



1. NOMBRES DEL MEDICAMENTO

SUTENT ®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina dura.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

El sunitinib está indicado para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal (GIST), después de un fracaso del tratamiento con mesilato de imatinib, debido a resistencia o intolerancia (Ver la Sección **5.1**).

El sunitinib está indicado para el tratamiento de pacientes nuevos con carcinoma renal de células claras metastático y/o avanzado (CCRM) (Ver la Sección **5.1**).

El sunitinib está indicado para el tratamiento del CCRM, después del fracaso de una terapia a base de citocina (Ver la Sección **5.1**).

El sunitinib está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) no resecable o metastásico, bien diferenciados, con progresión de la enfermedad (ver la Sección **5.1**).

Sunitinib está indicado para el tratamiento complementario de pacientes adultos en alto riesgo de desarrollar carcinoma de células renales (CCR) recurrente después de una nefrectomía (véase la sección **5.1**).

4.2 Posología y Método de Administración

Para GIST y CCRM, la dosis recomendada de sunitinib es de 50 mg vía oral una vez al día, durante 4 semanas consecutivas, seguidas por un período de descanso de 2 semanas (Régimen 4/2), para abarcar un ciclo completo de 6 semanas.

Para el tratamiento adyuvante del CCR, la dosis recomendada de sunitinib es de 50 mg por vía oral una vez al día, siguiendo un Régimen 4/2 durante nueve ciclos de 6 semanas (aproximadamente 1 año).

Para pNET, la dosis recomendada de sunitinib es de 37,5 mg por vía oral una vez al día sin un período de descanso programado.

El sunitinib se puede ingerir con o sin alimentos.

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

Modificación de la dosis

Seguridad y tolerabilidad.

Para GIST y CCRM, las dosis se pueden modificar, según la seguridad y tolerabilidad individuales, con incrementos o decrementos de 12,5 mg hasta 75 mg o bajándola hasta 25 mg.

Para el tratamiento adyuvante del CCR, podrían aplicarse modificaciones a las dosis en reducciones de 12.5 mg, en función de la seguridad y tolerabilidad individual, hasta 37.5 mg; la dosis máxima administrada en el estudio de CCR adyuvante de Fase 3 fue de 50 mg diarios.

Para pNET, las dosis se pueden modificar, según la seguridad y tolerabilidad individuales, con incrementos o decrementos de 12,5 mg. La dosis máxima administrada en el estudio de fase 3 en pNET fue de 50 mg al día.

Las interrupciones de dosis pueden ser necesarias sobre la base de seguridad y la tolerabilidad individual.

Inhibición/Inducción de la CYP3A4

Se debe evitar la coadministración del sunitinib con inductores potentes de la CYP3A4, tal como la rifampicina. (Ver la Sección 4.5). Si no se puede evitar, podría ser necesario aumentar progresivamente la dosis del sunitinib, con incrementos de 12,5 mg hasta un máximo de 87,5 mg diarios (GIST y CCR) o 62,5 mg (pNET), con base en un monitoreo a fondo de la tolerabilidad.

Se debe evitar la coadministración del sunitinib con inhibidores potentes de la CYP3A4, tal como el ketoconazol. (Ver la Sección 4.5). Si no se puede evitar, podría ser necesario disminuir la dosis del sunitinib en decrementos de 12,5 mg hasta un mínimo de 37,5 mg (GIST y CCRM) o 25 mg diarios (pNET).

Se recomienda seleccionar una medicación concomitante alternativa que no induzca la CYP3A4, o tenga un potencial de inducción mínimo.

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del sunitinib en pacientes pediátricos.

Uso en la edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada. Aproximadamente el 34% de los sujetos participantes en los estudios clínicos del 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 les administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A Child-Pugh) o moderada (Clase B Child-Pugh). El sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Clase C Child-Pugh) (Ver la Sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere una dosis inicial de ajuste cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (moderada – severa) o con enfermedad terminal renal (ERT) en hemodiálisis. Ajustes subsecuentes de dosis se basarán en la seguridad individual y tolerabilidad.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso

Piel y tejidos

La coloración de la piel, posiblemente debido al color (amarillo) de la sustancia activa, fue una reacción adversa muy común notificada en los ensayos clínicos. 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 y ocasionalmente erupción en las palmas de las manos y plantas de los pies.

Los mencionados eventos no fueron acumulativos, casi siempre fueron reversibles y generalmente no provocaron la discontinuación del tratamiento.

Se han informado reacciones cutáneas graves, que incluyeron casos de eritema multiforme (EM) y casos que sugerían el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), algunos de los cuales fueron fatales. Si se presentan signos o síntomas de SJS o de EM (p.ej.: erupciones cutáneas progresivas que suelen incluir ampollas o lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SJS, no debe volver a comenzarse el tratamiento. En algunos casos en los que se sospechó la presencia de EM, los pacientes toleraron el reinicio del tratamiento con sunitinib en una dosis menor luego de solucionarse la reacción; algunos de estos pacientes también recibieron un tratamiento concomitante con corticoesteroides o con antihistamínicos.

Eventos hemorrágicos

Los eventos hemorrágicos reportados durante la experiencia pos-comercialización, algunos de los cuales fueron fatales, incluyeron hemorragias gastrointestinales (GI), respiratorias, tumorales, del tracto urinario y cerebrales. En las pruebas clínicas, la hemorragia de tumor ocurrió en aproximadamente el 2% de los sujetos con GIST. Estos eventos pueden ocurrir súbitamente y, en el caso de los tumores de pulmón, pueden presentarse como hemoptisis o hemorragia pulmonar de riesgo para la vida. Casos de hemorragia pulmonar, algunos con resultado de muerte, se han observado en los ensayos clínicos y se han reportado en la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con sunitinib para el CCRM, GIST metastásico y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Sunitinib no ha sido aprobado para su uso en pacientes con NSCLC.

El tratamiento para eventos de sangrado emergente ocurrió en el 18% de los sujetos que recibían sunitinib en la fase de tratamiento doble ciego del estudio GIST en comparación con el 17% de los sujetos que recibían placebo.

En sujetos que recibían sunitinib como primer tratamiento de CCRM, el 39% de los pacientes tuvieron eventos de sangrado en comparación con el 11% de los sujetos que recibían interferón- α (IFN- α). Diecisiete de los sujetos (4,5%) tratados con sunitinib *versus* 5 de los sujetos (1,7%) tratados con IFN- α experimentaron eventos de sangrado Grado 3 o mayor. El 26% de los sujetos que recibieron sunitinib para CCRM refractario a citoquina experimentaron sangrado. En los pacientes que recibieron sunitinib para el tratamiento adyuvante del CCR, el 30.7% de los pacientes presentó eventos de sangrado, en comparación con el 8.2% de los pacientes que recibieron placebo. Los eventos de sangrado, excluyendo epistaxis, ocurrieron en 21,7% de los sujetos que recibieron sunitinib en el estudio de fase 3 en pNET en comparación con el 9,85% de los sujetos que recibieron placebo. Los exámenes de rutina para evaluar estos eventos deben incluir hemograma completo y examen físico.

Tracto gastrointestinal

Complicaciones GI serias, algunas veces fatales, incluyendo perforación GI, han ocurrido en sujetos tratados con sunitinib, que presentaban malignidades intra-abdominales.

Eventos gastrointestinales

Náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos fueron los eventos GI relacionados con el tratamiento informados más frecuentemente. La atención de apoyo para los eventos adversos gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir antiemético o medicamentos contra la diarrea.

Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en los ensayos clínicos de sunitinib. Se observaron incrementos en la lipasa sérica y amilasa en sujetos con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los incrementos en la lipasa sérica fueron temporales y no estuvieron acompañados por signos y síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. Si se presentan síntomas de pancreatitis los pacientes deben discontinuar sunitinib y se les debe proveer de los cuidados apropiados.

Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad ha sido observada en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de falla hepática, algunos con resultado fatal en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Monitoree las pruebas para la función de hígado (alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], niveles de bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento, y como está clínicamente indicado. Sunitinib debe ser interrumpido en el caso de eventos adversos hepáticos de Grado 3 o 4 relacionados y discontinuarse si no hay solución.

Hematológicos

Se reportaron recuentos absolutos de neutrófilos disminuidos y recuentos de plaquetas disminuidas en los ensayos clínicos. Dichos eventos no fueron acumulativos, casi siempre fueron reversibles y generalmente no resultaron en la discontinuación del tratamiento. Además, algunos casos de hemorragia fatal asociados con trombocitopenia se reportaron durante la experiencia post-comercialización.

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

Cardiovasculares

Los eventos cardiovasculares, que incluyeron insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía isquémica del miocardio e infarto del miocardio, algunos de los cuales fueron fatales, han sido reportados durante la experiencia post-comercialización. Utilice sunitinib con precaución en pacientes que corran riesgo de sufrir, o que tengan antecedentes de haber sufrido, estas patologías. En estudios clínicos, disminuciones de $\geq 20\%$ y valores por debajo del límite normal (LNN) de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), ocurrieron en aproximadamente el 2% de los sujetos con GIST que recibieron tratamiento con sunitinib, en el 4% de los sujetos con CCRM refractario a citocina y en el 2% de los sujetos tratados con placebo. Aparentemente, esos descensos en la FEVI no fueron progresivos y frecuentemente mejoraron a medida que continuaba el tratamiento.

En el estudio de CCRM tratado por primera vez (*naïve*), el 27% y 15% de los sujetos que recibieron sunitinib e IFN- α , respectivamente, tuvieron un valor de FEVI por debajo del LLN. Dos sujetos (<1%) que recibieron sunitinib, fueron diagnosticados con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En el tratamiento adyuvante del estudio de CCR, se informó una disminución de la fracción de eyección por todas las causas para el 1.3% de los pacientes del grupo de sunitinib y para 2.0% de los pacientes del grupo de placebo. Los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib no fueron diagnosticados con ICC.

La insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, o insuficiencia ventricular izquierda relacionadas con el tratamiento se reportaron en 0,8% de los sujetos con tumores sólidos* y en 1% de los sujetos tratados con placebo. En el estudio de fase 3 en pNET, 1 (1,2%) sujeto que recibió sunitinib tuvo una insuficiencia cardíaca fatal relacionada con el tratamiento.

