 4.8).

Bláæðasegarek

Greint var frá meðferðartengdu bláæðasegareki, þ. á m. segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegarek hjá sjúklingum sem fengu sunitinib (sjá kafla 4.8). Banvæn lungnasegareks tilvik hafa komið fram við eftirlit eftir markaðssetningu.

Segarek í slagæðum

Greint hefur verið frá segarekstilfellum í slagæðum, í sumum tilfellum banvænum, hjá sjúklingum sem fá meðferð með sunitinibi. Algengustu tilfelli voru heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast og heiladrep. Áhættuþættir tengdir segareki í slagæðum, auk undirliggjandi illkynja sjúkdóms og aldurs ≥ 65 ár, voru háþrýstingur, sykursýki og fyrri segarekssjúkdómar.

Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flysjun slagæðar. Áður en meðferð með sunitinibi er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlp.

Blóðstorku-smáæðakvilli (TMA)

Huga skal að greiningu blóðstorku-smáæðakvilla, þ.m.t. blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (TTP) og blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni (HUS) sem getur leitt til nýrnabilunar eða dauða, í tilfelli blóðlýsublóðleysis, blóðflagnafæðar, þreytu, sveiflukenndra taugaeinkenna, skertrar nýrnastarfsemi og hita. Hætta skal sunitinib meðferð hjá sjúklingum sem fá blóðstorku-smáæðakvilla og veita þeim skjóta meðferð. Áhrif blóðstorku-smáæðakvilla hafa gengið til baka

eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.8).

Truflun á starfsemi skjaldkirtils

Áður en meðferð hefst er mælt með að taka blóðprufu til að meta starfsemi skjaldkirtils hjá öllum sjúklingum. Sjúklinga sem áður hafa verið greindir með skjaldvakabrest eða skjaldvakaóhóf skal meðhöndla á hefðbundinn hátt áður en meðferð með sunitinib hefst. Meðan á sunitinib meðferð stendur skal framkvæma venjubundið eftirlit á starfsemi skjaldkirtils á þriggja mánaða fresti. Að auki skal fylgjast vel með öllum sjúklingum með tilliti til einkenna um truflun á starfsemi skjaldkirtils á meðan á meðferð stendur og taka ætti blóðprufu hjá sjúklingum sem þróa með sér einkenni sem benda til truflunar á starfsemi skjaldkirtils þegar klínískt ástand gefur tilefni til. Sjúklinga sem þróa með sér einkenni um truflun á starfsemi skjaldkirtils skal meðhöndla á hefðbundinn hátt.

Komið hefur fram skjaldvakabrestur, bæði snemm- og síðkominn, meðan á meðferð með sunitinibi stóð (sjá kafla 4.8).

Brisbólga

Aukin lípasa- og amýlasavirkni í sermi sást hjá sjúklingum með margs konar æxli sem fengu sunitinib. Aukin lípasavirkni var yfirleitt tímabundin og henni fylgdu ekki einkenni brisbólgu hjá sjúklingum með mismunandi æxli (sjá kafla 4.8).

Greint hefur verið frá tilfellum um alvarlegar aukaverkanir í briskirtli sem sum voru banvæn. Ef einkenni brisbólgu koma fram skal hætta gjöf sunitinib og veita viðeigandi meðferð.

Eiturverkun á lifur

Komið hefur fram eiturverkun á lifur hjá sjúklingum á meðferð með sunitinibi. Lifrabíln, í sumum tilvikum banvæn, kom fram hjá < 1% sjúklinga með krabbameinsæxli sem fengu meðferð með sunitinibi. Rannsaka skal lifrarstarfsemi (alanín transamínasar [ALAT], aspartat transamínasar [ASAT], bílirúbín gildi) áður en meðferð hefst, í hverri meðferðarlotu og þegar klínískt ástand gefur tilefni til. Ef einkenni lifrabílnar koma fram skal hætta gjöf sunitinibs og veita viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.8).

Nýrnastarfsemi

Greint hefur verið frá tilfellum um skerta nýrnastarfsemi, nýrnabilun og/eða bráða nýrnabilun, sem í sumum tilfellum var banvæn (sjá kafla 4.8).

Meðal áhættuþátta tengdum skertri nýrnastarfsemi/nýrnabilun hjá sjúklingum sem fengu sunitinib voru, auk undirliggjandi nýrnafrumukrabbameins, hærri aldur, sykursýki, undirliggjandi skert nýrnastarfsemi, hjartabilun, háþrýstingur, sýklasótt, vessaþurrð/blóðþurrð, og rákvöðvalýsa.

Öryggi áframhaldandi sunitinib meðferðar hefur ekki verið metið markvisst hjá sjúklingum með meðal til alvarlega próteinmigu.

Greint hefur verið frá tilfellum um próteinmigu og í mjög sjaldgæfum tilfellum nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome). Ráðlagt er að framkvæma þvagrannsókn (urinalysis) við upphaf meðferðar og fylgjast skal vel með sjúklingum með tilliti til myndunar próteinmigu eða versunar próteinmigu.

Hætta skal sunitinib meðferð hjá sjúklingum með nýrungaheilkenni.

Fistill

Ef vart verður fistilmyndunar skal hætta sunitinib meðferð. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áframhaldandi notkun sunitinibs hjá sjúklingum með fistil (sjá kafla 4.8).

Minnkuð sárgræðsla

Greint hefur verið frá tilfellum um minnkaða sárgræðslu meðan á sunitinib meðferð stendur.

Engar formlegar klínískar rannsóknir á áhrifum sunitinibs á sárgræðslu hafa verið framkvæmdar. Mælt er með tímabundnu hléi á sunitinib meðferð sem fyrirbyggjandi aðgerð hjá sjúklingum sem gangast undir meiriháttar skurðaðgerðir. Takmörkuð klínískt reynsla er fyrir hendi varðandi hvenær hefja skal meðferð að nýju eftir meiriháttar skurðaðgerð. Því skal ákvörðun um að hefja aftur sunitinib meðferð eftir meiriháttar skurðaðgerð vera byggð á læknisfræðilegu mati á bata eftir skurðaðgerð.

Beindrep í kjálka

Greint hefur verið frá beindrepi í kjálka hjá sjúklingum sem fá meðferð með sunitinibi. Flest tilfelli voru tilkynnt hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð eða fengu samtímis meðferð með bisfosfónötum gefið í bláæð, sem er þekktur áhættuþáttur fyrir beindrepi í kjálka. Því skal gæta varúðar þegar sunitinib og bisfosfónöt sem gefin eru í bláæð eru notuð samtímis eða hvort á eftir öðru.

Inngripsmeiri tannaðgerðir er einnig staðfestur áhættuþáttur. Áður en meðferð með sunitinibi hefst, skal íhuga skoðun á tönnum hjá tannlækni og viðeigandi fyrirbyggjandi tannlækningar. Forðast skal inngripsmeiri tannaðgerðir hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð eða eru á meðferð með bisfosfónötum sem gefin eru í bláæð (sjá kafla 4.8).

Ofnæmi/ofsabjúgur

Ef fram kemur ofsabjúgur vegna ofnæmis skal hætta sunitinib meðferð og veita skal hefðbundna læknismeðferð (sjá kafla 4.8).

Flog

Í klínískum rannsóknum á sunitinib, og eftir markaðssetningu, hefur verið greint frá flogum. Sjúklingum með flog og teikn/einkenni um afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)), svo sem háþrýsting, höfuðverk, minnkaða árvekni, geðbreytingar og sjónskerðingu þar með talda barkarblindu (cortical blindness), skal veita viðeigandi meðferð þar með talið blóðþrýstingsmeðferð. Mælt er með því að hætta meðferð með sunitinib tímabundið; þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð á ný samkvæmt fyrirmælum þess læknis sem ber ábyrgð á meðferðinni (sjá kafla 4.8).

Æxlislýsuheilkenni

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur æxlislýsuheilkenni, sem stundum hefur leitt til dauða, sést í klínískum rannsóknum eða verið tilkynnt við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum sem fengið hafa sunitinib. Meðal áhættuþátta fyrir æxlislýsuheilkenni eru mikið æxlisálag (high tumour burden), langvinn vanstarfsemi nýrna, þvagþurrð, ofþornun, lágþrýstingur og súrt þvag. Fylgjast á náið með þessum sjúklingum, meðhöndla þá eftir klínískum einkennum og íhuga að gefa þeim vökva í fyrirbyggjandi tilgangi.

Sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar, með eða án daufkyrningafæðar, sem sumar hafa leitt til dauða. Tilkynnt hefur verið um sjaldgæf tilfelli drepmyndandi fellsbólgu (necrotizing fasciitis), meðal annars í spöng, sem stundum leiddi til dauða (sjá kafla 4.8).

Hætta skal meðferð með sunitinib hjá sjúklingum sem fá drepmyndandi fellsbólgu og hefja strax viðeigandi meðferð.

Blóðsykursfall

Tilkynnt hefur verið um lækun blóðsykurs við meðferð með sunitinibi, í sumum tilfellum með klínískum einkennum og þörf á innlögn á spítala vegna meðvitundarleysis. Komi fram einkenni um blóðsykursfall skal hætta notkun sunitinibs tímabundið. Mæla skal blóðsykursgildi reglulega hjá sjúklingum með sykursýki til að meta hvort aðlaga þurfi skammt sykursýkislyfsins til að lágmarka hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.8).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum (natríumkroskarmellósa) í hverju hylki, þ.e.a.s.

er sem næst natriúmlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Lyf sem geta aukið þéttni sunitinibs í plasma

Áhrif CYP3A4 hemla

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefinn stakur skammtur sunitinibs samhliða öflugum CYP3A4 hemla, ketókónazóli, jókst hámarksþéttni (C_{max}) efnasamsetningarinnar [sunitinib + meginumbrotsefnið] um 49% og flatarmál undir ferli ($AUC_{0-\infty}$) efnasamsetningarinnar [sunitinib + meginumbrotsefnið] um 51%.

Samhliðanotkun sunitinib með öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. ritonavíri, ítrakónazóli, eryþróímýsini, klaritróímýsini, greipaldinsafa) getur aukið þéttni sunitinibs.

Því á að forðast samhliðanotkun CYP3A4 hemla eða íhuga að breyta yfir í önnur lyf sem hafa enga eða óverulega hamlandi verkun á CYP3A4.

Sé þetta ekki hægt gæti þurft að minnka skammt af sunitinibi í lágmarksskammt 37,5 mg á sólarhring fyrir GIST og MRCC og 25 mg á sólarhring fyrir pNET undir nánú eftirliti með þoli (sjá kafla 4.2).

Áhrif viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP) hemla

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um milliverkanir milli sunitinibs og BCRP-hemla og ekki er hægt að útiloka möguleika á milliverkun milli sunitinibs og annarra BCRP-hemla (sjá kafla 5.2).

Lyf sem geta lækkað þéttni sunitinibs í plasma

Áhrif CYP3A4 virkja

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefinn stakur skammtur sunitinibs samhliða öflugum CYP3A4 virkja, rifampíni, jókst C_{max} efnasamsetningarinnar [sunitinib + meginumbrotsefnið] um 23% og $AUC_{0-\infty}$, efnasamsetningarinnar [sunitinib + meginumbrotsefnið] um 46%.

Ef sunitinib er gefið með öflugum CYP3A4 virkjum (t.d. dexametasóni, fenýtóíni, kabamazepíni, rifampíni, fenóbarbitáli eða náttúrulyfjum sem innihalda jóhannesarjurt/jónsmessurunna (St. John's Wort/*Hypericum perforatum*) getur plasmabéttni sunitinibs lækkað. Því ætti að forðast samtímisgjöf lyfja sem eru CYP3A4 virkjar eða að breyta yfir í önnur lyf sem hafa engin eða óveruleg hvetjandi áhrif á CYP3A4. Sé þetta ekki hægt getur verið að auka þurfi skammt sunitinibs smátt og smátt um 12,5 mg í senn (upp í 87,5 mg á sólarhring fyrir GIST og MRCC og 62,5 mg á sólarhring fyrir pNET) undir nánú eftirliti með þoli (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir

Ráðleggja verður konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn og koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með sunitinibi stendur.

Meðganga

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun sunitinibs hjá barnshafandi konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi þ.m.t. vansköpun fósturs (sjá kafla 5.3). Sunitinib má ekki nota hjá barnshafandi konum eða konum sem nota ekki örugga getnaðarvörn nema að hugsanlegur ávinningur réttlæti mögulega hættu hjá fósttri. Ef sunitinib er notað á meðgöngu eða ef kona verður barnshafandi meðan á meðferð með sunitinibi stendur ætti að upplýsa hana um hugsanlega hættu fyrir fósttrið.

Brjóstagjöf

Sunitinib og/eða umbrotsefni þess skiljast út í mjólk hjá rottum. Ekki er vitað hvort sunitinib eða aðalumbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Þar sem algengt er að virk efni skiljist út í brjóstamjólk og vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana hjá börnum sem höfð eru á brjósti ættu konur ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með sunitinibi stendur.

Frjósemi

Byggt á niðurstöðum úr rannsóknum, sem ekki voru klínískar, getur sunitinib skert frjósemi kvenna og karla (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sunitinib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Vekja skal athygli sjúklinga á því að þeir geti fundið fyrir sundli meðan á meðferð með sunitinib stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Alvarlegustu aukaverkanir sem tengjast sunitinibi, sumar banvænar, eru nýrnabilun, hjartabilun, lungnasegarek, götun á maga eða meltingarvegi og blæðingar (t.d. blæðingar frá öndunarvegi, meltingarvegi, æxlum, þvagfærum eða í heila). Meðal algengustu aukaverkana af öllum alvarleikastigum (komu fram hjá sjúklingum í rannsóknum sem lágu til grundvallar skráningu lyfsins til meðferðar við nýrnafrumukrabbameini (RCC), GIST og pNET) voru lystarleysi, breytingar á bragðskyni, háþrýstingur, þreyta, kvillar í meltingarvegi (þ.e. niðurgangur, ógleði, munnbólga, meltingartruflanir og uppköst), litabreytingar í húð og handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome). Dregið getur úr þessum einkennum meðan á meðferð stendur. Skjaldvakabrestur getur komið fram meðan á meðferð stendur. Blóðkvillar (t.d. daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi) eru meðal algengustu aukaverkana.

Önnur banvæn tilvik en þau sem fram koma í kafla 4.4, hér fyrir ofan, eða kafla 4.8, hér fyrir neðan, sem álitin voru hugsanlega tengd notkun sunitinib voru fjólkerfa líffærabilun, blóðstorkusótt (disseminated intravascular coagulation), kviðarholsblæðing, skert starfsemi nýrnahettna, loftbrjóst, lost og skyndidauði.

