

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Sutent cápsulas 12,5 mg
 Sutent cápsulas 25 mg
 Sutent cápsulas 37,5 mg
 Sutent cápsulas 50 mg

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 12,5; 25; 37,5 ó 50 mg de sunitinib (como malato).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina dura

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**4.1 Indicaciones terapéuticas***Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)*

Sutent está indicado en el tratamiento de los tumores ~~no extraíbles por cirugía y/o metástasis malignas~~ del estroma gastrointestinal (GIST), en adultos después del fracaso del tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia.

Carcinoma metastásico de células renales (CMCR)

Sutent está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico avanzado de células renales (CMCR) en adultos.

~~La eficacia se basa en el tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor, así como en un aumento de la supervivencia en el caso del GIST y de las tasas de respuesta objetiva en el caso de CMCR.~~

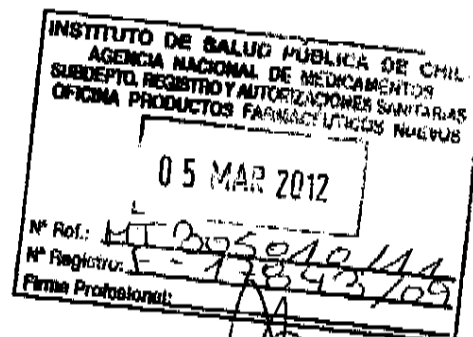
Tumor pancreático neuroendocrino (pNET)

Sutent está indicado para el tratamiento de tumores pancreáticos neuroendocrinos (pNET) bien diferenciados, no extraíbles por cirugía o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos.

La experiencia con Sutent como tratamiento de primera línea es limitada. (Ver sección 5.1).

4.2 Posología y método de administración

La terapia con sunitinib debería ser iniciada por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos.



**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Para el tratamiento de Carcinoma metastásico de células renales (CMCR) y tumores del estroma gastrointestinal (GIST); la dosis recomendada de SUTENT, es de 50 mg tomada oralmente todos los días, durante 4 semanas consecutivas, seguidas por un periodo sin tratamiento de 2 semanas (Régimen 4/2), para abarcar un ciclo completo de 6 semanas.

Para el tratamiento de tumores pancreaticos neuroendocrinos (pNET) la dosis recomendada de Sutent es de 37,5 mg por día de manera continua.

SUTENT se puede tomar con o sin alimentos.

Ajustes de la Dosis

Seguridad y tolerabilidad.

Para el tratamiento de Carcinoma metastasico de celulas renales (CMCR) y tumores del estroma gastrointestinal (GIST); las dosis se pueden modificar, según la seguridad y tolerabilidad individuales, en incrementos de 12,5 mg. **La dosis diaria no debe superar los 75 mg ni reducirse a menos de 25 mg.**

Para el tratamiento de tumores pancreaticos neuroendocrinos (pNET); las dosis se pueden modificar, según la seguridad y tolerabilidad individuales, en incrementos de 12,5 mg. La dosis máxima administrada en estudios fase 3 fue de 50 mg diarios.

La interrupción de la dosis puede ser necesaria basada en la seguridad individual y la tolerabilidad.

Inductores / Inhibidores de CYP3A4

La coadministración del sunitinib con inductores potentes de la CYP3A4, tales como la rifampicina, debería evitarse (Ver la Sección 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, podría ser necesario aumentar la dosis del sunitinib, en incrementos de 12,5 mg, hasta un máximo de 87,5 mg diarios para GIST y CMCR o 62,5 mg por día para pNET, con base en un monitoreo cuidadoso de la tolerabilidad.

La coadministración del sunitinib con inhibidores potentes de la CYP3A4, tales como ketoconazol, debe ser evitada (Ver la Sección 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, podría ser necesario disminuir la dosis del sunitinib en 12,5 mg hasta llegar a un mínimo de 37,5 mg diarios para el tratamiento de Carcinoma metastasico de celulas renales (CMCR) y tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y un mínimo de 25 mg diarios en el caso de tratamiento de tumores pancreaticos neuroendocrinos (pNET), basado en un monitoreo cuidadoso de la tolerabilidad.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Se recomienda seleccionar una medicación concomitante alternativa, con mínimo o ningún potencial para inducir o inhibir la CYP3A4.

Uso en pediatría: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de sunitinib en pacientes pediátricos (< 18 años). No hay información disponible. No hay uso relevante de SUTENT en niños desde el nacimiento a menos de 6 años para la indicación de tumor no extirpable y/o tumor del estroma gastrointestinal metastásico maligno después de la falla del tratamiento con imatinib mesilato debido a resistencia o intolerancia. No hay uso relacionado de SUTENT en población pediátrica en las indicaciones de carcinoma de células renales avanzado/metastático y tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados con progresión de la enfermedad. El uso de SUTENT en población pediátrica no está recomendado.

Uso en pacientes con edad avanzada (ancianos) (≥ 65 años de edad): ~~No se requieren ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada.~~ Aproximadamente un tercio de los sujetos participantes en los estudios clínicos de sunitinib, tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas en seguridad o eficacia entre los pacientes jóvenes y mayores.

Insuficiencia Hepática: No es necesario ajustar la dosis cuando se inicia el tratamiento con SUTENT en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A Child-Pugh) o moderada (Clase B Child-Pugh). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Clase C Child-Pugh) (Ver la Sección 5.2).

Insuficiencia Renal: ~~No se han efectuado estudios clínicos en pacientes con daño de la función renal. Los estudios que se han realizado, excluyeron a los pacientes con valores de creatinina sérica > 2,0 x SLN (Sobre el Límite de la Normalidad); dentro de este rango no se recomiendan ajustes de las dosis (Ver la Sección 5.2).~~ No es necesario ajustar la dosis cuando se inicia el tratamiento con SUTENT en pacientes con insuficiencia renal (leve-severa) o en Enfermedad Renal Terminal (ESRD) en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores deberían basarse en la seguridad y tolerabilidad individual del paciente.

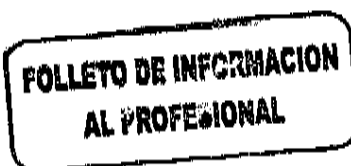
Método de administración

Sunitinib es para administración oral. Se puede tomar con o sin alimentos.

Si se olvida una dosis, el paciente no debe tomarse una dosis adicional. El paciente debe tomarse la dosis usual prescrita el día siguiente.

4.3 Contraindicaciones

El uso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al sunitinib o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Co-administración con inductores potentes del CYP3A4 deben evitarse porque pueden disminuir la concentración plasmática de sunitinib (ver sección 4.2 y 4.5)

Co-administración con inhibidores potentes del CYP3A4 deben evitarse porque pueden aumentar la concentración plasmática de sunitinib (ver sección 4.2 y 4.5)

Trastornos de la piel y tejidos

La decoloración de la piel, posiblemente debido al color (amarillo) de la sustancia activa, es un evento adverso común, el cual ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Los pacientes también deben ser advertidos de que podría ocurrir despigmentación del cabello o de la piel, durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles, incluyen resequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y plantas de los pies.

Disgeusia fue reportada por aproximadamente el 28% de los pacientes que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos y el 14% de los pacientes reportaron dolor/irritación de la boca.

Los eventos antes mencionados no fueron acumulativos, típicamente fueron reversibles y generalmente no resultaron en la discontinuación del tratamiento.

Eventos Hemorrágicos y Sangrado de tumores.

Eventos hemorrágicos, algunos de ellos fatales, reportados a través de la experiencia post-comercialización han incluido hemorragias gastrointestinales, respiratorias, tumorales, del tracto urinario y cerebrales. En ensayos clínicos, aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST, presentaron hemorragia del tumor relacionada con el tratamiento. Estos eventos pueden ocurrir súbitamente y en el caso de los tumores de pulmón, pueden presentarse como hemoptisis o hemorragia pulmonar graves, con riesgo vital. Dos pacientes (~1,8%) presentaron hemorragia pulmonar fatal, que recibían sunitinib en un estudio clínico (fase 2) de pacientes con cáncer de pulmón de célula no-pequeña metastásico (Non Small Cell Lung Cáncer - NSCLC). Ambos pacientes tenían histología de células escamosas. El sunitinib no está aprobado para uso en pacientes con NSCLC.

Eventos de sangrado ocurrieron en 18% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de GIST, comparado con 17% de los pacientes que recibieron placebo. En los pacientes que recibían sunitinib para el tratamiento de CCRM (Carcinoma de Células Renales Metastásico) no tratado previamente (*naïve*), el 39% de los pacientes tuvieron eventos de sangrado, comparado con 11% de los pacientes que recibían interferón- α (IFN- α). Once (3,1%) de los pacientes con sunitinib *versus* 1 (0,3%) de los pacientes en IFN- α experimentaron eventos hemorrágicos Grado 3 o mayores relacionados con el tratamiento. De los pacientes que recibían sunitinib para CCRM refractario a citocina, 26% experimentó sangrado. Eventos de sangrado, excluyendo epistaxis, ocurrieron en 19% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio para pNET en fase 3, comparado con 4% de los pacientes que recibieron

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

placebo. Los exámenes de rutina para evaluar este evento, deben incluir recuento sanguíneo completo y examen físico.

La epistaxis es la reacción adversa hemorrágica más común, siendo reportada por aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron eventos hemorrágicos. Algunos casos de epistaxis fueron severos, pero muy raramente fatales.

Trastornos del Tracto Gastrointestinal

Náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos fueron los eventos adversos gastrointestinales más reportados. (Ver sección 4.8). El tratamiento de soporte para eventos adversos gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir anti-eméticos o anti-diarréicos.

Complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluyendo perforación gastrointestinal, han ocurrido raramente en pacientes con cánceres intrabdominales tratados con sunitinib. El sangrado gastrointestinal fatal relacionado al tratamiento ocurrió en 0,5% de los pacientes que recibieron placebo en un estudio Fase 3 de GIST.

Hipertensión

Hipertensión relacionada con el tratamiento fue reportada en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de sunitinib se redujo o suspendió temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes. A ninguno de estos pacientes se le discontinuó permanentemente el tratamiento con sunitinib. Se observó hipertensión severa (sistólica >200 mmHg o diastólica >110 mmHg) en el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos. Se reportó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 30% de los pacientes recibiendo sunitinib para el tratamiento de CCRM no tratado previamente (*naïve*), comparado con el 6% de los pacientes recibiendo IFN- α . Ocurrió hipertensión severa en el 12% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 6% de los pacientes tratados con IFN- α , no antes tratados (*naïve*). En un estudio para pNET fase 3, se reportó hipertensión relacionada al tratamiento en un 23% de los pacientes que recibieron sunitinib, comparado con un 4% de los pacientes que recibían placebo. Ocurrió hipertensión severa en 10% de los pacientes con pNET que recibían sunitinib y 3% de los pacientes con placebo. Los pacientes deben ser sometidos a una evaluación para hipertensión y controlados de la forma más apropiada. Se recomienda la suspensión temporal en pacientes con hipertensión severa, que no estén siendo controlados con manejo médico. El tratamiento se puede reanudar cuando la hipertensión esté apropiadamente controlada.