Los sujetos que habían presentado eventos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración del sunitinib, tales como infarto del miocardio (incluyendo angina de pecho severa/inestable), injerto de derivación de arteria coronaria/periférica, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolia pulmonar dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, fueron excluidos de los estudios clínicos del sunitinib. No se sabe si los pacientes con esas condiciones concomitantes estarían en mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con la droga. A los médicos se les aconseja sopesar este riesgo, contra los posibles beneficios de la droga. Los pacientes deben ser monitoreados a fondo, para identificar signos y síntomas clínicos de ICC, mientras estén recibiendo sunitinib. También se debe considerar la realización de evaluaciones basales y 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 del tratamiento con sunitinib. La dosificación del 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

Se ha evidenciado que en concentraciones aproximadamente el doble de las terapéuticas, el sunitinib prolonga (corrección de Fridericia) el intervalo QTcF (Ver la Sección 5.2). Ningún paciente tuvo una prolongación de intervalo QT/QTc, mayor que un Grado 2 de los Criterios de Terminologías Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) versión 3.0. La prolongación del intervalo QT puede llevar a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsade de pointes. El torsade de pointes se ha observado en $<0.1\%$ de los pacientes expuestos al sunitinib. El 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, bradicardia o trastornos electrolíticos relevantes preexistentes. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4, que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, se debe implementar con precaución y se debe disminuir la dosis del sunitinib (Ver las Secciones 4.2 y 4.5).

Hipertensión

La hipertensión se reportó como una reacción adversa muy común en los ensayos clínicos en sujetos con tumores sólidos. Esto incluyó principalmente GIST y CCR refractario a citoquina*. La dosis del sunitinib se redujo o se retrasó temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes. A ninguno de estos sujetos se le discontinuó el tratamiento con sunitinib. Se observó hipertensión severa (sistólica >200 mmHg o diastólica >110 mmHg) en el 4,7% de esta población de pacientes. La hipertensión se reportó en aproximadamente el 33,9% de los sujetos que recibían sunitinib para el tratamiento de CCRM tratado por primera vez (*naïve*), en comparación con el 6% de los sujetos que recibían IFN- α . En el 12% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con IFN por primera vez (*naïve*), se reportó hipertensión severa. Se informó hipertensión en el 36,9% de los pacientes que recibieron sunitinib y en el 11,8% de los pacientes con placebo en el tratamiento adyuvante del estudio del CCR. La hipertensión se reportó en un 26,5% de los sujetos que recibieron sunitinib en un estudio de fase 3 en pNET, en comparación con el 4% de los sujetos que recibieron placebo. La hipertensión severa ocurrió en un 10% de los sujetos de pNET en el brazo de

sunitinib y en un 3% de los sujetos tratados con placebo. Los pacientes deben ser sometidos a un chequeo de hipertensión y ser controlados en la forma más apropiada. Se recomienda la suspensión temporal en los pacientes con hipertensión severa, que no estén siendo controlados con supervisión médica. El tratamiento se puede reiniciar cuando la hipertensión esté controlada apropiadamente.

Disfunción tiroidea

Se recomienda una determinación de laboratorio de la función tiroidea basal y los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo deben ser tratados según la práctica médica standard antes de comenzar con el tratamiento con sunitinib. Todos los pacientes deberán ser cuidadosamente observados en busca de signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento con sunitinib. Los pacientes con signos y/o síntomas que sugieran disfunción tiroidea deben tener realizado un monitoreo de laboratorio de la función tiroidea y ser tratados según la práctica médica estándar.

El hipotiroidismo adquirido se observó en el 46,2% de los sujetos con GIST que recibieron sunitinib *versus* el 1% de los que recibieron placebo. El hipotiroidismo fue reportado como un evento adverso, en el 16% de los sujetos que recibieron sunitinib en el estudio de CCRM tratado por primera vez (*naïve*) y en 3 sujetos (<1%) en el brazo IFN- α , y en el 4% de los sujetos entre los 2 estudios de CCRM refractario a citocina. Adicionalmente, en el 2% de los sujetos con CCRM refractario a citocina se reportaron aumentos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). En total, el 7% de la población con CCRM refractario a citocina tuvo evidencia clínica o de laboratorio de hipotiroidismo emergente del tratamiento. En el tratamiento adyuvante del estudio de CCR, se informó hipotiroidismo como evento adverso en el 18.0% de los pacientes que recibieron sunitinib y en el 1.3% de los pacientes con placebo. En el estudio de fase 3 en pNET, el hipotiroidismo se reportó en (7,2%) sujetos que recibieron sunitinib y en 1 (1,2%) sujeto con placebo.

Casos de hipertiroidismo, algunos de ellos seguidos de hipotiroidismo, han sido reportados en estudios clínicos y a través de experiencia post-comercialización.

Convulsiones

En los estudios clínicos del sunitinib, se observaron convulsiones en sujetos con evidencia radiológica de metástasis cerebrales. Adicionalmente, hubo reportes raros (<1%), algunos fatales, de sujetos que presentaron convulsiones y evidencia radiológica del síndrome de leucoencefalopatía 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, deben controlarse con atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal del sunitinib; después de la resolución, el tratamiento se puede reiniciar a discreción del médico tratante.

Procedimientos quirúrgicos

Problemas en el proceso de cicatrización de heridas han sido reportados durante la terapia con sunitinib. La interrupción temporal de la terapia con sunitinib se recomienda por razones de precaución en pacientes que se sometan a procesos quirúrgicos mayores. Hay una experiencia clínica limitada en

relación con el tiempo de reiniciación de la terapia con sunitinib después de una intervención quirúrgica mayor. Es por esto que la decisión de reiniciar la terapia con sunitinib después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en el juicio clínico de la recuperación de la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar inferior (OMI)

La osteonecrosis del maxilar inferior ha sido infrecuentemente observada en ensayos clínicos pero ha sido reportada en la experiencia post-comercialización en los pacientes tratados con sunitinib. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos IV, en los que OMI es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener atención y cuidado cuando se utilizan sunitinib y bifosfonatos IV de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos son también un factor de riesgo identificado para la OMI. Antes del tratamiento con sunitinib, se debe considerar un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En pacientes tratados con sunitinib, que previamente han recibido o están recibiendo bifosfonatos IV, en caso de ser posible, se deben evitar procedimientos dentales invasivos.

El síndrome de lisis tumoral (TLS)

Casos de TLS, algunos fatales, han sido raramente observados en ensayos clínicos y se han reportado en la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los pacientes que por lo general corren el riesgo de TLS son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben ser estrechamente vigilados y tratados como se indica clínicamente.

Fascitis necrotizante

Se han informado escasos casos de fascitis necrotizante, entre ellos de perineo, en ocasiones mortal. Se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y se deberá iniciar un tratamiento adecuado de inmediato.

Microangiopatía trombótica

Microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH), que a veces lleva a la insuficiencia renal o a un desenlace fatal, han sido reportados en los estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización de SUTENT como monoterapia y en combinación con bevacizumab. Interrumpa sunitinib en pacientes que desarrollan MAT. Reversión de los efectos de la MAT se han observado después de la discontinuación del tratamiento.

Proteinuria

Se han informado casos de proteinuria y de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar un análisis de orina basal, y se deberá monitorear a los pacientes por el desarrollo o el empeoramiento de la proteinuria. No se ha evaluado sistemáticamente la seguridad del tratamiento permanente con sunitinib en pacientes que padecen proteinuria moderada a grave. Interrumpa la administración de sunitinib en pacientes con síndrome nefrótico.

Hipoglucemia

Se han reportado disminuciones del azúcar en la sangre, en ciertos casos con síntomas clínicos, con el tratamiento con sunitinib. Los niveles de glucosa en los pacientes diabéticos se deben controlar con regularidad para evaluar si es necesario ajustar la dosis de los hipoglucemiantes para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

4.5 Interacción con Otros Productos Médicos y Otras Formas de Interacción

Drogas que pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas del sunitinib

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

La administración del sunitinib con inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (por ej. ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de toronja), puede resultar en concentraciones de sunitinib aumentadas. Se debe evitar la administración concomitante con 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, podría ser necesaria una disminución de la dosis del sunitinib (Ver la Sección 4.2).

Drogas que pueden **disminuir** las concentraciones plasmáticas del sunitinib

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

La administración del sunitinib con inductores potentes de la familia CYP3A4 (p.ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como Hierba de San Juan/St. John's Wort), puede disminuir las concentraciones de sunitinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante con inductores o se debe seleccionar una medicación concomitante alterna que no induzca, o tenga un potencial mínimo para inducir, a la CYP3A4. Si esto no es posible, podría ser necesario un aumento de la dosis del sunitinib (Ver la Sección 4.2).

4.6 Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios con sunitinib en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han evidenciado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales (Ver la Sección 5.3). El sunitinib no se debe usar 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 sunitinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo sunitinib, la paciente debe ser informada de los posibles riesgos para el feto. A las mujeres en capacidad de procrear, se les debe aconsejar que eviten quedar embarazadas, mientras estén recibiendo tratamiento con sunitinib.

Se evaluó el sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/día) en el desarrollo pre y post-natal en un estudio en ratas preñadas. El peso corporal materno se redujo durante la gestación y la lactancia a ≥ 1 mg/kg/día pero no se observó toxicidad reproductiva materna hasta 3 mg/kg/día (exposición estimada ≥ 2.3 veces el AUC en pacientes tratados con la dosis diaria recomendada (RDD)). Se observó reducción de peso corporal de las crías durante los períodos pre-destete y post-destete a los 3 mg/kg/día. No se observó un desarrollo de toxicidad a 1 mg/kg/día de exposición (aproximadamente $\geq 0,9$ veces la AUC en pacientes tratados con la RDD).

Fertilidad

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

Lactancia

El sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas. No se sabe si el 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 sunitinib.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y usar Máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad de manejar u operar maquinaria. Los pacientes deben ser advertidos de que podrían experimentar mareos durante el tratamiento con sunitinib.

4.8 Efectos Indeseables

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas al medicamento (RAM) en la clasificación de órganos y sistemas (SOC) de estudios de agentes únicos (N=7527) en CCR, GIST, pNET avanzados, el tratamiento adyuvante de CCR y la experiencia post-comercialización. Se utilizó un conjunto de datos que combinó los 12 estudios de agentes únicos en las indicaciones de comercialización, con el fin de calcular la causalidad. Las RAM se mencionan en la lista de cada SOC por gravedad médica descendente o importancia clínica.