Tafla yfir aukaverkanir

Hér á eftir eru aukaverkanir, sem greint var frá hjá sjúklingum með GIST, MRCC, og pNET í uppsöfnuðum gögnum 7.115 sjúklinga, taldar upp eftir líffæraflokkum, tíðni og stigi alvarleika (NCI-CTCAE). Aukaverkanir eftir markaðssetningu sem fundust í klínískum rannsóknum eru einnig tilgreindar. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1. Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Veirusýkingar* Sýkingar í öndunar-færum ^{b,*} Graftarkýli ^{c,*} Sveppasýkingar ^d Sýkingar í þvagrás Sýkingar í húð ^e Sýklasótt ^{f,*}	Drepmyndandi fellsbólga* Bakteríusýkingar ^g		

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð Blóðleysi Hvítfrumnafæð	Eitilfrumnafæð	Blóðfrumnafæð	Blóðstorku- smáæðakvilli ^{h,*}	
Önæmiskerfi			Ofnæmi	Ofnæmisbjúgur	
Innkirtlar	Skjaldvakabrestur		Skjaldvakaóhóf	Skjaldkirtilsbólga	
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst ^l	Ofþornun Blóðsykursfall		Æxlislýsuheilkenni*	
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Þunglyndi			
Taugakerfi	Sundl Höfuðverkur Breytingar á bragðskyni ^j	Útlægur taugakvilli Náladofi Minnkað húðskyn Ofskynnæmi	Heilablæðing* Heilablóðfall* Skammvinn blóðþurrð í heila	Baklægt afturkræft heilakvilla heilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome)*	
Augu		Augntóttarbeinhimnu- bólga (periorbital oedema) Bjúgur í augnlokum Aukin táramyndun			
Hjarta		Blóðþurrð í hjarta ^{k,*} Minnkað útfallsbrot ^l	Blóðríkishjartabilun Hjartadrep ^{m,*} Hjartabilun* Hjartavöðvakvilli* Vökvi í gollurshúsi QT-bil lengt á hjartaafriti	Bilun vinstri slegils* Margbreytilegur sleglahraðtakur (Torsade de pointes)	
Æðar	Háprýstingur	Segamyndun í djúþbláæðum Hitapot Roði	Blæðingar frá æxlum*		Slagæðar- gúlpur og flysjun slagæðar*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði Blóðnasir Hósti	Lungnasegarek* Fleiðruvökvi* Blóðhósti Áreynslumæði Verkur í munni og nefkoki ⁿ Nefstífla Nasapurrkur	Lungnablæðing* Öndunarbilun*		
Meltingarfæri	Munnbólga ^o Kviðverkir ^p Uppköst Niðurgangur Meltingartruflanir Ógleði Hægðatregða	Vélindabakflæði Kyngingartregða Blæðing í meltingarvegi* Vélindabólga* Þaninn kviður Óþægindi í kvið Blæðing frá endaþarmi Blæðing úr tannholdi Sáramyndun í munni Verkur í endaþarmi Varaþroti (cheilitis) Gyllinæð Tungusviði Verkir í munni Munnþurrkur Vindgangur Óþægindi í munni Ropi	Götun á maga eða meltingarvegi ^{q,*} Brisbólga Endaþarmsfistill Ristilbólga ^r		
Lifur og gall			Lifrabilun* Gallblöðrubólga ^{s,*} Óeðlileg lifrarstarfsemi	Lifrabólga	

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Litabreytingar á húð ^t Handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome) Útbrot ^u Breytingar á háralit Húðþurrkur	Húðflögnun Húðviðbrög ^v Exem Blöðrur Roðapöt Skalli Þrymlabólur Kláði Litabreytingar í húð Sár á húð Húðþykkun (hyperkeratosis) Húðbólga Naglakvilli ^w		Regnbogaroðasótt* Stevens-Johnson heilkenni* Ákomudrep Húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis)*	
Stoðkerfi og bandvefur	Verkir í útlímum Liðverkir Bakverkir	Vöðva- og beinverkir Vöðvakrampar Vöðvaþrautir Vöðvaslappleiki	Beindrep í kjálka Fistill*	Rákvöðvalýsa* Vöðvakvilli	
Nýru og þvagfæri		Nýrnabilun* Bráð nýrnabilun* Litmiga Próteinmiga	Blæðingar frá þvagfærum	Nýrungaheilkenni	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bólgur í slímhúð Þreyta ^x Bjúgur ^y Sótthiti	Brjóstverkur Verkur Inflúensulík einkenni Kuldahrollur	Skert sáragræðsla		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap Fækkun hvítra blóðkorna Hækkuð gildi lípasa Fækkun blóðflagna Lækkuð gildi blóðrauða Hækkuð gildi amýlasa ^z Hækkuð gildi aspartate amínótransferasa (ASAT) Hækkuð gildi alanín amínótransferasa (ALAT) Hækkuð gildi kreatíníns í blóði Hækkaður blóðþrýstingur Hækkuð gildi þvagsýru í blóði	Hækkuð gildi kreatínfosfókínasa í blóði Hækkuð gildi skjaldvakahormóns í blóði		

* Þar á meðal banvæn tilvik.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið sameinaðar:

- ^a Nefkoksbólga og áblástur í munni.
- ^b Berkjubólga, sýking í neðri öndunarvegi, lungnabólga og sýking í öndunarvegi.
- ^c Graftarkýli, ígerð í útlím, bakraufarkýli, tannholdskýli, graftarkýli í lifur, ígerð í brisi, ígerð í spöng, ígerð við endaparm, endaparmskýli, ígerð undir húð og tannígerð.
- ^d Hvítsveppasýki í vélinda og hvítsveppasýki í munni.
- ^e Húðbeðsbólga og sýking í húð.
- ^f Sýklasótt og blóðsýkingarlost.
- ^g Ígerð í kviðarholi, blóðsýking í kviðarholi, sarpbólga og beinsýking.
- ^h Blóðstorku-smáæðakvilli, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun, blóðlýsu- og nýrnabilunarheilkenni.
- ⁱ Minnkuð matarlyst og lystarleysi.
- ^j Bragðtruflun, bragðleysi og truflanir á bragðskyni.
- ^k Bráður kransæðasjúkdómur, hjartaöng, hvíkul hjartaöng, kransæðastífla, blóðþurrð í hjarta.
- ^l Minnkað/óeðlilegt útfallsbrot.
- ^m Brátt hjartadrep, hjartadrep, þögult hjartadrep.
- ⁿ Verkur í munni og nefkoki og verkur í koki og barkakýli.
- ^o Munnbólga og munnangur.
- ^p Kviðverkur, verkur í neðri hluta kviðarhols, verkur í efri hluta kviðarhols.
- ^q Götun á maga eða meltingarvegi og götun í þörmum.

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
^r	Ristilbólga og blóðþurrðarristilbólga.				
^s	Gallblöðrubólga og gallblöðrubólga án steina.				
^t	Gulnun, aflitun húðar og röskun á húðlitun.				
^u	Húðbólga sem líkist sóra (dermatitis psoriasiform), flagnandi útbrot, útbrot, roðaútbrot, útbrot tengd hársekkjum (rash follicular), útbreidd útbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot og kláðaútbrot.				
^v	Húðviðbrögð og húðkvilli.				
^w	Naglakvilli og mislitun nagla.				
^x	Þreyta og þróttleysi.				
^y	Bjúgur í andliti, bjúgur og útlægur bjúgur.				
^z	Amýlasa og amýlasa hækkun.				

Lýsing valinna aukaverkana

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum (með eða án dauðfyrningafæðar), þ. á m. banvænum tilfellum. Tilkynnt hefur verið um tilfelli drepmyndandi fellsbólgu (necrotizing fasciitis), meðal annars í spöng, sem stundum leiddu til dauða (sjá einnig kafla 4.4).

Blóð og eitlar

Greint var frá 3. og 4. stigs lækkun heildarfjölda dauðfyrninga, í sömu röð, hjá 10% og 1,7% sjúklinga í fasa 3 rannsókninni á GIST, hjá 16% og 1,6% sjúklinga í fasa 3 rannsókninni á MRCC og hjá 13% og 2,4% sjúklinga í fasa 3 rannsókninni á pNET. Greint var frá 3. og 4. stigs lækkun heildarfjölda blóðflagna, í sömu röð, hjá 3,7% og 0,4% sjúklinga í fasa 3 rannsókninni á GIST, hjá 8,2% og 1,1% sjúklinga í fasa 3 rannsókninni á MRCC og hjá 3,7% og 1,2% sjúklinga í fasa 3 rannsókninni á pNET (sjá kafla 4.4).

Greint var frá blæðingum hjá 18% sjúklinga sem fengu sunitinib í 3 fasa rannsókn á GIST samanborið við 17% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu sunitinib sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður við MRCC, fengu 39% blæðingar samanborið við 11% sjúklinga sem fengu interferón- α (IFN- α). Sautján (4,5%) sjúklingar sem fengu sunitinib á móti 5 (1,7%) sjúklingum sem var gefið IFN- α fengu 3. stigs blæðingar eða alvarlegri. Af þeim sjúklingum sem fengu sunitinib við MRCC sem ekki hafði svarað cýtókínmeðferð komu blæðingar fram hjá 26%. Blæðingar, að undanskildum blóðnösom, komu fram hjá 21,7% sjúklinga sem fengu sunitinib í fasa 3 rannsókn á pNET samanborið við 9,85% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum var greint frá æxlisblæðingum hjá u.þ.b. 2% sjúklinga með GIST.

Ónæmiskerfi

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. ofsabjúg (sjá kafla 4.4).

Innkirtlar

Greint var frá skjaldvakabresti sem aukaverkun hjá 7 sjúklingum (4%) sem fengu sunitinib í rannsóknunum tveimur á nýrnafrumkrabbameini með meinvörpum sem ekki hafði svarað cýtókínmeðferð; hjá 61 sjúklingi (16%) sem fékk sunitinib og 3 sjúklingum (< 1%) í IFN- α arminum í rannsókn á MRCC sem ekki hafði áður verið meðhöndlað.

Auk þess var greint frá hækkuðu gildi skjaldvakakveikju (thyroid-stimulating hormone (TSH)) hjá 4 sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein með meinvörpum sem ekki hafði svarað cýtókínmeðferð (2%). Í heild komu fram klínísk einkenni eða rannsóknarniðurstöður sem bentu til meðferðartengds skjaldvakabrests hjá 7% sjúklinga sem tóku þátt í rannsóknum á MRCC. Áunninn skjaldvakabrestur sást hjá 6,2% sjúklinga með GIST sem fengu sunitinib samanborið við 1% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Greint var frá skjaldvakabresti hjá 6 sjúklingum (7,2%) sem fengu sunitinib og hjá einum sjúklingi (1,2%) sem fékk lyfleysu í fasa 3 rannsókninni hjá sjúklingum með pNET.

Fylgst var með skjaldkirtilsstarfsemi í 2 rannsóknum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein;

sunitinib er ekki samþykkt til notkunar við brjóstakrabbameini. Í annarri rannsókninni var greint frá vanstarfsemi skjaldkirtils hjá 15 (13,6%) sjúklingum sem fengu sunitinib og 3 (2,9%) sjúklingum sem fengu hefðbundna meðferð. Greint var frá hækkuðu gildi TSH í blóði hjá 1 (0,9%) sjúklingi sem fékk sunitinib en engum sjúklingi sem fékk hefðbundna meðferð. Ekki var greint frá ofstarfsemi skjaldkirtils hjá neinum sjúklingi sem fékk sunitinib og 1 (1,0%) sjúklingi sem fékk hefðbundna meðferð. Í hinna rannsókninni var greint frá vanstarfsemi skjaldkirtils hjá samtals 31 (13%) sjúklingi sem fékk sunitinib og 2 (0,8%) sjúklingum sem fengu capecitabín. Greint var frá hækkuðu gildi TSH í blóði hjá 12 (5,0%) sjúklingum sem fengu sunitinib en engum sjúklingi sem fékk capecitabín. Greint var frá ofstarfsemi skjaldkirtils hjá 4 (1,7%) sjúklingum sem fengu sunitinib en engum sjúklingi sem fékk capecitabín. Greint var frá lækkuðu gildi TSH í blóði hjá 3 (1,3%) sjúklingum sem fengu sunitinib en engum sjúklingi sem fékk capecitabín. Greint var frá hækkuðu gildi T4 hjá 2 (0,8%) sjúklingum sem fengu sunitinib og 1 (0,4%) sjúklingi sem fékk capecitabín. Greint var frá hækkuðu gildi T3 hjá 1 (0,8%) sjúklingi sem fékk sunitinib en engum sjúklingi sem fékk capecitabín. Öll tilvik skjaldkirtilstengdra aukaverkana voru á 1.-2. stigi (sjá kafla 4.4).

Efnaskipti og næring

Tilkynnt hefur verið um hærri tíðni tilvika blóðsykurskorts hjá sjúklingum með pNET samanborið við MRCC og GIST. Engu að síður voru flestar þessara aukaverkana sem komu fram í klínískum rannsóknum ekki taldar tengjast rannsóknarmeðferðinni (sjá kafla 4.4).

Taugakerfi

Í klínískum rannsóknum á sunitinib og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá fáeinum tilvikum, (< 1%), sum banvæn, þar sem sjúklingar hafa fengið krampflog ásamt vísbendingum úr myndgreiningu um afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS). Flog hafa komið fram hvort sem vísbendingar um meinvörp í heila hafa sést með myndgreiningu eða ekki (sjá einnig kafla 4.4).

Hjarta

Í klínískum rannsóknum kom fram minnkað útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) um $\geq 20\%$ og niður fyrir lægri eðlileg mörk hjá u.þ.b. 2% sjúklinga með GIST sem fengu sunitinib, 4% sjúklinga með MRCC sem ekki hafði svarað cýtókínmeðferð og 2% sjúklinga með GIST sem fengu lyfleysu. Þetta minnkaða útfallsbrot vinstri slegils virðist ekki hafa verið vaxandi og gekk oft til baka eftir því sem leið á meðferðina. Í rannsókninni á sjúklingum með MRCC sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður voru 27% sjúklinganna á sunitinib og 15% sjúklinganna á IFN- α með gildi minnkaðs útfallsbrots vinstri slegils undir lægri eðlilegum mörkum. Tveir sjúklingar (<1%) sem fengu sunitinib voru greindir með blóðfylluhjartabilun.

