



**SUTENT**  
(Sunitinib)  
Cápsulas

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

SUTENT 12,5 mg Cápsulas  
SUTENT 25 mg Cápsulas  
SUTENT 50 mg Cápsulas

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de SUTENT de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg contiene:  
Malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg, 25 mg y 50 mg de sunitinib, respectivamente.

### *Excipiente(s)*

Para obtener una lista completa de los excipientes, ver la sección 8.1

## 3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

## 4. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas

## 5. INDICACIONES

1. Para el tratamiento del tumor estromal gastrointestinal (TEGI) posterior a la progresión de la enfermedad o la intolerancia a mesilato de imatinib.
2. Para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado (CCR).
3. Para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de CCR recurrente después de una nefrectomía.

Los pacientes de alto riesgo se definen como:

- T3, N0 o Nx, M0, grado de Fuhrman  $\geq 2$  y ECOG PS  $\geq 1$ ,
- T4, N0 o Nx, M0, y cualquier grado de Fuhrman, y cualquier ECOG PS,
- Cualquier T, N1-2, M0 y cualquier grado de Fuhrman, y cualquier ECOG PS.

4. Para el tratamiento de pacientes con tumor neuroendocrino de páncreas (TNEp) no reseccable, avanzado y/o metastásico bien diferenciado.

## 6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con SUTENT debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias contra el cáncer.

### 1. TEGI y CCR avanzado

La dosis recomendada de sunitinib para TEGI y CCR avanzado es la toma de una dosis oral diaria de 50 mg, en un cronograma de 4 semanas de tratamiento seguido de 2 semanas sin toma para completar un ciclo total de 6 semanas. Sunitinib puede tomarse con o sin alimentos.

### 2. Dosis recomendada para el tratamiento adyuvante del CCR

La dosis recomendada de sunitinib para el tratamiento adyuvante de CCR es de 50 mg por vía oral una vez al día, en un programa de 4 semanas con un tratamiento seguido de 2 semanas de descanso (Programa 4/2), durante nueve ciclos de 6 semanas. Sunitinib se puede tomar con o sin comida.

### 3. TNEp

La dosis recomendada es una toma diaria de 37,5 mg sin un periodo de descanso (dosificación diaria continua). Sunitinib puede tomarse con o sin alimentos.

#### 4. Modificación de la Dosis/Cronograma

- 1) El aumento o reducción de la dosis de incrementos de 12,5 mg se recomienda en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. Para TEGI y CCR, se recomienda la modificación de la dosis aumentándola a 87,5 mg o disminuyéndola hasta 25 mg. En el estudio de CCR adyuvante, la dosis mínima administrada fue de 37,5 mg.
- 2) Los inhibidores fuertes del citocromo P3A4 (CYP3A4) tales como ketoconazol pueden incrementar las concentraciones plasmáticas con sunitinib. Se recomienda la selección de un medicamento concomitante alternativo sin potencial de inhibición de enzimas o con un potencial mínimo. Se debe considerar una reducción de dosis para sunitinib a un mínimo de 37,5 mg diario (para TEGI, CCR) o 25 mg (TNEp) si sunitinib debe ser administrado de forma simultánea con un inhibidor fuerte de CYP3A4.
- 3) Los inductores CYP3A4 tales como rifampicina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la selección de un medicamento concomitante alternativo sin potencial de inhibición de enzimas o con un potencial mínimo. Se debe considerar un aumento de dosis para sunitinib a un máximo de 87,5 mg diario (para TEGI, CCR) o 62,5 mg (TNEp) si sunitinib debe ser administrado de forma simultánea con un inductor fuerte de CYP3A4. Si se aumenta la dosis, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente para detectar señales de toxicidad. La hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de sunitinib de modo impredecible. Los pacientes que reciben sunitinib no deben tomar hierba de San Juan de modo concomitante.
- 4) Puede ser necesario interrumpir la dosificación en función de la seguridad y tolerabilidad.

#### 7. PRECAUCIONES PARA SU ADMINISTRACIÓN

##### 1. Advertencias

###### Embarazo

Como la angiogénesis es un paso crítico en el desarrollo embrionario y fetal, la inhibición de la angiogénesis posterior a la administración de sunitinib podría provocar efectos adversos sobre el embarazo (ver "Administración durante el Embarazo y la Lactancia").

