



**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**  
**SUTENT® CÁPSULAS 12,5 mg, 25 mg y 50 mg**  
**MALATO DE SUNITINIB**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Sutent<sup>1</sup> cápsulas 12,5 mg  
Sutent<sup>1</sup> cápsulas 25 mg  
Sutent<sup>1</sup> cápsulas 50 mg

**2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene 12,5 mg, 25 mg ó 50 mg de sunitinib (como malato). <sup>1</sup>

Excipientes: Ver sección 6.1

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas de gelatina dura<sup>1, 120</sup>

**4. PARTICULARIDADES CLINICAS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

*Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)*

Sutent está indicado en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), en adultos después del fracaso del tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia. La experiencia con Sutent como tratamiento de primera línea es limitada. (Ver Sección 5.1). <sup>2,3,4</sup>

*Carcinoma metastásico de células renales (CMCR)*

Sutent está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico avanzado de células renales (CMCR) en adultos. <sup>2,5,6,93,94</sup>

*Tumor pancreático neuroendocrino (pNET)*

Sutent está indicado para el tratamiento de tumores pancreáticos neuroendocrinos (pNET) bien diferenciados, no extraíbles por cirugía o metastáticos, con progresión de la enfermedad en adultos. <sup>156,157,158,159,160</sup>

*Adyuvante en Carcinoma de Células Renales (CCR)*

Sunitinib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de recurrencia de carcinoma de células renales (CCR) después de una nefrectomía (ver Sección 5.1). <sup>177</sup>

**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.



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 período sin tratamiento de 2 semanas (Régimen 4/2), para abarcar un ciclo completo de 6 semanas.<sup>7</sup>

Para el tratamiento adyuvante de CCR, la dosis recomendada de sunitinib es de 50 mg tomada oralmente una vez al día durante 4 semanas consecutivas, seguidas por un período sin tratamiento de 2 semanas en un Régimen 4/2 durante nueve ciclos de 6 semanas.<sup>177</sup>

Para el tratamiento de tumores pancreáticos neuroendocrinos (pNET) la dosis recomendada de Sutent es de 37,5 mg por día de manera continua, sin periodo de descanso programado.<sup>156</sup>

Sunitinib es para administración oral. Se puede tomar con o sin alimentos.<sup>8,9</sup>

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

### **Modificaciones de la Dosis**

#### *Seguridad y Tolerabilidad.*

Para el tratamiento de Carcinoma metastásico de células renales (CMCR) y tumores del estroma gastrointestinal (GIST); las dosis se pueden modificar, según la seguridad y tolerabilidad individual, en incrementos de 12,5 mg. La dosis diaria no debe superar los 75 mg ni reducirse a menos de 25 mg.<sup>7</sup>

Para el tratamiento adyuvante de CCR; las dosis se pueden modificar en disminuciones de 12,5 mg, según la seguridad y tolerabilidad individual hasta una dosis mínima de 37,5 mg. La dosis máxima administrada en el estudio de fase 3 adyuvante de CCR fue de 50 mg diarios.<sup>177</sup>

Para el tratamiento de tumores pancreáticos neuroendocrinos (pNET); las dosis se pueden modificar, según la seguridad y tolerabilidad individual, en incrementos de 12,5 mg. La dosis máxima administrada en estudios fase 3 fue de 50 mg diarios.<sup>157</sup>

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

#### *Inhibición/inducción 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 CCR o 62,5 mg por día para pNET, con base en un monitoreo cuidadoso de la tolerabilidad.<sup>10,11</sup>



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 (GIST y CCR) y un mínimo de 25 mg diarios en el caso de tratamiento de tumores pancreáticos neuroendocrinos (pNET), basado en un monitoreo cuidadoso de la tolerabilidad.<sup>10,12</sup>

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 Ancianos (≥65 años de edad)*

No se requiere ajuste de dosis en ancianos. Aproximadamente 34%<sup>96</sup> 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.<sup>13,14</sup>

#### *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).<sup>95,97</sup> Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Clase C Child-Pugh) (ver la Sección 5.2).

#### *Insuficiencia Renal*

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.<sup>13,15,148</sup>

### **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**



### Piel y tejido

La decoloración de la piel, posiblemente debido al color (amarillo) de la sustancia activa, es un evento adverso común reportado en estudios clínicos.<sup>16,169</sup> Los pacientes 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<sup>16</sup>.

Los eventos antes mencionados no fueron acumulativos, típicamente fueron reversibles y generalmente no resultaron en la discontinuación del tratamiento.<sup>3,4,5,6</sup>

Se han reportado reacciones cutáneas severas, incluyendo casos de eritema multiforme (EM) y casos sugerentes de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), algunos de los cuales fueron mortales. Si se presentan signos o síntomas de SSJ o EM (ej. sarpullido progresivo en la piel a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa), el tratamiento con SUTENT debe ser discontinuado. Si el diagnóstico de SSJ es confirmado, el tratamiento no debe reiniciarse. En algunos casos de EM sospechado, los pacientes toleran la reintroducción de la terapia de SUTENT a dosis más bajas luego de resuelta la reacción; algunos de estos pacientes también reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.<sup>168</sup>

### Eventos Hemorrágicos

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<sup>145</sup>. En ensayos clínicos, aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST, presentaron hemorragia del tumor relacionada con el tratamiento.<sup>169</sup> Estos eventos pueden ocurrir súbitamente y en el caso de los tumores de pulmón, pueden presentarse como hemoptisis o hemorragia pulmonar grave, con riesgo vital<sup>4, 17</sup>. Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con resultados fatales en estudios clínicos, también se han informado en el período de post-comercialización en pacientes tratados con sunitinib para CMCR, GIST y cáncer pulmonar metastásico de células pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés).<sup>155</sup> El sunitinib no está aprobado para uso en pacientes con NSCLC.

Eventos de sangrado ocurrieron en 18% de los pacientes que recibieron sunitinib en la fase del tratamiento doble ciego del estudio de GIST, comparado con 17% de los pacientes que recibieron placebo<sup>4</sup>. En los pacientes que recibían sunitinib para el tratamiento de CMCR (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- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )<sup>98</sup>. Diecisiete (4,5%) de los pacientes con sunitinib *versus* 5 (1,7%) de los pacientes en IFN- $\alpha$  experimentaron eventos hemorrágicos Grado 3 o mayores relacionados con el tratamiento<sup>123, 169</sup>. De los pacientes que recibían sunitinib para CMCR refractario a citocina, 26% experimentó sangrado<sup>6</sup>. En los pacientes que recibían sunitinib para el tratamiento adyuvante de CCR, 30,7% de los pacientes tuvo eventos de sangrado, comparado con 8,2% de los pacientes que recibieron placebo.<sup>178</sup>

Eventos de sangrado, excluyendo epistaxis, ocurrieron en 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio para pNET en fase 3 comparado con 9,85% de los



pacientes que recibieron placebo.<sup>169</sup> 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.<sup>30</sup> Algunos casos de epistaxis fueron severos, pero muy raramente fatales.

(\* De estudios clínicos que incluyeron principalmente pacientes con GIST y CMRC refractario a citocina)

### Tracto gastrointestinal

Rara vez, han ocurrido complicaciones GI serias, o a veces mortales, en sujetos con neoplasias intraabdominales tratados con sunitinib.<sup>19</sup>

### Eventos Gastrointestinales

Náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos fueron los eventos adversos gastrointestinales más reportados<sup>16</sup>. El tratamiento de soporte para eventos adversos gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir antieméticos o anti diarreicos.

### Pancreatitis

Se informó pancreatitis en ensayos clínicos de sunitinib.<sup>20</sup> Se observaron incrementos en la lipasa y amilasa en suero en sujetos con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib.<sup>20,94</sup> Los incrementos en los niveles de lipasa fueron transitorios y, generalmente, no estuvieron acompañados por signos o síntomas de pancreatitis en sujetos con varios tumores sólidos. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben interrumpir el uso de sunitinib y recibir cuidados de apoyo apropiados.

### Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos con resultados mortales, en <1% de los pacientes con tumores sólidos que fueron tratados con sunitinib.<sup>105,147</sup> Se deben monitorear las pruebas de la función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo del tratamiento, y según se indique clínicamente. La administración de sunitinib debe interrumpirse en caso de eventos adversos relacionadas con el hígado de Grado 3 o 4, e interrumpirse si no hay resolución.

### Hematología

Se informó disminución de recuentos absolutos de neutrófilos y disminución de recuentos de plaquetas en ensayos clínicos.<sup>20</sup> Tales eventos no fueron acumulativos, fueron típicamente reversibles y, por lo general, no provocaron la interrupción del tratamiento.<sup>3,4,5,6</sup> Además, se informaron casos de hemorragia mortal asociada con trombocitopenia en algunos casos poscomercialización.<sup>145</sup>

Deben realizarse hemogramas al comienzo de cada ciclo de tratamiento en pacientes que reciben tratamiento con SUTENT.



## Cardiovascular

Se informaron eventos cardiovasculares, incluida insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de los cuales fueron mortales, mediante experiencia poscomercialización.<sup>145,146,175</sup> Sunitinib se debe administrar con precaución en los pacientes que tienen riesgo de estos eventos, o que tienen antecedentes de ellos.

En ensayos clínicos, las disminuciones de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\geq 20\%$  y por debajo del límite inferior de lo normal (LLN) ocurrieron en aproximadamente 2% de los sujetos con GIST tratados con sunitinib, 4% de los sujetos con CMCR resistente a la citocina y 2% de los sujetos tratados con placebo. Estas disminuciones de FEVI no parecen haber sido progresivas y a menudo mejoraron mientras continuaba el tratamiento.<sup>21</sup>

En el estudio de CMCR sin tratamiento previo, un 27% y un 15% de los sujetos que recibieron sunitinib e interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), respectivamente, tuvieron un valor de FEVI por debajo del LLN. Dos sujetos ( $<1\%$ ) que recibieron sunitinib tuvieron un diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).<sup>124,125</sup>

En el estudio sobre el tratamiento adyuvante de CCR, se informó una disminución de la fracción de eyección de toda causa en 1,3% de los sujetos que recibieron sunitinib y 2,0% de los sujetos que recibieron placebo. Ningún sujeto que recibió sunitinib tuvo un diagnóstico de ICC.<sup>179</sup>

Se informó insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia ventricular izquierda en 0,8% de los sujetos con tumores sólidos\* y en 1% de los sujetos tratados con placebo.<sup>21,169</sup> En el estudio de fase 3 sobre pNET, 1 (1,2%) sujeto que recibió sunitinib tuvo insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.<sup>169</sup>

Los sujetos que presentaron eventos cardíacos, tales como infarto de miocardio (incluida angina severa/inestable), injerto de bypass arterial coronario/periférico, ICC sintomática, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolia pulmonar en un plazo de 12 meses antes de la administración de sunitinib, se excluyeron de los estudios clínicos de sunitinib.<sup>3,4,5,6</sup> Se desconoce si los pacientes con estas afecciones concomitantes podrían tener mayor riesgo de desarrollar una disfunción ventricular izquierda relacionada con el medicamento. Los pacientes deberían monitorearse de cerca a fin de identificar los signos y síntomas clínicos de ICC, especialmente aquellos con factores de riesgo cardíacos y/o antecedentes de cardiopatías. Se recomienda a los médicos sopesar este riesgo frente a los posibles beneficios del medicamento. Deben considerarse también las evaluaciones periódicas de la FEVI mientras el paciente recibe sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardíaco, debe considerarse una evaluación inicial de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la interrupción del tratamiento con sunitinib. La dosis de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse en pacientes sin evidencia clínica de ICC, pero con una fracción de eyección  $<50\%$  y  $>20\%$  por debajo de los valores iniciales.



(\* De estudios clínicos que incluyeron principalmente pacientes con GIST y CMRC refractario a citocina)

### Prolongación del Intervalo QT

En aproximadamente dos veces las concentraciones terapéuticas, sunitinib demostró prolongar el intervalo QTcF (corrección de Fridericia) (ver sección 5.2). No hubo pacientes con prolongación del intervalo QT/QTc superior a grado 2 según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos v3.0 (CTCAE).<sup>92</sup> La prolongación del intervalo QT podría llevar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluida Torsade de Pointes. Se observó Torsade de Pointes en <0,1% de pacientes expuestos a sunitinib.<sup>102</sup> Sunitinib debe usarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, pacientes que consumen antiarrítmicos o pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes relevantes, bradicardia o alteraciones electrolíticas. El tratamiento concomitante con inhibidores fuertes de CYP3A4, que podría aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, debe usarse con precaución y debe reducirse la dosis de sunitinib (ver las Secciones 4.2 y 4.5).