Tabla 1. Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Infecciones*
Trastornos de la Sangre y del Sistema	Microangiopatía trombótica ^{a,**}

Tabla 1. Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
Linfático	Anemia Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia Linfopenia
Trastornos del Sistema Inmunológico	Hipersensibilidad Angioedema
Trastornos Endócrinos	Hipertiroidismo Hipotiroidismo Tiroiditis
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición	Deshidratación** Hipoglucemia Síndrome de lisis tumoral** Disminución del apetito
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio Depresión
Trastornos del Sistema Nervioso	Hemorragia cerebral** Accidente cerebrovascular** Infarto cerebral Accidente isquémico transitorio Síndrome de encefalopatía posterior reversible Dolor de cabeza Mareos Parestesia Ageusia Disgeusia
Trastornos de la Vista	Edema periorbitario Edema de párpado Aumento de secreción de lágrimas
Trastornos Cardíacos	Isquemia miocárdica ^{b,**} Infarto de miocardio ^{c,**} Insuficiencia cardíaca** Miocardiopatía** Insuficiencia ventricular izquierda** Torsade de pointes Insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos Vasculares	Hemorragia tumoral** Hipertensión Trombosis venosa profunda
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Embolia pulmonar Disnea Hemoptisis ^{d,**} Derrame pleural Epistaxis Dolor orofaríngeo ^e

Tabla 1. Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos Gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal** Perforación gastrointestinal** Pancreatitis Esofagitis Distensión abdominal Dolor abdominal ^g Diarrea Vómitos Náuseas Enfermedad por reflujo gastroesofágico Dispepsia Estomatitis ^h Estreñimiento Dolor bucal Glosodinia Sangrado gingival Sequedad bucal Flatulencia
Trastornos Hepatobiliares	Insuficiencia hepática** Colecistitis ⁱ
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson** Eritema multiforme** Pioderma gangrenoso Dermatitis exfoliativa Reacción cutánea Lesión cutánea Erupción ^j Eritema Prurito Exfoliación de la piel Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Ampollas Decoloración de la piel ^j Modificaciones en el color del pelo Alopecia Trastornos de las uñas Sequedad de la piel
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Fístula** Rabdomiolisis** Osteonecrosis mandibular Miopatía Artralgia Mialgia Dolor de extremidades
Trastornos Renales y Urinarios	Insuficiencia renal** Síndrome nefrótico Insuficiencia renal Hemorragia de las vías urinarias Proteinuria Cromaturia
Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de Administración	Fatiga ^l Inflamación de las mucosas Edema ^m Pirexia Escalofríos

Tabla 1. Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
	Síndrome pseudogripal
Pruebas Complementarias	Prolongación del QT del electrocardiograma Disminución de la fracción de eyección ⁿ Disminución de la hemoglobina Disminución del recuento plaquetario Disminución del recuento de glóbulos blancos Aumento de la lipasa Aumento del ácido úrico en sangre Aumento de la amilasa ^o Aumento de la creatinfosfocinasa en sangre Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre Disminución de peso

Abreviatura. RAM: Reacción adversa al medicamento.

* Las infecciones e infestaciones se describen en la subsección Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas.

** El evento podría ser mortal.

- ^a Microangiopatía trombótica. Se combinaron los siguientes términos: Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.
- ^b Isquemia de miocardio. Se combinaron los siguientes términos: Síndrome coronario agudo, Angina de pecho, Angina inestable, Oclusión de la arteria coronaria, Isquemia de miocardio.
- ^c Infarto de miocardio. Se combinaron los siguientes términos: Infarto agudo de miocardio, Infarto de miocardio, Infarto de miocardio asintomático.
- ^d Hemoptisis. Se combinaron los siguientes términos: Hemoptisis y hemorragia pulmonar.
- ^e Dolor orofaríngeo. Se combinaron los siguientes términos: Dolor laríngeo y Dolor orofaríngeo.^f
Perforación gastrointestinal. Se combinaron los siguientes términos: Perforación gastrointestinal y Perforación intestinal.
- ^g Dolor abdominal. Se combinaron los siguientes términos: Dolor abdominal, Dolor de abdomen bajo, Dolor de abdomen superior.
- ^h Estomatitis. Se combinaron los siguientes términos: Estomatitis y Úlcera aftosa.
- ⁱ Colecistitis. Se combinaron los siguientes términos: Colecistitis y Colecistitis acalculosa.
- ^j Erupción. Se combinaron los siguientes términos: Dermatitis psoriasiforme, Erupción exfoliativa, Erupción, Erupción eritematosa, Erupción folicular, Erupción generalizada, Erupción macular, Erupción maculopapular, Erupción papular, Erupción prurítica.
- ^k Decoloración de la piel. Se combinaron los siguientes términos: Decoloración de la piel, Color amarillo de la piel, Trastorno de la pigmentación.^l Fatiga. Se combinaron los siguientes términos: Fatiga y Astenia.
- ^m Edema. Se combinaron los siguientes términos: Edema facial, Edema, Edema periférico.
- ⁿ Disminución de la fracción de eyección. Se combinaron los siguientes términos: Disminución de la fracción de eyección y Alteración de la fracción de eyección.
- ^o Aumento de la amilasa. Se combinaron los siguientes términos: Amilasa, Aumento de la amilasa.

Las frecuencias de RAM que se presentan en esta sección representan las frecuencias de los eventos que ocurrieron en los sujetos tratados con sunitinib independientemente de la evaluación de causalidad.

Las reacciones adversas serias más importantes asociadas con el tratamiento con sunitinib de pacientes con tumores sólidos* fueron embolia pulmonar, trombocitopenia, hemorragia tumoral, neutropenia febril e hipertensión (Ver la Sección 4.4).

Las RAMs más comunes de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, tales como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómito; decoloración de la piel; salpullido; eritrodisestesia en las palmas de las manos; piel seca; cambios de color de pelo; inflamación de mucosas; astenia; disgeusia; anorexia e hipertensión. La fatiga, hipertensión y neutropenia fueron las RAMs más comunes de severidad máxima Grado 3 y la lipasa incrementada fue la RAM de severidad máxima Grado 4 que ocurrió más frecuentemente en sujetos con tumores sólidos.

La epistaxis fue la RAM hemorrágica más frecuente, reportada para aproximadamente la mitad de los sujetos con tumores sólidos*⁴ que experimentaron eventos hemorrágicos. (Ver la Sección 4.4).

En los estudios clínicos del sunitinib, se observaron convulsiones en sujetos con evidencia radiológica de metástasis cerebrales. Adicionalmente, hubo reportes (<1%), algunos fatales, de sujetos que presentaron convulsiones y evidencia radiológica de SLPR (Ver la Sección 4.4).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e Infestaciones

Se han notificado casos de infecciones graves (con o sin neutropenia), a veces con un desenlace mortal. Las infecciones observadas con el tratamiento con sunitinib son infecciones que se observan típicamente en pacientes con cáncer, p. ej., infecciones respiratorias (p. ej., neumonía, bronquitis), infecciones del tracto urinario, infecciones cutáneas (p. ej., celulitis), sepsis/shock séptico y absceso (p. ej., oral, genital, anorrectal, cutáneo, de miembro, visceral). Las infecciones pueden ser bacterianas, virales o fúngicas. Se ha informado sobre casos raros de fascitis necrotizante, incluida del perineo, a veces mortales.

Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático

Se han notificado casos raros de microangiopatía, en algunos casos con resultado fatal. Se recomienda interrumpir el tratamiento con sunitinib; luego de la resolución, se puede retomar el tratamiento a discreción del médico a cargo.

Trastornos Vasculares

Eventos tromboembólicos arteriales (ETA)

Se han notificado casos de eventos tromboembólicos arteriales (ETA) a veces mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los eventos más frecuentes incluyeron accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ETA, además de la enfermedad maligna subyacente y la edad ≥ 65 años, incluyeron hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

Eventos tromboembólicos venosos (ETV)

En la fase de tratamiento de doble ciego del estudio GIST, 7 pacientes (3%) en el grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo presentaron ETV; 5 de los 7 tuvieron trombosis venosa profunda (TVP) de Grado 3 y 2 fueron de Grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST interrumpieron el tratamiento después de la primera observación de TVP. Trece pacientes (3%) que recibieron sunitinib para el CCRM sin tratamiento previo y 4 pacientes (2%) de los estudios de CCRM resistente al tratamiento con citocinas informaron ETV. Nueve de estos pacientes desarrollaron embolia pulmonar: 1 de Grado 2 y 8 de Grado 4. Ocho pacientes desarrollaron TVP: 1 de Grado 1, 2 de Grado 2, 4 de Grado 3 y 1 de Grado 4. Un paciente con embolia pulmonar del estudio de CCRM resistente al tratamiento con citocinas presentó una reducción de la dosis. En los pacientes con CCRM sin tratamiento previo que recibieron IFN- α , se produjeron 6 ETV (2%); 1 paciente (<1%) desarrolló TVP de Grado 3 y 5 pacientes (1%) desarrollaron embolia pulmonar de Grado 4. En el tratamiento adyuvante del estudio

de CCR, se informó embolia pulmonar en el 2,0% de los pacientes que recibieron sunitinib y en el 0,7% de los pacientes que recibieron placebo. Se informó TVP en el 0,3% de los pacientes que recibieron sunitinib y placebo.

Se informó embolia pulmonar en aproximadamente el 2,2% de los pacientes con tumores sólidos¹ que recibieron sunitinib. Ninguno de estos eventos hizo que un paciente interrumpiera el tratamiento con sunitinib; sin embargo, se produjo una reducción de la dosis o una demora temporal en el tratamiento en unos pocos casos. No se produjeron más casos de embolia pulmonar en estos pacientes después de reanudar el tratamiento.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Se han notificado casos raros de miopatía y/o rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, en algunos casos con un desenlace mortal. La mayoría de estos sujetos presentaban factores de riesgo ya existentes y/o estaban recibiendo medicamentos concomitantes que se sabe que están asociados con estas reacciones adversas. Se debe manejar a los sujetos con signos o síntomas de toxicidad muscular de acuerdo con las prácticas médicas estándares.

Seguridad a Largo Plazo en CCR

Se analizó la seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCR metastásico en 9 estudios clínicos completados que se realizaron en entornos de primera línea resistentes al tratamiento con bevacizumab y citocinas. Los análisis incluyeron a 5739 pacientes, de los cuales 807 (14%) recibieron tratamiento durante ≥ 2 años hasta 6 años. No se asoció el tratamiento prolongado con sunitinib con nuevos tipos ni con una mayor gravedad de los eventos adversos relacionados con el tratamiento y, con excepción del hipotiroidismo, la toxicidad no fue acumulativa.

4.9 Sobredosificación

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con sunitinib y el tratamiento de las sobredosis deberá consistir de las medidas de soporte generales. Si se indica, se puede intentar la eliminación de la droga no-absorbida por emesis o lavado gástrico. Se han reportado casos de sobredosis; algunos casos fueron asociados con reacciones adversas coherentes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

El sunitinib inhibe múltiples receptores de tirosina-quinasa (RTKs), que están implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica y la progresión metastásica del cáncer. El sunitinib fue identificado como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor del factor de células madres (KIT), del receptor de la tirosina quinasa-3 similar al Fms (FLT3), del receptor del factor estimulador de colonias Tipo 1 (CSF-1R) y del receptor del factor neutrófico derivado de línea celular glial (RET). La inhibición ejercida por el

sunitinib sobre la actividad de esos RTKs, ha sido demostrada en ensayos bioquímicos y celulares y la inhibición de la función se demostró en ensayos de proliferación celular. El metabolito principal exhibió una potencia similar, cuando se comparó con el sunitinib en ensayos bioquímicos y celulares.