Trastornos Hematológicos

Recuentos absolutos de neutrófilos disminuidos, de gravedad Grado 3 y 4, fueron reportados en el 10% y 1,7% en un estudio en Fase 3 de GIST, en 16% y 1,6% de los pacientes en un estudio fase 3 de CMCR y en 13% y 2,4% de los pacientes en un estudio fase 3 de pNET. Recuentos de plaquetas disminuidos, de gravedad Grado 3 y 4, fueron reportados en el 3,7% y 0,4% de los pacientes en un estudio en fase 3 de GIST, en 8,2% y 1,1% de los pacientes en un estudio fase 3 de CMCR y en

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

3,7% y 1,2% de los pacientes en un estudio fase 3 de pNET. Los eventos anteriores no fueron acumulativos, típicamente fueron reversibles y generalmente no resultaron en la discontinuación del tratamiento. Ninguno de estos eventos de estudios en fase 3 resultaron ser fatales, pero se han reportado eventos hemorrágicos raros en experiencias post comercialización, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con SUTENT.

Al inicio de cada ciclo de tratamiento, se deben realizar recuentos sanguíneos completos a los pacientes que estén recibiendo tratamiento con sunitinib.

Trastornos Cardíacos

Mediante la experiencia post- comercialización, eventos cardiovasculares han sido reportados, incluyendo falla cardíaca, cardiomiopatías y trastornos del miocardio, algunos de los cuales fueron fatales. Estos datos sugieren que Sunitinib aumenta el riesgo de cardiomiopatías. No hay factores de riesgo específicos adicionales para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte de los efectos específicos de la droga que han sido identificados en los pacientes tratados.

En estudios clínicos, disminuciones de $\geq 20\%$ y valores por debajo del límite normal de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), ocurrieron en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM refractario a citocina y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. Estos descensos en la FEVI no parecieran ser progresivos y frecuentemente mejoraron a medida que continuaba el tratamiento.

En el estudio de CCRM no tratado previamente (*naïve*), el 27% y 15% de los pacientes en sunitinib e IFN- α , respectivamente, tuvieron un valor de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad (Lower Limit of Normal-LLN). Dos pacientes (<1%) que recibían sunitinib, se le diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda en pacientes con GIST', se reportaron en 0,7% de los pacientes con tumores sólidos y en 1% de los pacientes tratados con placebo. En la parte fundamental del estudio en fase 3 para GIST (n=312), se reportaron reacciones cardíacas fatales relacionadas al tratamiento en 1% de los pacientes en cada rama del estudio (ej. Sunitinib y placebo). En un estudio de fase 2 en pacientes CCRM citoquina-refractarios, 0,9% de los pacientes experimentaron infarto al miocardio fatal relacionado al tratamiento, y en el estudio fase III en pacientes CCRM bajo tratamiento de primera línea, 0,6% de los pacientes con IFN- α y 0% de los pacientes con sunitinib experimentaron eventos cardíacos fatales. En estudio de fase 3 para pNET, 1 paciente (1%) que

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

recibió sunitinib presentó falla cardíaca relacionada al tratamiento. La relación, si existiese, entre la inhibición del receptor de la tirosina-quinasa (RTK) y la función cardíaca, aún no está clara.

En relación al tratamiento de efectos adversos "Insuficiencia cardíaca", "insuficiencia cardíaca congestiva" o "insuficiencia ventricular izquierda" se reportaron en el 0,7% de los pacientes con tumores sólidos y el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio de pNET fase 3, un (1%) paciente que recibió sunitinib ha sido relacionado con insuficiencia cardíaca fatal.

Los pacientes que habían presentado eventos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto del miocardio (incluyendo angina severa/ inestable), injerto de bypass de arteria coronaria/periférica, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio o embolismo pulmonar, fueron excluidos de los estudios clínicos de sunitinib. Se desconoce si los pacientes con esas condiciones concomitantes puedan estar en mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con la droga. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente, para identificar signos y síntomas clínicos de ICC, especialmente aquellos con factores de riesgo cardíaco y/o historial de enfermedad coronaria. A los médicos se les aconseja sopesar este riesgo, contra los posibles beneficios del medicamento. También se debe considerar la realización de evaluaciones periódicas de la FEVI, mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En los pacientes sin factores de riesgo cardíaco, se debe considerar la realización de una evaluación basal de la fracción de eyección.

Si se presentan manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la discontinuación de sunitinib. La administración de sunitinib debe ser interrumpida y/o reducida en los pacientes sin evidencia clínica de ICC, pero con una fracción de eyección <50% y >20% por debajo de la basal.

Prolongación del Intervalo QT

Datos de estudios no clínicos (*in vitro* e *in vivo*), a dosis mayores de las recomendadas en humanos, indicaron que sunitinib tenía el potencial de inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco. (ej. Prolongación del intervalo QT).

Aumentos en el intervalo QTc sobre los 500 mseg fue presentado en 0,5%, y cambios desde el inicio de más de 60 mseg fue presentado en 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos, ambos parámetros son reconocidos como cambios potencialmente significativos. Se ha evidenciado que en concentraciones aproximadamente el doble de las terapéuticas sunitinib prolonga (corrección de Fridericia) el intervalo QTcF. La prolongación del intervalo QTc fue investigada en un ensayo con 24 pacientes, de edades entre 20-87 años, con neoplasias malignas avanzadas. Los resultados de este estudio demostró que sunitinib tuvo un efecto en el Intervalo QTc (definido como un cambio promedio ajustado a placebo >10 mseg con un intervalo de confianza (IC) de 90% limite superior >15 mseg) a

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

concentraciones terapéuticas (día 3) usando el método de corrección de línea base en días, y a una concentración mayor (Día 9) usando ambos métodos de corrección de línea base. Ningún paciente tuvo una prolongación de intervalo QTc >500 mseg. Sin embargo un efecto en el intervalo QTcF fue observado en el día 3 a las 24 hrs. post-dosis (ej. concentración plasmática terapéutica esperadas después de la dosis de inicio recomendadas de 50 mg) con el método de corrección de línea base en días, la importancia clínica de este hallazgo no es clara. Usando una serie completa de evaluaciones de electrocardiogramas (ECG) a los tiempos correspondientes, ya sea terapéutica o mayor que la exposición terapéutica, en ninguno de los pacientes evaluable o población con intención de tratar (*intent to treat*, ITT) se observó una prolongación del intervalo QTc considerado como "severo" (ej. Igual o mayor que Grado 3 de los Criterios de Terminologías Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) v3.0). A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio promedio del intervalo QTcF máximo (corrección de Fridericia) desde la línea basal fue de 9,6 mseg (90% IC 15,1 mseg). A concentraciones aproximadamente el doble de las terapéuticas, el cambio del intervalo QTcF máximo desde la línea base fue de (90% IC 22,4 mseg). Moxifloxacino (400 mg) usado como control positivo mostró un cambio promedio del intervalo QTcF desde la línea basal de 5,6 mseg. Ningun sujeto experimentó un efecto en el intervalo QTcF mayor que Grado 2 (CTCAE version 3.0). La prolongación del intervalo QT puede llevar a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes. El torsade de pointes ha sido observado en <0,1% de los pacientes expuestos a sunitinib. Sunitinib se debe usar con precaución en los pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, en los pacientes que estén tomado antiarrítmicos o en los pacientes con enfermedad cardíaca relevante pre existente, bradicardia o trastornos electrolíticos. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4, debe ser limitado debido a posibles aumentos de las concentraciones plasmáticas de sunitinib que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, se debe implementar con precaución y reducir la dosis de sunitinib (Ver las Secciones 4.2 y 4.5).

Eventos tromboembólicos venosos

Eventos tromboembólicos venosos relacionados al tratamiento fueron reportados en aproximadamente 1.0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en ensayos clínicos, incluyendo GIST and CCRM. Siete pacientes (3%) recibiendo SUTENT y ninguno con placebo en un estudio fase 3 para GIST, experimentaron eventos tromboembólicos venosos: cinco de siete fueron trombosis venosa profunda (TVP) Grado 3 y dos fueron Grado 1 ó 2. Cuatro de estos siete pacientes con GIST interrumpieron su tratamiento tras la primera observación de TVP. Trece pacientes (3%) recibiendo sunitinib en un estudio fase 3 con tratamiento naïve para CCRM y cuatro pacientes (2%) en los dos estudios para CCRM citoquina-refractario han reportado eventos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes tuvieron embolismos pulmonares, uno fue Grado 2 y ocho fueron Grado 4. Ocho de estos pacientes tuvo una TVP, uno con Grado 1, dos con grado 2, cuatro con grado 3 y uno de grado 4. En tratamiento naïve MRCC para pacientes recibiendo IFN- α , ocurrieron seis (2%) eventos tromboembólicos venosos, un paciente (<1%)

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

experimentó TVP Grado 3 y cinco pacientes (1%) tuvieron embolismos pulmonares, todos Grado 4. Eventos tromboembólicos venosos no relacionados al tratamiento fueron reportados en pacientes que recibieron sunitinib, y una TVP Grado 2 fue reportada por un paciente que recibió placebo en un estudio fase 3 para pNET. No se han reportado casos con resultado fatal en el tratamiento con GIST, CCRM y pNET

Durante la post-comercialización se han observado casos con resultado fatal (vease eventos respiratorios y sección 4.8)

Eventos tromboembólicos arteriales

Han sido reportados casos de eventos tromboembólicos arteriales(ETA), algunas veces fatales, en pacientes tratados con sunitinib. Los eventos más frecuentes incluyeron accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con ETA, sumado a la enfermedad maligna subyacente y la edad ≥ 65 años, incluyendo hipertensión, diabetes mellitus, y enfermedad tromboembólica previa.

Eventos respiratorios

Pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos al estudio, fueron excluidos de los estudios clínicos de sunitinib.

En los pacientes que recibieron sunitinib en estudios fase 3, se han reportado eventos pulmonares relacionados al tratamiento (ej. disnea, derrame pleural, embolismo o edema pulmonar) en aproximadamente 5% de los pacientes con GIST, 14% de los pacientes con CCRM y 7,2% de los pacientes con pNET.

Aproximadamente 8% de los pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron sunitinib en ensayos clínicos experimentaron eventos pulmonares relacionados al tratamiento.