### Hipertensión

Hipertensión relacionada con el tratamiento fue reportada muy frecuentemente en pacientes con tumores sólidos, incluidos principalmente GIST y CCR refractario a la citoquina\*<sup>16,169</sup>. La dosis de sunitinib se redujo o suspendió temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes<sup>29</sup>. A ninguno de estos pacientes se le discontinuó permanentemente el tratamiento con sunitinib<sup>30</sup>. Se observó hipertensión severa (sistólica >200 mmHg o diastólica >110 mmHg) en el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos<sup>31</sup>. Se reportó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 33,9% de los pacientes recibiendo sunitinib para el tratamiento de CMCR no tratado previamente (*naïve*), comparado con el 3,6% de los pacientes recibiendo IFN- $\alpha$ . Ocurrió hipertensión severa en el 12% de los pacientes tratados con sunitinib y en <1% de los pacientes tratados con IFN- $\alpha$ , no tratados previamente (*naïve*)<sup>126</sup>. Se informó hipertensión en 36,9% de los pacientes que reciben sunitinib y en 11,8% de los pacientes con placebo en el estudio sobre el tratamiento adyuvante de CCR.<sup>179</sup> En el estudio fase 3 para pNET, se reportó hipertensión relacionada al tratamiento en un 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib, comparado con un 4,9% de los pacientes que recibían placebo<sup>169</sup>. Ocurrió hipertensión severa en 10% de los pacientes con pNET que recibían sunitinib y 3% de los pacientes con placebo.<sup>156, 157</sup> 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 controlada.

(\* De estudios clínicos que incluyeron principalmente pacientes con GIST y CMRC refractario a citocina)

### Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial (VEGF) en pacientes con o sin hipertensión puede estimular la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con sunitinib, se debe considerar



cuidadosamente este riesgo en pacientes con factores de riesgo tales como hipertensión o antecedentes de aneurisma.<sup>196</sup>

### Disfunción de la tiroides

Se recomienda realizar una medición de laboratorio inicial de la función tiroidea, y los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo deben tratarse según la práctica médica estándar antes de comenzar el tratamiento con sunitinib. Todos los pacientes deben ser observados de cerca en busca de signos o síntomas de disfunción tiroidea al recibir el tratamiento con sunitinib cada tres meses. Los pacientes con signos y/o síntomas que indican disfunción tiroidea deben someterse a monitoreo de laboratorio de la función tiroidea y ser tratados según la práctica médica estándar.<sup>32,33,104,115,116,118</sup>

Se observó hipotiroidismo adquirido en el 6,2% de los sujetos con GIST que recibieron sunitinib frente al 1% que recibió placebo.<sup>33,169</sup> Se informó hipotiroidismo como un evento adverso en un 16% de los sujetos que recibieron SUTENT en el estudio sobre CMCR *sin tratamiento previo* y en 3 sujetos (<1%) en el grupo con IFN- $\alpha$ ,<sup>127</sup> y en un 4% de los sujetos en los 2 estudios sobre CMCR resistente a citocinas.<sup>20,32</sup> Adicionalmente, se informaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 2% de los pacientes con CMCR resistente a citocinas. En general, un 7% de la población con CMCR resistente a citocina tuvo evidencia clínica o de laboratorio de hipotiroidismo emergente a partir del tratamiento.<sup>32</sup> En el estudio sobre tratamiento adyuvante de CCR, se informó hipotiroidismo como un evento adverso en 18,0% de los pacientes con sunitinib y en 1,3% de los pacientes con placebo.<sup>180</sup> En el estudio de fase 3 sobre pNET, se informó hipotiroidismo en 6 (7,2%) sujetos que recibieron sunitinib y en 1 (1,2%) sujeto que recibió placebo.<sup>169</sup>

Se han informado casos de hipertiroidismo, algunos seguidos de hipotiroidismo, en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización.<sup>118, 169</sup>

### Convulsiones

En estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización de sunitinib, se observaron convulsiones en sujetos con o sin evidencia radiológica de metástasis cerebral. Además, ha habido pocos (<1%) informes, algunos mortales, de sujetos que presentaron convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS).<sup>34,163</sup> Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas coherentes con RPLS, tales como hipertensión, dolores de cabeza, alerta disminuida, funcionamiento mental alterado y pérdida visual, incluida ceguera cortical, deben controlarse con tratamiento médico, lo que incluye controlar la hipertensión. Se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con sunitinib; una vez solucionado el problema, podrá retomarse el tratamiento a discreción del médico tratante.

### Procedimientos quirúrgicos

Se han informado casos de dificultad en la cicatrización de heridas durante la terapia con sunitinib. Se recomienda la interrupción temporal de la terapia con sunitinib por precaución en pacientes que se sometan a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica es limitada con respecto al tiempo de reinicio de la terapia tras una intervención quirúrgica mayor. Por lo tanto, la decisión de retomar la terapia con



sunitinib tras una intervención quirúrgica mayor debe basarse en el juicio clínico de recuperación de la cirugía.<sup>150</sup>

#### Osteonecrosis mandibular (ONJ)

Se han observado casos de ONJ en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con SUTENT. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que habían recibido tratamiento previo o concomitante con bisfosfonatos intravenosos (I.V.), para los cuales la ONJ es un riesgo identificado. Debe tenerse precaución entonces cuando se usan SUTENT y bifosfonatos I.V., ya sea de manera simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado para la ONJ. Previo al tratamiento con SUTENT, debe considerarse la posibilidad de realizar un examen dental y el tratamiento preventivo adecuado. En pacientes que recibieron previamente o que están recibiendo bisfosfonatos I.V., deben evitarse los procedimientos dentales invasivos, de ser posible.<sup>152</sup>

#### Síndrome de Lisis Tumoral (TLS)

Se han observado con poca frecuencia casos de TLS, algunos mortales, en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los pacientes que suelen tener riesgo de TLS son aquellos con una gran carga tumoral previa al tratamiento. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tratados como se indica clínicamente.<sup>155</sup>

#### Fascitis necrotizante

Se han informado casos raros de fascitis necrotizante, incluida del perineo, en ocasiones mortales. La terapia con sunitinib deberá interrumpirse en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante y se debería iniciar el tratamiento adecuado sin demora.<sup>161,167</sup>

#### Microangiopatía trombótica

Se ha informado microangiopatía trombótica (MAT), que incluye púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome urémico hemolítico (SUH), que, en algunos casos, derivó en insuficiencia renal o en un resultado mortal, en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización de SUTENT como monoterapia y en combinación con bevacizumab. Se debe interrumpir la administración de SUTENT en los pacientes que desarrollan MAT. Se ha observado una reversión de los efectos de la MAT después de la interrupción del tratamiento.<sup>176</sup>

#### Proteinuria

Se han informado casos de proteinuria, así como casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina iniciales, y monitorear a los pacientes a fin de detectar el desarrollo o el empeoramiento de la proteinuria. La seguridad del tratamiento continuado con sunitinib en pacientes con proteinuria moderada a severa no se ha evaluado sistemáticamente. Se debe interrumpir el tratamiento con sunitinib en pacientes con síndrome nefrótico.<sup>118,167</sup>



## Hipoglucemia

Se han informado disminuciones en la glucosa en sangre, en algunos casos clínicamente sintomáticas, durante el tratamiento con sunitinib. Se deberán controlar regularmente los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos a fin de evaluar si las dosis del medicamento antidiabético necesitan ajustarse para minimizar el riesgo de hipoglucemia.<sup>170</sup>

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

#### *Medicamentos que pueden **augmentar** 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.<sup>12,35</sup>

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).<sup>10</sup>

#### *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.<sup>11,35</sup>

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).<sup>10</sup>

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

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)<sup>36,37</sup>. 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.

SUTENT (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/día) se evaluó en un estudio de desarrollo pre y post natal en ratas embarazadas. Se redujo la ganancia de peso en el cuerpo materno durante la gestación y lactancia en  $\geq 1$  mg/kg/día, pero no se observó toxicidad reproductiva materna en hasta 3 mg/kg/día (exposición estimada  $\geq 2,3$  veces el ABC en pacientes que recibieron la dosis diaria recomendada (DDR). Se observaron reducciones en los pesos corporales de las crías durante los períodos de pre y post destete a 3 mg/kg/día. No se observó toxicidad en el desarrollo a 1 mg/kg/día (exposición aproximada  $\geq 0,9$  veces el AUC en pacientes que recibieron la DDR).<sup>149</sup>

#### Fertilidad

Según los hallazgos no clínicos, la fertilidad masculina y femenina podría verse comprometida por el tratamiento con SUTENT (ver la sección 5.3).

#### Lactancia

Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas.<sup>38,39</sup> 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.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinas**

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 Reacciones adversas**

**La Tabla 1 de RAM con frecuencias numéricas en orden de frecuencia descendente dentro de cada SOC (grupo de 10 estudios)** muestra las categorías de frecuencia de reacciones adversas al medicamento de los estudios con agente único (N=7115) en el CCR, GIST, pNET avanzados y de la experiencia poscomercialización. Para calcular las categorías de frecuencia emergentes del tratamiento y de toda causa, se utilizó un conjunto de datos que combinó los 10 estudios con agente único en las indicaciones comercializadas. En el caso de las RAM que se informaron a partir de la experiencia poscomercialización, pero que no se informaron en el conjunto de datos de ensayos clínicos combinados, las categorías de frecuencia se calcularon mediante la metodología de la Regla de 3/X. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran



en orden de gravedad médica o importancia clínica descendente dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

**Tabla 1. Tabla de Reacciones Adversas (grupo de 10 estudios)<sup>176,194</sup>**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes ≥1/10</b>	<b>Común ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Poco común ≥1/1000 a &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10,000 a &lt;1/1000</b>
Infecciones e infestaciones	Infecciones*			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Anemia	Linfopenia		Microangiopatía trombótica <sup>a,**</sup>
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis
Trastornos metabólicos y nutricionales	Disminución del apetito	Deshidratación** Hipoglicemia		Síndrome de lisis tumoral**
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Disgeusia	Mareos Parestesia	Hemorragia cerebral** Accidente cerebrovascular** Infarto cerebral isquémico transitorio	Infarto cerebral Síndrome de encefalopatía posterior reversible Ageusia
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema de párpados Aumento del lagrimeo		
Trastornos cardíacos		Isquemia miocárdica <sup>b,**</sup> Fracción de eyección disminuída <sup>c</sup>	Infarto al miocardio <sup>d,**</sup> Insuficiencia cardíaca** Miocardiopatía** Insuficiencia cardíaca congestiva Electrocardiograma QT prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda** Torsade de Pointes

**Tabla 1. Tabla de Reacciones Adversas (grupo de 10 estudios)<sup>176,194</sup>**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes ≥1/10</b>	<b>Común ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Poco común ≥1/1000 a &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10,000 a &lt;1/1000</b>
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda	Aneurismas y disecciones arteriales <sup>e,**</sup> Hemorragia tumoral <sup>**</sup>	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis	Embolia pulmonar <sup>**</sup> Hemoptisis <sup>g,**</sup> Efusión pleural Dolor orofaríngeo <sup>f</sup>		
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal <sup>h</sup> Diarrea Vómitos Náuseas Dispepsia Estomatitis <sup>i</sup> Estreñimiento	Hemorragia gastrointestinal <sup>**</sup> Esofagitis Distensión abdominal Reflujo gastroesofágico Dolor bucal Glosodinia Sangrado gingival Sequedad de la boca Flatulencia	Perforación gastrointestinal <sup>**</sup> Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática <sup>**</sup> Colecistitis <sup>j</sup>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción <sup>l</sup> Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Decoloración de la piel <sup>k</sup> Cambios en el color del cabello Sequedad en la piel	Reacción de la piel Lesión de piel Eritema Prurito Exfoliación de la piel Ampollas Alopecia Trastorno de las uñas	Dermatitis exfoliativa	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>**</sup> Eritema multiforme <sup>**</sup> Pioderma gangrenoso
Trastornos Musculo-	Dolor en las extremidades	Mialgia	Formación de fístulas <sup>**</sup>	Rabdomiólisis <sup>**</sup> Miopatía



**Tabla 1. Tabla de Reacciones Adversas (grupo de 10 estudios)<sup>176,194</sup>**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes ≥1/10</b>	<b>Común ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Poco común ≥1/1000 a &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10,000 a &lt;1/1000</b>
esqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos	Artralgia		Osteonecrosis de mandíbula	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal** Proteinuria Cromaturia	Insuficiencia renal Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico
Trastornos generales y en el lugar de administración	Fatiga <sup>m</sup> Inflamación de la mucosa Edema <sup>n</sup> Pirexia	Escalofríos Enfermedad similar a la influenza		
Pruebas complementarias		Disminución de la hemoglobina Disminución del recuento de plaquetas Disminución del recuento de glóbulos blancos Aumento de la lipasa Aumento del ácido úrico en sangre Aumento de la amilasa <sup>o</sup> Disminución de peso	Aumento de creatina fosfocinasa en sangre Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	

\* Las infecciones e infestaciones se describen en el apartado “Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas”.

\*\* El evento puede ser mortal.

<sup>a</sup> Microangiopatía trombótica: Se han combinado los siguientes términos: Microangiopatía trombótica, Púrpura trombocitopénica trombótica y Síndrome urémico hemolítico.

<sup>b</sup> Isquemia miocárdica: Se han combinado los siguientes términos: Síndrome coronario agudo, Angina de pecho, Angina inestable, Oclusión de la arteria coronaria e Isquemia miocárdica.

<sup>c</sup> Disminución de la fracción de eyección: Se han combinado los siguientes términos: Disminución de la fracción de eyección y Fracción de eyección anormal.

<sup>d</sup> Infarto de miocardio: Se han combinado los siguientes términos: Infarto agudo de miocardio, Infarto de miocardio e Infarto de miocardio silencioso.



**Tabla 1. Tabla de Reacciones Adversas (grupo de 10 estudios)<sup>176,194</sup>**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes ≥1/10</b>	<b>Común ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Poco común ≥1/1000 a &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10,000 a &lt;1/1000</b>
---	---------------------------------	------------------------------------	---	--

<sup>e</sup> Aneurismas y disecciones arteriales: Se han combinado los siguientes términos: Rotura de aneurisma, Aneurisma aórtico, Rotura de aneurisma aórtico y Disección aórtica.