El sunitinib inhibió la fosforilación de múltiples RTKs (PDGFR β , VEGFR2, KIT), en xenoinjertos tumorales con expresión de blancos RTKs *in vivo* y demostró capacidad de inhibición del crecimiento tumoral o regresión tumoral y/o inhibió las metástasis en algunos modelos experimentales de cáncer. El sunitinib demostró capacidad para inhibir *in vitro* el crecimiento de células tumorales con expresión de blancos RTKs no-regulados (PDGFR, RET o KIT) y para inhibir *in vivo* la angiogénesis tumoral, dependiente del PDGFR β - y del VEGFR2.

Estudios clínicos

La seguridad y la eficacia clínica del sunitinib, se estudió en sujetos con GIST malignos que fueran resistentes al imatinib (es decir, en quienes experimentaron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib); o en pacientes que no toleraron el imatinib (o sea, en quienes experimentaron una toxicidad significativa durante el tratamiento con imatinib, que impidió seguir el tratamiento); así como en sujetos con carcinoma de célula renal metastásico (CCRM); el tratamiento complementario de pacientes en alto riesgo de recurrencia del CCR después de la nefrectomía y en sujetos con pNET no reseccable.

La eficacia se estableció con base en el tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor y en un aumento de la supervivencia, para el GIST.

La eficacia se estableció con base en la supervivencia sin progresión (SSP) y en las frecuencias de respuestas objetivas (FRO), para el CCRM tratado por primera vez (*naïve*) y para el refractario a la citocina, respectivamente y en la SSP para pNET.

Tumores estromales gastrointestinales (GIST)

Se realizó un estudio inicial, abierto, con escalamiento de dosis, en sujetos con GIST, después del fracaso del imatinib (mediana de la dosis diaria máxima 800 mg) por resistencia o intolerancia. Se reclutaron 97 sujetos en varias dosis y regímenes de dosificación; 55 sujetos recibieron 50 mg con el régimen de dosificación recomendado de 4 semanas sí / 2 semanas no (Régimen 4/2). En este estudio, la mediana del tiempo hasta la progresión del tumor (THP) y de supervivencia sin progresión (SSP), fue de 34,0 semanas (intervalo de confianza [IC] 95% = 22,0, 46,0).

Se realizó un estudio de Fase 3, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo del sunitinib, en sujetos con GIST que no toleraron, o experimentaron progresión de la enfermedad, durante o después del tratamiento con imatinib (mediana de la dosis diaria máxima 800 mg). En este estudio, 312 sujetos fueron aleatorizados (2:1) para recibir o 50 mg de sunitinib o placebo por vía oral una vez al día en el Régimen 4/2, hasta la progresión de la enfermedad o su retiro del estudio por algún motivo (207 sujetos recibieron sunitinib y 105 sujetos recibieron placebo). El criterio de valoración primario de eficacia del estudio fue el THP (evaluado por la Revisión Independiente), definido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización, hasta la primera documentación de progresión objetiva del tumor. Los objetivos secundarios incluyeron la SSP, FRO y supervivencia global (SG).

En el momento del análisis interino pre-especificado, la mediana del THP para el sunitinib, fue 28,9 semanas (IC 95%: 21,3, 34,1), según la evaluación del Investigador y 27,3 semanas (95% CI: 16,0, 32,1) según la evaluación de la Revisión Independiente y fue más prolongado, con significación estadística, que el THP de 5,1 semanas (IC 95%: 4,4, 10,1) evaluado por el Investigador y que el de 6,4 semanas (95% CI: 4,4, 10,0), evaluado por la Revisión Independiente. La diferencia en la SG fue favorable, con significación estadística para el sunitinib (tasa de riesgo[TR]: 0,491 [IC 95% 0,290, 0,831]); el riesgo de muerte fue 2 veces mayor en los sujetos del brazo placebo, en comparación con los del brazo sunitinib. La información adicional sobre la eficacia se presenta a continuación en la Tabla 6.

Después del análisis interino positivo de eficacia y seguridad, según la recomendación del Comité de Monitoreo de la Seguridad y los Datos Independiente (DSMB), se levantó el ciego del estudio y se ofreció a los sujetos en el grupo de placebo, un tratamiento de sunitinib de etiqueta abierta.

Un total de 255 sujetos recibieron sunitinib en la fase de tratamiento de etiqueta abierta del estudio, incluyendo 99 sujetos quienes se trataron inicialmente con placebo. En este análisis final, el grupo de placebo incluyó aquellos sujetos aleatorizados al placebo quienes posteriormente recibieron el tratamiento de sunitinib de etiqueta abierta.

Los análisis finales de criterios de valoración primarios y secundarios del estudio reafirmaron los resultados obtenidos en el momento del análisis interino, como se muestra en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2: Resumen de criterios de valoración de eficacia (población ITT)

Criterio de valoración	Tratamiento doble ciego				Tratamiento de grupo cruzado de placebo ^b
	Mediana (95% CI)		Proporción de peligro [TR]		
	Sunitinib	Placebo	(95% CI)	Valor p	
Primario TTP (semanas)					
Preliminar	27,3 (16,0, 32,1)	6,4 (4,4, 10,0)	0,329 (0,233, 0,466)	<0,001	-
Final	26,6 (16,0, 32,1)	6,4 (4,4, 10,0)	0,339 (0,244, 0,472)	<0,001	10,4 (4,3, 22,0)
Secundario					
<i>Preliminar</i>					
PFS (semanas) ^c	24,1 (11,1, 28,3)	6,0 (4,4, 9,9)	0,333 (0,238, 0,467)	<0,001	-
ORR (%) ^d	6,8 (3,7, 11,1)	(0)- -	NA	0,006 0,007	- -
OS (semanas) ^e	-		0,491 (0,290, 0,831)		
<i>Final</i>					
PFS (semanas)	22,9 (10,9, 28,0)	6,0 (4,4, 9,7)	0,347 (0,253, 0,475)	<0,001,	-
ORR (%) ^d	6,6 (3,8, 10,5)	(0)-	NA	0,004	10,1 (5,0, 17,8)
OS (semanas)	72,7 (61,3, 83,0)	64,9 (45,7, 96,0)	0,876 (0,679, 1,129)	0,306	-

Abreviaturas. IC: Intervalo de confianza, ITT: intención de tratar, NA: No aplicable, TRO: Tasa de respuesta objetiva, SG: Supervivencia global, SLP: Supervivencia libre de progresión, TP: tiempo hasta la progresión del tumor.

- a. Los resultados del tratamiento doble ciego pertenecen a la población ITT y se utiliza la medida de radiólogo central, como sea apropiado.
- b. Los resultados de eficacia para los 99 sujetos quienes pasaron del tratamiento con placebo a sunitinib después del levantamiento del ciego. La línea basal se reajustó al momento del cambio y los análisis de eficacia se basaron en la evaluación de los investigadores.
- c. Los números PFS preliminares se han actualizado con base en el recálculo de los datos originales.
- d. Los resultados de ORR se presentan como el porcentaje de sujetos con respuesta confirmada con el 95% CI.
- e. No se alcanzó la mediana porque los datos no eran maduros todavía.

De aquellos sujetos aleatorizados al grupo sunitinib, 62,7% sobrevivieron más de un año. 35,5% sobrevivieron más de 2 años y 22,3% sobrevivieron más de 3 años.

En general, el estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en TTP, el criterio de valoración primario, para sunitinib más el mejor cuidado de soporte comparado con el placebo más el mejor cuidado de soporte.

Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos (pNET)

En un estudio Fase 2 de etiqueta abierta, multicéntrico se evaluó la eficacia y la seguridad con sunitinib 50 mg al día como único agente en un esquema 4/2 en sujetos con pNET no resecable avanzado. En la cohorte de cáncer de islotes pancreáticos de 66 sujetos, se observó un 17% de TRO.

Un estudio Fase 3, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de sunitinib como agente único fue realizado en sujetos con pNET no resecable.

Los sujetos debían tener documentada la progresión, basada en Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), dentro de los 12 meses anteriores y fueron aleatorizados (1:1) para recibir sunitinib 37,5 mg una vez al día continuo (sin período de descanso) (n = 86) o placebo (n = 85).

El objetivo principal fue comparar la SSP en sujetos que recibieron sunitinib en comparación con los sujetos que recibieron placebo. Otras variables incluyeron la SG, TRO, los Resultados Informados por los Sujetos (PRO), y la seguridad.

Los datos demográficos fueron comparables entre sunitinib y el grupo placebo. Además, el 49% de los sujetos tratados con sunitinib tenía tumores no funcionales frente al 52% de los sujetos tratados con placebo y el 92% de los sujetos en ambos grupos tenía metástasis en el hígado. El uso de análogos de la somatostatina se permitió en el estudio. Un total de 66% de los sujetos recibieron sunitinib antes de la terapia sistémica en comparación con el 72% de los sujetos tratados con placebo. Además, el 24% de los sujetos tratados con sunitinib recibió análogos de la somatostatina en comparación con el 22% de los sujetos tratados con placebo.

Se observó una PFS clínicamente significativa para Sutent vs el placebo en el análisis evaluado por el investigador. La mediana de PFS fue de 11,4 meses para el grupo de sunitinib en comparación con 5,5 meses para el grupo placebo [TR: 0,418 (95% CI 0,263; 0,662), el valor de $p = 0,0001$], resultados similares fueron observados cuando se utilizaron las evaluaciones derivadas de la respuesta tumoral basadas en la aplicación de RECIST vs las medidas del tumor realizadas por el investigador para determinar la progresión de la enfermedad, como se muestra en la Tabla 3. Una razón de riesgo

favorable a sunitinib fue observada en todos los subgrupos de las características basales evaluadas, incluyendo un análisis por número de tratamientos sistémicos previos. Un total de 29 sujetos en el grupo de sunitinib y 24 en el grupo placebo no habían recibido tratamiento sistémico previo, entre estos sujetos, el riesgo relativo para PFS fue de 0,365 (IC 95%: 0,156; 0,857), $p = 0,0156$. Del mismo modo, entre los 57 sujetos en el grupo de sunitinib (incluyendo 28 con un tratamiento sistémico previo y 29 con dos o más tratamientos sistémicos previos) y 61 sujetos en el grupo placebo (incluyendo 25 con un tratamiento sistémico previo y 36 con 2 o más tratamientos sistémicos previos), la tasa de riesgo para PFS fue de 0,456 (IC 95%: 0,264; 0,787), $p = 0,0036$.