Casos de embolismo pulmonar fueron observados en aproximadamente 1,3% de los pacientes con GIST y 0,8% en pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en estudios fase 3 (véase sección 4.4 - Eventos tromboembólicos venosos). Fue reportado embolismo pulmonar no relacionado al tratamiento en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en estudios fase 3. Casos raros con resultados fatales fueron observados durante la post-comercialización. (Ver sección 4.8)

Disfunción tiroidea

Se recomienda la medición basal de la función tiroidea por el laboratorio y en el caso de los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo, estos deberían ser tratados antes de iniciar el tratamiento con sunitinib, según la práctica médica estándar. Durante el tratamiento con sunitinib, todos los pacientes deberían ser cuidadosamente observados para la aparición de signos y/o síntomas de disfunción tiroidea cada tres meses. Los pacientes con signos y síntomas sugestivos de disfunción tiroidea, deberían ser monitoreados con exámenes de laboratorio de función tiroidea y se deberían tratar de acuerdo con la práctica médica estándar.

Se ha observado que puede ocurrir hipotiroidismo durante el tratamiento con sunitinib tanto tempranamente como de manera tardía. El hipotiroidismo fue reportado como un evento adverso en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a través de 2

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

estudios para CCRM citoquina refractario; en 9 pacientes (2%) recibiendo sunitinib y en 1 paciente (<1%) en la rama de IFN- α de un estudio para CCRM en tratamiento de primera línea. Adicionalmente fueron reportadas elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%) con CCRM citoquina refractario. En total, el 7% de la población con CCRM citoquina refractario tuvo evidencia clínica o de laboratorio de hipotiroidismo emergente del tratamiento.

Hipotiroidismo emergente adquirido durante el tratamiento, se observó en 8 pacientes (4%) con GIST recibiendo sunitinib versus 1 paciente (1%) con placebo. Hipotiroidismo relacionado al tratamiento, en el estudio fase 3 para pNET fue reportado en 5 pacientes (6%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1%) que recibió placebo.

Raros casos de hipertiroidismo, algunos seguidos por hipotiroidismo, se han reportado en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización.

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de lipasa y amilasa sérica en pacientes que recibieron sunitinib con varios tumores sólidos. El aumento en las actividades de lipasa fueron transitorios y generalmente no acompañados de signos y síntomas de pancreatitis en sujetos con diferentes tumores sólidos.

La pancreatitis ha sido observada extraordinariamente (<1%) de los pacientes que recibieron sunitinib para GIST o CCRM.

Se han reportado casos de eventos pancreáticos serios, algunos con resultado fatal.

Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deberían discontinuar el tratamiento con sunitinib y deben recibir cuidados de soporte apropiados.

No se reportaron pancreatitis relacionadas al tratamiento en estudios fase 3 de pNET.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Casos de falla hepática, algunos con resultado fatal, se observaron en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Monitorizar mediante pruebas de función hepática (alanino transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], niveles de bilirrubina), antes de comenzar el tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y como está indicado clínicamente. Si se presentan signos y síntomas de falla hepática, se debería discontinuar el tratamiento con sunitinib y otorgar los cuidados de soporte apropiados para los pacientes.

Función Renal

Se han reportado casos de deterioro renal, falla renal y/o falla renal aguda, en algunos casos con resultado fatal.

Los factores de riesgo asociados con deterioro/falla renal en pacientes que reciben sunitinib inclusive, sumado a carcinoma de células renales subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, falla cardíaca, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis.

La seguridad del tratamiento continuo en pacientes con proteinuria moderada a severa no ha sido evaluada sistemáticamente.

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Se han reportado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar un análisis de orina para línea basal, y los pacientes deberían ser monitoreados por el desarrollo o empeoramiento de proteinuria. Sunitinib debe discontinuarse en los pacientes con síndrome nefrótico.

Fistula

Si ocurre formación de la fístula el tratamiento con sunitinib debería interrumpirse. La información disponible sobre el uso continuo de sunitinib en pacientes con fístula es limitada.

Problemas con la curación de heridas.

Se han reportados casos de problemas con la curación de heridas durante la terapia con sunitinib. No se han realizado estudios clínicos formales sobre efecto de sunitinib en la curación de heridas. Se recomienda interrupción temporal de la terapia con sunitinib como medida de precaución en pacientes que serán sometidos a intervención quirúrgica mayor. Hay experiencia clínica limitada con respecto a la iniciación del tratamiento después de una intervención quirúrgica mayor. Por lo tanto, la decisión de retomar la terapia con sunitinib luego de la intervención quirúrgica mayor debería basarse en el juicio clínico de recuperación de la cirugía.

Osteonecrosis de mandíbula (ONM)

Se han reportado casos de ONM en pacientes tratados con SUTENT. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que recibieron tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos IV, para los cuales ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debería tener cuidado cuando SUTENT y bifosfonatos IV se usen simultánea o secuencialmente.

Procedimientos dentales invasivos son también un factor de riesgo identificado. Antes del tratamiento con SUTENT, debería considerarse un examen y odontología preventiva apropiada. En pacientes que han recibido o están recibiendo bifosfonatos IV, debería evitarse procedimientos dentales invasivos si es posible (ver sección 4.8).

Hipersensibilidad/ Angioedema

Si ocurre angioedema debido a hipersensibilidad, debería interrumpirse el tratamiento con sunitinib y se deben tratar de acuerdo con la práctica médica estándar.

Trastornos del Sistema Nervioso***Alteraciones en el gusto***

Dysgeusia se reportó en aproximadamente 28% de los pacientes recibiendo sunitinib en estudios clínicos.

Convulsiones

En los estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización de sunitinib, se observaron convulsiones en sujetos con o sin evidencia radiológica de metástasis cerebrales. Adicionalmente, han habido pocos reportes (<1%) de sujetos que presentaron convulsiones y evidencia radiológica del síndrome de leucoencefalopatía

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

posterior reversible (SLPR). Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas compatibles con SLPR, tales como hipertensión, cefalea, estado de alerta disminuido, funcionamiento mental alterado y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deberían controlarse con atención médica, incluyendo control de hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; el tratamiento se puede reasumir a discreción del médico tratante después de la resolución del problema.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Drogas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del sunitinib:

La administración concomitante de sunitinib con el potente inhibidor de la CYP3A4 ketoconazol, resultó en un incremento de 49% y de 51% de los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib + metabolito activo principal], respectivamente, después de la administración de una dosis única de sunitinib a voluntarios sanos.

La administración de sunitinib con inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (por ej. ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por lo tanto, se debería evitar la administración concomitante con estos inhibidores o se debe considerar la selección de una medicación concomitante alterna que no inhiba, o tenga un potencial mínimo para inhibir, a la CYP3A4. Si esto no es posible, puede ser necesaria la reducción de la dosis de SUTENT al mínimo de 37,5 mg diarios para GIST y CMCR o 25 mg diarios para pNET, basados en el cuidadoso monitoreo de la tolerabilidad (Ver la Sección 4.2).

Drogas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de sunitinib:

La administración concomitante de sunitinib con el inductor de la CYP3A4 rifampicina, resultó en una disminución de 23% y 46% de los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib + metabolito activo principal], respectivamente, después de la administración de una dosis única de sunitinib a voluntarios sanos.

La administración del sunitinib con inductores potentes de la familia CYP3A4 (por ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como Hierba de San Juan), puede disminuir las concentraciones de sunitinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante con inductores, o se debe considerar la selección de una medicación concomitante alterna que no induzca, o tenga un potencial mínimo para inducir a la CYP3A4. Si esto no es posible, puede ser necesario un aumento de la dosis de SUTENT en 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día para GIST y CMCR o 62,5 mg al día para pNet), basado en un monitoreo cuidadoso de la tolerabilidad (Ver la Sección 4.2).

Anticoagulantes

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con sunitinib (ver la sección 4.4 y 4.8). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (ej. Warfarina, acenocumarol) deben ser periódicamente monitoreados mediante un conteo sanguíneo completo (plaquetas), factores de coagulación (TP/INR) y examen físico.

4.6 Fertilidad, Embarazo y LactanciaEmbarazo

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas usando SUTENT.

Los estudios en animales han evidenciado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales (Ver la Sección 5.3). SUTENT no debería usarse en el embarazo, ni en ninguna mujer que no esté empleando contracepción adecuada, a menos que el posible beneficio justifique el riesgo potencial para el feto. Si se usa SUTENT durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo SUTENT, la paciente debe ser informada de los posibles riesgos para el feto. A las mujeres en capacidad de procrear (en edad fértil), se les debe aconsejar un método anticonceptivo efectivo y evitar quedar embarazadas, mientras estén recibiendo tratamiento con SUTENT.

Lactancia

Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas. No se sabe si sunitinib o su metabolito activo principal se excretan en la leche humana. Como las drogas se excretan comúnmente en la leche humana y considerando el potencial de reacciones adversas serias en los infantes lactantes, las mujeres no deben amamantar mientras estén tomando SUTENT.

Fertilidad

De acuerdo con hallazgos no-clínicos, la fertilidad masculina y femenina podría verse comprometida por el tratamiento con SUTENT (Ver la Sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de manejar u operar maquinaria. Los pacientes deben ser advertidos que podrían experimentar mareo durante el tratamiento con SUTENT.

4.8 Efectos adversos

Los eventos adversos graves más importantes relacionados con SUTENT en el tratamiento, de pacientes con tumores sólidos fueron, embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%) (Ver también la sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento (experimentado al menos por el 20% de los pacientes), de cualquier grado, incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, tales como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. Fatiga, hipertensión y neutropenia, fueron los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento, con una severidad máxima de Grado 3, y lipasa aumentada fue el evento adverso más frecuente relacionado con el tratamiento con una gravedad máxima de Grado 4 en pacientes con tumores sólidos.

Se presentó hepatitis y falla hepática en <1% de los pacientes y prolongación del intervalo QT <0,1% (ver sección 4.4).

Efectos adversos fatales relacionados al tratamiento con sunitinib diferentes de los nombrados en la sección 4.4 y posteriormente en la sección 4.8 incluyen falla orgánica multisistémica, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, rhabdomiólisis, accidente cerebrovascular, deshidratación, insuficiencia adrenal, falla renal, falla respiratoria, derrame pleural, pneumotorax, shock y muerte súbita.

Las reacciones adversas que fueron reportadas en > 2% de los pacientes con GIST y CCMR y en >5% de pacientes con pNET en estudios fase 3 se detallan a continuación, por clase de sistema orgánico, frecuencia y grado de severidad (NCI-CTCAE). Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos adversos están presentados en orden decreciente de severidad.

Las frecuencias están definidas como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$), desconocido (no puede estimarse de la información disponible).

Tabla 1: Eventos Adversos reportados en estudios de GIST en tratamiento con SUTENT.