<sup>f</sup> Dolor orofaríngeo: Se han combinado los siguientes términos: Dolor faringolaríngeo y Dolor orofaríngeo.

<sup>g</sup> Hemoptisis: Se han combinado los siguientes términos: Hemoptisis y Hemorragia pulmonar.

<sup>h</sup> Dolor abdominal: Se han combinado los siguientes términos: Dolor abdominal, Dolor en la parte baja del abdomen y Dolor en la parte alta del abdomen.

<sup>i</sup> Estomatitis: Se han combinado los siguientes términos: Estomatitis y Estomatitis aftosa.

<sup>j</sup> Colecistitis: Se han combinado los siguientes términos: Colecistitis y Colecistitis acalculosa.

<sup>k</sup> Decoloración de la piel: Se han combinado los siguientes términos: Decoloración de la piel, Piel amarilla y Trastorno de la pigmentación.

<sup>l</sup> Erupción: Se han combinado los siguientes términos: Dermatitis psoriasiforme, Erupción exfoliativa, Erupción, Erupción eritematosa, Erupción folicular, Erupción generalizada, Erupción macular, Erupción maculopapular, Erupción papular y Erupción prurítica.

<sup>m</sup> Fatiga: Se han combinado los siguientes términos: Fatiga y Astenia.

<sup>n</sup> Edema: Se han combinado los siguientes términos: Edema facial, Edema y Edema periférico.

<sup>o</sup> Aumento de amilasa: Se han combinado los siguientes términos: Amilasa y aumento de amilasa.

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

Las reacciones adversas serias más importantes asociadas al tratamiento con sunitinib de los pacientes con tumores sólidos\* fueron embolia pulmonar, trombocitopenia, hemorragia tumoral, neutropenia febril e hipertensión (consulte la Sección 4.4).<sup>40,169</sup>

Las RAM más comunes de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, tales como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; erupción; eritrodisestesia palmoplantar; resequedad de la piel; cambios en el color del cabello; inflamación de la mucosa; astenia; disgeusia; anorexia e hipertensión.<sup>16,126,169</sup> La fatiga, hipertensión y neutropenia fueron las RAM más comunes de severidad máxima de Grado 3, y el aumento de la lipasa fue la RAM más frecuente de severidad máxima de Grado 4 en los sujetos con tumores sólidos.<sup>16</sup>

La epistaxis fue la RAM hemorrágica más frecuente y se informó en aproximadamente la mitad de los sujetos con tumores sólidos\* que presentaron eventos hemorrágicos (consulte la Sección 4.4).<sup>30</sup>

En los estudios clínicos de sunitinib, se han observado convulsiones en sujetos con evidencia radiológica de metástasis cerebral. Además, ha habido informes (<1%),



algunos mortales, de sujetos que han presentado convulsiones y evidencia radiológica de RPLS (consulte la Sección 4.4).<sup>34,163</sup>

(\* De los ensayos clínicos iniciales, incluidos, principalmente, los pacientes con GIST y CMCR.)

### Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

#### *Infecciones e Infestaciones*

Se han informado casos de infecciones serias (con o sin neutropenia), en algunas ocasiones, con desenlace mortal.<sup>117</sup> Las infecciones observadas con el tratamiento con sunitinib son infecciones que se observan normalmente en los pacientes con cáncer, p. ej., infecciones respiratorias (p. ej., neumonía, bronquitis), infecciones de las vías urinarias, infecciones cutáneas (p. ej., celulitis), sepsis/shock séptico y absceso (p. ej., oral, genital, anorrectal, cutáneo, en las extremidades, en las vísceras). Las infecciones pueden ser bacterianas, virales o fúngicas. Se han informado casos raros de fascitis necrotizante, entre ellos del periné, que resultó mortal en algunos casos.

#### *Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático*

Se han informado casos raros de microangiopatía trombótica, en algunos casos con desenlace mortal.<sup>176</sup> Se recomienda la suspensión temporal de la administración de sunitinib; después de la resolución, se puede reanudar el tratamiento a criterio del médico tratante.<sup>118</sup>

#### *Trastornos Vasculares*

##### Eventos tromboembólicos arteriales (ETA)

Se han informado casos de eventos tromboembólicos arteriales (ETA), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Entre los eventos más frecuentes estaban accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto cerebral. Entre los factores de riesgo asociados a los ETA, además de la enfermedad neoplásica subyacente y la edad de  $\geq 65$  años, se encuentran la hipertensión, la diabetes mellitus y la enfermedad tromboembólica previa.<sup>151</sup>

##### Eventos tromboembólicos venosos (ETV)

En la fase de tratamiento doble ciego del estudio GIST, 7 pacientes (3%) con sunitinib y ninguno con placebo presentaron ETV; 5 de los 7 eran trombosis venosa profunda (TVP) de Grado 3 y 2 eran de Grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST suspendieron el tratamiento luego de la primera observación de TVP.<sup>4</sup> Trece pacientes (3%) tratados con sunitinib por un CMCR no tratado previamente<sup>127</sup> y 4 (2%) pacientes de los 2 estudios del CMCR refractario a citoquina<sup>5,6</sup> informaron ETV. Nueve de estos pacientes presentaron embolia pulmonar: 1 fue de Grado 2 y 8 fueron de Grado 4. Ocho pacientes presentaron TVP: 1 de Grado 1, 2 de Grado 2, 4 de Grado 3 y 1 de Grado 4. A un paciente con embolia pulmonar del estudio del CMCR refractario a citoquina se le interrumpió la administración de la dosis.<sup>173</sup> Entre los pacientes con CMCR no tratados previamente que recibían IFN- $\alpha$ , hubo 6 (2%) casos de ETV; 1 (<1%) paciente presentó



una TVP de Grado 3 y 5 (1%) pacientes presentaron una embolia pulmonar, todos de Grado 4.<sup>94,128</sup> En el tratamiento adyuvante del estudio del CCR, se informó embolia pulmonar en el 2,0% de los pacientes en tratamiento con sunitinib y en el 0,7% de los pacientes en tratamiento con un placebo. Se informó TVP en el 0,3% de los pacientes en tratamiento con sunitinib y placebo.<sup>181</sup>

Se informó embolia pulmonar en aproximadamente el 2,2% de los pacientes con tumores sólidos<sup>‡</sup> que recibieron sunitinib.<sup>41,169</sup> Ninguno de estos eventos tuvo como resultado la interrupción del tratamiento con sunitinib del paciente; sin embargo, en algunos casos se disminuyó la dosis o se retrasó temporalmente el tratamiento.<sup>42</sup> No hubo más eventos de embolia pulmonar en estos pacientes después de reanudar el tratamiento.<sup>3,4,6</sup>

(<sup>‡</sup> De los ensayos clínicos iniciales, incluidos, principalmente, los pacientes con GIST y CMCR.)

#### *Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo*

Se han informado casos de miopatía y/o rhabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, algunos de ellos con desenlace mortal.<sup>145</sup> La mayoría de estos pacientes tenían factores de riesgo preexistentes y/o estaban recibiendo medicamentos concomitantes de los cuales se sabe que están asociados a estas reacciones adversas. Los pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular deben manejarse según la práctica clínica estándar.<sup>117</sup>

#### *Seguridad a Largo Plazo en el CCR*

La seguridad de sunitinib a largo plazo en pacientes con CCR metastásico se analizó en 9 estudios clínicos completados que se realizaron en los contextos de primera línea, refractario a bevacizumab y refractario a citoquina. El análisis incluyó a 5739 pacientes, de los cuales 807 (14%) se trataron por un periodo de entre  $\geq 2$  y 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se asoció a tipos nuevos o aumento de la severidad de los eventos adversos relacionados con el tratamiento y, a excepción del hipotiroidismo, la toxicidad no fue acumulativa.<sup>182</sup>

### **4.9 Sobredosis**

No existe ningún antídoto específico para la sobredosificación con sunitinib y el tratamiento de las sobredosis debería consistir en las medidas de soporte generales. Si está indicado, se puede intentar la eliminación de la droga no-absorbida por emesis o lavado gástrico<sup>45</sup>. Se han reportado casos de sobredosis; éstos fueron asociados con o sin reacciones adversas consistentes con el perfil de seguridad de sunitinib.<sup>174,175</sup>

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades Farmacodinámicas**



Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de la tirosina quinasa; código ATC: L01XE04

#### Mecanismo de acción

Sunitinib inhibe múltiples receptores de tirosina-quinasas (RTKs), que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión metastásica del cáncer. Sunitinib fue identificado como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR $\alpha$  y PDGFR $\beta$ ), de los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor del factor de células madres –stem cell factor receptor (KIT)-, de la tirosina quinasa-3 Fms-similar (FLT3), del receptor del factor estimulador de colonias Tipo 1 (CSF-1R) y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET)). La inhibición ejercida por sunitinib sobre la actividad de esos RTKs, ha sido demostrada en ensayos bioquímicos y celulares de proliferación celular. El metabolito principal exhibió una potencia similar, cuando se comparó con sunitinib en ensayos bioquímicos y celulares.<sup>46,47</sup>

El sunitinib inhibió la fosforilación de múltiples RTKs (PDGFR $\beta$ , 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. Sunitinib demostró capacidad para inhibir *in vitro* el crecimiento de células tumorales expresando blancos RTKs desregulados (PDGFR, RET o KIT) y para inhibir *in vivo* la angiogénesis tumoral dependiente del PDGFR  $\beta$ - y el VEGFR2.<sup>48,49</sup>

#### Estudios clínicos

La seguridad y eficacia clínica de sunitinib, han sido estudiadas en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal maligno (GIST) quienes eran resistentes a imatinib (es decir, quienes experimentaron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib) o en pacientes que no toleraron el imatinib (es decir, quienes experimentaron una toxicidad significativa, lo cual precluyó la continuación del tratamiento), en pacientes con carcinoma metastásico de células renales (CMCR); el tratamiento adyuvante de pacientes con alto riesgo de recurrencia de CCR luego de una nefrectomía; y pNET no extirpable.<sup>2-6,93,157,177</sup>

La eficacia se estableció con base en el tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor en un aumento de la supervivencia, para el GIST, para el CMCR no tratado previamente (*naïve*) y para el CMCR citoquina refractario, la eficacia se estableció con base en la supervivencia libre de progresión (PFS) y en los porcentajes de respuestas objetivas (Objective Response Rates-ORR) respectivamente<sup>50</sup> y para pNET en la supervivencia libre de progresión.<sup>157</sup>

#### *Tumores Estromales Gastrointestinales (GIST)*

Se realizó un estudio inicial, abierto, con escalamiento de dosis, en pacientes con GIST, después del fracaso de imatinib (Mediana de la dosis diaria Máxima 800 mg) debido a resistencia o intolerancia. Se reclutaron noventa y siete pacientes en varias dosis y regímenes de dosificación; 55 pacientes recibieron 50 mg en el régimen de dosificación recomendado de 4 semanas en tratamiento / 2 semanas sin tratamiento (“Esquema 4/2”). En este estudio, la mediana del tiempo hasta la progresión del tumor (TTP) fue de 34,0 semanas (intervalo de confianza [IC] del 95%: 22,0,-46,0).<sup>3,51,52</sup>



Se realizó un estudio de Fase 3, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo de SUTENT, en pacientes con GIST quienes eran intolerantes o habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con 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. Los objetivos secundarios incluyeron PFS, ORR y supervivencia global (OS)<sup>4,51,52</sup>.

En el momento del análisis provisorio preespecificado, la mediana del TTP para sunitinib, fue 28,9 semanas (IC 95% = 21,3-34,1) según lo determinado por el investigador y 27,3 semanas (IC 95% = 16,0-32,1), 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) con placebo según lo determinado por el investigador y 6,4 semanas (IC 95%= 4,4-10,0) 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. La Tabla 2 a continuación presenta información adicional sobre la eficacia.<sup>4,51,52</sup>

Luego del análisis de seguridad y eficacia, por recomendación del panel independiente de monitoreo de datos de seguridad (DSMB), 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. En este análisis final, la rama placebo incluyó a aquellos sujetos aleatorizados a quienes se les había asignado el placebo y que en forma subsiguiente recibieron tratamiento abierto con sunitinib.

El análisis final de los criterios de evaluación primarios y secundarios del estudio reafirmó los resultados obtenidos al tiempo del análisis interno, como se muestra en la tabla a continuación:

**Tabla 2- Resumen de Criterios de Evaluación de Eficacia (población IDT)** <sup>4,51,52,129</sup>

Tratamiento Doble- Ciego <sup>a</sup>					
Criterio de evaluación	Mediana (95% IC)		Índice de Riesgo (IR)		Grupo de tratamiento cruzado con placebo Tratamiento <sup>b</sup>
	Sunitinib	Placebo	(95%IC)	Valor p	
<b>Primario: TTP (semanas)</b>					
Provisorio	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 (0,24; 0,472)	< 0,001	10,4 (4,3; 22,0)
<b>Secundario</b>					
Provisorio					



PFS (semanas) <sup>c</sup>	24,1 (11,1; 28,3)	6,0 (4,4; 9,9)	0,333 (0,238; 0,467)	< 0,001	-
ORR (%) <sup>d</sup>	6,8 (3,7; 11,1)	0 (-)	NA	0,006	-
OS (semanas) <sup>e</sup>	-	-	0,491 (0,290; 0,831)	0,007	-
<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 (%) <sup>d</sup>	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; IDT=intención de tratar; NA=no aplicable; ORR=índice de respuesta objetiva; OS=supervivencia general; PFS=supervivencia libre de progresión; TTP=tiempo hasta la progresión

<sup>a</sup> Los resultados del tratamiento doble-ciego son de la población IDT y usando la medición radiológica central, como sea apropiado.