Hjá sjúklingum með GIST var greint frá „hjartabilun“, „blóðfylluhjartabilun“ eða „vinstri slegilsbilun“ hjá 1,2% sjúklinga sem fengu sunitinib og 1% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í mikilvægri fasa 3 rannsókn á GIST (N = 312) komu fram meðferðartengdar banvænar aukaverkanir á hjarta hjá 1% sjúklinga í hvorum meðferðararmi (þ.e. sunitinib- og lyfleysuarminum). Í fasa 2 rannsókn á nýrnafrumkrabbameini með meinvörpum sem ekki hafði svarað cýtókínmeðferð, fengu 0,9% sjúklinga meðferðartengt banvænt hjartadrep og í fasa 3 rannsókninni hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein með meinvörpum sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður fengu 0,6% sjúklinga í IFN- α arminum og 0% sjúklinga í sunitinib arminum banvænt hjartaatvik. Í fasa 3 rannsókninni á pNET fékk 1 (1%) sjúklingur sem var gefið sunitinib meðferðartengda banvæna hjartabilun.

Æðar

Háþrýstingur

Háþrýstingur var mjög algeng aukaverkun í klínískum rannsóknum. Skammtur sunitinibs var minnkaður eða lyfjagjöf frestað tímabundið hjá u.þ.b. 2,7% sjúklinga sem fengu háþrýsting. Notkun sunitinibs var ekki hætt hjá neinum þessara sjúklinga. Alvarlegur háþrýstingur (> 200 mmHg slagbilsþrýstingur eða 110 mmHg þanbilsþrýstingur) kom fram hjá 4,7% sjúklinga með æxli. Greint var frá háþrýstingi hjá u.þ.b. 33,9% sjúklinga sem fengu sunitinib við nýrnafrumkrabbameini með meinvörpum sem ekki höfðu verið meðhöndlað áður samanborið

við 3,6% sjúklinga sem fengu IFN- α . Alvarlegur háþrýstingur kom fram hjá 12% sjúklinga sem fengu sunitinib sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og <1% sjúklinga sem fengu IFN- α . Greint var frá háþrýstingi hjá 26,5% sjúklinga sem fengu sunitinib í 3 fasa rannsókn á pNET samanborið við 4,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Greint var frá alvarlegum háþrýstingi hjá 10% sjúklinga með pNET sem fengu sunitinib og 3% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Bláæðasegarek

Greint var frá meðferðartengdu bláæðasegareki hjá u.þ.b. 1,0% sjúklinga með æxli sem fengu sunitinib í klínískum rannsóknum, þar með talið GIST og RCC.

Sjö sjúklingar (3%) sem fengu sunitinib og enginn sem fékk lyfleysu í fasa 3 rannsókn á GIST fékk segamyndun; 5 af þessum 7 tilvikum voru 3. stigs segamyndun í djúpbláæðum (deep venous thrombosis (DVT)) og 2 voru 1. eða 2. stigs. Fjórir af þessum 7 GIST sjúklingum hættu meðferð um leið og djúpbláæðasega varð vart.

Greint var frá blóðsegarekstilvikum hjá 13 (3%) sjúklingum sem fengu sunitinib í fasa 3 rannsókninni á MRCC sem ekki höfðu fengið meðferð áður og 4 (2%) sjúklingum í 2 rannsóknum á MRCC hjá sjúklingum sem höfðu ekki svarað cytókínmeðferð. Níu þessara sjúklinga voru með lungnasegarek, 1 var 2. stigs og 8 voru 4. stigs. Átta þessara sjúklinga voru með segamyndun í djúpbláæðum, 1 með 1. stigs, 2 með 2. stigs, 4 með 3. stigs og 1 með 4. stigs. Einn sjúklingur með lungnasegarek í rannsókninni á MRCC sem ekki hafði svarað cytókínmeðferð þurfti að hætta lyfjatöku.

Hjá sjúklingum með MRCC sem höfðu ekki áður verið meðhöndlaðir og fengu IFN- α var greint frá blóðsegareki hjá 6 (2%) sjúklingum; 1 sjúklingur (<1%) fékk 3. stigs segamyndun í djúpbláæðum og 5 sjúklingar (1%) fengu lungnasegarek, allir 4. stigs.

Greint var frá bláæðasegareki hjá 1 (1,2%) sjúklingi í sunitinib arminum og 5 (6,1%) sjúklingum í lyfleysuarminum í fasa 3 rannsókninni á pNET. Tveir sjúklinganna sem fengu lyfleysu voru með segamyndun í djúpbláæðum, annar með 2. stigs og hinn með 3. stigs.

Ekki var greint frá neinum banvænum tilvikum í skráningarrannsóknum á GIST, MRCC og pNET. Fram hafa komið tilvik um banvænar útkomur við eftirlit eftir markaðssetningu.

Fram komu tilvik um lungnasegarek hjá u.þ.b. 3,1% sjúklinga með GIST og hjá u.þ.b. 1,2% sjúklinga með MRCC, sem fengu sunitinib í fasa 3 rannsóknum. Ekki var greint frá neinu lungnasegareki hjá sjúklingum með pNET sem fengu sunitinib í fasa 3 rannsókninni. Fram hafa komið mjög sjaldgæf tilvik um banvænar útkomur við eftirlit eftir markaðssetningu.

Sjúklingar sem höfðu fengið lungnasegarek á síðastliðnum 12 mánuðum voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum með sunitinib.

Greint var frá lungnaatvikum (t.d. mæði, fleiðruvökva, lungnasegareki eða lungnabjúg) hjá u.þ.b. 17,8% sjúklinga með GIST, hjá u.þ.b. 26,7% sjúklinga með MRCC og hjá 12% sjúklinga með pNET sem fengu sunitinib í fasa 3 skráningarrannsóknum.

U.þ.b. 22,2% sjúklinga með æxli, þ.m.t. GIST og MRCC, sem fengu sunitinib í klínískum rannsóknum fengu lungnaatvik.

Meltingarfæri

Brisbólga kom sjaldan fram (<1%) hjá sjúklingum sem fengu sunitinib við GIST eða MRCC. Engin tilfelli meðferðartengdrar brisbólgu voru tilkynnt í fasa 3 rannsókninni á pNET (sjá kafla 4.4).

Greint var frá banvænum blæðingum í meltingarvegi hjá 0,98% sjúklinga sem fengu lyfleysu í fasa 3 rannsókninni á GIST.

Lifur og gall

Greint hefur verið frá vanstarfsemi í lifur sem getur falið í sér óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófum, lifrabólgu eða lifrabílu (sjá kafla 4.4).

Húð og undirhúð

Tilkynnt hefur verið um tilvik ákomudreps (pyoderma gangrenosum), sem venjulega ganga til baka eftir að sunitinib meðferð er hætt (sjá einnig kafla 4.4).

Stoðkerfi og stoðvefur

Greint hefur verið frá vöðvakvillum og/eða rákvöðvalýsu, sum tilvik með bráðri nýrnabilun. Sjúklinga með einkenni um vöðvaeitrun skal meðhöndla samkvæmt hefðbundum læknisfræðilegum aðferðum (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá fistilmyndun, stundum í tengslum við æxlisdrep eða æxlisminnkun, sem í sumum tilfellum hefur leitt til dauða (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilfellum um beindrep í kjálka hjá sjúklingum sem fá meðferð með sunitinibi, flest tilfelli komu fyrir hjá sjúklingum sem voru með staðfesta áhættuþætti fyrir beindrepi í kjálka, einkum meðferð með bisfosfónötum gefnum í bláæð og/eða sögu um tannkvilla sem krafðist inngripsmeiri tannaðgerðar (sjá einnig kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður

Upplýsingar úr forklínískum rannsóknum (*in vitro* og *in vivo*), við stærri skammta en klínískt ráðlagðir fyrir menn, benda til þess að sunitinib geti hamlað endurskautun hrifspennu í hjarta (t.d. lengingu QT-bils).

Greint var frá lengingu QTc-bils í yfir 500 msek hjá 0,5% og breytingum um meira en 60 msek frá grunnildi hjá 1,1% 450 sjúklinga með æxli; báðar þessar breytur teljast hugsanlega mikilvægar breytingar. Sýnt hefur verið fram á að sunitinib lengi QTcF-bilið (Fridericia-leiðrétt QT-bil) við u.þ.b. tvöfaldan meðferðarstyrk.

Lenging QTc-bils var rannsakað hjá 24 sjúklingum á aldrinum 20-87 ára með langt genginn illkynja sjúkdóm. Niðurstöður þessarar rannsóknar sýndu að sunitinib hafði áhrif á QTc-bilið (skilgreint sem meðaltalsbreyting, leiðrétt fyrir lyfleysu, um > 10 msek með 90% öryggisbil [CI] efri mörk >15 msek) við meðferðarstyrk (dagur 3) þar sem leiðrétt var miðað við grunnildi sama dag og við hærri styrk en meðferðarstyrk (dagur 9) þar sem notaðar voru báðar leiðréttingaraðferðirnar við grunnildi. Enginn sjúklingur var með QTc-bil > 500 msek. Þótt komið hafi fram áhrif á QTcF-bil á degi 3, 24 klst. eftir lyfjagjöf (þ.e. við ráðlagðan meðferðarstyrk í plasma sem vænta má eftir 50 mg upphafsskammt) og leiðrétt miðað við grunnildi sama dag, er klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu ekki ljóst.

Í skipulögðu og yfirgripsmiklu mati á hjartalínuritum við annaðhvort meðferðarskammta eða skammta sem voru stærri en meðferðarskammtar, sýndi enginn þeirra sjúklinga sem hægt var að meta eða sem voru í ITT-meðferðarhópunum lengingu QTc-bils sem talið var „alvarlegt“ (þ.e. jafnt og eða meira en

3. stigs samkvæmt viðmiðinu Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] útg. 3.0).

Við meðferðarstyrk í plasma var hámarks meðalbreyting QTcF-bils (Fridericia-leiðrétt) frá grunnildi 9 msek (90% CI: 15,1 msek). Við u.þ.b. tvöfaldan meðferðarstyrk var hámarks breyting QTcF-bils frá grunnildi 15,4 msek (90% CI: 22,4 msek). Moxifloxacin (400 mg) notað sem jákvætt viðmið sýndi 5,6 msek hámarks meðalbreytingu QTcF-bils frá grunnildi. Engir sjúklingar fengu meira en 2. stigs áhrif á QTc-bil (CTCAE útg. 3.0) (sjá kafla 4.4).

Langtímaöryggi við nýrnafrumukrabbameini með meinvörpum (MRCC)

Langtímaöryggi sunitinibs hjá sjúklingum með MRCC var greint í 9 klínískum rannsóknum á fyrstu meðferð þar sem engin svörun kom fram við meðferð með bevacízumabi og cýtókínmeðferð. Greindir voru 5.739 sjúklingar, 807 (14%) þeirra fengu meðferð í ≥ 2 ár til allt

að 6 ár. Hjá þeim 807 sjúklingum sem fengu langtímameðferð með sunitinibi komu flestar innrennslistengdar aukaverkanir fyrst fram á fyrstu 6 mánuðum – 1 ári og tíðni þeirra var stöðug eða lækkaði með tímanum að undanskilinni tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils, sem jókst með tímanum þar sem ný tilfelli komu fram á 6 ára tímabilinu. Langvarandi meðferð með sunitinibi virtist ekki tengjast nýjum meðferðartengdum aukaverkunum.

Börn

Öryggisupplýsingar um sunitinib eru fengnar úr fasa 1 rannsókn á skammtaaukningu, fasa 2 opinni rannsókn, fasa 1/2 einarmarannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð og úr útgefnum upplýsingum sem lýst er hér fyrir neðan.

Gerð var fasa 1 rannsókn á sunitinibi til inntöku í vaxandi skömmtum hjá 35 sjúklingum, þ.e. 30 börnum (3 til 17 ára) og 5 ungmennum (18 til 21 árs) með þrálát föst æxli, sem flest höfðu fyrst verið greind með heilaæxli. Allir þátttakendur í rannsókninni fundu fyrir aukaverkunum af lyfinu; flestar þeirra voru alvarlegar (eiturverkunarstig ≥ 3) og fólust meðal annars í eiturverkunum á hjarta. Algengustu aukaverkanirnar voru eitrun í meltingarvegi, daufkyrningafæð, þreyta og hækkuð ALT-gildi. Hætta á aukaverkunum á hjarta virtist aukin hjá börnum sem áður höfðu fengið geislun á hjarta eða antracyklín samanborið við börn án sögu um slíkt. Hjá börnum án sögu um antracyklín eða geislun á hjarta var hæsti þolanlegi skammtur ákvarðaður (sjá kafla 5.1).

Gerð var opin fasa 2 rannsókn á 29 sjúklingum, þ.e. 27 börnum (3 til 16 ára) og 2 ungmennum (18 til 19 ára) með endurkomið/vaxandi/þrálátt efsta stigs tróðæxli (high grade glioma, HGG) eða heila- og mænubelsæxli. Engar 5. stigs aukaverkanir komu fram hjá hópunum. Algengustu aukaverkanir af lyfinu ($\geq 10\%$) voru fækkun daufkyrninga (6 [20,7%] sjúklingar) og innankúpublæðing (3 [10,3%] sjúklingar).

Gerð var fasa 1/2 rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð hjá 6 börnum (13 til 16 ára) með langt gengið óskurðtækt illkynja æxli í stoðvef maga og þarma (GIST). Algengust aukaverkanirnar af lyfinu voru niðurgangur, ógleði, fækkun hvítra blóðkorna, daufkyrningafæð og höfuðverkur, sem hver kom fram hjá 3 sjúklingum (50,0%), aðallega á 1. eða 2. alvarleikastigi. Fjórir af 6 sjúklingum (66,7%) fengu 3.-4. stigs aukaverkanir tengdar meðferðinni (3. stigs blóðfosfatlækkun, daufkyrningafæð og blóðflagnafæð, sem hver kom fram hjá 1 sjúklingi og 4. stigs daufkyrningafæð hjá 1 sjúklingi). Ekki var greint frá neinum alvarlegum aukaverkunum eða 5. stigs aukaverkunum í þessari rannsókn. Öryggisupplýsingar sem fram komu bæði í klínísku rannsókninni og útgefnum upplýsingum voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmtnun með sunitinibi og meðferð við ofskömmtnun á að vera almenn stuðningsmeðferð. Ef við á er hægt að fjarlægja það virka efni, sem ekki hefur frásogast, með því að framkalla uppköst eða með magaskolun. Greint hefur verið frá tilfellum um ofskömmtnun. Sumum þessara tilfella fylgdu aukaverkanir sem voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar um sunitinib

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, prótein kinasahemill, ATC-flokkur:.