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento Adverso	GIST		
			Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy común	Anemia	86 (19,5%)	24 (5,5%)	3 (0,7%)
	Muy común	Neutropenia	81 (18,4%)	39 (8,9%)	5 (1,1%)
	Muy Común	Trombocitopenia	67 (15,2%)	19 (4,3%)	6 (1,4%)
	Comun	Leucopenia	26 (5,9%)	9 (2,0%)	1 (0,2%)
	Comun	Linfopenia	10(2,3%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)
Trastornos endocrinos	Muy Común	Hipotiroidismo	59 (13,4%)	5 (1,1%)	1 (0,2%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy Común	Disminución del apetito ^a	117 (26,6%)	8 (1,8%)	0 (0,0%)
Trastornos	Común	Insomnio	14(3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento Adverso	GIST			
			Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
Psiquiátricos						
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Alteración en el gusto ^b	105 (23,9%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Muy común	Cefalea	76 (17,3%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)	
	Común	Parestesia	27(6,1%)	1(0,2%)	0 (0,0%)	
	Común	Mareo	18 (4,1%)	1(0,2%)	0(0,0%)	
	Común	Neuropatía periférica	11(2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Común	Hipoestesia	10 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Trastornos vasculares	Muy común	Hipertensión	101 (23,0%)	43 (9,8%)	0 (0,0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Común	Epistaxis	28 (6,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Común	Disnea	16 (3,6%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
Trastornos renales y urinarios	Común	Cromaturia	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Diarrea	187 (42,5%)	24 (5,5%)	0 (0,0%)	
	Muy común	Náuseas	161 (36,6%)	15 (3,4%)	0 (0,0%)	
	Muy común	Vómitos	98 (22,2%)	7 (1,6%)	0 (0,0%)	
	Muy común	Estomatitis	90 (20,5%)	7 (1,6%)	0 (0,0%)	
	Muy común	Dispepsia	80 (18,2%)	4 (0,9%)	0 (0,0%)	
	Muy común	Dolor abdominal ^c / distensión	77 (17,5%)	15 (3,4%)	2 (0,5%)	
	Muy Común	Flatulencia	46(10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Muy Común	Dolor oral	44 (10,0%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Común	Estreñimiento	37 (8,4%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Común	Glosodinia	37 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Común	Boca seca	31 (7,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Común	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	12 (2,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Común	Úlceras bucales	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Común	Molestias orales	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Trastornos de la piel y el tejido	Muy común	Piel amarilla/ Decoloración de la piel	146 (33,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento Adverso	GIST		
			Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
subcutáneo	Muy común	Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar	106(24,1%)	27 (6,1%)	0 (0,0%)
	Muy Común	Cambios en el color del cabello	67 (15,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy común	Erupción Cutánea	64 (14,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
	Común	Piel seca	41 (9,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Alopecia	33 (7,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Dermatitis	29 (6,6%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Común	Edema periorbital	20 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Piel reactiva	20 (4,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
	Común	Eritema	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Eczema	16 (3,6%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Común	Prurito	16 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Hiperpigmentación de la piel	15 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Exfoliación de la piel	12 (2,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Ampollas	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Común	Lesiones en la piel	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Muy Común	Dolor en extremidad	54 (12,3%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)
	Común	Artralgia	39 (8,9%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
	Común	Mialgia	29 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Espasmos musculares	21(4,8%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Común	Dolor de espalda	11 (2,5%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
	Común	Debilidad muscular	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común	Fatiga/Astenia	287 (65,2%)	64 (14,5%)	5 (1,1%)
	Muy común	Inflamación de la mucosa	70 (15,9%)	6 (1,4%)	1 (0,2%)

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Clase de Sistema Orgánico	Frecuencia	Evento Adverso	GIST		
			Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
	Muy común	Edema ^d	59 (13,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Común	Pirexia	26 (5,9%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
Investigaciones	Común	Lipasa aumentada	35 (8,0%)	12 (2,7%)	7 (1,6%)
	Común	Recuento de glóbulos blancos disminuido ^e	33 (7,5%)	15 (3,4%)	0 (0,0%)
	Común	Fracción de eyección disminuida	27 (6,1%)	5 (1,2%)	0 (0,0%)
	Común	Hemoglobina disminuida	27 (6,1%)	6 (1,4%)	0 (0,0%)
	Común	Recuento plaquetario disminuido	25 (5,7%)	4 (0,9%)	1 (0,2%)
	Común	Disminución de peso	23 (5,2%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Común	Aumento de la creatinafosfoquinasa en sangre	22 (5,0%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
	Común	Amilasa aumentada	21 (4,8%)	8 (1,8%)	0 (0,0%)
	Común	Aspartato aminotransferasa Aumentada	18 (4,1%)	2 (0,5%)	1 (0,2%)
	Común	Alanino aminotransferasa aumentada	12 (2,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
			Cualquier evento adverso	414 (94,1%)	204 (46,4%)

Los siguientes términos se combinaron:

- ^a Anorexia y disminución del apetito
- ^b Disgeusia, ageusia y alteración en el gusto.
- ^c Dolor abdominal y dolor abdominal superior
- ^d Edema, edema periférico y edema facial
- ^e Recuento de glóbulos blancos disminuido, recuento de neutrófilos disminuido, y recuento de leucocitos disminuido

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 2: Eventos Adversos reportados en estudios para Tratamiento de CCRM Citoquina Refractario y tratamiento naïve con SUTENT.

<i>Clase de Sistema Orgánico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Evento</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy común	Neutropenia	89 (16,4%)	46(8,5%)	5 (0,9%)
	Muy común	Trombocitopenia	86 (15,8%)	37 (6,8%)	5 (0,9%)
	Muy común	Anemia	68 (12,5%)	21 (3,9%)	4 (0,7%)
	Muy común	Leucopenia	55 (10,1%)	20 (3,7%)	0 (0%)
	Común	Linfopenia	21 (3,9%)	12 (2,2%)	1 (0,2%)
Trastornos endocrinos	Muy común	Hipotiroidismo	69 (12,7%)	7 (1,3%)	0 (0%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy común	Apetito disminuido ^a	205 (37,7%)	9 (1,7%)	0 (0%)
	Común	Deshidratación	33 (6,1%)	7 (1,3%)	1 (0,2%)
Trastornos Psiquiátricos	Común	Insomnio	22 (4,0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Común	Depresión	15 (2,8%)	1 (0,2%)	0 (0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Alteración del gusto ^b	251 (46,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Muy común	Dolor de cabeza	82 (15,1%)	3 (0,6%)	0 (0%)
	Común	Mareos	38 (7,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Común	Neuropatía Periférica	35 (6,4%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Común	Parestesia	35 (6,4%)	0 (0%)	0 (0%)
	Común	Hipoestesia	20 (3,7%)	0 (0%)	0 (0%)
	Común	Hiperestesia	18(3,3 %)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos oculares	Común	Lagrimo aumentado	39 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Edema de párpados	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos vasculares	Muy común	Hipertensión	149 (27,4%)	56 (10,3%)	0 (0%)
	Común	Rojeces	17 (3,1%)	0 (0%)	0 (0,0%)
	Común	Bochornos	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Muy común	Epistaxis	87 (16,0%)	3 (0,6%)	0 (0%)
	Común	Disnea	45 (8,3%)	6 (1,1%)	0 (0%)
	Común	Dolor faringo-laríngeo	26 (4,8%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Común	Tos	23 (4,2%)	0 (0%)	0 (0%)

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

<i>Clase de Sistema Orgánico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Evento</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
	Común	Disfonía	16 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)
	Común	Sequedad nasal	14 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)
	Común	Derrame pleural	12 (2,2%)	3 (0,6%)	0 (0%)
	Común	Congestión nasal	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)
	Común	Disnea de esfuerzo	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Diarrea	326 (59,9%)	39 (7,2%)	0 (0%)
	Muy común	Náuseas	290 (53,3%)	19 (3,5%)	0 (0%)
	Muy común	Estomatitis/Estomatitis aftosa	192 (35,3%)	14 (2,6%)	0 (0%)
	Muy común	Dispepsia	189 (34,7%)	8 (1,5%)	0 (0%)
	Muy común	Vómitos	180 (33,1%)	17 (3,1%)	0 (0%)
	Muy común	Dolor abdominal ^{c/} distensión	99 (18,2%)	9 (1,7%)	0 (0%)
	Muy común	Constipación	83 (15,3%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Muy común	Glosodinia	63 (11,6%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy común	Dolor oral	62 (11,4%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Muy común	Flatulencia	60 (11,0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy común	Boca seca	56 (10,3%)	0 (0%)	0 (0%)
	Común	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	50 (9,2%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Común	Disfagia	20 (3,7%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)
	Común	Queilitis	19 (3,5%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Común	Sangrado gingival	18 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)
	Común	Hemorroides	18 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)
	Común	Proctalgia	17 (3,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Común	Úlceras bucales	16 (2,9%)	0 (0%)	1 (0,2%)
	Común	Hemorragia rectal	13 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)
	Común	Molestias estomacales	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Común	Eructos	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy común	Coloración amarilla/Decoloración de la piel, trastorno de la pigmentación	153 (28,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Muy común	Síndrome de eritrodismestesia palmar-plantar	139 (25,6%)	44 (8,1%)	0 (0%)
	Muy común	Erupción Cutánea	122 (22,4%)	3 (0,6%)	1 (0,2%)
	Muy común	Piel seca	108 (19,9%)	1 (0,2%)	0 (0%)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

<i>Clase de Sistema Orgánico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Evento</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
	Muy común	Cambios en el color del cabello	103 (18,9%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy común	Alopecia	64 (11,8%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy común	Eritema	58 (10,7%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Común	Exfoliación de la piel	47 (8,6%)	4 (0,7%)	0 (0%)
	Común	Reacciones cutáneas/ trastornos cutáneos	42 (7,7%)	6 (1,1%)	0 (0,0%)
	Común	Prurito	40 (7,4%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Común	Edema periorbital	31 (5,7%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Común	Lesiones cutáneas	27 (5,0%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Común	Dermatitis	26 (4,8%)	4 (0,7%)	0 (0%)
	Común	Trastornos en las uñas/ decoloración	25 (4,6%)	0 (0%)	0 (0%)
	Común	Ampollas	23 (4,2%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Común	Hiperqueratosis	22 (4,0%)	4 (0,7%)	0 (0%)
	Común	Acné	19 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Muy común	Dolor en extremidad	96 (17,6%)	6 (1,1%)	0 (0%)
	Común	Artralgia	51 (9,4%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Común	Mialgia	49 (9,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Común	Espasmos musculares	26 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)
	Común	Dolor de espalda	17 (3,1%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Común	Dolor musculoesquelético	11 (2,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)
Trastornos renales y urinarios	Común	Cromaturia	17 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy común	Fatiga/Astenia	373 (68,6%)	93 (17,1%)	1 (0,2%)
	Muy común	Inflamación de la mucosa	134 (24,6%)	8 (1,5%)	0 (0%)
	Muy común	Edema ^a	83 (15,3%)	4 (0,7%)	0 (0%)
	Común	Pirexia	37 (6,8%)	3 (0,6%)	0 (0%)
	Común	Escalofríos	34 (6,3%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Común	Dolor	21 (3,9%)	0 (0%)	0 (0%)
	Común	Dolor de pecho	13 (2,4%)	2 (0,4%)	0 (0%)