<sup>b</sup> 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 momento del entrecruzamiento y los análisis de eficacia se basaron en lo indicado por los investigadores.

<sup>c</sup> Los números provisionales de FPS se actualizaron en base a un recálculo de los datos originales

<sup>d</sup> Los resultados para ORR están dados por un porcentaje de sujetos con respuesta confirmada con un 95% de IC.

<sup>e</sup> La mediana no se logró debido a una inmadurez de los datos.

De aquellos pacientes seleccionados de manera aleatoria para recibir sunitinib, 62,7% sobrevivieron más de 1 año, 35,5% sobrevivieron más de 2 años, y un 22,3% sobrevivieron más de 3 años.<sup>130</sup>

En general, el estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en el TTP, el objetivo principal, para el sunitinib, más el mejor tratamiento de apoyo comparado con el placebo, más el mejor tratamiento de apoyo.

### *Tumores Pancreáticos Neuroendocrinos (pNET)*

El estudio fase 2 multicéntrico, abierto, 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 avanzado no extirpables. En una cohorte de 66 pacientes con tumor de células de islotes pancreáticos, el criterio de evaluación principal de respuesta fue de 17% de ORR.<sup>158</sup>

EL estudio esencial fase 3, multicéntrico, internacional, aleatorizado, 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 (sigla en inglés para Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), dentro de los 12 meses previos y fueron aleatorizados (1:1) para recibir ya sea 37,5mg de sunitinib una vez al día sin período de descanso agendado (n=86) o placebo (n=85).<sup>157</sup>

El objetivo primario fue comparar PFS (Supervivencia libre de progresión) 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 3.<sup>159</sup>

Se observó un riesgo relativo en favor de SUTENT en todos los subgrupos de las características basales evaluadas, incluyendo un análisis del número de tratamientos sistémicos previos. 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),  $p=0,0036$ .<sup>157</sup>

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 del investigador, ambos de los cuales podrían afectar las estimaciones del efecto del tratamiento.<sup>160</sup>

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 (BICR) apoyada en la evaluación del investigador, como se muestra en la Tabla 3. En la Figura 1 está la curva Kaplan-Meier de PFS<sup>160</sup>

**Tabla 3: Resultados de la eficacia en pNET para el estudio de fase 3<sup>160</sup>**

<b>Parámetro de Eficacia</b>	<b>SUTENT (n=86)</b>	<b>Placebo (n=85)</b>	<b>Índice de riesgo (95%IC)</b>	<b>Valor p</b>
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 <sup>a</sup>
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 <sup>a</sup>
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 <sup>a</sup>
OS [mediana, meses (95%IC)]	20,6 (20,6; NR)	NR (15,5; NR)	0,409 (0,187; 0,894)	0,0204 <sup>a</sup>
ORR [mediana, meses (95%IC)]	9,3 (3,2; 15,4)	0	NA	0,0066 <sup>b</sup>

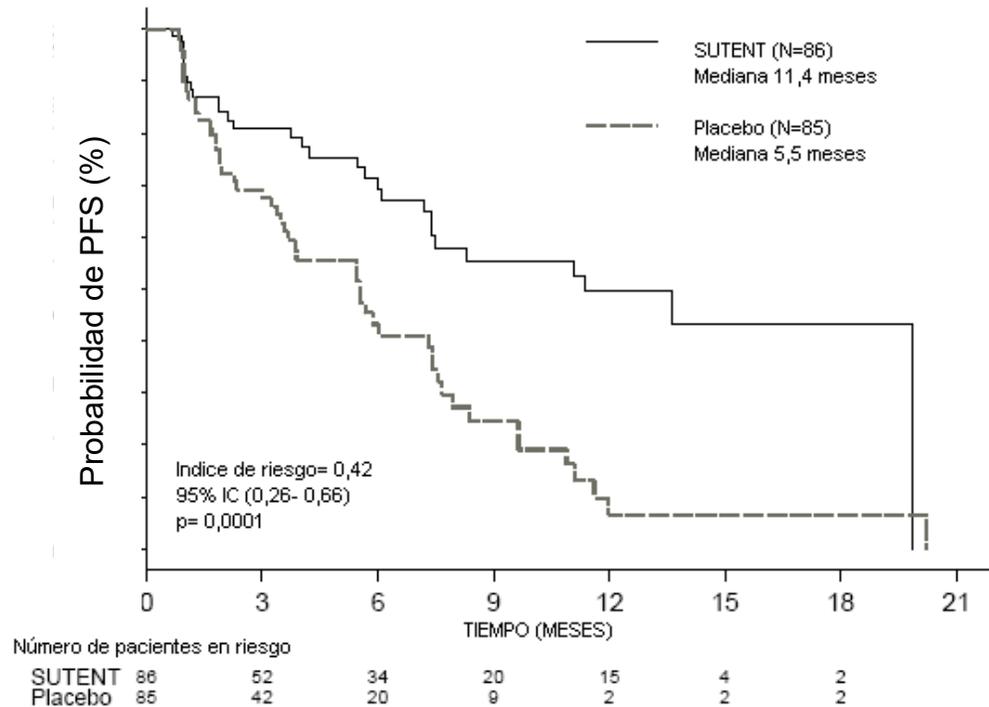
Abreviaturas: IC= Intervalo de confianza, NA= No aplica, NR= No alcanzado; ORR=índice de respuesta objetiva; OS=supervivencia general; PFS=supervivencia libre de progresión; pNET=tumores pancreáticos neuroendocrinos; RECIST=criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos.

<sup>a</sup> De un estudio comparativo de 2 grupos en el rango logarítmico

<sup>b</sup> Test exacto de Fisher



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



Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; N=cantidad de sujetos; PFS=supervivencia libre de progresión; pNET=tumores pancreáticos neuroendocrinos

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.<sup>157</sup>

### Carcinoma de Células Renales

#### *CMCR sin tratamiento previo*

Se realizó un estudio de Fase 3 aleatorizado para comparar el sunitinib como único agente frente al IFN- $\alpha$  en sujetos con CMCR no tratado previamente.<sup>94</sup> El objetivo principal fue comparar la PFS en sujetos que recibían sunitinib con a los sujetos que

recibían IFN- $\alpha$ . Los objetivos secundarios incluyeron TTP, ORR, OS, seguridad y resultados reportados por pacientes (PRO). Se aleatorizaron setecientos cincuenta (750) sujetos (1:1) ya fuera para recibir 50 mg de sunitinib una vez al día según el Cronograma 4/2 o para recibir IFN- $\alpha$  administrado en forma subcutánea en una proporción de 9 MIU tres veces a la semana. Se trató a los sujetos hasta la progresión de la enfermedad o la retirada del estudio por otra razón.<sup>93</sup>

La población con IDT incluyó 750 sujetos; 375 asignados al azar a sunitinib y 375 a IFN- $\alpha$ . Las situaciones iniciales de edad, género, raza y estado de rendimiento según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) eran comparables y equilibradas entre los grupos de sunitinib e IFN- $\alpha$ .<sup>107</sup> La demografía y las características de los pacientes se muestran en la Tabla 4. El sitio más común de metástasis presente en la detección fue el pulmón (78% frente a 80%, respectivamente), seguido por los nódulos linfáticos (58% frente a 53%, respectivamente), y el hueso (30% cada grupo).<sup>108</sup> La mayoría de los sujetos tenían sitios de metástasis múltiples (2 o más) en el período basal (80% frente a 77%, respectivamente).<sup>109</sup>

Tabla 4. Demografía inicial en el estudio de MRCC sin tratamiento previo<sup>107,108</sup>

	MRCC sin tratamiento previo	
	Sunitinib (n=375)	IFN- $\alpha$ (n=375)
Género [n (%)]		
Masculino	267 (71)	269 (72)
Femenino	108 (29)	106 (28)
Raza autoidentificada [n (%)]		
Blanco	354 (94)	340 (91)
Asiático	7 (2)	12 (3)
Negro	4 (1)	9 (2)
No informada	10 (3)	14 (4)
Grupo etario [n (%)]		
<65 años	223 (59)	252 (67)
≥65 años	152 (41)	123 (33)
Estado de rendimiento [n (%)]		
0	231 (62)	229 (61)
1	144 (38)	142 (38)
2	0 (0)	4 (1) <sup>a</sup>
Tratamiento previo [n (%)]		
Nefrectomía	340 (91)	335 (89)
Radioterapia	53 (14)	54 (14)

Abreviaturas: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IFN- $\alpha$ =interferón- $\alpha$ ; CMCR=carcinoma metastásico de células renales; n=cantidad de sujetos

<sup>a</sup> Los pacientes tenían estado de rendimiento ECOG de 1 al momento de la detección sistémica, que cambió a 2 para la referencia inicial.

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 IFN- $\alpha$ . Ocurrieron interrupciones de las dosis en 202 (54%) de los sujetos que recibían sunitinib y en 141 (39%) de los sujetos que recibían IFN- $\alpha$ . Hubo reducciones de la dosis en 194 (52%) sujetos en tratamiento con sunitinib y en 98 (27%) sujetos en tratamiento con IFN- $\alpha$ .<sup>131</sup> Las tasas de interrupción debido a reacciones adversas fueron de 20% para sunitinib y de 23% para IFN- $\alpha$ . Los sujetos fueron tratados hasta la progresión de su enfermedad o su

retirada del estudio.<sup>132</sup> El criterio de valoración de la eficacia principal fue la PFS. Un análisis planificado provisorio mostró una ventaja estadísticamente significativa para sunitinib sobre IFN- $\alpha$  en el criterio de valoración primario de PFS, siendo la PFS para el sunitinib más del doble de la del IFN- $\alpha$  (47,3 semanas y 22,0 semanas, respectivamente).<sup>110</sup> El criterio de valoración secundario de ORR fue cuatro veces más elevado para sunitinib que para IFN- $\alpha$  (27,5% y 5,3%, respectivamente).<sup>111</sup> La información no era lo suficientemente madura para determinar el beneficio de supervivencia general; al momento del análisis provisorio, 374 de 750 (50%) de los sujetos registrados en el estudio continuaban siendo parte de este, 248 de 375 (66%) en el grupo de sunitinib y 126 de 375 (34%) en el grupo de IFN- $\alpha$ .<sup>95</sup>

Al momento del análisis final hubo una ventaja estadísticamente significativa para sunitinib por encima de IFN- $\alpha$  en el criterio de valoración de PFS (ver Tabla 9 y Figura 2). En los factores de estratificación preespecificados de la lactato deshidrogenasa (LDH) (>1,5 LSN frente a  $\leq$ 1,5 LSN), el estado de rendimiento según ECOG (0 frente a 1) y la nefrectomía previa (sí frente a no). La HR favoreció a sunitinib por encima de IFN- $\alpha$ . Se interrumpió la evaluación central radiológica después de alcanzar el criterio de valoración primario. La ORR, según lo determinó la evaluación del investigador, fue de 46% (IC 95%: 41, 51) para el grupo de sunitinib y de 12% (IC 95%: 9, 16) para el grupo de IFN- $\alpha$  [ $p < 0.001$ ]<sup>133</sup> (ver Tabla 5).