Verkunarháttur

Sunitinib er hemill á fjölda týrosínkínasaviðtaka (RTK) sem tengjast æxlisvexti, nýæðamyndun og fjölgun meinvarpa frá krabbameini. Sunitinib er viðtakahemill fyrir blóðflagnaafleiddan vaxtarþátt (platelet-derived growth factor receptors (PDGFR α og PDGFR β)), æðabelsvaxtarþátt (vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR1, VEGFR2 og VEGFR3)), stofnfrumubátt (stem cell factor receptor (KIT)), Fms-líkan týrosínkínasa-3 (FLT3), þyrpingarmyndunarörva (colony stimulating factor receptor (CSF-1R)), og afleiddar taugasólgnaar taugatróðfrumur (glial cell-line derived neurotrophic factor receptor (RET)). Í lífefnafræðilegum og frumufræðilegum prófunum hefur meginumbrotsefnið álíka mikla verkun og sunitinib.

Klínísk verkun og öryggi

Verkun og öryggi sunitinib hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með GIST sem ekki svöruðu meðferð með imatinibi (þ.e. hjá GIST sjúklingum með versnandi sjúkdóm í yfirstandandi eða á eftir meðferð með imatinibi) eða voru með óþol fyrir imatinibi (t.d. hjá þeim sem urðu fyrir verulegri eitrun meðan á meðferð með imatinibi stóð, sem útilokaði áframhaldandi meðferð), til meðferðar hjá sjúklingum með MRCC og til meðferðar hjá sjúklingum með óskurðtækt pNET.

Verkun miðast við tímann þar til æxlisvöxtur hefst á ný (time-to-tumour progression (TTP)), aukinni lifun hjá GIST sjúklingum, við lifun án versunar sjúkdóms (PFS) hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og á hlutlægu svörunarhlutfalli (ORR) hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum sem ekki höfðu svarað cýtókínmeðferð og PFS fyrir pNET.

Æxli í stoðvef maga og þarma (GIST)

Opin upphafsrannsókn á vaxandi skömmtum (miðgildi hámarksskammta á sólarhring var 800 mg) var gerð hjá GIST sjúklingum eftir að meðferð með imatinibi hafði brugðist vegna ónæmis eða óþols. Alls tóku 97 sjúklingar þátt í rannsókninni og fengu mismunandi skammta og meðferðaráætlanir; 55 sjúklingar fengu 50 mg samkvæmt ráðlagri meðferðaráætlun, þ.e. lyfjagjöf í 4 vikur og hlé í 2 vikur (meðferðaráætlun 4/2).

Í þessari rannsókn reyndist miðgildi tíma þar til sjúklingum tók að versna 34,0 vikur (95% CI: 22,0; 46,0).

Fasa 3, tvíblind, slembuð, samanburðarrannsókn með lyfleysu var gerð með sunitinibi hjá sjúklingum með illkynja æxli í stoðvef maga og þarma (GIST) sem voru með óþol eða versnandi sjúkdóm í yfirstandandi eða á eftir meðferð með imatinibi (miðgildi hámarks sólarhringsskammts = 800 mg). Í þessari rannsókn var 312 sjúklingum skipt með slembivali (2:1) þannig að þeir fengu annaðhvort sunitinib 50 mg eða lyfleysu, samkvæmt meðferðaráætlun 4/2, þar til sjúkdómur versnaði eða þeir hættu í rannsókninni af öðrum ástæðum (207 sjúklingar fengu sunitinib og 105 sjúklingar fengu lyfleysu). Fyrsti verkunarendapunktur rannsóknarinnar var TTP, skilgreint sem tíminn frá slembun þar til versnun æxlissjúkdóms var staðfest með hlutlægu mati. Við fyrirfram tilgreinda milligreiningu var miðgildi TTP fyrir sunitinib 28,9 vikur (95% CI: 21,3; 34,1) samkvæmt mati rannsakanda og 27,3 vikur (95% CI: 16,0; 32,1) samkvæmt mati óháðra aðila og var tölfræðilega marktækt lengra en TTP fyrir lyfleysu sem var 5,1 vika (95% CI = 4,4; 10,1 vika) samkvæmt mati rannsakanda og 6,4 vikur (95% CI: 4,4; 10,0) samkvæmt mati óháðra aðila. Mismunurinn á heildarlifun var tölfræðilega sunitinibi í hag [áhættuhlutfall (hazard ratio, HR): 0,491; (95% CI: 0,290; 0,831)] 2 föld áhætta á andláti var hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu borið saman við þá sem fengu sunitinib.

Eftir milligreininguna á verkun og öryggi var blindun rannsóknarinnar aflétt vegna ráðlegginga óháðu eftirlitsnefndarinnar (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) og sjúklingunum sem voru í lyfleysuarminum var boðin opin meðferð með sunitinibi.

Alls fengu 255 sjúklingar sunitinib á opna meðferðarstigi rannsóknarinnar, þ.m.t. 99 sjúklingar sem upphaflega voru meðhöndlaðir með lyfleysu.

Greining á aðal- og auka endapunktum á opna stigi rannsóknarinnar staðfesti niðurstöðurnar úr milligreiningunni eins og kemur fram í töflu 2:

Tafla 2. GIST samantekt á endapunktum verkunar (allt rannsóknarþýðið (ITT population))

	Tvíblind meðferð ^a				
	Miðgildi (95% CI)		Áhættuhlutfall		Lyfleysuhópur sem skipt var yfir á virka meðferð ^b
Endapunktur	Sunitinib	Lyfleysa	(95% CI)	p-gildi	
Aðalendapunktur					
TTP (vikur)					
Milligreining	27,3 (16,0; 32,1)	6,4 (4,4; 10,0)	0,329 (0,233; 0,466)	<0,001	-
Lokagreining	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)
Auka endapunktur					
PFS (vikur) ^c					
Milligreining	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	<0,001	-
Lokagreining	22,9 (10,9; 28,0)	6,0 (4,4; 9,7)	0,347 (0,253; 0,475)	<0,001	-
ORR (%) ^d					
Milligreining	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
Lokagreining	6,6 (3,8; 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0; 17,8)
OS (vikur) ^e					
Milligreining	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
Lokagreining	72,7 (61,3; 83,0)	64,9 (45,7; 96,0)	0,876 (0,679; 1,129)	0,306	-

Skammstafanir: CI=öryggisbil; ITT=meðferðarhópur; NA=á ekki við; ORR=hlutlægt svörunarhlutfall; OS=heildarlífur; PFS=lífur án versunar sjúkdóms; TTP=tími þar til æxlisvöxtur hefst á ný.

^a Niðurstöður tvíblindrar meðferðar eru fengnar úr greiningu niðurstaðna frá öllu rannsóknarþýði (ITT population) og með miðlægu (sama rannsóknarstofa les úr öllum niðurstöðum) geislalæknisfræðilegu mati þegar það átti við.

^b Niðurstöður varðandi verkun hjá þeim 99 þátttakendum sem skiptu frá lyfleysu yfir á sunitinib eftir að blindun var aflétt. Tekin var ný grunnlína við skiptin og greining á niðurstöðum varðandi verkun grundvallaðist á mati rannsakanda.

^c Tölur frá milligreiningu varðandi lífun án versunar sjúkdóms (PFS) hafa verið uppfærðar samkvæmt endurútreikningi á upprunalegum gögnum.

^d Niðurstöður hlutlægs svörunarhlutfalls (ORR) er gefin upp sem hlutfall sjúklinga með staðfesta svörun með 95% öryggisbil (CI).

^e Miðgildi ekki fyrirliggjandi þar sem gögnin voru ekki tilbúin.

Miðgildi heildarlífunar hjá öllu rannsóknarþýðinu (ITT population) var 72,7 vikur hjá hópnum sem fékk sunitinib og 64,9 vikur hjá hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall (HR): 0,876; 95% CI: 0,679; 1,129, p=0,306). Í þessari greiningu voru teknar með niðurstöður þeirra sem upphaflega völdust í lyfleysuhópin en fengu síðar opna meðferð með sunitinibi.

Nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum (MRCC) sem ekki hefur verið meðhöndlað áður
 Framkvæmd var fasa 3 slembuð, fjölsetra, alþjóðleg rannsókn á verkun og öryggi sunitinibs í samanburði við interferón IFN-α hjá sjúklingum með MRCC sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður. Sjö hundruð og fimmtíu sjúklingum var með slembivali skipt 1:1 í meðferðararmana; þeir fengu annaðhvort meðferð með sunitinibi í endurteknum 6 vikna meðferðarlotum, sem fól í sér

50 mg til inntöku á dag í 4 vikur og síðan hlé í 2 vikur (áætlun 4/2), eða 3 milljón einingar (Me.) interferón- α gefið undir húð fyrstu vikuna, 6 Me. aðra vikuna og 9 Me. þriðju vikuna og síðan óreglulega í 3 daga í hverri viku.

Miðgildi meðferðarlengdar var 11,1 mánuður (á bilinu: 0,4-46,1) hjá þeim sem fengu sunitinib meðferð og 4,1 mánuður (á bilinu: 0,1-45,6) hjá þeim sem fengu IFN- α meðferð. Greint var frá alvarlegum aukaverkunum sem rekja mátti til meðferðarinnar hjá 23,7% sjúklinga sem fengu sunitinib og hjá 6,9% sjúklinga sem fengu IFN- α . Hins vegar hættu 20% sjúklinga sem fengu sunitinib á meðferðinni en 23% þeirra sem fengu IFN- α . Skammtahlé var gert hjá 202 sjúklingum (54%) á sunitinibi og 141 sjúklingi (39%) á IFN- α . Skammtar voru minnkaðir hjá 194 sjúklingum (52%) á sunitinibi og 98 sjúklingum (27%) á IFN- α . Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir þangað til sjúkdómurinn versnaði eða þeir hættu í rannsókninni. Fyrsti verkunarendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versnunar sjúkdóms. Fyrirfram ráðgerð milligreining sýndi tölfræðilega marktækt kosti sunitinibs umfram IFN- α , í rannsókninni var lifun án versnunar sjúkdóms hjá sunitinib meðferðarhópnum 47,3 vikur samanborið við 22,0 vikur hjá IFN- α meðferðarhópnum; áhættuhlutfall var 0,415 (95% CI: 0,320; 0,539, p-gildi <0,001). Aðrir endapunktar voru m.a. hlutlægt svörunarhlutfall, heildarlifun og öryggi. Grundvallar mati með myndgreiningu (radiology) var hætt eftir að fyrsta endapunkti var náð. Við lokagreiningu var hlutlægt svörunarhlutfall samkvæmt mati rannsóknarlæknis 46% (95% CI: 41%; 51%) í sunitinib hópnum og 12% (95% CI: 9%; 16%) í IFN- α hópnum (p<0,001).

Sunitinib meðferð gaf lengri lifun samanborið við IFN- α . Miðgildi heildarlifunar var 114,6 vikur í sunitinib hópnum (95% CI: 100,1; 142,9) og 94,9 vikur í IFN- α hópnum (95% CI: 77,7; 117,0) með áhættuhlutfalli sem var 0,821 (95% CI: 0,673; 1,001; p=0,0510 samkvæmt ólagskiptu log-rank prófi).

Heildarlifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá öllu rannsóknarþýðinu samkvæmt myndgreiningu má sjá í töflu 3:

Tafla 3. Samantekt á endapunktum verkunar við MRCC sem hefur ekki verið meðhöndlað (allt rannsóknarþýðið (ITT population))

Samantekt á lifun án versnunar sjúkdóms	Sunitinib (N = 375)	IFN- α (N = 375)
Sjúkdómur versnaði ekki og sjúklingur dó ekki [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Sjúkdómur versnaði eða sjúklingur dó [n (%)]	214 (57,1)	199 (53,1)
Lifun án versnunar sjúkdóms (vikur)		
Fjórðungsmark (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)
Ólagskipt greining		
Áhættuhlutfall (sunitinib á móti IFN- α)	0,5268	
95% CI fyrir áhættuhlutfall	(0,4316; 0,6430)	
p-gildi ^a	< 0,0001	

Samantekt á lifun án versnunar sjúkdóms	Sunitinib (N = 375)	IFN- α (N = 375)
Samantekt á heildarlifun		
Ekki vitað að sjúklingur hafi dáið [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Sjúklingur dó [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
Heildarlifun (vikur)		
Fjórðungsmark (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)
Ólagskipt greining		
Áhættuhlutfall (sunitinib á móti IFN- α)	0,8209	
95% CI fyrir áhættuhlutfall	(0,6730; 1,0013)	
p-gildi ^a	0,0510	

Skammstafanir: CI=öryggisbil; INF- α =interferón-alfa; ITT=meðferðarhópur; N= fjöldi sjúklinga; NA=á ekki við;
^a Úr tvíhliða log-rank prófi.

Nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum (MRCC) sem ekki svara cytókínmeðferð

Fasa 2 rannsókn á sunitinib var gerð hjá sjúklingum sem höfðu ekki svarað fullri cytókínmeðferð með interleukín-2 eða IFN- α . Sextíu og þrír sjúklingar fengu sem upphafsskammt 50 mg sunitinib til inntöku einu sinni á sólarhring í 4 vikur í röð og síðan var tveggja vikna hlé til að ljúka 6 vikna meðferðarlotu (meðferðaráætlun 4/2). Fyrsti endapunktur verkunar var hlutlægt svörunarhlutfall meðferðarinnar (objective response rate, ORR) metin á grundvelli RECIST kvarða (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

Hlutlægt svörunarhlutfall í þessari rannsókn var 36,5% (95% CI: 24,7%; 49,6%) og miðgildi tíma að versnun (TTP) var 37,7 vikur (95% CI: 24,0; 46,6).

Opin einarma fjölsetra staðfestingarrannsókn (a confirmatory, open-label, single-arm, multi-center study) á verkun og öryggi sunitinib var gerð hjá sjúklingum með MRCC sem svöruðu ekki fyrri cytókínmeðferð. Eitthundrað og sex sjúklingar fengu að minnsta kosti eina meðferðarlotu með 50 mg af sunitinib samkvæmt meðferðaráætlun 4/2.

Fyrsti verkunarendapunktur rannsóknarinnar var hlutlægt svörunarhlutfall. Aðrir endapunktar (secondary endpoints) varða TTP, hve verkun varir lengi (duration of response (DR)) og heildarlifun.

Í rannsókninni var hlutlægt svörunarhlutfall 35,8% (95% CI: 26,8%; 47,5%). Miðgildi DR og heildurlifun hafði enn ekki náðst.

Taugainnkirtlaæxli í brisi (pNET)

Verkun og öryggi notkunar sunitinibs þegar það er notað eitt sér í 50 mg skömmtum á sólarhring með meðferðaráætlun 4/2 hjá sjúklingum með óskurðtækt taugainnkirtlaæxli í brisi, voru metin í fasa 2 opinni fjölsetra stuðningsrannsókn. Í rannsóknarhópi 66 sjúklinga með eyjafrumuæxli í brisi var svörunarhlutfall aðalendapunktar 17%.

Fasa 3 fjölsetra, alþjóðleg, slembiröðuð, tvíblind grundvallarrannsókn með samanburði lyfleysu og sunitinibi, sem gefið var eitt sér, var framkvæmd hjá sjúklingum með óskurðtækt taugainnkirtlaæxli í brisi (pNET).