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

<i>Clase de Sistema Orgánico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Evento</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
	Común	Enfermedad tipo influenza	11 (2,0 %)	0 (0%)	0 (0%)
Investigaciones	Muy común	Fracción de eyección anormal	86 (15,8%)	16 (2,9%)	0 (0%)
	Común	Disminución de peso	58 (10,7%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Común	Recuento plaquetario disminuido	41 (7,5%)	15 (2,8%)	2 (0,4%)
	Común	Recuento de Glóbulos Blancos (RGB) disminuido ^e	37 (6,8%)	16 (2,9%)	0 (0%)
	Común	Lipasa aumentada	36 (6,6%)	19 (3,5%)	11 (2,0%)
	Común	Hemoglobina disminuida	25 (4,6%)	8 (1,5%)	0 (0%)
	Común	Amilasa aumentada	19 (3,5%)	11 (2,0%)	2 (0,4%)
	Común	Aumento de la creatinafosfoquinasa en sangre	19 (3,5%)	7 (1,3%)	2 (0,4%)
		Aspartato aminotransferasa aumentada	18 (3,3%)	7 (1,3%)	0 (0%)
		Aumento de Creatina en sangre	17 (3,1%)	3 (0,6%)	0 (0%)
		Aumento de la presión sanguínea	15 (2,8%)	2 (0,4%)	0 (0%)
		Alanino aminotransferasa aumentada	14 (2,6%)	7 (1,3%)	2 (0,4%)
		Cualquier evento adverso	524 (96,3%)	297 (54,6%)	59 (10,8%)

Los siguientes términos se combinaron:

^a Anorexia y disminución del apetito

^b Disgeusia, ageusia y alteración en el gusto.

^c Dolor abdominal y dolor abdominal superior

^d Edema, edema periférico y edema facial

^e Recuento de glóbulos blancos disminuido, recuento de neutrófilos disminuido, y recuento de leucocitos disminuido

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Tabla N°3- Reacciones adversas reportadas en un estudio fase 3 para pNET con SUTENT

<i>Clase de Sistema Orgánico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Evento</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy común	Neutropenia	24 (28,9%)	6(7,2%)	4 (4,8%)
	Muy común	Trombocitopenia	14 (16,9%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)
	Común	Leucopenia	8 (9,6%)	4 (4,8%)	1 (1,2%)
Trastornos endocrinos	Muy común	Hipotiroidismo	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy común	Anorexia	17 (20,5%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)
	Común	Disminución del apetito	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos Psiquiátricos	Común	Insomnio	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Disgeusia	16 (19,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy común	Dolor de cabeza	10 (12,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Mareos	5 (6,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos oculares	Común	Edema de párpados	5 (6,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos vasculares	Muy común	Hipertensión	19 (22,9%)	8 (9,6%)	0 (0,0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Muy común	Epistaxis	16 (19,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Común	Disnea	6 (7,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Diarrea	44(53,0%)	4 (4,8%)	0 (0,0%)
	Muy común	Náuseas	32 (38,6%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy común	Vómitos	21 (25,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy común	Estomatitis	18 (21,7%)	3 (3,6%)	0 (0,0%)
	Muy común	Dolor abdominal	12 (14,5%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy común	Dispepsia	12 (14,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Constipación	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Boca seca	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Dolor abdominal	6 (7,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

<i>Clase de Sistema Orgánico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Evento</i>	<i>Todos los Grados n (%)</i>	<i>Grado 3 n (%)</i>	<i>Grado 4 n (%)</i>
		superior			
	Común	Estomatitis aftosa	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Flatulencia	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Sangrado gingival	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy común	Cambios en el color del cabello	24 (28,9%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Muy común	Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar	19 (22,9%)	5 (6,0%)	0 (0,0%)
	Muy común	Erupción Cutánea	13 (15,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy común	Piel seca	11 (13,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Trastornos en las uñas	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Eritema	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Piel amarilla	6 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Alopecia	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Muy común	Dolor en extremidad	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Común	Artralgia	6 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy común	Fatiga/ Astenia	46 (55,4%)	5 (6,0%)	1 (1,2%)
	Muy común	Inflamación de la mucosa	13 (15,7%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Investigaciones	Muy común	Disminución de peso	11 (13,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
		Cualquier evento adverso	81 (97,6%)	29 (34,9%)	7 (8,4%)

Tabla 4- Reacciones adversas reportadas durante la experiencia post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso después de la aprobación de SUTENT. Estas incluyen casos espontáneos reportados como eventos adversos graves de estudios en curso, programas de acceso expandido, estudios clínico-farmacológicos y estudios exploratorios de indicaciones no aprobadas.

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Infecciones e infestaciones^a	
Desconocida	Infecciones (con o sin neutropenia)
Trastornos de la sangre y sistema linfático^b	
Desconocida	Microangiopatía trombótica
Trastornos del sistema inmune^c	
Desconocida	Angioedema, reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del sistema endocrino^d	
Desconocido	Hipertiroidismo
Trastornos cardíacos	
Poco común	Falla cardíaca, Falla cardíaca congestiva, falla ventricular izquierda
Rara	Prolongación del Intervalo QT, Torsades de pointes
Desconocida	Cardiomiopatía, Derrame pericardial
Trastornos gastrointestinales	
Poco común	Pancreatitis
Raro	Perforación gastrointestinal
Trastornos hepato biliares^e	
Poco común	Falla hepática
Desconocida	Hepatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo^f	
Desconocida	Miopatía y/o rhabdomiolisis
Desconocida	Formación de fístula
Desconocida	Problemas en la curación de heridas
Desconocida	Osteonecrosis de la mandíbula
Trastornos renales y urinarios^g	
Desconocida	Falla renal, falla renal aguda, proteinuria, síndrome nefrótico
Trastornos pulmonares^h	
Desconocida	Derrame pleural
Desconocida	Embolismo pulmonar y falla respiratoria
Investigaciones	
Común	Hormona tiroideo-estimulante elevada (TSH)

Experiencia Post-Marketing

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de post-aprobación de sunitinib. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

^aInfecciones e Infestaciones:

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Casos de infecciones serias (con o sin neutropenia), incluyendo neumonia, han sido reportados. Algunos casos con desenlace fatal. Las infecciones más comúnmente observados con el tratamiento con sunitinib son las infecciones típicamente observadas en pacientes con cáncer, por ejemplo, las vías respiratorias, tracto urinario, infecciones de la piel y sepsis. Se han reportado casos raros de fascitis necrotizante, entre ellos del perineo, a veces mortal.

^bTrastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Se han reportado raros casos de microangiopatía trombótica. La suspensión temporal de SUTENT es recomendada; después de su resolución, el tratamiento puede ser restaurado según el criterio del médico tratante.

^cTrastornos del sistema inmune:

Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema.

^dTrastornos endocrinos:

Raros casos de hipertiroidismo, algunos seguidos por hipotiroidismo, se han reportado en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización (Véase sección 4.4).

Desórdenes del sistema nervioso:

Se ha reportado alteración del gusto, incluyendo ageusia.

Desórdenes cardiacos:

Se ha reportado cardiomiopatía, en algunos casos con desenlace fatal.

^eTrastornos hepatobiliares:

Se ha reportado insuficiencia hepática y puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o falla hepática. (Ver también sección 4.4).

^fTrastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Raros casos de miopatía y/o rhabdomiólisis, algunos con insuficiencia renal aguda, han sido reportados. Pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular deberían ser manejados de acuerdo a las prácticas médicas estándares.

Se han reportado casos de formación de fístula, veces asociadas con necrosis de tumor y regresión, en algunos casos con resultado fatal.

Se han reportado problemas en la curación de heridas durante la terapia con SUTENT.

Se ha reportado casos de osteonecrosis de mandíbula (ONM) en pacientes tratados con SUTENT, la mayoría de estos pacientes tenían factores de riesgo para ONM, en particular aquellos expuestos a bifosfonatos IV y/o con historia de enfermedad dental que requiere de procedimiento dental invasivo y/o estaban recibiendo medicación concomitante conocida de estar asociada con estas reacciones adversas. (Ver también sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

imatinib (mediana de la dosis diaria máxima 800 mg). En este estudio, 312 pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir ya sea 50 mg de sunitinib o placebo, por vía oral una vez al día en el Esquema 4/2, hasta la progresión de la enfermedad o su retiro del estudio por otra razón (207 pacientes recibieron SUTENT y 105 pacientes recibieron placebo). El objetivo final principal de eficacia del estudio fue el TTP, definido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización, hasta la primera documentación de progresión objetiva del tumor. En el momento del análisis provisorio preespecificado, la mediana del TTP para sunitinib, fue 28,9 semanas (IC 95% = 21,3-34,1 semanas) según lo determinado por el investigador y 27,3 semanas (IC 95% = 16,0-32,1 semanas), según lo determinado por una revisión independiente, y fue estadísticamente significativo más prolongado, que el TTP de 5,1 semanas (IC 95% = 4,4-10,1 semanas) con placebo según lo determinado por el investigador y 6,4 semanas (IC 95%= 4,4-10,0 semanas) según lo determinado por la revisión independiente. La diferencia en la supervivencia global fue favorable estadísticamente para SUTENT [índice de riesgo: 0,491 (IC 95% 0,290- 0,831)]; el riesgo de muerte fue 2 veces mayor en los pacientes de la rama placebo, en comparación con los de la rama sunitinib. Luego del análisis de seguridad y eficacia, por recomendación del panel independiente de monitoreo de datos de seguridad (DSNB), el estudio fue abierto y a los pacientes de la rama placebo se les ofreció tratamiento abierto con SUTENT. Un total de 255 pacientes que recibieron SUTENT en la fase abierta de tratamiento del estudio, incluyendo 99 pacientes que fueron tratados inicialmente con placebo. El análisis de los criterios de evaluación primarios y secundarios en la fase abierta del estudio reafirmó los resultados obtenidos al tiempo del análisis interno, como se muestra en la tabla a continuación:

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Tabla 5- Resumen de Criterios de Evaluación de Eficacia (población ITT)

Criterio de evaluación	Tratamiento Doble- Ciego ^a				Grupo de tratamiento placebo cruzado ^b
	Mediana (95% IC)		Índice de Riesgo (IR) (95%IC)		
	SUTENT	Placebo		p	
Primario: TTP (semanas)					
Provisorio	27,3 (16,0 a 32,1)	6,4 (4,4 a 10,0)	0,329 (0,233 a 0,466)	< 0,001	-
Final	26,6 (16,0 a 32,1)	6,4 (4,4 a 10,0)	0,339 (0,244 a 0,472)	< 0,001	10,4 (4,3 a 22,0)
Secundario PFS (semanas) ^c					
Provisorio	24,1 (11,1 a 28,3)	6,0 (4,4 a 9,9)	0,333 (0,238 a 0,467)	< 0,001	-
Final	22,9 (10,9 a 28,0)	6,0 (4,4 a 9,7)	0,347 (0,253 a 0,475)	< 0,001	-
ORR (%)^d					
Provisorio	6,8 (3,7 a 11,1)			0,006	-
Final	6,6 (3,8 a 10,5)	0 (-)	NA	0,004	10,1 (5,0 a 17,8)
OS (semanas)					
Provisorio	-			0,007	-
Final	72,7 (61,3 a 83,0)	-	0,491 (0,290 a 0,831)	0,306	-
		64,9 (45,7 a 96,0)	0,876 (0,679 a 1,129)		

^a Los resultados del tratamiento doble-ciego son de la población ITT y usando la medición radiológica central, como sea apropiado.