Los resultados fueron similares en los análisis de apoyo y fueron firmes durante los controles demográficos (edad, sexo, raza y estado de rendimiento) y de los factores de riesgo conocidos.<sup>112</sup> Para 262 de los 750 sujetos (35%) sin factores de riesgo conocidos, la mediana de PFS fue de 64,1 semanas en el grupo de sunitinib y 34,1 semanas en el grupo de IFN- $\alpha$  (HR 0,447, IC 95%: 0,313-0,640); para los 424 sujetos (56%) con 1 o 2 factores de riesgo, la mediana de PFS fue de 46,6 semanas en el grupo de sunitinib y de 16,1 semanas en el grupo de IFN- $\alpha$  (HR 0,547, IC 95%: 0,423-0,707); y para los 47 sujetos (6%) con  $\geq 3$  factores de riesgo, la mediana de PFS fue de 12,1 semanas en el grupo de sunitinib y de 5,7 semanas en el grupo de IFN- $\alpha$  HR 0,679, IC 95%: 0,330-1,398).<sup>134</sup>

Como se muestra en la Figura 3, el tratamiento con sunitinib fue asociado a una mayor supervivencia comparado con el de IFN- $\alpha$ . La mediana de OS fue de 114,6 semanas para el grupo de sunitinib (IC 95%: 100,1 – 142,9) y de 94,9 semanas para el grupo de IFN- $\alpha$  (IC 95%: 77,7–117,0) [HR 0,821, IC 95%: 0,673-1,001;  $p = 0,0510$  según prueba de Log-rank,  $p = 0,013$  según prueba de Wilcoxon].<sup>135</sup> En el análisis estratificado (LDH > frente a  $\leq 1,5 \times$  ULN, estado de rendimiento según ECOG 0 frente a  $\geq 1$ , y ausencia o presencia de nefrectomía previa), la HR fue de 0,818 (IC 95%: 0,669- 0,999;  $p = 0,049$  según prueba de Log-rank).<sup>135</sup> La mediana de OS para el grupo de IFN- $\alpha$  incluyó a 25 sujetos que interrumpieron el tratamiento con IFN- $\alpha$  debido a progresión de la enfermedad e hicieron el entrecruzamiento con el tratamiento con sunitinib. Después de la interrupción del estudio, 213 sujetos del grupo de IFN- $\alpha$  recibieron tratamiento contra el cáncer posterior al estudio, incluido un 32% que recibió sunitinib; 182 sujetos en el grupo de sunitinib recibieron tratamiento contra el cáncer posterior al estudio, incluido un 11% que recibió sunitinib.<sup>136</sup> En análisis retrospectivos que censuraron a los sujetos que cruzaron desde el tratamiento con IFN- $\alpha$  al tratamiento con sunitinib, la mediana de OS al momento del entrecruzamiento fue de 114,6 frente a 86,7 semanas (tasa de riesgo no estratificada: 0,808;  $p = 0,0361$  según prueba de Log-rank;  $p = 0,0081$

según prueba de Wilcoxon).<sup>137</sup> Al excluir a los sujetos que recibieron tratamiento contra el cáncer posterior al estudio, la mediana de OS media fue de 121,9 frente a 61,3 semanas para sunitinib frente a IFN- $\alpha$  (HR: 0,647; IC 95%: 0,482-0,867; p=0,0033 según prueba de Log-rank; p=0,0013 según prueba de Wilcoxon).<sup>138</sup>

**Tabla 5. Resultados de eficacia en MRCC** <sup>110,111,114,139,140,141</sup>

Parámetro de eficacia	MRCC sin tratamiento previo			
	Sunitinib (n=375)	IFN- $\alpha$ (n=375)	Valor p (prueba de rango de registro)	HR (95% CI)
Supervivencia libre de progresión <sup>a</sup> [mediana, semanas (CI del 95%)]	48,3 (46,4, 58,3)	22,1 (17,1, 24,0)	<0,000001	0,516 (0,419, 0,635))
Tiempo para la progresión del tumor <sup>a</sup> [mediana, semanas (CI del 95%)]	49,1 (46,6, 59,1)	22,4 (21,9, 31,3)	<0,0001	0,516 (0,419, 0,635)
Tasa de respuesta objetiva <sup>a</sup> [% , (95% CI)]	38,7 (33,7; 43,8)	7,7 (5,2; 10,9)	<0,0001	NC
Parámetro de eficacia	MRCC resistente a la citocina			
	Estudio 1 (N = 106)		Estudio 2 (N = 63)	
Tasa de respuesta objetiva [% , (95% CI)]	34,0 <sup>a</sup> (25,0, 43,8)		36,5 <sup>b</sup> (24,7, 49,6)	
Duración de la respuesta [mediana, semanas (CI del 95%)]	* (42,0, **)		54 <sup>b</sup> (34,3, 70,1)	

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; DR=duración de la respuesta; HR=cociente de riesgos instantáneos; IFN- $\alpha$ =interferón- $\alpha$ ; CMCR=carcinoma metastásico de células renales; n=cantidad de sujetos; NA=no aplicable; ORR=índice de respuesta objetiva; PFS=supervivencia libre de progresión; CCR=carcinoma de células renales; TTP=tiempo hasta la progresión del tumor.

\*La DR mediana aún no se ha alcanzado

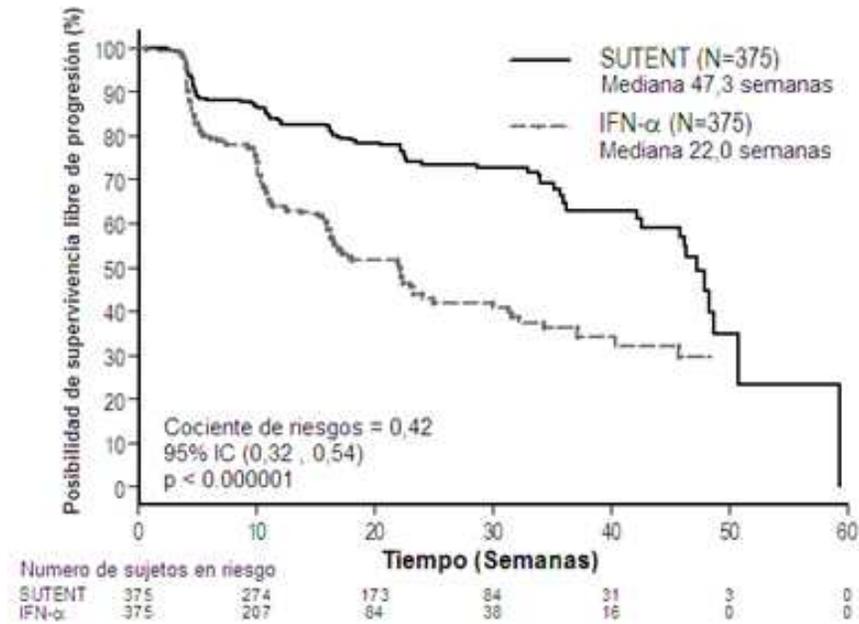
\*\* Los datos no son lo suficientemente maduros para determinar el límite de confianza superior.

a Evaluado por laboratorio de radiología central a ciegas: 90 evaluaciones de pacientes aún no se habían leído al momento del análisis.

b Evaluado por investigadores

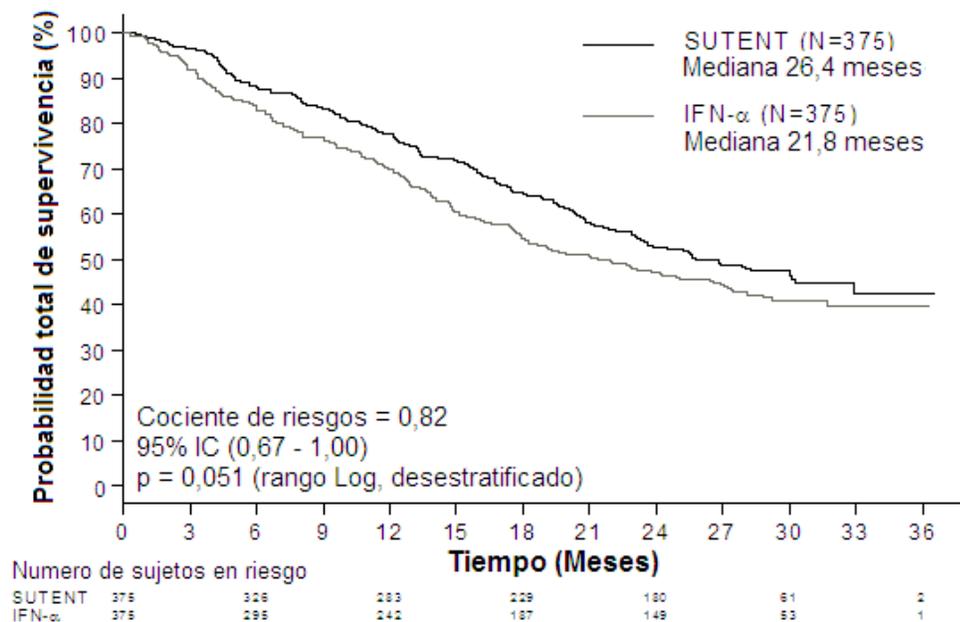


**Figura 2. Curva Kaplan-Meier de PFS en estudio de CMCR sin tratamiento previo (población con intención de tratar)<sup>142</sup>**



Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; IFN-α=interferón-α; CMCR=carcinoma metastásico de células renales; PFS=supervivencia libre de progresión

**Figura 3. Curva Kaplan-Meier de OS en estudio de CCR sin tratamiento previo (población con intención de tratar)<sup>143</sup>**



Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; IFN-α=interferón-α; OS=supervivencia general; CCR=carcinoma de células renales.



Los resultados informados por los pacientes se midieron usando la Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer-Índice de Síntomas Avanzados de Cáncer de Riñón (FKSI) y la Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer-General (FACT-G). Los criterios de valoración de PRO incluyen el puntaje FKSI, el puntaje de su subescala de Síntomas Relacionados con la Enfermedad (FKSI-DRS), el puntaje total de la FACT-G y los puntajes de sus cuatro subescalas (Bienestar físico [PWB], Bienestar social/familiar [SWB], Bienestar emocional [EWB] y Bienestar funcional [FWB]). La FKSI-DRS se especificó previamente como el criterio de valoración primario de PRO y se usó para evaluar los síntomas relacionados con el cáncer de riñón informados por los pacientes (falta de energía/fatiga, dolor/dolor óseo, disminución de peso, falta de aliento, tos, fiebre y hematuria) en 719 sujetos. Los sujetos tratados con sunitinib informaron puntajes índice de FKSI-DRS ( $p \leq 0,0071$ ), puntajes FKSI ( $p \leq 0,0133$ ), puntajes totales FACT-G ( $p \leq 0,0244$ ), PWB ( $p \leq 0,0208$ ), y FWB ( $p \leq 0,0044$ ), todos ellos significativamente mejores que los de los sujetos tratados con IFN- $\alpha$  en todos los puntos temporales de evaluación posteriores al momento basal y hasta 20 ciclos de tratamiento. Para PWB, SWB y EWB, el nivel de importancia estadística superó el nivel de 0,05 después del ciclo 13, el día 1 del ciclo 15 y el ciclo 10, respectivamente. En comparación con las diferencias mínimas con importancia clínica preestablecidas para estos criterios de valoración, las diferencias entre tratamientos para los síntomas relacionados con el cáncer de riñón (FKSI en todos los puntos temporales posteriores al momento basal y FKSI-DRS después del ciclo 3, día 1) y la calidad de vida en general (FACT-G) en todos los puntos temporales posteriores al momento basal se consideraron de importancia clínica.<sup>94,144</sup>

#### *Carcinoma de células renales metastásico citoquina- refractario*

Un estudio fase 2 de sunitinib fue llevado a cabo en pacientes refractarios a una terapia previa con citoquina con interleuquina-2 o IFN- $\alpha$ . Sesenta y tres pacientes recibieron una dosis inicial de 50 mg de sunitinib vía oral, una vez al día en 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). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la evaluación de TTP, PFS, duración de la respuesta (DR) y OS.<sup>53, 54</sup>

En este estudio la tasa de respuesta objetivo (ORR) fue de 36,5% (95% IC 24,7%-49,6%) el tiempo medio de progresión (TTP) y PFS fue de 37,7 semanas (95%IC 24,0-46,4).<sup>55,56</sup>

Un estudio confirmatorio multicéntrico, de una rama, abierto, para evaluar seguridad y eficacia de sunitinib fue llevado a cabo en pacientes con CMCR refractario 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, PFS, duración de la respuesta (DR) y total de sobrevivientes (OS).<sup>6,53,54</sup>  
En este estudio el ORR fue de 34,0% (95% IC 25,0%-43,8%). La media de TTP, PFS, DR y OS media aún no han sido alcanzadas.<sup>55,56</sup>



### *Tratamiento Adyuvante de CCR*

En el entorno del tratamiento adyuvante, se investigó a sunitinib en un ensayo internacional de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en pacientes con alto riesgo de CCR recurrente luego de una nefrectomía. El objetivo fue comparar la supervivencia libre de enfermedad (DFS) en pacientes que recibían sunitinib frente a placebo según evaluación de la BICR. Los objetivos secundarios incluían la OS, seguridad, PRO y la evaluación del modelo de pronósticos del sistema de estadificación integrado de la Universidad de California en Los Angeles (UISS). Seiscientos quince pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir 50 mg de sunitinib una vez al día en un cronograma 4/2 o placebo. Los pacientes se trataron durante 9 ciclos (aproximadamente 1 año) o hasta la recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento, lo que ocurriera primero.<sup>177</sup>

La población con IDT incluyó a 615 pacientes, 309 aleatorizados a sunitinib y 306 aleatorizados a placebo. Los datos demográficos fueron comparables entre los grupos con sunitinib y placebo con respecto a la edad (75% frente a 73% <65 años para sunitinib frente a placebo, respectivamente), sexo (hombres: 72% frente a 75%), y raza (blanca: 82% frente a 86%, asiática: 14% frente a 11%, negra: 1% frente a <1%, otra: 3% frente a 3%). En la Tabla 6 se proporciona un resumen de las características de la enfermedad para los pacientes inscritos.<sup>177</sup>

**Tabla 6. Características de la enfermedad por tratamiento adyuvante del estudio de CCR (Población con intención de tratar)<sup>183</sup>**

	<b>Sunitinib (N=309)</b>	<b>Placebo (N=306)</b>
<b>Clasificación histológica en la selección</b>		
Carcinoma de células claras	306 (99,0%)	306 (100%)
Otra	3 (1,0%)	0 (0,0%)
<b>Grupo con alto riesgo del UISS</b>		
T3, N0 o NX, M0, cualquier grado de Fuhrman y PS del ECOG=0 o T3, N0 o NX, M0, grado de Fuhrman=1, PS de ECOG $\geq$ 1 [T3 Bajo]	115 (37,2%)	112 (36,6%)
T3, N0 o NX, M0, grado de Fuhrman $\geq$ 2, PS del ECOG $\geq$ 1 [T3 Alto]	165 (53,4%)	166 (54,2%)
T4 N0 o NX, M0, cualquier grado de Fuhrman y cualquier PS del ECOG	4 (1,3%)	4 (1,3%)
Cualquier T, N1-2, M0, cualquier grado de Fuhrman y cualquier PS del ECOG	25 (8,1%)	24 (7,8%)
<b>Grado de Fuhrman</b>		
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 informado	1 (0,3)	1 (0,3)

Abreviaturas: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; N=cantidad de pacientes; PS=estado funcional; CCR=carcinoma de células renales; UISS=Sistema de estadificación integrado de la Universidad de California en Los Angeles.