Sjúklingar þurftu að hafa staðfesta versnun sjúkdómsins innan síðustu 12 mánaða, metna á grundvelli RECIST kvarða, og var þeim slembiraðað (1:1) í hópa sem fengu annaðhvort 37,5 mg af sunitinibi einu sinni á sólarhring án skipulagðs hlés (N = 86) eða lyfleysu (N = 85).

Aðalmarkmiðið var að bera saman lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) hjá sjúklingum sem fengu sunitinib og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Aðrir endapunktar voru heildarlifun, hlutlægt svörunarhlutfall, niðurstöður skráðar af sjúklingum og öryggi.

Lýðfræðileg gögn voru sambærileg hjá hópnum sem fékk sunitinib og hópnum sem fékk lyfleysu. Að auki höfðu 49% sjúklinga sem fengu sunitinib óvirkt æxli samanborið við 52% sjúklinga sem fengu lyfleysu, en 92% sjúklinga í báðum hópum höfðu meinvörp í lifur.

Notkun sómatóstatín hliðstæðna var leyfileg í rannsókninni.

Alls höfðu 66% sjúklinganna sem fengu sunitinib fengið fyrri altæka (systemic) meðferð samanborið við 72% sjúklinganna sem fengu lyfleysu. Að auki höfðu 24% sjúklinga sem fengu sunitinib fengið sómatóstatín hliðstæður samanborið við 22% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í mati rannsakanda var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) klínískt marktækt meiri hjá sjúklingum sem fengu sunitinib en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Meðallifun án versnunar sjúkdómsins var 11,4 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu sunitinib samanborið við 5,5 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [HR: 0,418 (95% CI: 0,263; 0,662), p-gildi: 0,0001], sambærilegar niðurstöður komu fram þegar útkoma (derived) mats á æxlissvörun, sem fengin var með því að nota RECIST kvarðann til að meta æxlismælingar rannsakanda, var notuð til að meta versnun sjúkdómsins eins og sjá má í töflu 4. HR sem var sunitinibi í hag kom fram hjá öllum undirhópum í upphafi meðferðar m.t.t. eiginleika sem mældir voru þ.m.t. greining á fjölda fyrri altækra meðferða. Alls höfðu 29 sjúklingar í sunitinib hópnum og 24 í lyfleysuhópnum ekki fengið neina fyrri altæka meðferð og hjá þessum sjúklingum var HR lifunar án versnunar sjúkdóms 0,365 (95% CI: 0,156; 0,857), p=0,0156. Á sama hátt var HR fyrir lifun án versnunar sjúkdóms 0,456 (95% CI: 0,264; 0,787), p=0,0036 hjá 57 sjúklingum í sunitinib hópnum (28 með eina fyrri altæka meðferð og 29 með tvær eða fleiri fyrri altækur meðferðarlotur) og 61 sjúklingi í lyfleysuhópnum (þ.m.t. 25 með eina fyrri altæka meðferð og 36 með tvær eða fleiri fyrri altækur meðferðarlotur).

Gerð var næmisgreining á lifun án versnunar sjúkdóms þar sem versnun grundvallaðist á æxlismælingum rannsakanda og allir einstaklingar sem ekki voru teknir með í greininguna af öðrum ástæðum en því að þeir hefðu hætt í rannsókninni (censored), voru tilgreindir sem lifun án versnunar sjúkdóms. Þessi greining sýndi varlega áætlað mat á áhrifum sunitinib meðferðar, og studdi niðurstöður fyrstu greiningarinnar, sem sýndi HR sem var 0,507 (95% CI: 0,350; 0,733), p=0,000193). Grundvallarrannsókninni á taugainnkirtlaæxli í brisi (pNET) var hætt fyrir en áætlað var samkvæmt ráðleggingum óháðrar lyfjaeftirlitsnefndar (drug monitoring committee) og var fyrsti endapunkturinn byggður á mati rannsakanda, en báðir þættir gætu hafa haft áhrif á matið á áhrifum meðferðarinnar.

Til að útiloka hlutdrægni í mati rannsakanda á lifun án versnunar sjúkdóms var framkvæmd blind óháð miðlæg endurskoðun (BICR) á myndgreiningum og studdi hún mat rannsakanda, eins og tafla 5 sýnir.

Tafla 4 - Taugainnkirtlaæxli í brisi (pancreatic neuroendocrine tumours (pNET)). Niðurstöður úr fasa 3 rannsókninni varðandi verkun

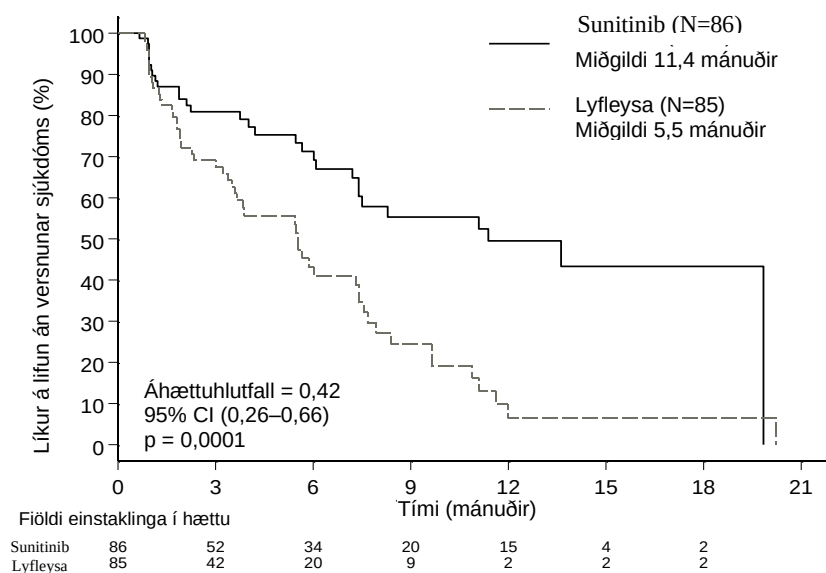
Verkunarþættir	Sunitinib (N = 86)	Lyfleysa (N = 85)	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi
Lifun án versnunar sjúkdóms [miðgildi, mánuðir (95% CI)] samkvæmt mati rannsakanda	11,4	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
Lifun án versnunar sjúkdóms [miðgildi, mánuðir (95% CI)] skv. útkomu mats á æxlissvörun, sem fengin var með því að nota RECIST kvarðann til að meta æxlismat rannsakanda	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^a
Lifun án versnunar sjúkdóms [miðgildi, mánuðir (95% CI)] skv. blindri óháðri miðlægrri endurskoðun á æxlismati	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 ^a
Heildarlifun [5 ára eftirfylgni] [miðgildi, mánuðir (95% CI)]	38,6 (25,6; 56,4)	29,1 (16,4; 36,8)	0,730 (0,504; 1,057)	0,0940 ^a
Hlutlægt svörunarhlutfall [%; (95% CI)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

Skammstafanir: CI=öryggisbil; N=fjöldi sjúklinga; NA= á ekki við; RECIST=matskvarði svörunar í æxlum.

^a Úr tvíhliða ólagskiptu log-rank prófi

^b Fisher's Exact test (tölfræðilegt próf)

Mynd 1 – Kaplan-Meier ferill yfir lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) hjá sjúklingum með taugainnkirtlaæxli í brisi (pNET) úr fasa 3 rannsókninni



Skammstafanir: CI=öryggisbil; N=fjöldi sjúklinga

Niðurstöður heildarlifunar voru ekki fullmótaðar þegar rannsókninni var lokið [20,6 mánuðir (95% CI: 20,6; NR) fyrir hópinn sem fékk sunitinib, borið saman við NR (95% CI: 15,5; NR) fyrir hópinn sem fékk lyfleysu, HR: 0,409 (95% CI: 0,187; 0,894), p-gildi=0,0204]. Níu dauðsföll urðu í sunitinib hópnum og 21 dauðsföll í lyfleysuhópnum.

Við versnun sjúkdómsins var blindun rannsóknarinnar aflétt og sjúklingum í lyfleysuhópnum

boðinn aðgangur að annarri opinni framhaldsrannsókn á sunitinibi. Þar sem rannsókninni var hætt fljótlega var blindun rannsóknarinnar aflétt hjá þeim sjúklingum sem enn voru í rannsókninni og þeim boðinn aðgangur að opinni framhaldsrannsókn á sunitinibi. Alls skiptu 59 af 85 sjúklingum (69,4%) úr lyfleysuhópnum yfir í sunitinib eftir að sjúkdómur versnaði eða blindun meðferðar var aflétt við lok rannsóknarinnar. Heildarlífur eftir 5 ára eftirfylgni í framhaldsrannsókninni sýndi HR 0,730 (95% CI: 0,504; 1,057)

Niðurstöður frá European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) sýndu að hnattræn heilsutengd heildarlífsgæði og færnisviðin 5 (líkamleg, hlutverkaleg, vitsmunaleg, tilfinningaleg og félagsleg) héldust óbreytt hjá sjúklingum sem fengu sunitinib meðferð, samanborið við lyfleysu, með takmörkuðum aukaverkunum sem öllu einkennum.

Gerð var fasa 4 fjölþjóðleg, fjölsetra, opin einarma rannsókn til að meta verkun og öryggi sunitinibs hjá sjúklingum með versnandi, langt gengið/með meinvörpum, vel þroskað, óskurðtækt pNET.

Eitt hundrað og sex sjúklingar (61 sjúklingur í rannsóknarhópnum sem ekki hafði áður fengið meðferð og 45 sjúklingar í hópnum sem fengu síðari meðferð) fengu meðferð með 37,5 mg af sunitinibi til inntöku einu sinni á dag með samfelldri skömmtun yfir daginn (continuous daily dosing, CDD).

Samkvæmt mati rannsakanda var miðgildi heildarlífunar án versnunar sjúkdóms (PFS) 13,2 mánuðir, bæði hjá öllu þýðinu (95% CI: 10,9; 16,7) og hjá rannsóknarhópnum sem ekki hafði áður fengið meðferð (95% CI: 7,4; 16,8).

Börn

Takmörkuð reynsla er af notkun sunitinibs hjá sjúklingum á barnsaldri (sjá kafla 4.2).

Gerð var fasa 1 rannsókn á sunitinibi til inntöku með skammtaaukningu hjá 35 sjúklingum, þ.e. 30 börnum (3 til 17 ára) og 5 ungmennum (18 til 21 árs) með þrálát föst æxli, sem flest höfðu fyrst verið skráð með greininguna heilaæxli. Skammtatakmarkandi eiturverkanir á hjarta komu fram í fyrri hluta rannsóknarinnar og var henni því breytt þannig að sjúklingar með fyrri reynslu af meðferðum með hugsanleg eituráhrif á hjarta (þ.m.t. antracyklín) og geislun á hjarta voru útilokaðir frá henni. Í seinni hluta rannsóknarinnar, þar sem þátttakendur voru sjúklingar með fyrri reynslu af krabbameinsmeðferð en án áhættuþátta fyrir eituráhrif á hjarta var sunitinib almennt þolað og klínískt viðráðanlegt í skammtastærðinni 15 mg/m² á dag (MTD) í meðferðaráætlun 4/2. Enginn þátttakenda náði fullkominni svörun eða hlutasvörun. Sjúkdómurinn reyndist stöðugur hjá 6 sjúklingum (17%). Einn sjúklingur með GIST var skráður með skammtinn 15 mg/m² án sýnilegs ávinnings. Aukaverkanir sem fram komu voru almennt sambærilegar við þær sem komu fram hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8).

Gerð var fasa 2 opin rannsókn hjá 29 sjúklingum, þ.e. 27 börnum (3 til 16 ára) og 2 ungmennum (18 til 19 ára) með efsta stigs tróðæxli (HGG) eða heila- og mænuþelsæxli. Rannsókninni var hætt þegar áætlað var að framkvæma áfangagreiningu vegna skorts á sjúkdómseftirliti. Miðgildi lífunar án versnunar sjúkdóms (PFS) var 2,3 mánuðir hjá HGG hópnum og 2,7 mánuðir hjá hópnum með heila- og mænuþelsæxli. Miðgildi heildarlífunar var 5,1 mánuðir hjá HGG hópnum og 12,3 mánuðir hjá hópnum með heila- og mænuþelsæxli. Algengustu meðferðartengdu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá sjúklingum í báðum hópnum samanlagt (≥10%) voru fækkun dauðfyrninga (6 sjúklingar [20,7%] og innankúpublæðing (3 sjúklingar [10,3%]) (sjá kafla 4.8).

Gögn úr fasa 1/2 rannsókn á sunitinib til inntöku sem gerð var hjá 6 börnum með GIST á aldrinum 13 til 16 ára sem fengu sunitinib samkvæmt meðferðaráætlun 4/2, í skömmtum frá 15 mg/m² daglega til 30 mg/m² daglega, og tiltækar útgefnar upplýsingar (um 20 börn eða ungmenni með GIST) bentu til þess að meðferð með sunitinib leiddi til stöðugs sjúkdóms hjá 18 af 26 (69,2%) sjúklingum, eftir að meðferð með imatinib annaðhvort bar ekki árangur eða þóldist ekki (16 sjúklingar af 21 með stöðugan sjúkdóm) eða de novo/eftir aðgerð (2 sjúklingar

af 5 með stöðugan sjúkdóm). Í þessari fasa 1/2 rannsókn sást frá mgangur sjúkdóms hjá 3 af 6 börnum (1 sjúklingur fékk nýja viðbótarmeðferð og sjúklingur fékk viðbótarmeðferð með imatinib). Í sömu rannsókninni fengu 4 af 6 sjúklingum (66,7%) 3.-4. stigs meðferðartengdar aukaverkanir (3. stigs blóðfosfatlækkun, daufkyrningafæð og blóðflagnafæð hjá 1 sjúklingi og 4. stigs daufkyrningafæð hjá 1 sjúklingi). Auk þess var greint frá eftirtöldum 3. stigs aukaverkunum hjá 5 sjúklingum í útgefnum upplýsingum: þreyta (2), aukaverkun í meltingarfærum (m.a. niðurgangur) (2), breytingar á blóðhag (m.a. blóðleysi) (2), gallblöðrubólga (1), skjaldvakaóhóf (1) og slímhúðarbólga (1).

Unnin var þýðisgreining á lyfjahvörfum og lyfjahvörfum/lyfhrifum með það að markmiði að framreikna lyfjahvörf, lykilupplýsingar og endapunkta öryggis og verkun sunitinibs hjá GIST-sjúklingum á barnsaldri (aldur: 6 ára til 17 ára). Þessi greining var byggð á gögnum sem safnað var hjá fullorðnum með GIST eða föst æxli, og frá börnum með föst æxli. Með hliðsjón af greiningum með líkönum virtust yngri aldur og minni líkamsþyngd ekki hafa neikvæð áhrif hvað varðar öryggi og verkun á svörun við útsetningu sunitinibs í plasma. Ungur aldur og lítil líkamsþyngd virtust ekki hafa neikvæð áhrif á ávinning/áhættu sunitinibs, sem aðallega fólst í útsetningu þess í plasma.