^b Los resultados de eficacia para los 99 sujetos que pasaron desde placebo a SUTENT antes de que se abriera el estudio. La línea base fue restablecida al

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

momento del entrecruzamiento y los análisis de eficacia se basaron en lo indicado por los investigadores.

^c Los números provisorios de FPS se actualizaron en base a un recálculo de los datos originales

^d Los resultados para ORR están dados por un porcentaje de sujetos con respuesta confirmada con un 95% de IC.

^e La mediana no se logró debido a una inmadurez de los datos.

La mediana del total de sobrevivientes (OS) en la población ITT fue de 72,7 semanas y 64,9 semanas (IR 0,876, 95% IC 0,679 – 1,129, $p= 0,306$), en las ramas SUTENT y placebo respectivamente. En este análisis, la rama placebo incluyó esos pacientes aleatorizados a placebo que posteriormente recibieron tratamiento abierto con SUTENT.

Tratamiento-Naïve para Carcinoma de Células Renales

Se realizó un estudio de Fase 3 internacional aleatorizado, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de sunitinib comparado con interferón- α , en pacientes con CCRM en tratamiento-naïve. Se aleatorizaron setecientos cincuenta (750) pacientes (1:1) que recibieron sunitinib en ciclos repetidos de 6 semanas, consistente en 4 semanas con 50 mg de sunitinib diario, vía oral, seguido de 2 semanas de descanso (Esquema 4/2), o interferón- α , 3 MU (millones de unidades) administrado en inyección subcutánea la primera semana, 6 MU la segunda semana, y 9 MU la tercera semana y posteriormente, en 3 días no consecutivos cada semana. La duración media del tratamiento fue de 11,1 meses (rango: 0,4-46,1) para sunitinib y de 4,1 meses (rango: 0,1- 45,6) para tratamiento con interferón- α . Se reportaron reacciones adversas graves relacionadas al tratamiento en 23,7% de los pacientes que recibieron sunitinib y en 6,9% en los pacientes que recibieron interferón- α . Sin embargo, las tasas de discontinuación debido a reacciones adversas fue de un 20% para sunitinib y de un 23% para interferón- α . La interrupción de dosis se presentó en 202 pacientes (54%) con sunitinib y en 141 pacientes (39%) con interferón- α . La reducción de dosis se presentó en 194 pacientes (52%) con sunitinib y en 98 pacientes (27%) con interferón- α . Los pacientes que fueron tratados hasta la progresión de su enfermedad o retiro del estudio. El objetivo primario de eficacia fue la PFS (sobrevivencia libre de progresión). Un análisis planificado provisorio mostró una ventaja estadísticamente significativa para SUTENT sobre IFN- α , en este estudio, la PFS media para el grupo tratado con sunitinib fue de 47,3 semanas comparada con 22,0 semanas para el grupo tratado con IFN- α . El índice de riesgo fue de 0,415 (95% IC: 0,320-0,539, valor $p< 0,001$). Otros objetivos secundarios incluyeron ORR, OS y seguridad. La evaluación de radiología central fue descontinuada después de que el objetivo primario fue alcanzado. En el análisis final, la ORR como fue determinado por el investigador fue de un 46% (95% IC: 41-51) para la rama de sunitinib y 12% (95% IC: 9-16) para la rama de IFN- α ($p<0,001$).

El tratamiento con sunitinib fue asociado a mayor sobrevivencia comparado con IFN- α . La OS media fue de 114,6 semanas para la rama de sunitinib (95% IC: 100,1 –

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

142,9 semanas) y de 94,9 semanas para la rama de IFN- α (95% IC: 77,7 - 117,0 semanas) con un IR de 0,821(95% CI: 0,673 - 1,001; p=0,0510 no estratificado en rango logaritmico).

El total de PFS y OS, observada en la población de ITT, como fue determinada por el laboratorio de radiología central, se resumen en la tabla a continuación:

Resumen de criterios de evaluación de eficacia (población ITT)		
Resumen de Supervivencia libre de progresión	Sunitinib (N=375)	IFN- α (N= 375)
Sujeto no mejoraron o murieron [n (%)]	161 (42,9)	176 (46,9)
Sujeto en que se observó mejoría o murieron [n (%)]	214 (57,1)	199(53,1)
PFS (semanas)		
Cuartil (95%IC)		
25%	22,7 (18,0 a 34,0)	10,0 (7,3 a 10,3)
50%	48,3 (46,4 a 58,3)	22,1 (17,1 a 24,0)
75%	84,3 (72,9 a 95,1)	58,1 (45,6 a 82,1)
Análisis no estratificado Índice de riesgo (sunitinib vs IFN- α)	0,5268	
95% IC para Índice de riesgo	(0,4316 a 0,6430)	
Valor p ^a	<0,0001	
^a De un estudio comparativo de 2 grupos en el rango logaritmico		
Resumen de Supervivientes	Sunitinib (N=375)	IFN- α (N= 375)
Sujetos que no se sabe que han muerto [n (%)]	185 (49,3)	175 (46,7)
Sujetos que se sabe que han muerto [n (%)]	190 (50,7)	200 (53,3)
OS (semanas)		
Cuartil (95% IC)		
25%	56,6 (48,7 a 68,4)	41,7 (32,6 a 51,6)
50%	114,6 (100,1 a 142,9)	94,9 (77,7 a 117,0)
75%	ND(ND a ND)	ND(ND a ND)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Análisis no estratificado	0,829
Índice de riesgo (sunitinib vs IFN- α)	(0,6730 a 1,0013)
95% IC para Índice de riesgo	0,0510
Valor p ^a	
^a De un estudio comparativo de 2 grupos en el rango logarítmico ND: No disponible (no alcanzado)	

Carcinoma de células renales metastásico citoquina- refractario (CCRM)

Un estudio fase 2 de sunitinib fue llevado a cabo en pacientes refractarios a una terapia previa con citoquina con interleuquina-2 o IFN- α . Sesenta y tres pacientes recibieron una dosis inicial de 50 mg de sunitinib vía oral, una vez al día por 4 semanas consecutivas seguido de 2 semanas de descanso, para cumplir un ciclo completo de 6 semanas (esquema 4/2). El criterio de evaluación principal de eficacia fue el ORR (tasa de respuesta objetiva), basado en el Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST).

En este estudio la tasa de respuesta objetivo (ORR) fue de 36,5% (95% IC 24,7%-49,6%) y el tiempo medio de progresión (TTP) fue de 37,7 semanas (95%IC 24,0-46,4 semanas).

Un estudio confirmatorio multicéntrico, de una rama, abierto, para evaluar seguridad y eficacia de sunitinib fue llevado a cabo en pacientes con CCRM refractarios a un tratamiento previo con citoquina. Ciento seis pacientes recibieron como mínimo, una dosis de 50mg de sunitinib en esquema 4/2.

El objetivo principal de eficacia de este estudio fue la tasa de respuesta objetiva (ORR). Objetivos secundarios incluyeron TTP, duración de la respuesta (DR) y total de sobrevivientes (OS)

En este estudio el ORR fue de 35,8% (95% IC 26,8%-47,5%). La DR y OS media aun no han sido alcanzadas.

Tumores pancreáticos neuroendocrinos (pNET)

Un estudio fase 2 multicéntrico, abierto, de apoyo, evaluó la seguridad y eficacia, como agente único, de SUTENT 50 mg en esquema 4/2 [4 semanas en tratamiento, 2 semanas de descanso] en pacientes con pNET no extirpables. En un cohorte de 66 pacientes con tumor de células de islotes pancreáticos, el criterio de evaluación principal de respuesta fue de 17%

Un estudio esencial fase 3, multicéntrico, internacional, randomizado, doble ciego, controlado con placebo de sunitinib como único agente fue realizado en pacientes con pNET no extirpable.

Los pacientes en que fue necesario tener progresión documentada, basada en RECIST, dentro de los 12 meses previos y fueron randomizados (1:1) para recibir ya

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

sea 37,5mg de sunitinib una vez al día sin período de descanso agendado (n=86) o placebo (n=85).

El objetivo primario fue comparar PFS en pacientes que recibieron sunitinib v/s pacientes que recibieron placebo. Otros criterios de evaluación incluidos fueron OS, ORR, Resultados reportados por pacientes (PRO) y seguridad.

La demografía de los grupos sunitinib y placebo fue comparable. Adicionalmente, 49% de los pacientes bajo sunitinib tenían tumores no funcionales v/s 52% de los pacientes bajo placebo, y 92% de los pacientes de ambas ramas tenían metástasis de hígado.

El uso de análogos de somatostatina fue permitido en este estudio.

Un total de 66% de pacientes bajo sunitinib que recibieron terapia sistémica previa comparado con un 72% de los pacientes con placebo. Además, 24% de los pacientes bajo sunitinib recibieron análogos de somatostatina comparado con 22% de pacientes bajo placebo.

Fue observada una diferencia clínicamente significativa evaluada por el investigador en PFS para sunitinib sobre placebo. La PFS media fue de 11,4 meses para la rama sunitinib comparado con 5,5 meses para la rama placebo [Índice de riesgo: 0,418 (95% IC 0,263, 0,662), valor-p= 0,0001]; resultados similares se observaron cuando las evaluaciones de respuesta derivada de tumor basadas en la aplicación de RECIST a las mediciones del tumor realizadas por el investigador utilizadas para determinar la progresión de la enfermedad, como se muestra en la Tabla 6.