Se evaluó sunitinib en ratas (0,3; 1,5; 3,0; 5,0 mg/kg/día) y conejos (0,5, 1,5, 20 mg/kg/día) preñadas para detectar efectos en el embrión. Se observaron aumentos significativos en la incidencia de embrioletalidad y anomalías estructurales en ratas en una dosis de 5 mg/kg/día ( $\geq 5,5$  veces la exposición sistémica en pacientes que recibieron dosis diarias recomendadas [DDR] de 50 mg). Se observó un aumento significativo en la embrioletalidad en conejos a 5 mg/kg/día mientras que a su vez se observaron efectos en el desarrollo a  $\geq 1$  mg/kg/día ( $\geq 0,3$  veces el área bajo la curva [ABC] en pacientes que recibieron DDR). Los efectos en el desarrollo consistieron en malformaciones esqueléticas fetales en costillas y vértebras de ratas. En conejos, se observó labio leporino a 1 mg/kg/día y se observaron labio leporino y paladar hendido a 5 mg/kg/día ( $\geq 2,7$  veces el ABC en pacientes que recibieron DDR). No se observaron malformaciones ni pérdida fetal en ratas con una dosis de  $\leq 3$  mg/kg/día ( $\geq 2,3$  veces el ABC en pacientes que recibieron DDR).

Se evaluó sunitinib (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg/día) en un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas preñadas. Se redujo el aumento de peso corporal materno durante la gestación y la lactancia en  $\geq 1$  mg/kg/día, pero no se observó toxicidad reproductiva materna en dosis de hasta 3 mg/kg/día (exposición estimada  $\geq 2,3$  veces el ABC en pacientes que recibieron DDR). Se observaron reducciones en los pesos corporales de las crías durante los períodos de pre y posdestete a 3 mg/kg/día. No se observó toxicidad en el desarrollo a 1 mg/kg/día (exposición aproximada  $\geq 0,9$  veces el ABC en pacientes que recibieron DDR).

##### 2. Contraindicaciones

Sunitinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al malato de sunitinib o a cualquiera de sus excipientes.

##### 3. Reacciones Adversas

Las frecuencias de reacciones adversas al medicamento (RAM) presentadas en esta sección representan las frecuencias de los eventos que ocurrieron en pacientes tratados con sunitinib independientemente de la evaluación de causalidad.

Las reacciones adversas serias relacionadas con el tratamiento más importantes asociadas al tratamiento de pacientes tratados con sunitinib fueron embolia pulmonar, trombocitopenia, hemorragia de tumor, neutropenia febril, hipertensión, insuficiencia hepática, y torsade de pointes.

Las RAM relacionadas con el tratamiento más comunes de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos

gastrointestinales como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia, vómitos, dolor abdominal y estreñimiento; decoloración de la piel; erupción; eritrodisestesia palmar plantar; piel seca; cambios en el color del cabello; inflamación de la mucosa; astenia; disgeusia; anorexia; hipertensión y sangrado. Fatiga, hipertensión y neutropenia fueron las RAMs de Grado 3 de severidad máxima relacionadas con el tratamiento más común, y el aumento de la lipasa fue la RAM de severidad máxima de Grado 4 relacionada con el tratamiento que ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con tumores sólidos.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

1) Reacciones Adversas al Medicamento en Estudios sobre TEGI

Las reacciones adversas emergentes al tratamiento informado en la fase del tratamiento de doble ciego del estudio sobre TEGI se enumeran en la Tabla 1.