La población de pacientes tal y como se trataron para el tratamiento adyuvante del estudio de CCR incluyó a 610 pacientes, 306 aleatorizados a sunitinib y 304 aleatorizados a placebo.<sup>184</sup> La duración mediana del tratamiento fue de 12,4 meses (rango: 0,13-14,9) para sunitinib y 12,4 meses (rango 0,03-13,7) para placebo.<sup>185</sup> La duración mediana del seguimiento fue de 5,4 años (IC del 95%: 5,2; 5,6) para sunitinib y de 5,4 años (IC del 95%: 5,3; 5,6) para placebo.<sup>186</sup> La intensidad mediana de dosis relativa general fue de 88,4% (rango: 15,0%-106,2%) en el grupo con sunitinib y de 99,7% (rango: 10,0%-105,7%) en el grupo con placebo.<sup>187</sup> Las interrupciones de las dosis ocurrieron en 166 (54,2%) y 84 (27,6%) pacientes con sunitinib y placebo, respectivamente.<sup>188</sup> Ciento cuarenta pacientes (45,8%) de 306 pacientes en el grupo con sunitinib y 15 pacientes (4,9%) de 304 pacientes en el grupo con placebo tuvieron reducciones de dosis.<sup>188</sup> Ciento veintisiete pacientes (41,5%) con sunitinib y 81 pacientes (26,6%) con placebo tuvieron retrasos en la dosis (es decir un retraso en el comienzo de un ciclo).<sup>188</sup> Las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron de 28,1% para sunitinib y 5,9% para placebo.<sup>189</sup>

El cociente de riesgos instantáneos estratificado observado (estratificado por los grupos de alto riesgo del UISS) para DFS (sunitinib:placebo) fue de 0,761 (IC del 95%: 0,594;



0,975; valor p de dos colas=0,030) a favor de sunitinib. La DFS mediana fue de 6,8 años (IC del 95%: 5,8, no alcanzada [NR]) para sunitinib y de 5,6 años (IC del 95%: 3,8; 6,6) para placebo. La probabilidad de sobrevivir y estar libre de la enfermedad a los 2, 3 y 5 años fue de 71,3%, 64,9% y 59,3% para el grupo con sunitinib respectivamente, frente a un 67,2%, 59,5% y 51,3% para el grupo con placebo, respectivamente. Los resultados de DFS mediante BICR se presentan en la Tabla 7 y Figura 4.<sup>190</sup>

**Tabla 7. Resultados de DFS mediante BICR del tratamiento adyuvante del estudio de CCR<sup>190, 191</sup>**

Poblaciones	Sunitinib/Placebo (N)	Sunitinib	Placebo	Valor p <sup>a</sup>	HR (IC del 95%) <sup>b</sup>
		[mediana de años (IC del 95%)]			
IDT (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 del ECOG=0, o T3, N0 o NX, M0, grado de Fuhrman=1, PA del 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 del 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, M0, cualquier grado de Fuhrman, cualquier PS del ECOG	194/194	6,2 (4,9; NR)	4,0 (2,6; 6,0)	0,044	0,737 (0,548; 0,993)

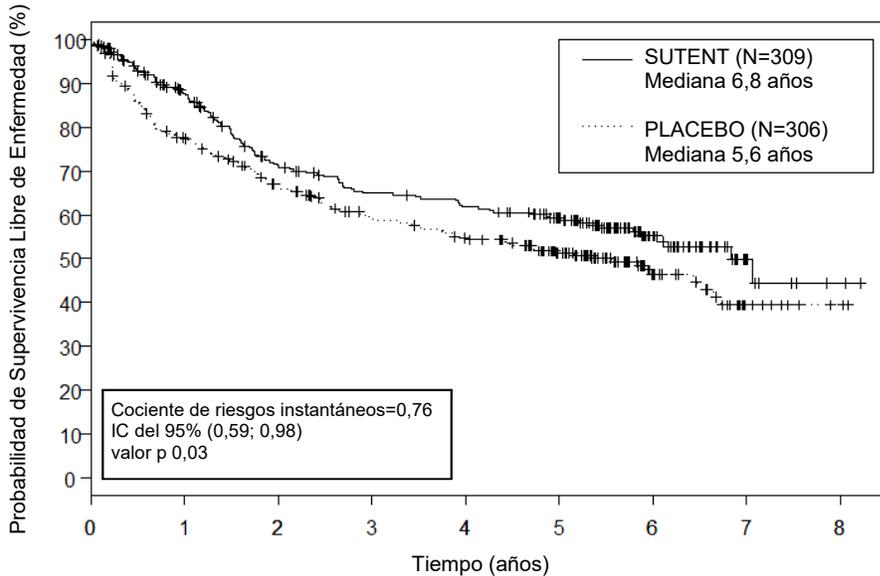
Abreviaturas: BICR=revisión central independiente enmascarada; IC=intervalo de confianza; DFS=supervivencia libre de enfermedad; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; HR=cociente de riesgos instantáneos; IDT=intención de tratar; N=cantidad de pacientes; NR=no alcanzada; PS=estado funcional; CCR=carcinoma de células renales; UISS=Sistema de estadificación integrado de la Universidad de California en Los Angeles

<sup>a</sup> Valor p de dos colas de la prueba de rango logarítmico estratificada para el análisis primario y la prueba de rango logarítmico no estratificada para los análisis de subgrupos.

<sup>b</sup> Basado en el modelo de riesgos proporcional de Cox, estratificado por el grupo de alto riesgo del UISS para el análisis primario y no estratificado para los análisis de subgrupos.



**Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de DFS basada en la BICR (Población con intención de tratar)**



Número de sujetos en riesgo

SUTENT	309	225	173	153	144	119	53	10	3
PLACEBO	306	220	181	150	135	102	37	10	2

Abreviaturas: BICR=revisión central independiente enmascarada; IC=intervalo de confianza; DFS=supervivencia libre de enfermedad; N=cantidad de pacientes.

Los datos de supervivencia general no eran maduros al momento del corte de los datos. La OS mediana no se alcanzó en ninguno de los grupos.<sup>192</sup>

Las diferencias entre los grupos con placebo y sunitinib en la calidad de vida durante el tratamiento del estudio fueron pequeñas, con solamente 2 de las 15 escalas (diarrea y pérdida del apetito) del Cuestionario de Calidad de Vida Core-30 (QLQ-C30) alcanzando el umbral especificado previamente de una diferencia significativa a nivel clínico entre sunitinib y placebo. Los cambios en la diarrea y pérdida de apetito fueron coherentes con los efectos secundarios bien conocidos del tratamiento con sunitinib.<sup>193</sup>

## 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.<sup>57</sup> 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<sub>max</sub> 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. <sup>8,58</sup>

#### Distribución

La unión *in vitro* del sunitinib <sup>59,60</sup> y su metabolito activo <sup>59,61</sup> principal a las proteínas plasmáticas humanas, fue 95% y 90%, respectivamente, sin dependencia aparente de la concentración en el rango de 100 a 4000 ng/mL. El volumen de distribución aparente ( $V_d$ ) para sunitinib fue grande 2.230 L, indicando su distribución hacia los tejidos.<sup>8</sup> En el rango de dosis de 25-100 mg, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y el aumento de la  $C_{max}$  se incrementa proporcionalmente con la dosis. <sup>62</sup>

#### Metabolismo

Los valores de  $K_i$  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. <sup>65,66,67</sup>

Estudios *in vitro* indican que sunitinib no induce ni inhibe a las enzimas CYP mayores, incluyendo a CYP3A4 (ver sección 4.5).<sup>65,66,67</sup>

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. <sup>8,63</sup> El metabolito activo principal comprende del 23 al 37% de la exposición total. <sup>64</sup>

La coadministración de SUTENT con inductores o inhibidores potentes de CYP3A4 debe evitarse porque los niveles plasmáticos de sunitinib podrían alterarse. (ver la Sección 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. <sup>8,63,68</sup> La depuración oral total (CL/F) varió entre 34-62 L/h con una variabilidad inter-pacientes de 40%. <sup>69</sup> Luego de la administración de una dosis única 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. <sup>8,63,68,69</sup>



## 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.<sup>95,97</sup> SUTENT no fue estudiado en sujetos con insuficiencia 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)<sup>15</sup>. 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.<sup>148</sup>

### *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 experimentó un efecto sobre el intervalo QTc superior a grado 2 (CTCAE v.3.0). Ningún paciente presentó arritmia cardíaca (ver Sección 4.4).<sup>92</sup>

### *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<sup>58</sup>. 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<sup>70</sup>. 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<sup>64</sup> las cuales son las concentraciones previstas del blanco a partir de datos preclínicos para inhibir el receptor de la fosforilación *in vitro* y el resultar en la estasis / reducción del crecimiento tumoral *in vivo*<sup>71</sup>. Ningún cambio significativo en la farmacocinética de sunitinib o su metabolito activo primario fue observado con la administración diaria repetida o con ciclos repetidos en los regímenes de dosis probados<sup>64</sup>.



La farmacocinética fue similar en todas las poblaciones con tumores sólidos sometidas a prueba y en voluntarios sanos.<sup>64,69</sup>

### *Farmacocinética Poblacional*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de los datos demográficos indican que no hay efectos con importancia clínica de edad, peso corporal, depuración de la creatinina, sexo, raza o puntaje ECOG en la farmacocinética de sunitinib o de su metabolito activo primario.<sup>15</sup>

Estado de rendimiento del peso: 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).

Género: Información disponible indica 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, 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 cartílago), estarían relacionados con la acción farmacológica del sunitinib. La mayoría de estos hallazgos fueron reversibles, después de 2 a 6 semanas sin tratamiento<sup>72,73</sup>.

### Genotoxicidad

El potencial genotóxico del sunitinib fue evaluado *in vitro*<sup>74,75,76,77,78,79</sup> e *in vivo*<sup>80,81</sup>. 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 estudio de búsqueda de rango de dosis con alimentación por sonda oral de 1 mes de duración (0, 10, 25, 75 o 200 mg/kg/día) con dosis diarias continuas en ratones transgénicos rasH2, se observaron carcinoma e hiperplasia en las glándulas del duodeno (glándulas de Brunner) en la dosis más alta probada (200 mg/kg/día).<sup>119</sup>

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad con alimentación por sonda oral de 6 meses de duración (0, 8, 25, 75 [reducido a 50] mg/kg/día) con una dosificación diaria en ratones transgénicos rasH2. Se observaron carcinomas gastroduodenales, un aumento en la incidencia de hemangiosarcomas de fondo, y/o hiperplasia de la mucosa gástrica en dosis de  $\geq 25$  mg/kg/día después de la duración de 1 mes o de 6 meses ( $\geq 7,3$  veces el AUC en sujetos que recibieron la RDD).<sup>149</sup>

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas (0, 0,33, 1, o 3 mg/kg/día), la administración de sunitinib en ciclos de 28 días seguidos por un período de descanso de 7 días tuvo como resultado el aumento de la incidencia de feocromocitomas e hiperplasia en la médula suprarrenal de las ratas macho que recibieron 3mg/kg/día luego de  $>1$  año de dosis ( $\geq 7,8$  veces el AUC en sujetos que recibieron la RDD). Se desarrolló un carcinoma en las glándulas del duodeno (glándulas de Brunner) con una dosis de 1 mg/kg/día en hembras y de 3 mg/kg/día en machos, y fue evidente una hiperplasia de células de la mucosa en el estómago glandular con una dosis de 3 mg/kg/día en machos, lo cual ocurrió a  $\geq 0,9$ , 7,8 y 7,8 veces el AUC en sujetos que recibieron la RDD, respectivamente. La importancia para humanos de los hallazgos neoplásicos observados en los estudios de carcinogenicidad en ratones (transgénicos rasH2) y ratas durante el tratamiento con sunitinib no es clara.<sup>153,154</sup>

## Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho que recibieron el medicamento por 58 días antes de su apareamiento con las hembras no tratadas. No se observaron efectos reproductivos en ratas hembra tratadas por 14 días antes de su apareamiento con ratas macho no tratadas, en dosis que tuvieron como resultado exposiciones sistémicas aproximadamente 5 veces mayores que las exposiciones sistémicas en humanos.<sup>83,84</sup> Sin embargo, en los estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en ratas y monos,<sup>72,73,85,86,87</sup> se observaron efectos sobre la fertilidad femenina bajo la forma de atresia folicular, degeneración del cuerpo lúteo, cambios endometriales en el útero y disminución del peso del útero y ovarios a niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes. Además, en estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en ratas, los efectos sobre la fertilidad masculina se observaron 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 a niveles de exposición plasmática 25 veces mayores que la exposición sistémica en humanos.<sup>171,172</sup> No todos los efectos observados en las ratas macho fueron reversibles al final del 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 resorcciones (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<sup>36,37</sup>. 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 resorpciones, 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<sup>88,89</sup>.