Se observó en todos los sub-grupos de características basales evaluadas, un índice de riesgo favorable para SUTENT, incluido un análisis por número de terapias sistémicas previas. Un total de 29 pacientes en la rama de sunitinib y 24 en la rama placebo no habían recibido terapia sistémica previa; entre estos pacientes, el índice de riesgo para PFS fue de 0,365 (95%IC 0,156, 0,857), p= 0,0156. Similarmente, entre 57 pacientes en la rama sunitinib (incluyendo 28 con una terapia sistémica previa y 29 con 2 o más terapias sistémicas previas) y 61 pacientes en la rama placebo (incluyendo 25 con una terapia sistémica previa y 36 con 2 o más terapias sistémicas previas) los cuales recibieron terapia sistémica previa, el índice de riesgo para PFS fue de 0,456 (95%IC 0,264, 0,787), p=0,0036.

Un análisis de sensibilidad de PFS fue realizado donde la progresión se basó en las mediciones de los tumores reportadas por el investigador y donde todos los sujetos censados por otras razones que no sea la finalización del estudio fueron tratados como eventos PFS. Este análisis permitió una estimación conservadora del efecto del tratamiento con sunitinib y apoyó el análisis primario, demostrando un índice de riesgo de 0,507 (95% IC 0,350, 0,733) y p= 0,000193. El estudio esencial en pNET fue terminado prematuramente a la recomendación de un Comité Independiente de Monitoreo de Medicamentos, y al criterio de evaluación basado en las evaluaciones

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

del investigador, ambos de los cuales podrían afectar las estimaciones del efecto del tratamiento.

Con el fin de excluir los sesgos en la evaluación basada en el investigador del PFS, se realizó una revisión de exploraciones ciega independiente central apoyada en la evaluación del investigador, como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Resultados de la eficacia en pNET para el estudio de fase 3

Parámetro de Eficacia	SUTENT (n=86)	Placebo (n=85)	Índice de riesgo (95%IC)	Valor p
PFS por evaluación del investigador [mediana, meses (95%IC)]	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
PFS por evaluaciones de respuesta derivada de tumor basadas en la aplicación de RECIST a evaluaciones del tumor por el investigador [mediana, meses (95%IC)]	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^a
PFS por una revisión ciega, independiente y central de evaluaciones de tumores [mediana, meses (95%IC)]	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 ^a
OS [mediana, meses (95%IC)]	20,6 (20,6; NR)	NR (15,5; NR)	0,409 (0,187; 0,894)	0,0204 ^a
ORR [mediana, meses (95%IC)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

IC= Intervalo de confianza, NA= No aplica, NR= No alcanzado.

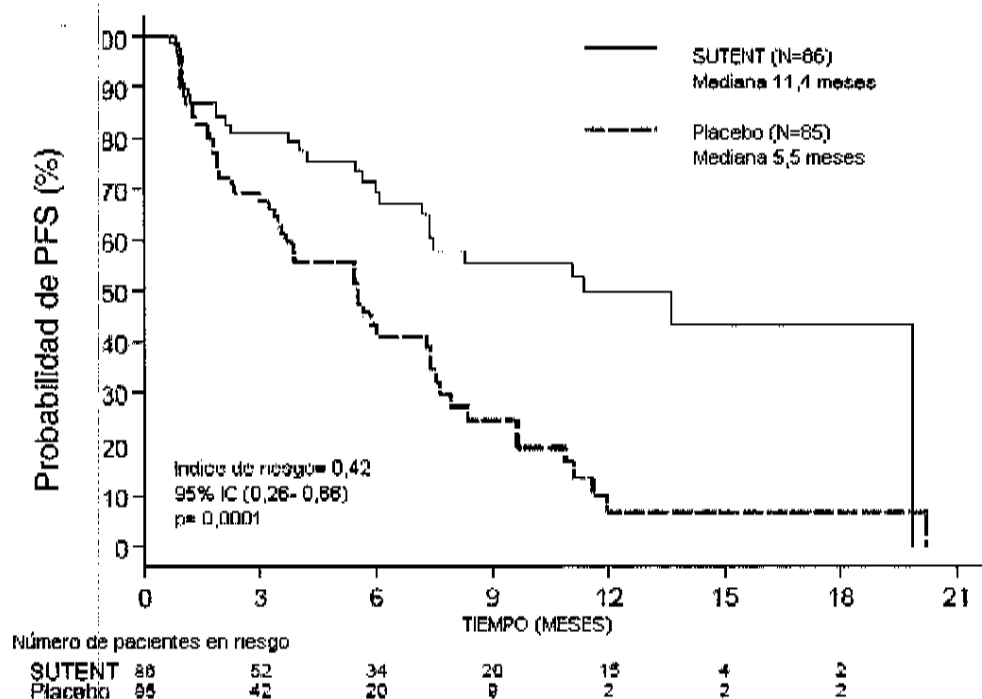
^a De un estudio comparativo de 2 grupos en el rango logarítmico

^b Test exacto de Fisher

Figura 1- Curva Kaplan-Meier de PFS en el estudio fase 3 de pNET

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



Los datos para OS no eran maduros al tiempo del análisis. Hubo 9 muertes en la rama de sunitinib y 21 en la rama placebo. Se observó una diferencia estadísticamente significativa que favorece a sunitinib sobre placebo.

Sobre una progresión de la enfermedad, se abrió el estudio y a los pacientes con placebo se les ofreció acceder a un estudio abierto con SUTENT en una extensión separada. Como resultado del cierre temprano del estudio, éste se abrió y a los pacientes restantes se les ofreció acceder a un estudio abierto con SUTENT en extensión. Un total de 59 pacientes con placebo recibieron SUTENT en la extensión del estudio.

Resultados del Cuestionario de Calidad de vida de la Organización Europea para el Desarrollo y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQC-30) mostraron que el total global relacionado a la salud, calidad de vida y cinco dominios de funciones (física, rol, cognitiva, emocional y social) se mantuvo en los pacientes bajo sunitinib comparado con los pacientes bajo placebo con efectos adversos sintomáticos limitados.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Población pediátrica

~~La EMA ha postergado la obligación de comotar los resultados de los estudios con SUTENT en uno o más subconjuntos de población pediátrica en tumores de estroma gastrointestinal (GIST) (Ver sección 4.2 para información en uso pediátrico).~~

~~La EMA ha renunciado a la obligación de comotar los resultados de los estudios con SUTENT en todos los subconjuntos de población pediátrica para el tratamiento de carcinoma renal y de pelvis renal (excluyendo neuroblastoma, nefroblastomatosis, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma renal modular y tumor rabdoide de riñón) (Ver sección 4.2 para información en uso pediátrico).~~

~~La EMA ha renunciado a la obligación de comotar los resultados de los estudios con SUTENT en todos los subconjuntos de población pediátrica para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (excluyendo neuroblastoma, neuroganglioblastoma, feocromocitoma) (Ver sección 4.2 para información en uso pediátrico).~~

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética de sunitinib y del malato de sunitinib, ha sido evaluada en 135 voluntarios saludables y en 266 pacientes con tumores sólidos. Las farmacocinéticas fueron similares en todas las poblaciones con tumores sólidos y en los voluntarios sanos testeados.

En el rango de dosis de 25 a 100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo (AUC) y C_{max} aumentaron proporcionalmente con la dosis. Con una administración diaria repetida, sunitinib se acumuló 3-4 veces y su metabolito activo principal se acumuló 7-10 veces. Las concentraciones en estado estacionario de sunitinib y su metabolito activo principal se alcanzaron dentro de los días 10-14. Cerca del día 14, las concentraciones plasmáticas combinadas de sunitinib y de su metabolito activo son 62,9- 101 ng/mL las cuales son concentraciones objetivo previstas por la información preclínica en la inhibición de la fosforilación in vitro y da lugar a la inmovilización del tumor y reducción del crecimiento in vivo. El metabolito activo principal comprende el 23 a 37% de la exposición total. No se observaron cambios significativos en la farmacocinética de sunitinib o su metabolito activo principal con dosis diarias repetidas o con ciclos repetidos en los esquemas de dosificación probados.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se observan generalmente entre 6 – 12 horas (T_{max}) después de la administración oral. Los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad de sunitinib.

Distribución

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

La unión *in vitro* del sunitinib y su metabolito activo principal a las proteínas plasmáticas humanas, fue 95% y 90%, respectivamente, sin dependencia aparente de la concentración. El volumen de distribución aparente (Vd) para sunitinib fue grande 2.230 L, indicando su distribución hacia los tejidos. En el rango de dosis de 25-100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y el aumento de la Cmax se incrementa proporcionalmente con la dosis.

Interacciones metabólicas

Los valores de Ki calculados para todas las isoformas CYP evaluadas *in vitro* (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 y CYP4A9/11), indicaron que es improbable que el sunitinib y su metabolito activo principal induzcan el metabolismo, en cualquier grado clínicamente relevante, de otras drogas que puedan ser metabolizadas por estas enzimas.

Biotransformación

Sunitinib es metabolizado principalmente por la isoforma CYP3A4 del citocromo P450 la cual produce su metabolito activo principal, sunitinib desetil, el cual es metabolizado posteriormente por la misma isoenzima. El metabolito activo principal comprende del 23 al 37% de la exposición total.

La coadministración de SUTENT con inductores o inhibidores potentes de CYP3A4 debe evitarse porque los niveles plasmáticos de sunitinib podrían alterarse. (Ver sección 4.4 y 4.5)

Eliminación

La excreción ocurre principalmente vía heces (61%), correspondiendo a la eliminación renal de la droga y sus metabolitos el 16% de la dosis administrada. El sunitinib y su metabolito activo principal, fueron los principales compuestos relacionados con la droga identificados en plasma, orina y heces, representando 91,5%, 86,4% y 73,8% de la radioactividad en muestras combinadas, respectivamente. Se identificaron metabolitos menores en orina y heces, pero generalmente no se detectaron en el plasma. La depuración oral total (CL/F) varió entre 34-62 L/h. En la administración en voluntarios sanos, las vidas medias de eliminación de sunitinib y su metabolito activo principal (desetil sunitib) son aproximadamente de 40-60 h, y 80-110 h, respectivamente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia Hepática: El sunitinib y su metabolito primario son metabolizados principalmente por el hígado. Las exposiciones sistémicas después de una sola dosis de sunitinib, fueron similares en sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A Child-Pugh) o moderada (Clase B Child-Pugh), comparadas con las de sujetos con función hepática normal. SUTENT no fue estudiado en sujetos con insuficiencia

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

hepática severa (Clase C Child-Pugh). En los estudios se ha excluido a pacientes con cáncer con ALT o AST > 2,5 x ULN (Límite superior de lo normal) o, si debido a metástasis de hígado, >5,0 x ULN.

Insuficiencia renal: Análisis farmacocinéticos en poblaciones indicaron que la depuración (clearance) aparente de sunitinib (CL/F) no fue afectado por la depuración de creatinina en el rango evaluado (42-347 mL/min). Exposiciones sistémicas luego de dosis única de SUTENT fueron similares en sujetos con insuficiencia renal severa (CLcr < 30 mL/min) comparado con sujetos con función renal normal (CLcr > 80 mL/min). Sin embargo sunitinib y su metabolito principal no fueron eliminados mediante hemodiálisis en sujetos con Enfermedad Renal Terminal (ESRD), las exposiciones sistémicas totales fueron menores que 47% para sunitinib y 31% para su metabolito principal comparado con sujetos con función renal normal.