Un análisis de sensibilidad del PFS fue realizado, en el cual, la progresión se basó en los reportes de medidas tumorales dados por el investigador y en el que todos los sujetos censurados por razones distintas a la terminación del estudio fueron tratados como si tuvieran eventos PFS. Este análisis proporcionó una estimación conservadora del efecto del tratamiento de sunitinib y apoyó el análisis primario, lo que demuestra un riesgo relativo de 0,507 (IC 95%: 0,350; 0,733), $p = 0,000193$. El estudio clave de pNET fue interrumpido prematuramente por recomendación del Comité Independiente de Vigilancia de Drogas, y además el criterio de valoración principal se basó en la evaluación del investigador, ambos factores pueden haber afectado las estimaciones del efecto del tratamiento.

Con el fin de descartar un sesgo en la evaluación de SSP basada en el investigador, un análisis ciego de revisión independiente de las imágenes (BICR, por sus siglas en inglés) se llevó a cabo; esta revisión respaldó la evaluación del investigador, como se muestra en la Tabla 3 La curva de Kaplan-Meier para SSP en la Figura 1.

Tabla 3 - Resultados de eficacia del pNET del estudio de fase 3

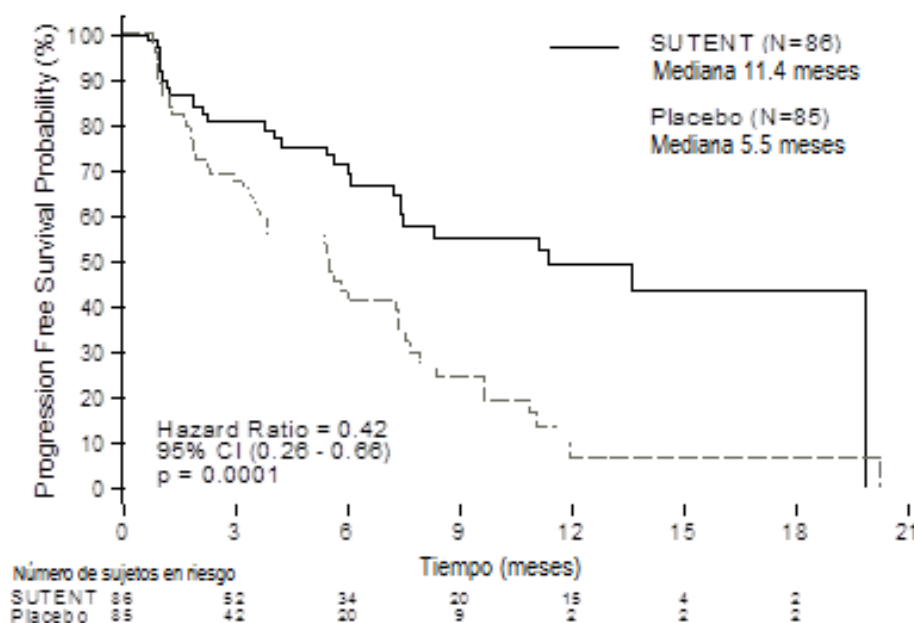
Parámetro de Eficacia	Sunitinib (n=86)	Placebo (n=85)	TR (95% CI)	Valor p
SSP [mediana meses (95% IC)] por la evaluación del investigador	11,4 (7,4; 19,8)	5,5 (3,6; 7,4)	0,418 (0,263; 0,662)	0,0001 ^a
SSP [mediana, meses (95% CI)] por evaluaciones derivadas de la respuesta basadas en la aplicación de los criterios RECIST a las evaluaciones del tumor realizadas por el investigador.	12,6 (7,4; 16,9)	5,4 (3,5; 6,0)	0,401 (0,252; 0,640)	0,000066 ^a
SSP [mediana meses (95% IC)] análisis ciego independiente central de las evaluaciones del tumor	12,6 (11,1; 20,6)	5,8 (3,8; 7,2)	0,315 (0,181; 0,546)	0,000015 ^a
SG [mes mediana (95% IC)]	20,6 (20,6, NR)	NR (15,5, NR)	0,409 (0,187; 0,894)	0,0204 ^a
ORR [% , (IC 95%)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 ^b

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza, TR=tasa de riesgo, NA= no aplicable, NR= no relacionado; TRO: Tasa de respuesta objetiva; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión; pNET: Tumores neuroendócrinos pancreáticos; RECIST: Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos

^a prueba Lor-rank bilateral no estratificada

^b prueba exacta de Fisher

Figura 1 - Curva de Kaplan-Meier de la SSP en un estudio fase 3 en pNET



Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; N: Número de sujetos; SLP: Supervivencia libre de progresión; pNET: Tumores neuroendócrinos pancreáticos.

Los datos de la SG no estaban maduros al momento del análisis. Hubo 9 defunciones en el grupo de sunitinib y 21 muertes en el grupo placebo. Una diferencia estadísticamente significativa a favor de la ORR de sunitinib frente a placebo fue observada.

Ante el progreso de la enfermedad, los sujetos fueron retirados el ciego y a los sujetos con placebo se les podría haber ofrecido el acceso a sunitinib en un estudio de extensión por separado. Como resultado del cierre temprano de los primeros estudios, los sujetos restantes no fueron asignados a un estudio ciego y se ofreció el acceso a sunitinib de etiqueta abierta en un estudio de extensión. Un total de 59 sujetos del grupo placebo recibieron sunitinib en un estudio de extensión.

Los resultados del Cuestionario de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento de la Calidad de Vida de las Personas con Cáncer (EORTC QLQ-C30) demostró que la calidad de vida relacionada con la salud global y los cinco dominios de funcionamiento (físico, funcional, cognitivo, emocional y social) se mantuvieron para los sujetos en tratamiento con sunitinib en comparación con los que recibieron el placebo, con limitados efectos sintomáticos adversos.

Carcinoma de célula renal

CCRM tratado por primera vez

Se realizó un estudio de Fase 3 aleatorizado, de comparación del sunitinib con el interferón- α como agentes únicos, en sujetos con CCRM tratado por primera vez (*naïve*). El objetivo primario fue comparar la SSP en sujetos que recibían sunitinib *versus* sujetos que recibían IFN- α . Los objetivos secundarios incluyeron THP, FRO, seguridad ST y RRP. Se aleatorizaron setecientos cincuenta (750)

sujetos (1:1) para recibir o 50 mg de sunitinib, una vez al día con el Régimen 4/2 o para recibir interferón- α administrado subcutáneamente en 9 MUI, tres veces a la semana. Los sujetos se trataron hasta la progresión de la enfermedad o hasta el retiro del estudio por otra razón.

La población ITT incluyó 750 sujetos, 375 aleatorizados a sunitinib y 375 aleatorizados a IFN- α . La edad, sexo, raza y estatus de desempeño del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) en el momento basal fueron comparables y estaban equilibrados entre los grupos sunitinib e IFN- α . En la Tabla 4 se muestran las características demográficas y de los pacientes. El sitio de metástasis más común presente en la selección, fue el pulmón (78% *versus* 80%, respectivamente), seguido por los ganglios linfáticos (58% *versus* 53%, respectivamente) y el hueso (30% cada brazo). La mayoría de los sujetos tenían varios (2 o más) sitios metastáticos en el momento basal (80% *versus* 77%, respectivamente).

Tabla 4. Demografía en momento basal en el estudio CCRM tratado por primera vez (naïve)

	CCRM tratado por primera vez (naïve)	
	Sunitinib (n=375)	IFN- α (n=375)
Sexo [n (%)]		
Masculino	267 (71)	269 (72)
Femenino	108 (29)	106 (28)
Raza auto-declarada [n (%)]		
Blanca	354 (94)	340 (91)
Asiática	7 (2)	12 (3)
Negra	4 (1)	9 (2)
No reportada	10 (3)	14 (4)
Grupo de edad [n (%)]		
< 65 años	223 (59)	252 (67)
\geq 65 años	152 (41)	123 (33)
Estatus de desempeño [n (%)]		
0	231 (62)	229 (61)
1	144 (38)	142 (38)
2	0 (0)	4 (1) ^a
Tratamiento anterior [n (%)]		
Nefrectomía	340 (91)	335 (89)
Radioterapia	53 (14)	54 (14)

Abreviaturas: ECOG: Grupo Oncológico Cooperativo del Este; IFN- α : Interferón- α ; CCRm: Carcinoma de células renales metastásico; n: número de sujetos.

^a Los sujetos tuvieron un estatus de desempeño ECOG de 1 en la selección, que cambió a 2 en el momento basal.

La duración media del tratamiento fue de 11,1 meses (rango: 0,4-46,1) para el tratamiento con sunitinib y 4,1 meses (rango: 0,1-45,6) para el tratamiento con IFN- α . Las interrupciones de dosis ocurrieron en 202 sujetos (54%) tratados con sunitinib y en 141 sujetos (39%) tratados con IFN- α . Las reducciones de dosis ocurrieron en 194 sujetos (52%) tratados con sunitinib y en 98 sujetos (27%) tratados con IFN- α . Las tasas de discontinuación debido a reacciones adversas fueron 20% para sunitinib y 23% para IFN- α . Los sujetos fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o el retiro del estudio. El criterio de valoración de eficacia primario fue la SSP. Un análisis interino planeado, mostró una ventaja estadísticamente significativa para el sunitinib, sobre el IFN- α , en el criterio de valoración primario de

SSP, siendo la SSP del sunitinib más del doble de la del IFN- α (47,3 semanas y 22,0 semanas, respectivamente). El criterio de valoración secundario de FRO del sunitinib, fue más de cuatro veces mayor que el del IFN- α (27,5% y 5,3%, respectivamente). Sin embargo, los datos no estaban maduros para determinar el beneficio de supervivencia total; para el momento de este análisis provisorio análisis, 374 de 750 (50% de los sujetos reclutados) seguían en el estudio, 248 de 375 (66%) en el brazo sunitinib y 126 de 375 (34%) en el brazo IFN- α .

En el momento del análisis final hubo una ventaja estadísticamente significativa para el sunitinib sobre el IFN- α en el criterio de valoración de PFS (Ver la Tabla 5 y la Figura 2). En los factores preespecificados de estratificación de lactato deshidrogenasa (LDH) ($> 1,5$ ULN contra $\leq 1,5$ ULN), el estado funcional ECOG (0 contra 1), y antes de la nefrectomía (sí contra no), la TR favoreció a sunitinib sobre IFN- α . La evaluación principal de radiología se discontinuó después de que se alcanzó el criterio de valoración primario. El ORR determinado por la evaluación del investigador fue de 46% (95% CI: 41,51) para el grupo de sunitinib y 12% (95% CI: 9,16) para el grupo de IFN- α ($p < 0,001$) (Ver la Tabla 5).