EMA hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á sunitinibi, hjá öllum undirhópum barna, fyrir meðferð á krabbameini í nýrum eða nýrnaskjöldum (renal pelvis) (að undanskildu nýrnakímfrumnaæxli (nephroblastoma), nýrnakímfrumnaforstigsæxli (nephroblastomatosis), glærufrumukrabbameini (clear cell sarcoma), nýrakirtilsarkmeini (mesoblastic nephroma), nýrnamergskrabbameini (renal medullary carcinoma) og staffrumukrabbameini í nýrum (rhabdoid tumour of the kidney)) (sjá upplýsingar í kafla 4.2).

EMA hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á sunitinibi hjá öllum undirhópum barna fyrir meðferð á taugainnkirtlaæxlum í meltingarvegi og brisi (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours) (að undanskildu taugakímfrumuæxli (neuroblastoma), taugahnoðkímfrumuæxli (neuroganglioblastoma) og krómfíklaæxli (phaeochromocytoma)) (sjá upplýsingar í kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf sunitinibs voru metin hjá 135 heilbrigðum sjálfboðaliðum og 266 sjúklingum með æxli. Lyfjahvörf voru sambærileg hjá öllu þýði með æxli sem var rannsakað og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Við skammta á bilinu 25 til 100 mg hækkuðu gildi flatarmáls undir blóðþéttni ferli (AUC) og C_{max} í réttu hlutfalli við skammta. Uppsöfnun verður á sunitinibi og meginumbrotsefni þess við endurtekna daglega skammta, 3-4 föld hækkun á sunitinibi og 7-10 föld hækkun á meginumbrotsefninu. Jafnvægis plasmabéttni sunitinibs og virks meginumbrotsefnis þess næst innan 10 til 14 daga. Samanlögð plasmabéttni sunitinibs og virks meginumbrotsefnis á 14. degi er 62,9-101 ng/ml, sem er sú markþéttni sem þarf samkvæmt forklínískum rannsóknum til að hamla fosforyleringu viðtaka *in vitro* og leiddi til stöðnunar á æxlisvexti eða minnkunar æxlis *in vivo*. Helsta virka meginumbrotsefnið er 23% til 37% af heildarútsetningu. Engin marktæk breyting á lyfjahvörfum sunitinibs eða virks meginumbrotsefnis þess kom fram við endurtekna daglega skammta eða við endurteknar meðferðarlotur á þessum skammtabilum sem rannsökuð voru.

Frásög

Almennt sést hámarksþéttni (C_{max}) sunitinibs 6 til 12 klst tími fram að hámarksþéttni (t_{max}) eftir inntöku lyfsins.

Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi sunitinibs.

Dreifing

In vitro, binding sunitinibs við plasmaprótein hjá mönnum var 95% og binding meginumbrotsefnis þess var 90% samkvæmt *in vitro* rannsókn, óháð þéttni að því er virðist. Dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution (V_d)) fyrir sunitinib var mjög stórt eða 2230 l, sem bendir til þess að lyfið dreifist í vefi.

Efnaskiptamilliverkanir

Útreiknað *in vitro* Ki-gildi fyrir öll cytókróm P450 (CYP) ísoensím sem voru rannsökuð (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 og CYP4A9/11) benda til þess að ólíklegt sé að sunitinib og virkt meginumbrotsefni leiði til aukinna efnaskipta annarra virkra efna sem geta umbrotnað fyrir tilstilli þessara ensíma það mikið að það hafi klíniska þýðingu.

Umbrot

Sunitinib umbrotnar aðallega fyrir tilstuðlan CYP3A4, CYP ísóensíms, sem við það myndar meginumbrotsefni þess, desetyl sunitinib, sem umbrotnar enn frekar fyrir tilstuðlan sama ísóensíms.

Forðast skal samtímis gjöf sunitinibs með öflugum CYP3A4 hemli eða virkja, þar sem það getur haft áhrif á plasmagildi sunitinibs (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Brotthvarf

Útskilnaður verður fyrst og fremst með hægðum (61%) en brotthvarf óbreytts virks efnis og umbrotsefna er 16% af gefnum skammti verður um nýru. Sunitinib og meginumbrotsefni þess voru helstu efnasamböndin sem greindust í plasma, þvagi og saur með 91,5%, 86,4% og 73,8% geislavirkni í sýnunum úr heildarsafni sýna (pooled samples) talið í sömu röð. Minniháttar umbrotsefni greindust í þvagi og hægðum en komu almennt ekki fyrir í plasma.

Heildarútskilnaður eftir inntöku (CL/F) var 34-62 l/klst. Eftir inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum var brotthvarfshelmingunartími sunitinibs u.þ.b. 40-60 klukkustundir og meginumbrotsefnisins desetyl u.þ.b. 80-110 klukkustundir.

Samhliðagjöf með lyfjum sem eru BCRP-hemlar

Sunitinib er hvarfefni útlæðisferjunnar BCRP *in vitro*. Samhliðagjöf gefitinibs, BCRP-hemils í rannsókn A6181038, hafði ekki klínískt marktæk áhrif á C_{max} og AUC fyrir sunitinib eða lyfið í heild (sunitinib + umbrotsefni) (sjá kafla 4.5). Í fjölsetra, opinni, 1./2. stigs rannsókn þar sem öryggi/pól, þolanlegur hámarksskammtur og verkun sunitinibs samhliða gefinitibi gegn æxlum hjá þátttakendum með MRCC voru rannsökuð voru lyfjahvörf gefitinibs (250 mg/dag) og sunitinibs (37,5 mg [hópur 1, n=4] eða 50 mg [hópur 2, n=7] daglega samkvæmt 4/2 meðferðaráætlun (4 vikur samfelld og síðan 2 vikna hlé)) metin sem aukamarkmið rannsóknarinnar þegar þau voru gefin samhliða. Breytingar á lyfjahvarfabreytum sunitinibs reyndust ekki hafa klíniska þýðingu og gáfu ekki til kynna neinar lyfjamilliverkanir; þó ber að hafa í huga að um tiltölulega lítinn fjölda þátttakenda var að ræða (þ.e. N=7+4) og að meðalmikill eða mikill munur var á lyfjahvarfabreytum milli sjúklinga. Því skal túlka niðurstöður um lyfjahvörf og milliverkanir úr þessari rannsókn með varúð.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Sunitinib og helstu niðurbrotsefni þess eru að mestu leyti brotin niður í lifur. Altæk útsetning eftir stakan skammt af sunitinib var svipuð hjá einstaklingum með væga eða meðal skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B) og hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Sunitinib var ekki prófað á einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Í rannsóknum á krabbameinssjúklingum voru sjúklingar með ALAT eða ASAT > 2,5 föld efri mörk eðlilegra gilda eða > 5,0 föld efri mörk eðlilegra gilda vegna meinvarpa í lifur, útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum.

Skert nýrnastarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til þess að úthreinsun kreatíníns (CLcr) hefði ekki áhrif á útskilnað (CL/F) sunitinibs á því bili sem rannsakað var (42-347 ml/mín.). Altæk útsetning eftir stakan skammt af sunitinibi var svipuð hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CLcr < 30 ml/mín.) og hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (CLcr > 80 ml/mín.). Þrátt fyrir að sunitinib og aðalumbrotsefni þess hafi ekki útskilist með blóðskilun hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi var altæk heildarútsetning fyrir sunitinib 47% lægri og altæk heildarútsetning fyrir aðalumbrotsefni þess 31% lægri en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Þyngd, færniskali (performance status)

Þýðisgreiningar lyfjahvarfa á lýðfræðilegum gögnum benda til þess að ekki þurfi að breyta skömmtum með tillit til líkamsþyngdar eða færni samkvæmt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færniskala.

Kyn

Tiltæk gögn benda til þess að konur hafi hugsanlega um 30% lægri úthreinsun (CL/F) sunitinibs en karlar. Þessi mismunur krefst þó ekki skammtaaðlögunar.

Börn

Takmörkuð reynsla er af notkun sunitinibs hjá sjúklingum á barnsaldri (sjá kafla 4.2). Unnin var þýðisgreining á lyfjahvörfum á samanteknu gagnasafni frá fullorðnum sjúklingum með GIST og föst æxli og sjúklingum á barnsaldri með föst æxli. Framkvæmdar voru þrepaskiptar greiningar á líkönum með breytu (e. stepwise covariate modelling analyses) til að meta áhrif aldurs og líkamsþyngdar (heildarþyngdar eða heildaryfirborðsflatarmáls líkama) sem og annarra breyta á mikilvægar lyfjahvarfafæribreytur fyrir sunitinib og virkt umbrotsefni þess. Meðal þeirra breyta er varða aldur og líkamsstærð sem voru prófaðar var aldur marktæk breyta fyrir greinanlega úthreinsun (e. apparent clearance) sunitinibs (eftir því sem barnið er yngra er greinanleg úthreinsun meiri). Að sama skapi var yfirborðsflatarmál líkama marktæk breyta hvað varðar greinanlega úthreinsun virka umbrotsefnisins (með minna yfirborðsflatarmáli var greinanleg úthreinsun minni).

Samþætt þýðisgreining á lyfjahvörfum sem gerð var á sameinuðum gögnum úr rannsóknunum þremur á börnum (2 rannsóknir á börnum með föst æxli og 1 rannsókn á börnum með GIST á aldrinum 6 til 11 ára og 12 til 17 ára) sýndi enn fremur að upphafsgildi líkamsyfirborðs var marktæk skýribreyta fyrir sýnilega úthreinsun sunitinibs og virks umbrotsefnis þess. Samkvæmt þessari greiningu er gert ráð fyrir að skammtur sem nemur u.þ.b. 20 mg/m² á dag hjá börnum með líkamsyfirborð á bilinu 1,10-1,87 m² gefi sambærilega útsetningu fyrir sunitinibs og virkt umbrotsefni þess í plasma (á bilinu 75 til 125% af AUC) og næst hjá fullorðnum með GIST sem fá sunitinib 50 mg daglega í meðferðaráætlun 4/2 (AUC 1.233 ng.klst./ml). Í rannsóknum á börnum var upphafsskammtur af sunitinib 15 mg/m² (byggt á hæsta þolanlega skammti (MTD) í fasa 1 rannsókn á skammtaaukningu, sjá kafla 5.1), sem var hækkaður í 22,5 mg/m² og síðan í 30 mg/m² hjá börnum með GIST (en ekki umfram heildarskammt sem nam 50 mg/dag) byggt á öryggi og þoli hvers sjúklings fyrir sig. Samkvæmt útgefnum upplýsingum um börn með GIST kemur enn fremur fram að reiknaður upphafsskammturinn var á bilinu 16,6 mg/m² til 36 mg/m², hækkaður í skammta sem námu allt að 40,4 mg/m² (en ekki umfram heildarskammt sem nam 50 mg/dag).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum sem gerðar voru á rottum og öpum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í allt að 9 mánuði voru helstu marklíffæri meltingarvegur (uppköst og niðurgangur hjá öpum); nýrnahettur (blóðríkissótt barkar og/eða blæðing hjá rottum og öpum, með drepi og síðan bandvefsmyndun hjá rottum); blóðfrumna- og eitilfrumnamyndandi líffæri (haemolymphopoietic system) (frumufæð í beinmerg og fækkun eitilfrumna í hóstarkirtli, milta og eitlum); útseytandi briskirtils (kyrningslækkun þrúgufrumna með drepi einstakra frumna); munnvatnaskirtlar (ofstækkun þrúgufrumna); liðamót (þykknun á vaxtarlínu); leg (rýrnun); og eggjastokkar (færri eggþú þroskast). Allar eiturverkanir komu fram við plasmabéttni sunitinibs sem er sambærileg þeirri sem sést við klíníska notkun. Önnur áhrif sem komu fram í öðrum

rannsóknnum voru lenging á QTc bili, minnkað útstreymisbrot vinstra slegils, rýrnun eistapípla og aukinn utanfrumuvökvi í himnu sem styður við háráðar í nýrum (increased mesangial matrix), blæðingar í meltingarvegi og munnslímhúð og ofvöxtur í frumum í framhluta heiladinguls. Breytingar í legi (rýrnun á legslímu) og beinvaxtar fleti (þykkun vaxtalínu eða kölkun á brjóski) eru taldar tengjast lyfjafræðilegri verkun sunitinibs. Flest þessara áhrifa gengu aftur á 2-6 vikum eftir að meðferð var hætt.

Eiturverkanir á erfðaeefni

Hugsanlegar eiturverkanir sunitinib á erfðaeefni voru metnar í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum. Sunitinib hafði ekki stökkbreytandi áhrif í bakteríum mælt með virkjunum efnaskipta í rottulífur. Sunitinib leiddi ekki til byggingarlegs frávíks litninga í eitilfrumum úr útæðablóði manna, metið *in vitro*. Fjöllitna (litningafrávik) sást í eitilfrumum í útæðablóði manna í *in vitro*, bæði við efnaskiptavirkjun og án. Sunitinib olli ekki litningaskemmdum (clastogenic) í beinmergi rottna í *in vivo* rannsókn. Virka megin umbrotsefnið var ekki metið hvað varðar hugsanlega eiturverkun á erfðaeefni.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Í eins mánaðar rannsókn þar sem lyfið var gefið með inndælingu í maga (oral gavage) til að finna besta skammtabil (0, 10, 25, 75 eða 200 mg/kg/dag) með samfelldri skömmtun yfir daginn (CDD) hjá rasH2 erfðabreyttum músum sást krabbamein og ofvöxtur í Brunners kirtlum í skeifugörn við hæstu skammta sem prófaðir voru (200 mg/kg/dag).

6 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum með inndælingu í maga (0, 8, 25, 75 [minnkað í 50] mg/kg/dag) og daglegri skömmtun var gerð hjá rasH2 erfðabreyttum músum. Greint var frá krabbameini í maga og skeifugörn, aukinni tíðni undirliggjandi æðasarkmeina og/eða ofvaxtar í magaslímhúð við skammta sem voru ≥ 25 mg/kg/sólarhring eftir 1- eða 6-mánaða meðferðarlengd ($\geq 7,3$ falt AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagðan sólarhringsskammt).