Electrofisiología Cardíaca: La prolongación del intervalo QT se ha investigado en un ensayo de fase 1 con 24 pacientes evaluables, con edades entre 20-87 años, con tumores malignos avanzados. A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio máximo QTcF promedio desde el inicio fue de 9,6 mseg (IC 90%: 15,1 mseg). En aproximadamente el doble de las concentraciones terapéuticas, el cambio máximo QTcF promedio desde el inicio fue de 15,4 mseg (IC 90%: 22,4 mseg). Moxifloxacino (400 mg), utilizado como un control positivo mostró un cambio máximo promedio QTcF de 5,6 mseg desde el inicio. Ninguno de los sujetos experimentaron un efecto sobre el intervalo QTc superior a grado 2 (CTCAE v.3.0). Ningún paciente presentó arritmia cardíaca (ver sección 4.4).

Farmacocinética del Plasma: Tras la administración de una dosis única por vía oral en voluntarios sanos, la eliminación de las vidas medias de sunitinib y su metabolito activo primario son aproximadamente entre 40 a 60 horas, y 80-110, respectivamente. Con la administración diaria repetida, sunitinib se acumula de 3 - a 4 veces, mientras que el metabolito activo primario se acumula de 7 - a 10 veces. Las concentraciones del estado de estacionario de sunitinib y su metabolito activo se alcanzaron dentro de 10 a 14 días. En el día 14, las concentraciones plasmáticas combinadas de sunitinib y su metabolito activo son de 62.9-101 ng/mL las cuales son las concentraciones previstas del blanco a partir de datos preclínicos para inhibir el receptor de la fosforilación in vitro y el resultado en la reducción del tumor de *stasis* / crecimiento in vivo. No hay cambios significativos en la farmacocinética de sunitinib o su metabolito activo primario fueron observados con la administración diaria repetida o con ciclos repetidos en los regímenes de dosis probados.

Peso, calidad de vida: Análisis de datos demográficos farmacocinéticos de la población indicaron que son necesarios ajustes de la dosis inicial para el peso o para la calidad de vida mediante Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Género: Información disponible indicaron que las mujeres podrían tener cerca de un 30% menos de depuración aparente (CL/F) de sunitinib que los hombres: esta diferencia, sin embargo, no necesita ajuste inicial de dosis.

5.3 Información Preclínica de Seguridad

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos, de hasta 9 meses de duración, los efectos en los órganos blancos principales se identificaron en el tracto gastrointestinal (emesis y diarrea en monos), glándula suprarrenal (congestión cortical y/o hemorragia en ratas y monos, con necrosis seguida por fibrosis en las ratas), sistema hemolinfopoyético (hipocelularidad de la médula ósea y depleción linfocítica del timo, bazo y ganglios linfáticos), páncreas exocrino (desgranulación de las células acinares con necrosis celular simple), glándula salival (hipertrofia acinar), articulación ósea (engrosamiento de la placa de crecimiento), útero (atrofia) y ovarios (desarrollo folicular disminuido). Todos los hallazgos ocurrieron en niveles de exposiciones plasmáticas de sunitinib clínicamente relevantes. Efectos adicionales, observados en otros estudios, incluyeron prolongación del intervalo QTc, disminución de la FEVI, hipertrofia pituitaria y atrofia testicular tubular, matriz mesangial aumentada en el riñón, hemorragia en el tracto GI y la mucosa oral e hipertrofia de las células pituitarias anteriores. Se piensa que los cambios en el útero (atrofia endometrial) y en la placa de crecimiento del hueso (engrosamiento **epifisario** o displasia del cartilago), estarían relacionados con la acción farmacológica del sunitinib. La mayoría de estos hallazgos fueron reversibles, después de 2 a 6 semanas sin tratamiento.

Genotoxicidad

El potencial genotóxico del sunitinib fue evaluado *in vitro* e *in vivo*. El sunitinib no fue mutagénico en bacterias, usando la activación metabólica brindada por el hígado de rata. El sunitinib no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en células linfocíticas de sangre periférica humana *in vitro*. En linfocitos de sangre periférica humana *in vitro* se observó poliploidia (aberraciones cromosómicas numéricas), tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica. El sunitinib no fue clastogénico en la médula ósea de la rata *in vivo*. El metabolito activo principal no fue evaluado para determinar su potencial genotóxico.

Carcinogenicidad

En un mes, el estudio de búsqueda de rango de dosis por alimentación por sonda oral (0, 10, 25, 75 o 200 mg / kg / día) con dosis diarias continua en ratones transgénicos rasH2, el carcinoma y la hiperplasia de Brunner en las glándulas del duodeno se han observados en pruebas en dosis mas altas (200 mg / kg / día). A 6 meses, el estudio de carcinogenicidad por alimentación por sonda oral (0, 8, 25, 75 [reducido a 50] mg / kg / día), con una dosificación diaria se llevó a cabo en ratones transgénicos rasH2. Se observaron carcinomas gastroduodenales, un aumento en la incidencia de hemangiosarcomas de fondo, y / o hiperplasia de la mucosa gástrica a

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

dosis de ≥ 25 mg / kg / día después de 1 - o 6 meses de duración ($\geq 7,3$ veces el AUC en pacientes que recibieron la RDD).

El potencial carcinogénico de sunitinib ha sido evaluado en ratones transgénicos rasH2. Se ha observado carcinomas gastroduodenales, una incidencia aumentada de hemangiosarcoma de fondo, y/o hiperplasia de la mucosa gástrica a dosis ≥ 25 mg/kg/día seguidos por una duración de 1 o 6 meses ($\geq 7,3$ veces la AUC en pacientes que recibieron la Dosis Diaria Recomendada (DDR). Se observaron cambios no proliferativos en ratones transgénicos rasH2 a 8 mg/kg/día ($\geq 0,7$ veces en pacientes que recibieron DDR). La relevancia de estos hallazgos de la carcinogenicidad observados en ratones transgénicos rasH2 para humanos siguiendo un tratamiento con sunitinib de 1 a 6 meses no es clara.

Toxicidad Reproductiva y del Desarrollo

No se observaron efectos sobre la fertilidad en machos o hembras en los estudios de toxicidad reproductiva. Sin embargo, en los estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en ratas y monos, se observaron efectos sobre la fertilidad femenina bajo la forma de atresia folicular, degeneración del cuerpo luteo, cambios endometriales en el útero y disminución del peso del útero y ovarios, con niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes. Los efectos sobre la fertilidad masculina se vieron bajo la forma de atrofia tubular en los testículos, reducción de los espermatozoides en los epidídimos y depleción del coloide en la próstata y vesículas seminales, con niveles de exposición plasmática 18-veces más altos que los observados en la clínica.

En las ratas, la mortalidad embriofetal relacionada con el tratamiento fue evidente en términos de reducciones significativas en el número de fetos vivos, el mayor número de resorciones (tempranas y totales), el incremento correspondiente en la pérdida post-implantación y la pérdida de la camada completa en 8 de 28 hembras preñadas, con niveles de exposición plasmática 5,5-veces más altos que los observados en la clínica. En los conejos, las disminuciones de los pesos de los úteros grávidos y del número de fetos vivos, se debieron al aumento del número de las resorciones, al incremento en la pérdida post-implantación y a la pérdida de la camada completa en 4 de 6 hembras preñadas, con niveles de exposición plasmática 3-veces más altos que los observados en la clínica.

El tratamiento con sunitinib en ratas durante la organogénesis, resultó en efectos sobre el desarrollo a ≥ 5 mg/kg/día, consistente de incidencia aumentada de malformaciones esqueléticas fetales, caracterizadas predominantemente como osificación retardada de las vértebras torácicas/lumbares y ocurrieron con niveles de exposición plasmática 6-veces más altos que los observados en la clínica. En los conejos, los efectos sobre el desarrollo consistieron en una mayor incidencia de labio hendido, con niveles de exposición plasmática aproximadamente iguales a los observados en la clínica y labio hendido y paladar hendido, con niveles de exposición plasmática 2,7-veces más altos que los observados en la clínica.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

No se efectuó un estudio definitivo de toxicidad en el desarrollo embrionario en conejos, ya que los efectos embriofetales quedaron demostrados claramente en la rata y se reportaron en el estudio preliminar efectuado en conejos.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS**6.1 Listado de excipientes**

Sutent cápsulas 12,5 mg: Contenido de la cápsula: Manitol, croscarmelosa sódica, povidona (K25), estearato de magnesio. Composición de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo y dióxido de titanio. Composición de la tinta de impresión: Shellac, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona, dióxido de titanio.

Sutent cápsulas 25 mg: Contenido de la cápsula: Manitol, croscarmelosa sódica, povidona (K25), estearato de magnesio. Composición de la cápsula: gelatina, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio. Composición de la tinta de impresión: Shellac, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona, dióxido de titanio.

Sutent cápsulas 37,5 mg: Contenido de la cápsula: Manitol, croscarmelosa sódica, povidona (K25), estearato de magnesio. Composición de la cápsula: gelatina, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio. Composición de la tinta de impresión: Shellac, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, solución de amonio concentrado, hidróxido de potasio, óxido de hierro negro.

Sutent cápsulas 50 mg: Contenido de la cápsula: Manitol, croscarmelosa sódica, povidona (K25), estearato de magnesio. Composición de la cápsula: gelatina, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio. Composición de la tinta de impresión: Shellac, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona, dióxido de titanio.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:MT305010/11

Reg.ISP N°:F-17843/09

SUTENT CÁPSULAS 37,5 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Vida Util

24 meses

6.4 Precauciones especiales para el almacenaje

Almacenar a no más de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido de los envases

Sutent 12,5 mg: Estuche de cartulina impreso, que contiene x cápsulas en un frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) y sistema de cierre de polipropileno.

Sutent 25 mg: Estuche de cartulina impreso, que contiene x cápsulas en un frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) y sistema de cierre de polipropileno.

Sutent 37,5 mg: Estuche de cartulina impreso, que contiene x cápsulas en un frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) y sistema de cierre de polipropileno o blister de PVC/ Aclar/ aluminio.

Sutent 50mg: Estuche de cartulina impreso, que contiene x cápsulas en un frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) y sistema de cierre de polipropileno.

6.6 Precauciones especiales de disposición

No hay requerimientos especiales.

Fabricado por Pfizer Italia SRL o

Pfizer Service Company BVBA, Bélgica para

PFIZER CHILE S.A.

DEPARTAMENTO MÉDICO

AV. LAS AMERICAS 173, CERRILLOS, SANTIAGO.

FONO: 2412035

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**