Los resultados fueron similares en los análisis de soporte y se mostraron robustos cuando se controlaron los factores demográficos (edad, sexo, raza y estatus de desempeño) y los factores de riesgo conocidos. Para 262 de los 750 sujetos (35%) sin factores de riesgo conocidos, la mediana de la SSP no se había alcanzado todavía en el brazo sunitinib y era de 64,1 semanas en el brazo IFN- α (HR 0,447; IC 95% [0,313, 0,640]); para los 424 pacientes (56%) con 1 o 2 factores de riesgo, la mediana de la SSP fue 46,6 semanas en el brazo sunitinib y de 16,1 semanas en el brazo IFN- α (HR 0,547; IC 95% (0,423, 0,707)); y para los 47 pacientes (6%) con ≥ 3 factores de riesgo, la mediana de la SSP fue 12,0 semanas en el brazo sunitinib y de 5,7 semanas en el brazo IFN- α (HR 0,679, IC 95% 0,330, 1,398).

Como se muestra en la Figura 3, el tratamiento de sunitinib fue asociado con una supervivencia mayor en comparación con el tratamiento de IFN- α . La OS mediana fue 114,6 semanas para el grupo de sunitinib (95% CI: 100,1-142,9) y 94,9 semanas para el grupo de IFN- α (95% CI: 77,7, 117,0) [HR = 0,821; 95% CI: 0,673, 1,001; $p = 0,0510$ según la prueba de rango logarítmico, $p = 0,013$ según la prueba Wilcoxon]. En el análisis estratificado (LDH $>$ contra $\leq 1,5$ x ULN, estado de desempeño ECOG 0 contra ≥ 1 , en ausencia o presencia de nefrectomía previa), el HR fue 0,818 (95% CI: 0,699, 0,999; $p = 0,049$ según la prueba de rango logarítmico). La OS mediana para el grupo de IFN- α incluye 25 sujetos que discontinuaron el tratamiento con IFN- α , debido a la progresión de enfermedad y cruzaron a tratamiento con sunitinib. Después de la discontinuación del estudio, 213 sujetos en el grupo de IFN- α recibieron un tratamiento contra el cáncer posterior al estudio, que incluyó 32% de quienes recibieron sunitinib; 182 sujetos del grupo de sunitinib recibieron tratamiento contra el cáncer posterior al estudio, que incluyó 11% de quienes recibieron sunitinib. En análisis post-hoc de los sujetos censurados que pasaron del tratamiento de IFN- α al tratamiento de sunitinib la OS mediana al momento del cambio fue 114,6 contra 86,7 semanas (rango de peligro no estratificado: 0,808; $p = 0,0361$ por prueba de rango logarítmico; $p = 0,0081$ por prueba Wilcoxon). Cuando se excluyeron los sujetos que recibieron terapias anticáncer posteriores al estudio, la OS mediana fue 121,9 contra 61,3 semanas en los pacientes tratados con sunitinib en comparación con los tratados con IFN- α (TR: 0,647; 95% CI: 0,482 a 0,867; $p = 0,0033$ según la prueba de rango logarítmico; $p = 0,0013$ según la prueba Wilcoxon).

Tabla 5. Resultados de eficacia en CCRM

Parámetro de eficacia	CCRM tratado por primera vez			
	Sunitinib (n=375)	IFN- α (n=375)	Valor de p (prueba de rangos logarítmicos)	HR (IC 95%)
SSP ^a [mediana, semanas (IC 95%)]	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)	<0,000001	0,516 (0,419, 0,635)
TPT ^a [mediana, semanas (IC 95%)]	49,1 (46,6; 59,1)	22,4 (21,9; 31,3)	<0,0001	0,516 (0,419, 0,635)
ORR ^a [%; (IC 95%)]	38,7 (33,7, 43,8)	7,7 (5,2, 10,9)	<0,0001	NA
Parámetro de eficacia	CCRM refractario a la citocina			
	Estudio 1 (n = 106)	Estudio 2 (n = 63)		
Tasa de respuesta objetiva [%; (IC 95%)]	34,0 ^a (25,0; 43,8)	36,5 ^b (24,7; 49,6)		
Duración de la respuesta [mediana, semanas (IC 95%)]	* (42,0, **)	54 ^b (34,3; 70,1)		

Abreviatura IC= intervalo de confianza, DR: duración de la respuesta; RR: razón de riesgo; IFN- α : Interferón- α ; CCRM: carcinoma de células renales metastásico; n: número de sujetos; NA= no aplicable; TRO: Tasa de respuesta objetiva; SLP: Supervivencia libre de progresión; CCR: Carcinoma de células renales; TP: Tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor.

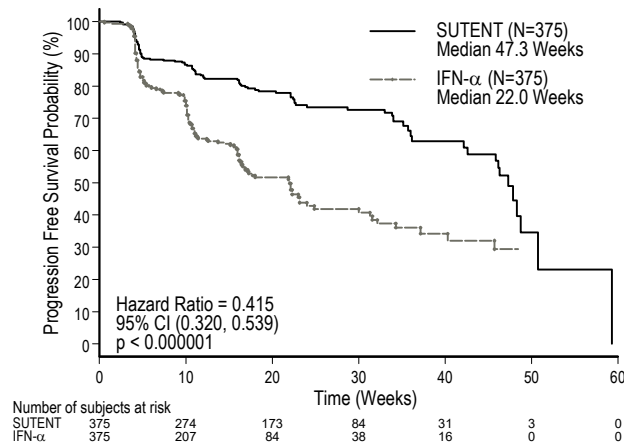
^a Evaluado por laboratorio de radiología central ciego: no se habían leído las imágenes de 90 sujetos al momento del análisis

^b Evaluado por investigación

* La mediana de DR no se había alcanzado todavía

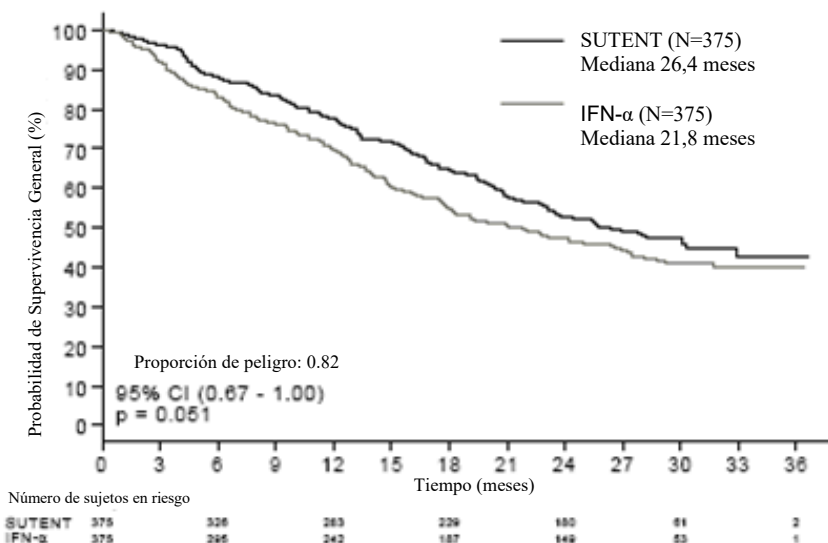
** La información aún no estaba suficientemente madura para determinar el límite de confianza superior

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de SSP en el estudio de CCRM tratado por primera vez (naïve) Población con intención de tratamiento)



Abreviaturas. IC: Intervalo de confianza; IFN- α : interferón- α ; CCRm: Carcinoma de células renales metastásico; SLP: supervivencia libre de progresión.

Figura 3 Curva Kaplan-Meier para OS en estudio de CCRM sin tratamiento previo (naïve) (Población con intención de tratamiento)



Abreviaturas. IC: Intervalo de confianza; IFN- α : Interferón- α ; SG: Supervivencia global; CCR: Carcinoma de células renales.

Los RCRP se midieron utilizando la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer –Índice de los Síntomas del Cáncer Renal Avanzado (FKSI) y la Evaluación Funcional de la Terapia General del Cáncer (FACT-G). Los criterios de valoración RRP incluyen el puntaje del índice FKSI, el puntaje total FACT-G y de sus cuatro subescalas (Bienestar Físico [PWB], Bienestar Social/Familiar [SWB], Bienestar Emocional [EWB] y Bienestar Funcional [FWB]). El FKSI-DRS fue utilizado para evaluar los síntomas relacionados con cáncer renal reportados por los pacientes (falta de energía/fatiga, dolor/dolor óseo, pérdida de peso, disnea, tos, fiebre y hematuria) en 719 sujetos. Los sujetos tratados con sunitinib reportaron puntajes significativamente mejores del índice FKSI-DRS ($p \leq 0,00071$), puntaje FKSI ($p \leq 0,0133$), puntajes totales FACT-G ($p \leq 0,0244$) y puntajes PWB ($p \leq 0,0208$) y FWB ($p \leq 0,0044$), que los de los sujetos tratados con IFN- α , en todos los puntos temporales de evaluación posteriores al momento basal hasta 20 ciclos de tratamiento. Para el PWB, SWB y EWB, la significación estadística se incrementó por arriba del nivel 0,05 después del ciclo 13, el día 1 del ciclo 15 y el ciclo 10, respectivamente. Comparadas con las diferencias mínimas clínicamente importantes preestablecidas para esos puntos temporales, las diferencias entre los tratamientos en los síntomas relacionados con el cáncer renal (FKSI en todos los puntos temporales posteriores al momento basal y FKSI-DRS después del ciclo 3, día 1) y la calidad de vida global (FACT-G), se consideraron clínicamente significativas.

CCRM refractario a citocina

Se realizó un estudio de Fase 2 del sunitinib, en sujetos que fueron refractarios a una terapia previa con citoquina, con interleucina-2 o IFN- α . Sesenta y tres sujetos recibieron una dosis de partida de 50 mg de

sunitinib oralmente, una vez al día, con el Régimen 4/2. El criterio de valoración de la eficacia primario fue la ORR, basada en RECIST. Los criterios de valoración secundarios, incluyeron la evaluación del THP, SSP, la duración de la respuesta (DR) y OS.

En este estudio, la FRO fue de 36,5% (IC 95% = 24,7%, 49,6%), la mediana del THP y SSP fue 37,7 semanas (IC 95% = 24,0 - 46,4).

Un estudio de confirmación, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, de evaluación de la eficacia y seguridad del sunitinib, se realizó en sujetos con CCRM que fueron refractarios a un tratamiento previo con citosina. Ciento seis sujetos recibieron por lo menos una dosis de 50 mg de sunitinib, con el régimen 4/2 (N = 106). El criterio de valoración primario de este estudio, fue la FRO. Los criterios de valoración secundarios, incluyeron el THP, SSP, DR y OS.

En este estudio, la FRO fue de 34,0% (IC 95% = 25,0% – 43,8%). Todavía no se han alcanzado las medianas del THP, SSP, DR y OS.