El tratamiento con sunitinib en ratas durante la organogénesis, resultó en efectos sobre el desarrollo a  $\geq 5$  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<sup>36,37</sup>. 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<sup>88,89</sup>.

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: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, manitol, povidona (K25). Composición de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo y dióxido de titanio. Composición de la tinta de impresión: alcohol deshidratado, alcohol butílico, alcohol isopropílico, dióxido de titanio, hidróxido de sodio, povidona, propilenglicol y shellac.

*Sutent cápsulas 25 mg*: Contenido de la cápsula: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, manitol, povidona (K25). 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: alcohol deshidratado, alcohol butílico, alcohol isopropílico, dióxido de titanio, hidróxido de sodio, povidona, propilenglicol y shellac.

*Sutent cápsulas 50 mg*: Contenido de la cápsula: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, manitol, povidona (K25). 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: alcohol deshidratado, alcohol butílico, alcohol isopropílico, dióxido de titanio, hidróxido de sodio, povidona, propilenglicol y shellac.

### 6.2 Incompatibilidades

No aplica.

### 6.3 Vida Útil

36 meses



#### **6.4 Precauciones especiales para el almacenaje**

Almacenar a no más de 30°C.

#### **6.5 Naturaleza y contenido de los envases**

Estuche de cartulina impreso, que contiene blíster pack PCTFE/PVC y lámina de aluminio o frasco de polietileno de alta densidad (PEAD), que contiene 28 o 30 cápsulas.

#### **6.6 Precauciones especiales de disposición y otra manipulación**

No hay requerimientos especiales.

**Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 41.0**

**Para más información, contacte a:**

**PFIZER CHILE S.A.  
Departamento Médico  
CERRO EL PLOMO 5680, TORRE 6, PISO 16, LAS CONDES, SANTIAGO DE CHILE.  
TELÉFONO: 2- 2241-2035**



## 7. REFERENCIAS

1. Coyle J. A Phase I Study to Evaluate the Effect of SU011248 on QTc Interval in Subjects with Advanced Solid Tumors. Final Clinical Study Report: Protocol Number A6181005. Pfizer, Inc. 10 March 2006.
2. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate; A Clinical Overview to support safety revisions to the sunitinib PRODUCT LABEL. Addition of fatal outcomes to hemorrhagic events, cardiovascular events, pulmonary embolism, and myopathy and/or rhabdomyolysis. Safety and Risk Management, Pfizer Inc. October 2009.
3. Module 2.5 Clinical Overview: Sunitinib Malate; A Clinical Overview to support safety revisions to the sunitinib PRODUCT LABEL. Safety and Risk Management, Pfizer Inc. March 2009.
4. Module 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to the Sunitinib PRODUCT LABEL: Tumor Lysis Syndrome and Pulmonary Hemorrhage in Subjects Treated with Sunitinib.
5. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate; A Clinical Overview to support safety revisions to the sunitinib PRODUCT LABEL. Addition of information on pregnancy and carcinogenicity. Pfizer Inc. July 2010.
6. Module 2, Section 2.7.4.2.1.5. Summary of Clinical Safety of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
7. Bodie SL, Punler MJ. The Secretion of Total Radioactivity in Milk of Lactating Rats Following Oral Administration of [<sup>14</sup>C] SU010398 (The L-Malate Salt of SU011248). Study Report SU011248-PDM-003. Pfizer La Jolla. 08-April-2004.
8. Module 2, Section 2.7.4.2.1.3, Table 61. Summary of Clinical Safety of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
9. Module 2, Section 2.7.4, Table 26. Summary of Clinical Safety of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
10. Module 2, Section 2.7.4, Table 28. Summary of Clinical Safety of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
11. Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety Pancreatic NET
12. A6181111 - Clinical Study Report
13. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.6.3.3.



14. Module 2, Section 2.5.5.8.3. Clinical Overview of CTD for Treatment of gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005
15. Coyle J. A Phase I Study to Evaluate the Effect of SU011248 on QTc Interval in Subjects with Advanced Solid Tumors. Final Clinical Study Report: Protocol Number A6181005. Pfizer, Inc. 10 March 2006.
16. Expedited Safety Investigator's Report (SIR) for SU-011248, Sponsor Reference Number 200614158. Initial 7-day report from Study A6181037. Pfizer, Inc. 10 July 2006.
17. Module 2, Section 2.7.4.3 (Refer to Table 111 in this section). Summary of Clinical Safety of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
18. Module 2, Section 2.7.4. Summary of Clinical Safety of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
19. Sunitinib Malate (Sutent ®) Second Safety Update: Cumulative Safety Data Reported up to 15 November 2005. Pfizer, Inc. 21 July 2006.
20. Module 2, Section 2.7.4.7, Table A- 2.6.1 MRCC. Summary of Clinical Safety of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
21. Module 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to the Sunitinib PRODUCT LABEL: Tumor Lysis Syndrome and Pulmonary Hemorrhage in Subjects Treated with Sunitinib.
22. Module 2.5 Clinical Overview to Support Safety Revisions to the Sunitinib Product Label (Addition of ADR Hyperuricemia, and revisions to existing sections for RPLS, Infection, and Hemorrhage). Pfizer Inc. June 2012.
23. Waters N. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of SU011248 in the Treatment of Patients with Imatinib Mesylate (Gleevec®, Glivec®) - Resistant or Intolerant Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor. Interim Clinical Study Report: SU011248 (RTKC-0511, A618). Protocol Number: A6181004. Pfizer, Inc. 06-July-2005.
24. Module 2, Section 2.7.3.1.3 – GIST. Summary of Clinical Efficacy of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
25. Module 2, Section 2.7.3.3.2.2-GIST. Summary of Clinical Efficacy of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
26. Final Clinical Study Report A6181004 (09 December 2008) Table S3.



27. Final Clinical Study Report A6181004 (09 December 2008) Table A10.2.4.1.
28. CSR A6181034 (30 June 2006), Table 13.2.1.
29. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.4.5.1.3.
30. CSR A6181034 (30 June 2006), Table 13.4.1.1.1.
31. CSR A6181034 (30 June 2006), Table 13.4.5.1.1.
32. CSR A6181034 (30 June 2006), Table 13.4.2.1.1.
33. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.4.1.1.1.
34. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.4.2.1.1.
35. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.4.5.1.1.
36. Final Clinical Study Report A6181034 (April 2009) Figure 6
37. Waters N. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of SU011248 in the Treatment of Patients with Imatinib Mesylate (Gleevec®, Glivec®) - Resistant or Intolerant Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor. Interim Clinical Study Report: SU011248 (RTKC-0511, A618). Protocol Number: A6181004. Pfizer, Inc. 06-July-2005
38. Module 2, Sections 2.7.4.2.1.5 (Table 82) and 2.7.4.2.1.1 (Table 31).
39. Module 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to the Sunitinib PRODUCT LABEL: Tumor Lysis Syndrome and Pulmonary Hemorrhage in Subjects Treated with Sunitinib.
40. Module 2, Section 2.7.4.2.1.3, Table 61. Summary of Clinical Safety of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
41. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate: A Clinical Overview to support safety revisions to the sunitinib PRODUCT LABEL: Addition of cholecystitis, particularly acalculous cholecystitis as an ADR. Pfizer Inc. November 2012.
42. Module 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to the Sunitinib PRODUCT LABEL: Addition of the Adverse Event Necrotizing Fasciitis
43. Lincoff A, Sinclair M. A Clinical Expert Report to support safety revisions to the Core Data Sheet. Sunitinib Malate. Safety and Risk Management, Pfizer Inc. March 2008.



44. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate: A Clinical Overview to support safety revisions to the Core Data Sheet (CDS) for Stevens-Johnson Syndrome and Erythema Multiforme. Pfizer Inc. November 2013.
45. Module 2, Section 2.7.4.5.5. Summary of Clinical Safety of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
46. Christensen JG. Receptor Tyrosine Kinase (RTK) Target Potencies and Kinase Selectivity of Sunitinib in Enzymatic and Cellular Assays In Vitro. Pfizer Study Report No: SU011248-Pharm-001. Pfizer, Inc. 02-June-2005.
47. Module 2, Section 2.6.2.2.2.5, Table 1.
48. Christensen JG. Inhibition of Sunitinib Target RTKs and Determination of Target Plasma Levels and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Relationships In Vivo. Pfizer Study Report No: SU011248-Pharm-002. Pfizer, Inc. 03-June-2005.
49. Christensen JG. Antitumor Efficacy and Antiangiogenic Activity of Sunitinib in Rodent Models of Cancer In Vivo. Pfizer Study Report No: SU011248-Pharm-003. Pfizer, Inc. 06-June-2005.
50. Module 2, Section 2.7.3, Summary of Clinical Efficacy. Summary of Clinical Efficacy of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
51. Module 2, Section 2.7.3.1.3 – GIST. Summary of Clinical Efficacy of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
52. Module 2, Section 2.7.3.3.2.2-GIST. Summary of Clinical Efficacy of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
53. Module 2, Section 2.7.3.1.3-MRCC. Summary of Clinical Efficacy of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
54. Module 2, Section 2.7.3.1.2-MRCC. Summary of Clinical Efficacy of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
55. Module 2, Section 2.7.3.3.2.2.1-MRCC, Table 31. Summary of Clinical Efficacy of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
56. Module 2, Section 2.7.3.3.2.2.2-MRCC, Tables 35 and 36. Summary of Clinical Efficacy of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib



mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.

57. Module 2, Section 2.7.2.1.2. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
58. Module 2, Section 2.7.2.3.2.1. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
59. Module 2, Section 2.6.4.4.1. Pharmacokinetic Written Summary of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
60. Ghiglieri A, Cozzi E, Munesada K. Plasma protein binding of SU011248. Report of the Study Protocol 2000-0444. SU011248-PDM-060. Pharmacia & Upjohn. 20-November-2000.
61. Ghiglieri A, Cozzi E, Frigerio E. Protein binding evaluation of SU012662. Cross-species comparison. Report of the Study Protocol 2001-0252. SU011248-PDM-061. Pharmacia. 23-May-2002.
62. Module 2, Section 2.7.2.3.2.3. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
63. Allred R, Baum C, Kinley A, Klamerus K. A Phase I Mass-Balance Study to Evaluate the Metabolism and Excretion of [14C]-SU011248 in Healthy Male Subjects. Final Clinical Study Report: SU011248, Protocol Number: A6181031. Pfizer, Inc. 28-January-2005.
64. Module 2, Section 2.7.2.3.2.2. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
65. Module 2, Section 2.6.4.5.3.3. Pharmacokinetic Written Summary of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
66. Gibson RG. *In vitro* evaluation of SU011248 and SU012662 as inducers of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. SU011248-PDM-009 Final Report. Xenotech, LLC (XT013012). 16-November-2004.
67. Kennedy B, Ogilvie BW, Roberson S. Evaluation of SU011248 and SU012662 as inhibitors of human cytochrome P450 enzymes *in vitro*. SU011248-PDM-053 Final Report. Xenotech, LLC (XT015010). 14-July-2003.
68. Zhang Q. An Interim Report on SU011248 Metabolite Identification in Human Plasma and Urine. Research Report Number: SU011248-PDM-059 (SUGEN Study Identification Number: N-011248-063). Pfizer, Inc. 25-April-2005.



69. Module 2, Section 2.7.2.3.3. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
70. Module 2, Section 2.7.2.3.2.4. Summary of Clinical Pharmacology Studies of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
71. Module 2, Section 2.6.2.2.4.4. Pharmacokinetic Written Summary of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
72. Module 2, Table 2.6.7.7.G. Toxicology Written Summary Repeat Dose Toxicity of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
73. Module 2, Table 2.6.7.7.L. Toxicology Written Summary Repeat Dose Toxicity of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
74. Module 2, Table 2.6.7.8.A. Toxicology Written Summary Genotoxicity In vitro of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
75. Module 2, Table 2.6.7.8.B. Toxicology Written Summary Genotoxicity In vitro of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
76. Module 2, Table 2.6.7.8.C. Toxicology Written Summary Genotoxicity In vitro of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
77. Giromini L. SU011248: Gene Mutation Test in Bacteria (Ames test). Final Report of the Study 2000-0357 (Sugen Study Identification No. G-011248-003). Pharmacia & Upjohn. 15-November-2000.
78. Erexson GL. Chromosomal Aberrations In Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with SU011248. Covance Study No.: 21602-0-449OECD (Sugen Study No.: G-011248-001). Pfizer, Inc. 28-November-2000.
79. Lawlor TE. *Salmonella-Escherichia coli* / Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with SU011248. Covance Study No.: 21602-0-422OECD (Sugen Study No.: G-011248-012). Pfizer, Inc. 26-February-2001.
80. Module 2, Table 2.6.7.9. Toxicology Written Summary Genotoxicity In vivo of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.