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum (0, 0,33, 1 eða 3 mg/kg/dag) leiddi gjöf sunitinibs í 28 daga lotum sem fylgt var eftir af 7 daga lyfjalausum tímabilum til aukningar á tíðni æxla í nýrnahettum (pheochromocytoma) og ofvaxtar í nýrnahettumerg hjá karlkyns rottum sem fengu 3 mg/kg/dag eftir >1 árs lyfjagjöf ($\geq 7,8$ falt AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagðan sólarhringsskammt). Í skeifugörn sást krabbamein í Brunners kirtlum við ≥ 1 mg/kg/dag hjá kvendýrum ($\geq 0,9$ falt AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagðan sólarhringsskammt) og við 3 mg/kg/dag hjá karldýrum (7,8 falt AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagðan sólarhringsskammt), auk þess sem ofvöxtur í slímhúð sást í kirtilmaga við 3 mg/kg/dag hjá karldýrum (7,8 falt AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagðan sólarhringsskammt). Enn er óljóst hvaða þýðingu þessar niðurstöður úr rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum (rasH2 erfðabreyttum) og rottum hafa fyrir menn.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Í æxlunarrannsóknum sást engin áhrif á frjósemi hjá kvenkyns og karlkyns rottum. Hins vegar komu fram áhrif á frjósemi kvendýra í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta, sem gerðar voru á rottum og öpum. Áhrifin komu fram sem sjálfseyðing eggþús (follicular atresia), hrörnun gulbús, breytingar í legslímu og minnkuð þyngd legs og eggjastokka við altæka útsetningu sem er í samræmi við klínísku notkun. Áhrif á frjósemi karlkyns rottna komu fram sem rýrnun á eistapíplum, fækkun sæðisfrumna í eistalyppum og kvoðutæming blöðruna í blöðruhálskirtli og sæðblöðrum við almenna útsetningu í plasma sem er 25-föld á við altæka útsetningu hjá mönnum.

Hjá rottum var fósturvísis-/fósturdauði greinilegur sem marktæk fækkun lifandi fóstura, aukin fósturvisnun (resorption), aukið fósturvísistap eftir hreiðrun og dauði allra fóstura (gotdauði) hjá 8 af 28 ungafullum rottum við útsetningu í plasma sem var 5,5-föld á við altæka útsetningu hjá mönnum. Hjá kaninum stafaði minnkuð legþyngd á meðgöngu og fækkun fóstura af aukinni fósturvisnun (resorption) eftir hreiðrun og gotláti hjá 4 af 6 ungafullum dýrum við útsetningu í plasma sem var 3-föld á við altæka útsetningu hjá mönnum. Í skömmtum sem voru

≥ 5 mg/kg/sólarhring olli sunitinib fósturskemmdum, þegar það var gefið rottum á tímabili líffæramyndunar, sem lýstu sér í aukinni tíðni á vansköpun beina hjá fósturum, aðallega sem síðbúin beinmyndun brjósthol-/lendarliða og komu fram við útsetningu í plasma sem var 5,5-föld á við altæka útsetningu hjá mönnum. Hjá kaninum komu áhrif fram sem aukin tíðni á skarði í vör við útsetningu í plasma sem svaraði u.þ.b. til þeirrar sem sést við klíniska notkun og skarði í vör og skarði í góm við útsetningu í plasma sem var 2,7-föld á við altæka útsetningu hjá mönnum.

Sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/dag) var metið í rannsókn á þroska á fósturskeiði og eftir fæðingu hjá ungafullum rottum. Þyngdaraukning hjá móðurdýrum minnkaði á meðgöngu og á mjólkurskeiði um > 1 mg/kg/dag en ekki varð vart við eitúráhrif á æxlun í skömmum sem námu allt að 3 mg/kg/dag (áætluð útsetning > 2,3-falt AUC hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan sólarhringsskammt). Vart varð við lækkun á þyngd afkvæma um 3 mg/kg/dag fyrir og eftir afvenslunartímabil. Engin eitúráhrif á þroskun kom fram við 1 mg/kg/dag (útsetning u.þ.b. ≥ 0,9-falt AUC hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan sólarhringsskammt).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sunitinib Accord 12,5 mg hörð hylki

Innihald hylkis

Sellúlósi, örkristallaður

Mannitól (E421)

Natríumkroskarmellósi

Póvídón (E1201)

Magnesíumsterat

Hylkisskel

Gelatín

Títandíoxíð (E171)

Rautt járnnoxíð (E172)

Hvítt prentblek

Hvítt prentblek

Skellakk

Títandíoxíð (E171)

Própýlenglýkól

Sunitinib Accord 25 mg hörð hylki

Innihald hylkis

Sellúlósi, örkristallaður

Mannitól (E421)

Natríumkroskarmellósi

Póvídón (E1201)

Magnesíumsterat

Hylkisskel

Gelatín

Títandíoxíð (E171)

Svart járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

Hvítt prentblek

Hvítt prentblek

Skellakk
Títandíoxíð (E171)
Própýlenglýkól

Sunitinib Accord 37,5 mg hörð hylki

Innihald hylkis
Sellúlósi, örkristallaður
Mannitól (E421)
Natríumkroskarmellósi
Póvídon (E1201)
Magnesíumsterat

Hylkisskel
Gelatin
Títandíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Svart prentblek

Svart prentblek
Skellakk
Svart járnoxíð (E172)
Própýlenglýkól
Ammóníumhýdroxíð

Sunitinib Accord 50 mg hörð hylki

Innihald hylkis
Sellúlósi, örkristallaður
Mannitól (E421)
Natríumkroskarmellósi
Póvídon (E1201)
Magnesíumsterat

Hylkisskel
Gelatin
Títandíoxíð (E171)
Svart járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)
Gult járnoxíð (E172)
Hvítt prentblek

Hvítt prentblek
Skellakk
Títandíoxíð (E171)
Própýlenglýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál-OPA/ál/PVC þynnur í pakkningastærðum með 28 hörðum hylkjum í hverri öskju.

Ál-OPA/ál/PVC gataðar stakskammta þynnur í pakkningastærðum með 28 x 1 hörðum hylkjum í hverri öskju.

HDPE glas með barnaöryggisloki úr polýprópýleni, sem inniheldur 30 hörð hylki í hverri öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Sunitinib Accord 12,5 mg hörð hylki
EU/1/20/1511/001-003

Sunitinib Accord 25 mg hörð hylki
EU/1/20/1511/004-006

Sunitinib Accord 37,5 mg hörð hylki
EU/1/20/1511/007-009

Sunitinib Accord 50 mg hörð hylki
EU/1/20/1511/010-012

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. febrúar 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR
FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 12,5 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 12,5 mg af sunitinibi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6 SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Sunitinib Accord 12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNNA
--

1. HEITI LYFS

Sunitinib Accord 12,5 mg hörð hylki
sunitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 25 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 25,0 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sunitinib Accord 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNNA
--

1. HEITI LYFS

Sunitinib Accord 25 mg hörð hylki
sunitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 37,5 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 37,5 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sunitinib Accord 37,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Sunitinib Accord 37,5 mg hörð hylki
sunitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 50 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 50,0 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

Barcelona, 08039
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sunitinib Accord 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Sunitinib Accord 50 mg hörð hylki
sunitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR FYRIR STAKSKAMMTA ÞYNNUPAKKNINGU****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 12,5 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 12,5 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 x 1 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

Barcelona, 08039
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sunitinib Accord 12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM STAKSKAMMTA ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Sunitinib Accord 12,5 mg hörð hylki
sunitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR FYRIR STAKSKAMMTA ÞYNNUPAKKNINGU****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 25 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 25,0 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 x 1 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sunitinib Accord 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM STAKSKAMMTA ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Sunitinib Accord 25 mg hörð hylki
sunitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR FYRIR STAKSKAMMTA ÞYNNUPAKKNINGU****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 37,5 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 37,5 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 x 1 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

Barcelona, 08039
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sunitinib Accord 37,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM STAKSKAMMTA ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Sunitinib Accord 37,5 mg hörð hylki
sunitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR FYRIR STAKSKAMMTA ÞYNNUPAKKNINGU****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 50 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 50,0 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 x 1 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

Barcelona, 08039
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/011

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sunitinib Accord 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM STAKSKAMMTA ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Sunitinib Accord 50 mg hörð hylki
sunitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR FYRIR PAKKNINGU MEÐ GLASI****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 12,5 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 12,5 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

Barcelona, 08039
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sunitinib Accord 12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**ÁLETRUN PAKKNINGAR MEÐ GLASI****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 12,5 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 12,5 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

Barcelona, 08039
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR FYRIR PAKKNINGU MEÐ GLASI****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 25 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 25,0 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

Barcelona, 08039
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sunitinib Accord 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**ÁLETRUN PAKKNINGAR MEÐ GLASI****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 25 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 25,0 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR FYRIR PAKKNINGU MEÐ GLASI****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 37,5 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 37,5 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

Barcelona, 08039
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sunitinib Accord 37,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**ÁLETRUN PAKKNINGAR MEÐ GLASI****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 37,5 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 37,5 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR FYRIR PAKKNINGU MEÐ GLASI****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 50 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/012

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sunitinib Accord 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**ÁLETRUN PAKKNINGAR MEÐ GLASI****1. HEITI LYFS**

Sunitinib Accord 50 mg hörð hylki
sunitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 50,0 mg af sunitinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1511/012

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B.FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Sunitinib Accord 12,5 mg hörð hylki

Sunitinib Accord 25 mg hörð hylki

Sunitinib Accord 37,5 mg hörð hylki

Sunitinib Accord 50 mg hörð hylki

sunitinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Sunitinib Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Sunitinib Accord
3. Hvernig nota á Sunitinib Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sunitinib Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Sunitinib Accord og við hverju það er notað

Sunitinib Accord inniheldur virka efnið sunitinib, sem er próteínkínasa hemill. Það er krabbameinslyf, sem hamlar sértækt virkni sérstaks hóps próteína, sem vitað er að hafa áhrif á vöxt og útbreiðslu krabbameinsfrumna.

Sunitinib Accord er notað til að meðhöndla eftirtalin krabbamein hjá fullorðnum:

- Æxli í stoðvef maga og þarma (gastrointestinal stromal tumour (GIST)), tegund krabbameins í maga og þörmum, ef meðferð með imatinibi (annað krabbameinslyf) ber ekki lengur árangur eða þú getur ekki tekið imatinib.
- Nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum (metastatic renal cell carcinoma (MRCC)), tegund krabbameins í nýrum sem dreifist til annarra líkamshluta.
- Taugainnkirtlaæxli í brisi (pancreatic neuroendocrine tumours (pNET)) (æxli í frumum sem framleiða hormón í brisi) sem hafa versnað eða er ekki hægt að fjarlægja með skurðaðgerð.

Spurðu lækinn ef einhverjar spurningar vakna varðandi verkun Sunitinib Accord eða hvers vegna lyfinu hefur verið ávísað.

2. Áður en byrjað er að nota Sunitinib Accord

Ekki má nota Sunitinib Accord

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sunitinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Sunitinib Accord er notað:

- **Ef þú ert með háan blóðþrýsting.** Sunitinib Accord getur hækkað blóðþrýsting. Læknirinn gæti fylgst með blóðþrýstingi þínum meðan þú tekur Sunitinib Accord og ef þörf krefur gætir þú fengið lyf til að lækka blóðþrýstinginn.
- **Ef þú ert með eða hefur fengið blóðsjúkdóm, blæðingarvandamál eða mar.** Meðferð með Sunitinib Accord getur aukið blæðingarhættu og valdið breytingum á fjölda tiltekinnar blóðfrumna sem geta leitt til blóðleysis eða haft áhrif á storknunareiginleika blóðsins. Ef þú tekur warfarín eða acenokúmaról, lyf sem þynna blóðið til að fyrirbyggja myndun blóðtappa, getur blæðingarhætta verið aukin. Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir blæðingum meðan þú tekur Sunitinib Accord.
- **Ef þú ert með hjartakvilla.** Sunitinib Accord getur valdið hjartavandamálum. Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir mikilli þreytu, mæði eða bjúg á fótum og ökkum.
- **Ef þú finnur fyrir óeðlilegum hjartsláttarbreytingum.** Sunitinib Accord getur valdið óeðlilegum hjartslætti. Læknirinn gæti tekið hjartarafrit til að meta þetta meðan þú tekur Sunitinib Accord. Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir sundli, aðsvifi eða óeðlilegum hjartslætti meðan þú tekur Sunitinib Accord.
- **Ef þú hefur nýlega átt í vanda vegna blóðstorku í bláæð eða slagæð, þ.m.t. heilablóðfall, hjartaáfall, segarek (blóðtappi) eða blóðstorknun.** Hafðu tafarlaust samband við læknum ef þú finnur fyrir einkennum svo sem brjóstverk eða brjóstþyngslum, verk í handleggjum, baki, hálsi eða kjálka, mæði, dofa eða máttleysi í annarri hlið líkamans, talvandamálum, höfuðverk eða sundli meðan þú tekur Sunitinib Accord.
- **Ef þú ert með eða hefur verið með slagæðargúlp** (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg.
- **Ef þú ert með eða hefur fengið skemmdir á minnstu æðunum sem kallast blóðstorku- smáæðakvilli (TMA).** Láttu læknum vita ef þú færð hita, þróttleysi, þreytu, marbletti, blæðingar, þrota, rugl, sjóntap og krampa.
- **Ef þú ert með skjaldkirtilskvilla.** Sunitinib Accord getur valdið skjaldkirtilskvillum. Segðu læknum frá því ef þú þreytist auðveldlega, er yfirleitt kaldara en öðrum eða rödd þín dýpkar meðan þú tekur Sunitinib Accord. Athuga á starfsemi skjaldkirtils þíns áður en þú tekur Sunitinib Accord og reglulega meðan þú tekur lyfið. Ef skjaldkirtill þinn framleiðir ekki nóg skjaldkirtilshormón gætir þú fengið skjaldkirtilshormónauppbót.
- **Ef þú ert með eða hefur fengið kvilla í brisi eða gallblöðru.** Segðu læknum frá því ef einhver eftirtalinna sjúkdómsteikna eða einkenna verður vart: verk í efri hluta kviðarhols, ógleði, uppköstum eða hita. Þetta geta verið afleiðingar brisbólgu eða gallblöðrubólgu.
- **Ef þú ert með eða hefur fengið lifrarkvilla.** Segðu læknum frá því ef einhver eftirtalinna sjúkdómsteikna eða einkenna verður vart: lifrarkvilla meðan þú tekur Sunitinib Accord: kláða, gulum augum eða húð, dökku þvagi og verk eða óþægindum hægra megin í efri hluta kviðarhols. Læknirinn ætti að taka blóðsýni til að rannsaka lifrarstarfsemi þína áður en meðferð með Sunitinib Accord hefst, meðan á henni stendur og ef klínískt tilefni er til.
- **Ef þú ert með eða hefur fengið nýrnakvilla.** Læknirinn mun fylgjast með nýrnastarfsemi þinni.