Tratamiento Complementario del CCR

En el tratamiento complementario, se investigó sunitinib en un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de Fase 3 en pacientes con alto riesgo de CCR recurrente después de una nefrectomía. El objetivo fue comparar la supervivencia libre de la enfermedad (DFS) en pacientes que recibieron sunitinib frente a placebo, según la evaluación del BICR. Entre los objetivos secundarios se incluyeron la SG, seguridad, RRP y la evaluación del modelo de pronóstico del sistema de gestión integrado de la Universidad de California en Los Ángeles (UISS). Se aleatorizaron seiscientos quince pacientes 1:1 para recibir 50 mg de sunitinib una vez al día en el Régimen 4/2 o placebo. Los pacientes recibieron tratamiento durante 9 ciclos (aproximadamente 1 año) o hasta que se produjera la recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento, lo que sucediera primero.

La población con ITT incluyó a 615 pacientes, 309 aleatorizados a sunitinib y 306 aleatorizados a placebo. Los datos demográficos fueron comparables entre los grupos de sunitinib y placebo en relación con la edad (75% frente a 73% <65 años para sunitinib contra placebo, respectivamente), el sexo (masculino: 72% frente a 75%) y la raza (blanca, 82% frente a 86%; asiática, 14% frente a 11%; negra, 1% frente a <1%; otra, 3% frente a 3%). Se proporciona un resumen de las características de la enfermedad para los pacientes ingresados en la Tabla 6.

Tabla 6. Características de la Enfermedad por Tratamiento Complementario del Estudio de CCR (Población con Intención de Tratar)

	Sunitinib (N=309)	Placebo (N=306)
Clasificación histológica en la detección		
Carcinoma de células claras	306 (99,0%)	306 (100%)
Otra	3 (1,0%)	0 (0,0%)
Grupo de UISS de Alto Riesgo		
T3, N0 o NX, M0, cualquier grado de Fuhrman y PS de ECOG = 0 o T3, N0 o NX, M0, grado de Fuhrman=1, PS de ECOG ≥1 [T3 bajo]	115 (37,2%)	112 (36,6%)
T3, N0 o NX, M0, grado de Fuhrman ≥2, PS de ECOG ≥1 [T3 alto]	165 (53,4%)	166 (54,2%)

Tabla 6. Características de la Enfermedad por Tratamiento Complementario del Estudio de CCR (Población con Intención de Tratar)

	Sunitinib (N=309)	Placebo (N=306)
T4 N0 o NX, M0, cualquier grado de Fuhrman y cualquier PS de ECOG	4 (1,3%)	4 (1,3%)
Cualquier T, N1-2, M0, cualquier grado de Fuhrman y cualquier PS de ECOG	25 (8,1%)	24 (7,8%)
Grado de Fuhrman		
1	11 (3,6)	8 (2,6)
2	104 (33,7)	104 (34,0)
3	139 (45,0)	141 (46,1)
4	54 (17,5)	52 (17,0)
No se informa	1 (0,3)	1 (0,3)

Abreviaturas. ECOG: Grupo Oncológico Cooperativo del Este; N: Número de pacientes; PS: Valoración funcional; CCR: Carcinoma de células renales; UISS: Sistema de gestión integrado de la Universidad de California en Los Ángeles.

La población de pacientes tal como fueron tratados para el tratamiento complementario del estudio de CCR incluyó a 610 pacientes, 306 aleatorizados a sunitinib y 304 aleatorizados a placebo. La duración mediana del tratamiento fue 12.4 meses (rango: 0.13-14.9) para sunitinib y 12.4 meses (rango: 0.03-13.7) para el placebo. La mediana de duración del seguimiento fue 5.4 años (IC del 95%: 5.2, 5.6) para sunitinib y 5.4 años (IC del 95%: 5.3, 5.6) para el placebo. La mediana de la intensidad de la dosis relativa global fue 88.4% (rango: 15.0%-106.2%) en el grupo de sunitinib y 99.7% (rango: 10.0%-105.7%) en el grupo de placebo. Se produjeron interrupciones de las dosis en 166 (54.2%) y 84 (27.6%) pacientes con sunitinib y placebo, respectivamente. Ciento cuarenta pacientes (45.8%) de 306 en el grupo de sunitinib y 15 pacientes (4.9%) de 304 en el grupo de placebo experimentaron reducciones de las dosis. Ciento veintisiete pacientes (41.5%) con sunitinib y 81 pacientes (26.6%) con placebo experimentaron demoras de las dosis (definidas como una demora en el comienzo de un ciclo). Las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron de 28.1% para sunitinib y 5.9% para placebo.

La proporción de riesgo estratificada observada (estratificada por los Grupos de UISS de Alto Riesgo) para DFS (sunitinib: placebo) fue 0.761 (IC del 95%: 0.594, 0.975; valor-p bilateral: 0.030) en favor de sunitinib. La mediana de la DFS fue 6.8 años (IC del 95%: 5.8, no alcanzado [NR]) para sunitinib y 5.6 años (IC del 95%: 3.8, 6.6) para placebo. La probabilidad de permanecer con vida y libre de la enfermedad a 2, 3, y 5 años fue del 71.3%, 64.9% y 59.3% para el grupo de sunitinib, respectivamente, frente al 67.2%, 59.5% y 51.3% para el grupo de placebo, respectivamente. Los resultados de DFS de la BICR se presentan en la Tabla 7 y en la Figura 4.

Tabla 7. Resultados de DFS de la BICR del Tratamiento Complementario del Estudio de CCR

Poblaciones	Sunitinib/Placebo (N)	Sunitinib	Placebo	Valor-p^a	HR (IC dl 95%)^b
		[mediana en años (IC del 95%)]			
ITT (Análisis primario)	309 / 306	6.8 (5.8, NR)	5.6 (3.8, 6.6)	0.030	0.761 (0.594, 0.975)
T3 bajo: T3, N0 o NX, M0, cualquier grado de Fuhrman y PS de ECOG=0, o T3, N0 o NX, M0, grado de Fuhrman=1, PS de ECOG ≥1	115 / 112	NR (5.2, NR)	6.4 (4.7, NR)	0.381	0.822 (0.529, 1.276)
T3 alto: T3, N0 o NX, M0, grado de Fuhrman ≥2, PS de ECOG ≥1	165 / 166	6.8 (5.0, NR)	5.3 (2.9, NR)	0.112	0.765 (0.550, 1.066)
T3 alto y T4/cualquier T, N1-2,	194 / 194	6.2 (4.9, NR)	4.0 (2.6, 6.0)	0.044	0.737

Tabla 7. Resultados de DFS de la BICR del Tratamiento Complementario del Estudio de CCR

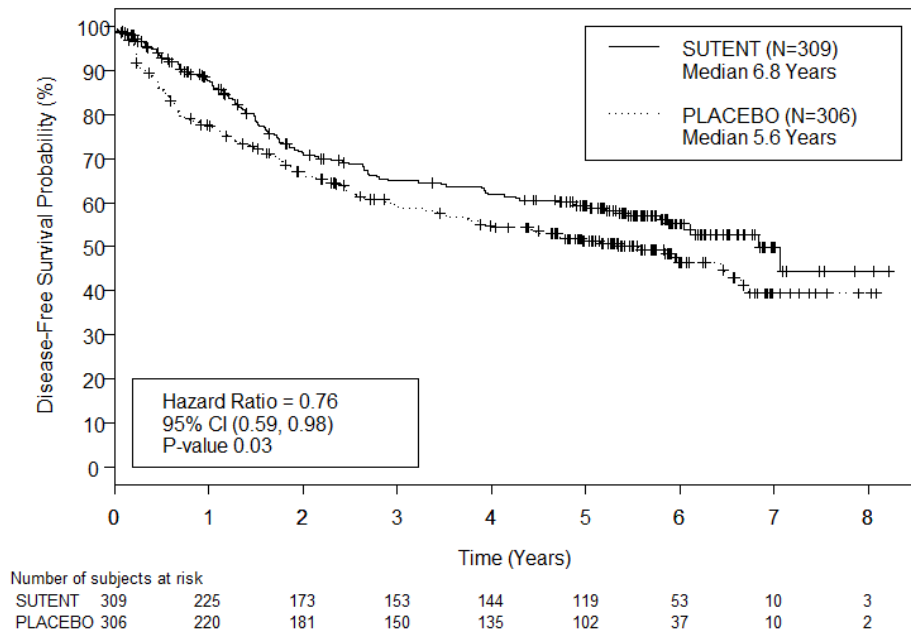
Poblaciones	Sunitinib/Placebo (N)	Sunitinib	Placebo	Valor-p ^a	HR (IC dl 95%) ^b
M0, cualquier grado de Fuhrman, cualquier PS de ECOG					(0.548, 0.993)

Abreviaturas. BICR: Revisión central independiente ciega; IC: Intervalo de confianza; DFS: Supervivencia libre de la enfermedad; ECOG: Grupo Oncológico Cooperativo del Este; RR: razón de riesgo; ITT: Intención de tratar; N: Número de pacientes; NR: No alcanzado; PS: Valoración funcional; CCR: Carcinoma de células renales; UISS: Sistema de gestión integrado de la Universidad de California en Los Ángeles.

^a Valor-p bilateral de la prueba de rango logarítmico para el análisis primario y la prueba de rango logarítmico no estratificado para los análisis de subgrupo.

^b En función del modelo de riesgos proporcional de Cox, estratificado por el Grupo de UISS de Alto Riesgo para el análisis primario y no estratificado para el análisis de subgrupos.

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de DFS en Función de la BICR (Población con Intención de Tratar)



Abreviaturas. BICR: Revisión central independiente ciega; IC: Intervalo de confianza; DFS: supervivencia libre de la enfermedad; N: Número de pacientes.

Los datos globales sobre la supervivencia no estaban completamente desarrollados a la fecha de corte de los datos. No se alcanzó la mediana de la SG en ambos grupos.

Las diferencias entre los grupos de sunitinib y placebo en relación con la calidad de vida durante el tratamiento del estudio fueron pequeñas, con solo 2 de las 15 escalas (diarrea y pérdida del apetito) del Cuestionario de Calidad de Vida Core-30 (QLQ-C30) que alcanzaron el umbral especificado previamente para obtener una diferencia significativa desde el punto de vista clínico entre sunitinib y placebo. Los cambios en la diarrea y la pérdida del apetito fueron coherentes con los efectos secundarios conocidos del tratamiento con sunitinib.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética del sunitinib y del malato de sunitinib se evaluó en 135 voluntarios saludables y en 266 sujetos con tumores sólidos.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) se observaron generalmente entre 6-12 horas ($T_{m\acute{a}x}$) después de la administración oral. Los alimentos no afectaron la biodisponibilidad del sunitinib.