**[Tabla 1] Reacciones Adversas - Emergentes al Tratamiento, Todas las Frecuencias de Causalidad en la Fase de Tratamiento de Doble Ciego del Estudio sobre TEGI**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	53 (20,6)	18 (7,0)	4 (1,6)
	Muy frecuente	Neutropenia	26 (10,1)	16 (6,2)	1 (0,4)
	Muy frecuente	Trombocitopenia	29 (11,3)	8 (3,1)	1 (0,4)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipotiroidismo	16 (6,2)	0 (0,0)	1 (0,4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito*	105 (40,8)	2 (0,8)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	52 (20,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Dolor de cabeza	56 (21,8)	5 (1,9)	0 (0,0)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	51 (19,8)	20 (7,8)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Epistaxis	28 (10,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	15 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	125 (48,6)	15 (5,8)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Náuseas	96 (37,4)	3 (1,2)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Estomatitis	51 (19,8)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Vómitos	72 (28,0)	3 (1,2)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Dispepsia	44 (17,1)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Dolor abdominal**	133 (51,7)	24 (9,4)	2 (0,8)
	Muy frecuente	Flatulencia	29 (11,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Estreñimiento	67 (26,1)	1 (0,4)	0 (0,0)
	Frecuente	Dolor oral	18 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Glosodinia	19 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Sequedad bucal	21 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	22 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos de la piel y tejidos	Muy frecuente	Decoloración de la piel	68 (26,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
subcutáneos	Muy frecuente	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	56 (21,8)	14 (5,4)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Erupción***	50 (19,5)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Frecuente	Cambios en el color del cabello	23 (8,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Sequedad cutánea	18 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en la extremidad	37 (14,4)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Artralgia	35 (13,6)	2 (0,8)	0 (0,0)
	Frecuente	Mialgia	17 (6,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga****	184 (71,6)	36 (14,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	36 (14,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Edema*****	53 (20,6)	3 (1,2)	1 (0,4)
Pruebas complementarias:	Frecuente	Disminución de hemoglobina	17 (6,6)	3 (1,2)	0 (0,0)
	Frecuente	Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre	15 (5,8)	1 (0,4)	0 (0,0)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5,1)	1 (0,4)	0 (0,0)
	Frecuente	Aumento de la lipasa	14 (5,4)	5 (1,9)	5 (1,9)
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	13 (5,1)	2 (0,8)	1 (0,4)
Cualquier evento adverso			245 (95,3)	104 (40,5)	36 (14)

Fuente: Tabla A-2.1.1, pág. 363, Resumen de Seguridad Clínica (SCS) 2005 Malato de Sunitinib (SU011248 L-Malato).

\* Disminución del apetito: se han combinado los siguientes términos: disminución del apetito y anorexia.

\*\* Dolor abdominal: se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.

\*\*\* Erupción: se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción escamosa, erupción papular, erupción pruriginosa y erupción maculopapular.

\*\*\*\* Fatiga: se han combinado los siguientes términos: fatiga y astenia.

\*\*\*\*\* Edema: se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico.

## 2) Reacciones Adversas al Medicamento en Estudios sobre Carcinoma de Células Renales Metastásico Resistente al Tratamiento con Citocinas

La información que se describe a continuación refleja la exposición a sunitinib en 169 pacientes con Carcinoma de Células Renales Metastásico (CCRM) inscritos en los Estudios 1 y 2. La tabla 2 presenta las RAM que se informaron en pacientes con CCRM resistente al tratamiento con citocinas.

[Tabla 2] Reacciones Adversas - Emergentes al Tratamiento, Todas las Frecuencias de Causalidad en Pacientes con CCRM Refractario a Citocinas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	18 (10,7)	8 (4,7)	2 (1,2)
	Muy frecuente	Anemia	22 (13,0)	8 (4,7)	1 (0,6)
	Frecuente	Trombocitopenia	16 (9,5)	5 (3,0)	2 (1,2)
	Frecuente	Leucopenia	14 (8,3)	7 (4,1)	0 (0,0)
Trastornos	Frecuente	Edema periorbitario	14 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones Adversas</b>	<b>Todos los Grados n (%)</b>	<b>Grado 3 n (%)</b>	<b>Grado 4 n (%)</b>
oculares	Frecuente	Aumento del lagrimeo	10 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito*	68 (40,3)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Deshidratación	19 (11,2)	5 (3,0)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	72 (42,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Dolor de cabeza	43 (25,4)	2 (1,2)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Mareos	27 (16,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Parestesia	17 (10,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	47 (27,8)	10 (5,9)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Epistaxis	29 (17,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Disnea	38 (22,5)	9 (5,3)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	93 (55,0)	8 (4,7)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Náuseas	92 (54,4)	4 (2,4)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Estomatitis	70 (41,4)	6 (3,6)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Dispepsia	78 (46,2)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Vómitos	63 (37,3)	7 (4,1)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Estreñimiento	57 (33,7)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Glosodinia	25 (14,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Dolor abdominal**	34 (20,1)	5 (3,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Flatulencia	24 (14,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Distensión abdominal	10 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Frecuente	Sequedad bucal	10 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Decoloración de la piel	55 (32,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Erupción***	60 (35,6)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Cambios en el color del cabello	26 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Sequedad cutánea	29 (17,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	21 (12,4)	6 (3,6)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Eritema	26 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Alopecia	17 (10,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Dermatitis exfoliativa	10 (5,9)	2 (1,2)	0 (0,0)
	Frecuente	Ampollas	15 (8,9)	4 (2,4)	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en la extremidad	39 (23,1)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Mialgia	29 (17,2)	1 (0,6)	0 (0,0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga****	140 (82,9)	23 (13,6)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (17,8)	1 (0,6)	0 (0,0)
Pruebas complementarias:	Muy frecuente	Aumento de la lipasa	20 (11,8)	15 (8,9)	3 (1,8)
	Muy frecuente	Disminución de peso	19 (11,2)	1 (0,6)	0 (0,0)
	Frecuente	Fracción de eyección	16 (9,5)	1 (0,6)	0 (0,0)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
		anormal			
	Frecuente	Aumento de la amilasa en sangre*****	9 (5,3)	6 (3,6)	0 (0,0)
	Frecuente	Disminución del recuento de glóbulos blancos (GB)	10 (5,9)	3 (1,8)	0 (0,0)
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	13 (7,7)	3 (1,8)	2 (1,2)
Cualquier evento adverso			169 (100)	89 (52,7)	26 (15,4)