81. Erexson GL. *In Vivo* Rat Micronucleus Assay With SU011248. Covance Study No.: 21602-0-454OECD (Sugen Study Identification No.: G-011248-002. Pfizer, Inc. 28-November-2000.
82. Reference 82 deleted based on updated information in February 2008 revision (see Reference 119).
83. Module 2, Table 2.6.7.12. Toxicology Written Summary Reproductive and Developmental Toxicity of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
84. Freshwater K. SU010398 (PHA-290940AD): Oral Fertility and Early Embryonic Development Study in the Rat. Study Report for Study 2003-0370. Pfizer, Inc. 09-December-2004.
85. Module 4, Report for Study 2003-0386. SU010398 (SU011248 L-Malate Salt): 9-Month Oral Toxicity Study in the Monkey (8-Cycle Treatment) Followed by an 8-Week Recovery Period. Pfizer, Inc. March 2005.
86. Module 2, Table 2.6.7.7.K. Toxicology Written Summary Repeat Dose Toxicity of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
87. Schemmer J. SU010398 (PNU-290940AD): 13-Week Oral Toxicity Study in the Monkey Followed by a 6-Week Recovery Period. Final Report of the Study 2000-0532 (SUGEN Study Identification No. G-011248-017). Pharmacia & Upjohn. 20-February-2002.
88. Module 2, Table 2.6.7.11.B. Toxicology Written Summary Reproductive and Developmental Toxicity of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
89. Behrje R. SU-10398 (PHA-290940AD): Oral Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study in the Female Rabbit. Study Report for Study 2002-0613 (SUGEN Study Number N-011248-060). Pfizer, Inc. 10-September-2003.
90. Module 3, Section 3.2.P.8.1. Drug Product Stability Summary and Conclusions of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
91. Module 3, Section 3.2.P.7. Drug Product Container Closure System Description of CTD for gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib mesylate therapy and of cytokine refractory renal cell carcinoma, dated July 2005.
92. Coyle J. A Phase I Study to Evaluate the Effect of SU011248 on QTc Interval in Subjects with Advanced Solid Tumors. Final Clinical Study Report: Protocol Number A6181005. Pfizer, Inc. 10 March 2006.



93. Waters N. A Phase 3, Randomized Study of SU011248 versus Interferon- $\alpha$  as First-Line Systemic Therapy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. Interim Clinical Study Report: Protocol Number A6181034. Pfizer, Inc. 22 February 2006.
94. Waters N. A Phase 3, Randomized Study of SU011248 versus Interferon- $\alpha$  as First-Line Systemic Therapy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. Clinical Study Report (Interim Analysis 2). Data Cutoff Date: 15 November 2005. Protocol Number A6181034. Pfizer, Inc. 30 June 2006.
95. Module 2.5 Clinical Overview for Treatment-Naïve Metastatic Renal Cell Carcinoma. Pfizer, Inc. 21 July 2006.
96. Sunitinib Malate (Sutent ®) Second Safety Update: Cumulative Safety Data Reported up to 15 November 2005. Table 8. Pfizer, Inc. 21 July 2006.
97. A Phase I Study to Evaluate the Pharmacokinetics of SU011248 in Subjects With Impaired Hepatic Function. Clinical Study Report. Protocol Number A6181079. Pfizer, Inc. 06 June 2006.
98. CSR A6181034 (30 June 2006), Adhoc Table 6.1.
99. Numbers have since been updated; reference no long applicable.
100. Numbers have since been updated; reference no long applicable.
101. Numbers have since been updated; reference no long applicable.
102. Expedited Safety Investigator's Report (SIR) for SU-011248, Sponsor Reference Number 200614158. Initial 7-day report from Study A6181037. Pfizer, Inc. 10 July 2006.
103. Numbers have since been updated; reference no long applicable.
104. CSR A6181034 (30 June 2006), Table 13.6.2.1.
105. Sunitinib Malate (Sutent ®) Second Safety Update: Cumulative Safety Data Reported up to 15 November 2005. Pfizer, Inc. 21 July 2006.
106. Numbers have since been updated; reference no long applicable.
107. CSR A6181034 (30 June 2006), Table 13.2.1.
108. CSR A6181034 (30 June 2006), Table 13.2.2.
109. CSR A6181034 (30 June 2006), Table T2.
110. CSR A6181034 (30 June 2006), Table 13.4.1.1.1.
111. CSR A6181034 (30 June 2006), Table 13.4.5.1.1.



112. CSR A6181034 (30 June 2006), Table 13.4.1.2.1.
113. Numbers have since been updated; reference no long applicable.
114. CSR A6181034 (30 June 2006), Table 13.4.2.1.1.
115. Desai et al. Hypothyroidism after Sunitinib Treatment for Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *Annals of Internal Medicine* 2006; 145(9): 660-664.
116. Rini et al. Hypothyroidism in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:81-83.
117. Lincoff A, Sinclair M. A Clinical Overview Addendum to support safety revisions to the Summary of Product Characteristics and Core Data Sheet. Sunitinib Malate. Safety and Risk Management. Pfizer Inc. September 26, 2007.
118. Lincoff A, Sinclair M. A Clinical Expert Report to support safety revisions to the Core Data Sheet. Sunitinib Malate. Safety and Risk Management, Pfizer Inc. March 2008.
119. Report for Study 2005-0088. 1-Month Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of SU010398 (SU011248-L-Malate Salt) in Hemizygous rasH2 Transgenic Mice. 3 August 2006.
120. Module 2.5 Clinical Overview: Sunitinib Malate 37.5 mg Hard Capsule. Pfizer, Inc. 17 April 2008.
121. Module 2.5 Clinical Overview: Sunitinib Malate; A Clinical Overview to support safety revisions to the sunitinib PRODUCT LABEL. Safety and Risk Management, Pfizer Inc. March 2009.
122. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate; A Clinical Overview to support safety revisions to the sunitinib PRODUCT LABEL. Addition of the Events Renal Impairment and Renal Failure. Safety and Risk Management, Pfizer Inc. April 2009.
123. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.6.8.2.
124. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.12.2.
125. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.12.3.
126. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.6.3.3.
127. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.6.2.1.
128. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.6.2.3.
129. Final Clinical Study Report A6181004 (09 December 2008) Table S3.



130. Final Clinical Study Report A6181004 (09 December 2008) Table A10.2.4.1.
131. Final Clinical Study Report A6181034 (May 2009) Table 13.
132. Final Clinical Study Report A6181034 (May 2009) Table 8.
133. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.4.5.1.3.
134. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.4.1.2.5.1
135. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.4.3.1.1.
136. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.3.4.
137. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.4.3.2.3.
138. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.4.3.2.4.
139. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.4.1.1.1.
140. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.4.2.1.1.
141. CSR A6181034 (April 2009), Table 13.4.5.1.1.
142. Final Clinical Study Report A6181034 (April 2009) Figure 3.
143. Final Clinical Study Report A6181034 (April 2009) Figure 6.
144. Final Clinical Study Report A6181034 (April 2009) Section 7.1.
145. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate; A Clinical Overview to support safety revisions to the sunitinib PRODUCT LABEL. Addition of fatal outcomes to hemorrhagic events, cardiovascular events, pulmonary embolism, and myopathy and/or rhabdomyolysis. Safety and Risk Management, Pfizer Inc. October 2009.
146. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate; A Clinical Overview to support a safety revision to the sunitinib PRODUCT LABEL. Addition of the event cardiomyopathy. Safety and Risk Management, Pfizer Inc. December 2009.
147. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate; A Clinical Overview to support safety revisions to the sunitinib PRODUCT LABEL. Addition of precautions in cases of hepatotoxicity. Pfizer Inc. June 2010.
148. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate; A Clinical Overview to support safety revisions to the sunitinib PRODUCT LABEL. Addition of renal impairment dosing and pharmacokinetic data. Pfizer Inc. June 2010.



149. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate; A Clinical Overview to support safety revisions to the sunitinib PRODUCT LABEL. Addition of information on pregnancy and carcinogenicity. Pfizer Inc. July 2010.
150. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate; A Clinical Overview to Support Revisions to the Sunitinib PRODUCT LABEL: Surgical Procedures in Subjects Treated with Sunitinib. Pfizer Inc. September 2010.
151. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate; A Clinical Overview to Support Revisions to the Sunitinib PRODUCT LABEL with Arterial Thromboembolic Events. Pfizer Inc. September 2010.
152. Sunitinib 2011 Clinical Overview for ONJ CDS update. February 2011.
153. Module 2.4 Nonclinical overview addendum. March 2011.
154. 2.6.6 Toxicology written summary. March 2011.
155. Module 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to the Sunitinib PRODUCT LABEL: Tumor Lysis Syndrome and Pulmonary Hemorrhage in Subjects Treated with Sunitinib. May 2011.
156. Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety Pancreatic NET
157. A6181111 - Clinical Study Report. October 2009.
158. RTKC-0511-015 Clinical Study Report. October 2006.
159. A6181111- Supplemental Clinical Study Report. November 2010.
160. A6181111 Final BICR Report. December 2010.
161. Module 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to the Sunitinib PRODUCT LABEL: Addition of the Adverse Event Necrotizing Fasciitis. September 2011.
162. Module 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to the Sunitinib PRODUCT LABEL: Addition of the Adverse Event Pyoderma Gangrenosum. February 2012.
163. Module 2.5 Clinical Overview to Support Safety Revisions to the Sunitinib Product Label (Addition of ADR Hyperuricemia, and revisions to existing sections for RPLS, Infection, and Hemorrhage). Pfizer Inc. June 2012.
164. Module 2.5 Clinical Overview to Support Safety Revisions to the Sunitinib Product Label (Addition of ADRs Erythema multiforme and Esophagitis). Pfizer Inc. August 2012.
165. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate; A Clinical Overview to support safety revisions to the sunitinib PRODUCT LABEL. Addition of thyroiditis as an ADR. Pfizer Inc. August 2012.



166. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate: A Clinical Overview to support safety revisions to the sunitinib PRODUCT LABEL: Addition of cholecystitis, particularly acalculous cholecystitis as an ADR. Pfizer Inc. November 2012.
167. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate: A Clinical Overview to support safety revisions to the sunitinib PRODUCT LABEL: Addition of Adverse Drug Reactions Necrotizing Fasciitis and Proteinuria to Section 4.4, Special Warnings and Precautions for Use and Update of Text in Section 4.8 Undesirable Effects. Pfizer Inc. August 2013.
168. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate: A Clinical Overview to support safety revisions to the Core Data Sheet (CDS) for Stevens-Johnson Syndrome and Erythema Multiforme. Pfizer Inc. November 2013.
169. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate: A Clinical Overview to support updates to Sections 4.4 and 4.8 of the sunitinib PRODUCT LABEL: Review of ADRs. Pfizer Inc. January 2014.
170. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate: A Clinical Overview to support updates to Sections 4.4 and 4.8 of the sunitinib PRODUCT LABEL: Hypoglycemia. Pfizer INC. March 2014.
171. Outline of the Sunitinib Core Data Sheet Update (Section 5.3), January 2014.
172. Module 2.4 Nonclinical Overview; Sunitinib Malate, January 2014.
173. MAH Response to RSI, January 2014.
174. January 2009 PSUR Sunitinib. Pfizer, Inc., Section 9.4, page 124.
175. Module 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate: A Clinical Overview to Support Safety Revisions to the Sunitinib Core Data Sheet: Addition of Adverse Drug Reactions (ADRs) Myocardial Infarction and Myocardial Ischemia; Revisions to Left Ventricular Failure ADR, Abdominal Pain ADR and Overdose Sections 4.4, 4.8, 4.9 and Appendix 1. Pfizer Inc. August 2014.
176. 2.5 Clinical Overview; Sunitinib Malate: A Clinical Overview to Support the Update of Adverse Drug Reaction Frequencies and Label Changes to the Sunitinib Core Product Label. Pfizer Inc. February 2015.
177. Study A6181109 Clinical Study Report (February 2017).
178. Table 14.3.1.9.2 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade (All-Causalities, All Cycles) Haemorrhagic Events - As Treated (Study A6181109 Global Cohort).
179. Study A6181109 Clinical Study Report, Table 14.3.1.2.3 (February 2017).



180. Study A6181109 Clinical Study Report, Table 14.3.1.3.2 (February 2017).
181. Study A6181109 Clinical Study Report, Table 14.3.1.2.9.1 (February 2017).
182. Porta C, Gore ME, Rini BI, et al. Long-term safety of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2016; 69(2): 345-51.
183. Study A6181109 Clinical Study Report, Table 15 (February 2017).
184. Study A6181109 Clinical Study Report, Table 10 (February 2017).
185. Study A6181109 Clinical Study Report, Table 23 (February 2017).
186. Study A6181109 Clinical Study Report, Table 14.2.1.3.2 (February 2017).
187. Study A6181109 Clinical Study Report, Table 24 (February 2017).
188. Study A6181109 Clinical Study Report, Table 25 (February 2017).
189. Study A6181109 Clinical Study Report, Table 33 (February 2017).
190. Study A6181109 Clinical Study Report, Table 16 (February 2017).
191. Study A6181109 Clinical Study Report, Table 21 (February 2017).
192. Study A6181109 Clinical Study Report, Section 11.4.1.2 (February 2017).
193. Study A6181109 Clinical Study Report, Section 13 (February 2017).
194. Adverse Drug Reaction Frequency Justification Document for Sunitinib Malate. December 2019.
195. Clinical Overview: To Support Addition of Pleural Effusion as an Adverse Drug Reaction and to Add Previously Known Adverse Drug Reaction Deep Vein Thrombosis to the Adverse Drug Reaction Table in Section 4.8 of the Core Data Sheet February 2018.
196. Clinical Overview: To Support Addition of Aneurysms and Artery Dissections as an Adverse Drug Reaction in Section 4.4 and Section 4.8 of the Core Data Sheet. December 2019.