Distribución

La unión *in vitro* del sunitinib y su metabolito primario activo a las proteínas plasmáticas humanas, fue 95% y 90%, respectivamente, sin dependencia aparente de la concentración en el rango de 100-4000 ng/mL. El volumen de distribución aparente (V_d/F) del sunitinib fue grande (2230 L), lo que indica su distribución hacia los tejidos. En el rango de dosis de 25-100 mg, el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) y la $C_{m\acute{a}x}$ aumentaron proporcionalmente con la dosis.

Metabolismo

Los valores de K_i *in vitro* calculados para todas las isoformas CYP evaluadas (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 tengan interacciones relevantes clínicamente, con drogas que puedan ser metabolizadas por esas enzimas.

Estudios *in vitro* indicaron que el sunitinib no induce, ni inhibe, enzimas CYP principales, incluida la CYP3A4 (Ver la Sección 4.5).

El sunitinib es metabolizado principalmente por la enzima del citocromo P450 CYP3A4, para producir su metabolito activo principal, que posteriormente es metabolizado por la CYP3A4. El metabolito activo principal constituye del 23 al 37% de la exposición total.

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/hr, con una variabilidad inter-paciente de 40%.

Después de la administración de una dosis oral individual en voluntarios sanos, las vidas medias terminales de sunitinib y su metabolito activo primario decetilo fueron de aproximadamente 40-60 horas y 80-110 horas, respectivamente

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

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. El sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Clase C Child-Pugh).

Insuficiencia renal

Los análisis farmacocinéticos poblacionales, demostraron que la farmacocinética del sunitinib se mantuvo inalterada en los sujetos con depuraciones de creatinina calculadas en el rango de 42-347 mL/min.

Las exposiciones sistémicas después de la administración de una dosis única de sunitinib fueron similares en sujetos con insuficiencia renal severa ($CL_{cr} < 30$ ml/min) comparados con sujetos de función renal normal ($CL_{cr} > 80$ ml/min). Aunque sunitinib y su metabolito primario no fueron eliminados a través de la hemodiálisis en sujetos con ERT, la exposición sistémica total fue más baja de 47% para sunitinib y 31% para su metabolito primario comparado con sujetos con una función renal normal.

Electrofisiología cardíaca

La prolongación del intervalo QT se investigó en un estudio de Fase 1 con 24 sujetos evaluables, de 20-87 años de edad con malignidades avanzadas. En las concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio promedio máximo desde el momento basal en el QTcF, fue de 9,6 mseg (IC 90%: límite superior de 15,1 mseg). A concentraciones que eran aproximadamente el doble de las concentraciones terapéuticas, el cambio promedio máximo desde el momento basal en el QTcF, fue de 15,4 mseg (IC 90%: límite superior de 22,4 mseg). La moxifloxacina (400 mg), usada como un control positivo, mostró un cambio promedio máximo desde el momento basal en el QTcF de 5,6 mseg. Ningún sujeto experimentó un efecto sobre el intervalo QTc, mayor que Grado 2 (CTCAE, versión 3.0). Ningún paciente presentó arritmia cardíaca (Ver la Sección 4.4).

Farmacocinética plasmática

Después de la administración de una sola dosis oral a voluntarios saludables, las vidas medias de eliminación del sunitinib y su metabolito activo principal fueron, aproximadamente, 40-60 horas y 80-110 horas, respectivamente. Con la administración diaria repetida, el sunitinib se acumuló de 3- a 4-veces, mientras que el metabolito activo principal se acumuló de 7- a 10-veces. Las concentraciones en estado estacionario del sunitinib y su metabolito activo principal, se alcanzan en el lapso de 10 a 14 días. El Día 14, las concentraciones plasmáticas combinadas del sunitinib y su metabolito activo son de 62,9-101 ng/mL, que son las concentraciones deseadas, predichas con base en los datos preclínicos, capaces de inhibir *in vitro* la fosforilación del receptor y que resultan en el estancamiento/reducción del crecimiento tumoral *in vivo*. No se observaron cambios significativos en la farmacocinética del sunitinib o del metabolito activo principal, con la administración diaria repetida, ni con la repetición de los ciclos, en los regímenes de dosificación evaluados.

Las farmacocinéticas fueron similares en todas las poblaciones de tumores sólidos evaluados y en los voluntarios saludables.

Farmacocinética poblacional

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de los datos demográficos, indicaron que no hubo efectos relevantes clínicamente de la edad, peso corporal, depuración de creatinina, sexo, raza o puntaje ECOG, sobre la farmacocinética del sunitinib o del metabolito activo.

Resultado del estado de peso: Los análisis farmacocinéticos de la población de los datos demográficos indican que no hay ajustes de la dosis inicial por peso o el desempeño del ECOG.

Sexo: Los datos disponibles indican que las mujeres pueden tener una depuración aparente aproximadamente 30% menor (CL/F) de sunitinib que los hombres: esta diferencia, sin embargo, no necesita que se realicen ajustes en la dosis.

5.3 Información de Seguridad Preclínica

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos, de hasta 9 meses de duración, los efectos en los órganos objetivo 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 hemato-linfopoyético (hipocelularidad de la médula ósea y depleción linfocítica del timo, bazo y ganglios linfáticos); páncreas exócrino (desgranulación de las células acinares con necrosis celular simple); glándulas salivares (hipertrofia acinar); articulación ósea (engrosamiento de la placa de crecimiento); útero (atrofia); y ovarios (desarrollo folicular disminuido). Todos los hallazgos ocurrieron en niveles de exposición a concentraciones plasmáticas de sunitinib clínicamente relevantes. Otros efectos, observados en otros estudios, incluyeron prolongación del intervalo QTc, disminución de la FEVI y atrofia testicular tubular, matriz mesangial aumentada en el riñón, hemorragia en el tracto GI y la mucosa bucal 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 de la fisis o displasia del cartílago), estarían relacionados con la acción farmacológica del sunitinib. La mayoría de los 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 poliploide (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 de toxicidad genética.

Carcinogenicidad

En un estudio de 1-mes para encontrar el rango de dosis con sonda por vía oral (0, 10, 25, 75, o 200 mg/kg/día) con dosis diarias continuas en ratones transgénicos rasH2, carcinoma e hiperplasia de las glándulas de Brunner en el duodeno fueron observadas a la dosis más alta (200 mg/kg/día) probada.

Se realizó un estudio de 6- meses con sonda por vía oral con dosis diarias de (0, 8, 25 o 75 [reducido a 50] mg/kg/día) en ratones transgénicos rasH2. Se observaron carcinomas gastroduodenales y una mayor incidencia hemangiosarcomas de fondo y/o hiperplasia de la mucosa gástrica con dosis de ≥ 25 mg/kg/día después de 1 ó 6 meses de duración (≥ 7.3 veces el AUC en sujetos tratados con RDD).

En un estudio de 2-años de carcinogenicidad en ratas, dosis de sunitinib (0; 0,33; 1 o 3 mg/kg/día) administradas en ciclos de 28 días seguidos de períodos de 7 días libres de dosis, resultaron en un incremento en la incidencia de feocromocitoma e hiperplasia en la médula adrenal en ratas macho a las que se les administraron 3mg/kg/día luego de > 1 año de dosis ($\geq 7,8$ veces el AUC en sujetos tratados con RDD). El carcinoma de glándulas de Brunner ocurrió en el duodeno en dosis de ≥ 1 mg/kg/día en mujeres y de 3mg/kg/día en hombres, y la hiperplasia de células mucosas fue evidente en las glándulas de estómago en dosis de 3 mg/kg/día en hombres, lo cual ocurrió en $\geq 0,9$, 7,8 y 7,8 veces el AUC en sujetos tratados con RDD, respectivamente. La relevancia para los humanos de los hallazgos neoplásicos observados en ratones (rasH2 transgénicos) y estudios de carcinogenicidad en ratas con el tratamiento con sunitinib no es clara.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se observaron efectos sobre la fertilidad, en ratas machos dosificadas por 58 días, antes de aparearlas con hembras no-tratadas. No se observaron efectos sobre la reproducción, en ratas hembras tratadas por 14 días antes de aparearlas con machos no-tratados, con dosis que resultaron en una exposición sistémica de aproximadamente 5 veces la exposición sistémica en humanos. 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 amarillo, cambios endometriales en el útero y disminución del peso del útero y ovarios, con niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes. Además, en los estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en ratas, 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 25 veces más alto que la exposición sistémica en humanos. No todos los efectos observados en las ratas machos, se habían revertido al finalizar el período de recuperación (6 semanas).

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 alto que la exposición sistémica en humanos. 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 (tempranas y totales), 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 alto que la exposición sistémica en humanos.

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. Los defectos del desarrollo en las ratas, ocurrieron con niveles de exposición plasmática 6 veces más alto que la exposición sistémica en humanos. 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.

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

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Sutent 50 mg y 25 mg

Núcleo:

Manitol, Croscarmelosa Sódica, Povidona, Estearato de Magnesio

Sutent 12.5 mg

Núcleo:

Manitol, Croscarmelosa Sódica, Povidona, Estearato de Magnesio

Cubierta de la cápsula

Gelatina, Óxido de Hierro Rojo (CI-77491), Dióxido de Titanio (CI-77891)

6.2 Incompatibilidades

No-aplicable

6.3 Período de Validez

36 meses

6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Este medicamento se debe conservar a temperatura no mayor a 30 °C.

Todo Medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Externo: Caja de cartón

Interno: Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con sistema de cierre de polipropileno.

Presentación comercial:

Sutent (sunitinib) 12,5 mg:

- Caja x 1 frasco x 28 cápsulas + inserto*
- Caja x 1 frasco x 30 cápsulas + inserto

Sutent (sunitinib) 25 mg:

- Caja x 1 frasco x 28 cápsulas + inserto*
- Caja x 1 frasco x 30 cápsulas + inserto

Sutent (sunitinib) 50 mg:

- Caja x 1 frasco x 28 cápsulas + inserto*
- Caja x 1 frasco x 30 cápsulas + inserto

* Presentación actualmente comercializada

Muestra médica:

Sutent 12,5 mg: Caja x 1 frasco x 28 cápsulas + inserto

Sutent 25 mg: Caja x 1 frasco x 28 cápsulas + inserto

Sutent 50 mg: Caja x 1 frasco x 28 cápsulas + inserto

6.6 Precauciones Especiales de Eliminación y Otras Manipulaciones

No hay requerimientos especiales.

Fabricado por: Pfizer Italia S.R.L., MARINO DEL TRONTO (ASCOLI PICENO)-ITALIA.

Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador.

Basado en el Documento de Producto v 40 del 07 de Mayo de 2018

Nombre Genérico: malato de sunitinib

Número de versión: v40

Fecha: 07 de Mayo de 2018

Reemplaza: 08 de Marzo de 2017