- **Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð eða hefur gert það nýlega.** Sunitinib Accord getur haft áhrif á það hvernig sár gróa. Yfirleitt er notkun Sunitinib Accord hætt ef þörf er á skurðaðgerð. Læknirinn mun ákveða hvenær meðferð með Sunitinib Accord hefst á ný.
- **Læknirinn getur ráðlagt þér að fara í skoðun til tannlæknis áður en meðferð með Sunitinib Accord hefst.**
 - Segðu læknum og tannlækni þínum frá því tafarlaust ef þú ert með eða hefur verið með verk í munni, tönnum og/eða kjálka, bólgu eða sár í munni, dofa eða þyngslatilfinningu í kjálka eða lausa tönn.
 - Segðu tannlæknum frá því að þú sért á meðferð með Sunitinib Accord ef þú þarft að láta gera við tennurnar í þér eða þarfnast inngripsmeiri tannaðgerða, einkum ef þú ert jafnframt á meðferð með bisfosfónötum í bláæð. Bisfosfónöt eru lyf sem notuð eru til að fyrirbyggja beinkvilla og gætu hafa verið gefin af öðrum ástæðum.
- **Ef þú ert með eða hefur fengið kvilla í húð og undirhúð.** Á meðan á notkun lyfsins stendur getur ákomudrep (pyoderma gangrenosum) komið fram (sársaukafull sáramyndun á húð) eða drepmyndandi fellsbólga (sýking sem dreifist hratt um húðina/mjúkvef og getur verið lífshættuleg). Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við einkenni sýkingar í kringum áverka í húð, þar með talið hiti, verkur, roði, bólga eða útferð graftar eða blóðs. Slíkt gengur venjulega til baka eftir að notkun sunitinibs hefur verið hætt. Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðútbrot (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, regnbogaróðasótt) við notkun sunitinibs og eru þau upphaflega rauðleitir blettir sem líkjast skotskífum eða hringlaga blettir, á bol, oft með blöðru í miðju. Útbrotin geta þróast yfir í útbreiddar blöðrur eða flögnun húðar og geta verið lífshættuleg. Ef þú færð útbrot eða slík einkenni á húð skaltu leita læknaðstoðar tafarlaust.
- **Ef þú færð eða hefur fengið krampaflög.** Láttu lækinn vita við fyrsta tækifæri ef þú færð háan blóðþrýsting eða höfuðverk eða ef sjón þín skerðist.
- **Ef þú ert með sykursýki.** Mæla skal blóðsykur hjá sjúklingum með sykursýki reglulega til að meta hvort aðlagða þurfi skammt sykursýkislyfs til að lágmarka hættuna á blóðsykursfalli. Láttu lækinn vita sem fyrst ef vart verður við sjúkdómsteikn og einkenni um lágan blóðsykur (þreytu, hjartsláttarónot, svitnun, svengd og meðvitundarleysi).

Börn og unglingar

Sunitinib Accord er ekki ætlað börnum undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Sunitinib Accord

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta haft áhrif á blóðgildi Sunitinib Accord í líkamanum. Segðu læknum frá því ef þú notar lyf sem innihalda eftirfarandi virk efni:

- ketókónazól, ítrakónazól - notað til meðferðar á sveppasýkingum
- erýtrómýsín, klaritrómýsín, rifampísín – notað gegn sýkingum
- ritonavír – notað til meðferðar gegn HIV
- dexametasón – barksteri notaður gegn ýmsum kvillum (svo sem ofnæmi/öndunarkvillum eða húðsjúkdómum)
- fenýtóín, karbamazepín, fenóbarbítal – notað til meðferðar gegn flogaveiki og öðrum taugasjúkdómum
- náttúruylf sem innihalda jóhannesarjurt/jónsmessurunna (St. John's Wort/*Hypericum perforatum*) – notað til meðferðar gegn þunglyndi og kvíða.

Notkun Sunitinib Accord með mat eða drykk

Þú skalt forðast að drekka greipaldinsafa meðan þú ert á meðferð með Sunitinib Accord.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú getur orðið barnshafandi skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Sunitinib Accord stendur.

Segðu læknum ef þú ert með barn á brjósti. Þú skalt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Sunitinib Accord stendur.

Akstur og notkun véla

Ef þig sundlar eða þú finnur fyrir óeðlilega mikilli þreytu, skaltu gæta sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla.

Sunitinib Accord inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum (natríumkroskarmellósa) í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Sunitinib Accord

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Læknirinn ákveður þann skammt sem hentar þér, en hann fer eftir því hvaða tegund af krabbameini þarf að meðhöndla. Ef þú ert í meðferð vegna:

- æxlis í stoðvef maga og þarma eða vegna nýrnafrumukrabbameins með meinvörpum: venjulegur skammtur er 50 mg einu sinni á sólarhring í 28 daga (4 vikur) og síðan er gert hlé í 14 daga (2 vikur) (lyfið ekki tekið) sem er 6 vikna meðferðarlota.
- taugainnkirtlaæxlis í brisi (pancreatic neuroendocrine tumour (pNET)): venjulegur skammtur er 37,5 mg einu sinni á dag án hlés.

Læknirinn mun ákveða hversu stóran skammt þú þarft að taka og hvort og hvenær þú þarft að hætta að taka Sunitinib Accord.

Sunitinib Accord má taka með eða án fæðu.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef fyrir slysi eru tekin of mörg hylki, skal strax hafa samband við lækni. Hugsanlega gæti þurft að veita lækni meðferð.

Ef gleymist að taka Sunitinib Accord

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana (sjá einnig kafla 2 **Áður en byrjað er að nota Sunitinib Accord**):

Hjartakvillar. Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir mikilli þreytu, mæði eða bjúg á fótum og ökkum. Þetta geta verið einkenni hjartakvilla svo sem hjartabilunar eða kvilla í hjartavöðva.

Lungna- eða öndunarkvillar. Segðu læknum frá því ef þú færð hósta, brjóstverk, skyndilega mæði eða hóstar upp blóði. Þetta geta verið einkenni kvilla sem nefnist lungnasegarek og kemur upp ef blóðtappi berst í lungu þín.

Nýrnakvillar. Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir breyttri tíðni þvagláta eða hættir að losa þvag, sem geta verið einkenni nýrnabilunar.

Blæðingar. Segðu læknum frá því ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna eða alvarlegar blæðingar meðan þú tekur Sunitinib Accord: sáran og uppþembdan kvið, blóðug uppköst, svartar og tjörukenndar hægðir, blóð í þvagi, höfuðverk eða breytingar á andlegu ástandi þínu, blóðhósta eða blóðugan uppgang frá lungum eða öndunarvegi.

Æxliseyðing sem leiðir til rofs á þörmum. Segðu læknum frá því ef þú færð sára kviðverki, hita, ógleði, uppköst eða blóð í hægðum eða ef hægðavenjur þínar breytast.

Meðal annarra aukaverkana af Sunitinib Accord geta verið:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Fækkun blóðflagna, rauðra blóðkorna og/eða hvítra blóðkorna (t.d. daufkyrninga).
- Mæði.
- Hár blóðþrýstingur.
- Mikil þreyta, kraftleysi.
- Bólga vegna vökva undir húð og í kringum augað, djúp ofnæmisútbrot.
- Verkur/erting í munni, sár/bólga í munni/munnþurrkur, truflun á bragðskyni, ólga í maga, ógleði, uppköst, niðurgangur, hægðatregða, kviðverkir/þaninn kviður, lystarleysi/minnkuð matarlyst.
- Minnkuð skjaldkirtilsstarfsemi (skjaldvakabrestur).
- Sundl.
- Höfuðverkur.
- Blóðnasir.
- Bakverkur, verkir í liðum.
- Verkur í hand- og fótleggjum.
- Gul húð/litabreytingar í húð, oflitun húðar, breytingar á háralit, útbrot í lófum og iljum, útbrot, húðþurrkur.
- Hósti.
- Hiti.
- Erfiðleikar við að sofna.

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Blóðtappar í æðum.
- Skortur á blóðflæði til hjartavöðva vegna stíflu eða þrengingar í kransæðum.
- Brjóstverkur.
- Minnkað magn blóðs sem hjartað dælir.
- Vökvasöfnun þ.m.t. í kringum lungun.
- Sýkingar.
- Fylgikvillar með alvarlegum sýkingum (sýking er til staðar í blóðrásinni) sem geta

- leitt til vefjaskemmda, líffærabilunar og dauða.
- Lækkuð blóðsykursgildi (sjá kafla 2).
- Próteintap með þvagi sem stundum leiðir til bólgu.
- Flensulík einkenni.
- Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna, þ.m.t. rannsókna á briskirtils- og lifrarendímum.
- Hátt gildi þvagsýru í blóði.
- Gyllinæð, verkur í endaþarmi, tannholdsblæðing, erfitt eða ógerlegt að kyngja.
- Sviði eða verkur í tungu, bólga í slímhúð meltingarvegna, óhóflegt loft í maga eða þörmum.
- Þyngdartap.
- Vöðva- og beinverkir, vöðvaslappleiki, vöðvaþreyta, vöðvaverkir, vöðvakrampar.
- Nefþurrkur, stíflað nef.
- Óhófleg táramyndun.
- Óeðlileg tilfinning í húð, kláði, flögnun og bólga í húð, blöðrur, þrymlabólur, mislitun nagla, hárlós.
- Óeðlileg tilfinning í útlímum.
- Óeðlilega mikil minnkun/aukning á næmi, einkum fyrir snertingu.
- Brjóstsviði.
- Ofþornun.
- Hitakóf.
- Óeðlilegur litur þvags.
- Þunglyndi.
- Kuldahrollur.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Lífshættuleg sýking í mjúkvefjum, þ.m.t. á svæðinu umhverfis endaþarm og kynfæri (sjá kafla 2).
- Heilablóðfall.
- Hjartaáfall af völdum truflunar eða minnkunar á blóðflæði til hjartans.
- Breytingar á rafvirkni hjartans eða óeðlilegur hjartsláttur.
- Vökvi í kringum hjartað (gollurshússvökvi).
- Lifrabilun.
- Verkur í maga (kvið) vegna bólgu í brisi.
- Æxliseyðing sem leiðir til rofs í þörmum (gatmyndun).
- Bólga í gallblöðru, með eða án gallsteina.
- Afbrigðilegur rörlaga gangur frá einu eðlilegu líkamsholi til annars líkamshols eða húðar (fistill).
- Verkur í munni, tönnum og/eða kjálka, bólga eða sár í munni, dofi eða þyngslatilfinning í kjálka, eða tennur losna. Þetta geta verið einkenni um beinskemmd í kjálka (beindrep í kjálka), sjá kafla 2.
- Offramleiðsla skjaldkirtilshormóna sem eykur þá orku sem líkaminn notar í hvíld.
- Vandamál varðandi ságræðslu eftir skurðaðgerð.
- Hækkuð gildi ensíms úr vöðva í blóði (kreatínfosfókínasa).
- Óeðlileg og óhófleg viðbrögð við ónæmisvaka, þ. á m. ofnæmiskvef, húðútbrot, húðkláði, ofsakláði, bólga í líkamshlutum og öndunarerfiðleikar.
- Bólga í ristli (ristilbólga og blóðþurrðarristilbólga).

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Alvarleg viðbrögð í húð og/eða slímhúð (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, regnbogaroðasótt).
- Æxlislýsuheilkenni – samsafn raskana á efnaskiptum sem fram geta komið við krabbameinsmeðferð. Meðal þessara raskana, sem verða vegna niðurbrotsafurða frá deyjandi krabbameinsfrumum, geta verið: ógleði, mæði, óreglulegur hjartsláttur, vöðvakrampar, krampaflog, skýjað þvag og þreyta sem tengist óeðlilegum niðurstöðum rannsókna (há gildi kalíums, þvagsýru og fosfórs og lágt gildi kalsíums í blóði), sem geta leitt til breytinga á nýrnastarfsemi og bráðrar nýrnabilunar.
- Óeðlilegt niðurbrot vöðva sem getur leitt til nýrnasjúkdóms (rákvöðvalýsa).

- Óeðlilegar breytingar í heila sem geta valdið klasa einkenna, þ.m.t. höfuðverk, ringlun, krampaflogum og sjóntapi (afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni).
- Sársaukafull sáramyndun á húð (ákomudrep).
- Lifrabólga.
- Bólga í skjaldkirtli.
- Skemmdir á minnstu æðunum sem kallast blóðstorku-smáæðakvilli (TMA).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar).

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Sunitinib Accord

- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, glasinu og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki skal nota lyfið ef umbúðir eru skemmdar eða ef eitthvað bendir til að átt hafi verið við þær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Sunitinib Accord inniheldur

Virka innihaldsefnið er sunitinib. Hvert hart hylki inniheldur 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg eða 50 mg af sunitinibi. Önnur innihaldsefni eru:

- *Innihald hylkis:* örkristallaður sellúlósi, mannitol (E421), natríumkroskarmellósi, póvídón (E1201), magnesíumsterat.
- *Hylkisskel:* gelatín, titandíoxíð (E171), svart járnoxíð (E172) (Fyrir 25 mg og 50 mg), rautt járnoxíð (E172) (Fyrir 12,5 mg, 25 mg, 50 mg), gult járnoxíð (E172) (Fyrir 25 mg, 37,5 mg, 50 mg).
- *Prentblek:* skellakk, titandíoxíð (E171), svart járnoxíð (E172), própýlenglýkól, ammóníumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Sunitinib Accord og pakkningastærðir

Sunitinib Accord 12,5 mg hörð hylki

Gelatínhylki (u.þ.b. 14,3 mm að lengd) með appelsínugulu loki og appelsínugulum bol, áletruð með hvítu bleki „12,5 mg“ á bolnum og innihalda gult eða appelsínugult kyrni.

Sunitinib Accord 25 mg hörð hylki

Gelatínhylki (u.þ.b. 15,9 mm að lengd) með karamellubrónu loki og appelsínugulum bol, áletruð með hvítu bleki „25 mg“ á bolnum og innihalda gult eða appelsínugult kyrni.

Sunitinib Accord 37,5 mg hörð hylki

Gelatínhylki (u.þ.b. 18,0 mm að lengd) með gulu loki og gulum bol, áletruð með svörtu bleki „37,5 mg“ á bolnum og innihalda gult eða appelsínugult kyrni.

Sunitinib Accord 50 mg hörð hylki

Gelatínhylki (u.þ.b. 19,4 mm að lengd) með karamellubrónu loki og karamellubrónum bol, áletruð með hvítu bleki „50 mg“ á bolnum og innihalda gult eða appelsínugult kyrni.

Sunitinib Accord fæst í glösum með 30 hylkjum, þynnupakkningum sem innihalda 28 hylki og götuðum stakskammta þynnupakkningum sem innihalda 28 x 1 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:
AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>