Fuente: Tabla A-2.1.1, pág. 4311, Resumen de Seguridad Clínica (SCS) 2005 Malato de Sunitinib (SU011248 L-Malato).

- \* Disminución del apetito: se han combinado los siguientes términos: disminución del apetito y anorexia.
- \*\* Dolor abdominal: se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.
- \*\*\* Erupción: se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa y erupción maculopapular.
- \*\*\*\* Fatiga: se han combinado los siguientes términos: fatiga y astenia.
- \*\*\*\*\* Aumento de la amilasa en sangre: se han combinado los siguientes términos: amilasa en sangre y aumento de la amilasa en sangre.

### 3) Reacciones Adversas al Medicamento en Pacientes con CCRM sin Tratamiento Previo

La población de pacientes tal y como se trataron para el estudio sobre CCRM sin tratamiento previo incluyó 735 pacientes, 375 aleatorizados con sunitinib y 360 aleatorizados con interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ).

La duración mediana del tratamiento fue de 11,1 meses (rango: 0,4 a 46,1) para el tratamiento con sunitinib y 4,1 meses (rango: 0,1 a 45,6) para el tratamiento con IFN- $\alpha$ . Se interrumpió la administración de la dosis en 202 pacientes (54%) con sunitinib y 141 pacientes (39%) con IFN- $\alpha$ . Se redujo la dosis en 194 pacientes (52%) con sunitinib y 98 pacientes (27%) con IFN- $\alpha$ . Las tasas de interrupción debido a reacciones adversas fueron del 20% para sunitinib y 24% para IFN- $\alpha$ .

La Tabla 3 presenta las RAM que se informaron en pacientes con CCRM sin tratamiento previo que recibieron sunitinib o IFN- $\alpha$ .

[Tabla 3] Reacciones Adversas al Medicamento en Sujetos con CCRM sin Tratamiento Previo que Recibieron Sunitinib o IFN- $\alpha$

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas	Sunitinib		IFN- $\alpha$	
			Todos los Grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los Grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Trombocitopenia	72 (19,2)	34 (9,1)	15 (4,2)	2 (0,6)
	Muy frecuente	Neutropenia	70 (18,7)	41 (10,9)	33 (9,2)	14 (3,9)
	Muy frecuente	Anemia	81 (21,6)	32 (8,5)	58 (16,1)	24 (6,7)
	Muy frecuente	Leucopenia	40 (10,7)	13 (3,5)	16 (4,4)	4 (1,1)
	Frecuente	Linfopenia	19 (5,1)	11 (2,9)	21 (5,8)	15 (4,2)
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotiroidismo	61 (16,3)	6 (1,6)	3 (0,8)	0 (0,0)
Trastornos oculares	Frecuente	Aumento del lagrimeo	31 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito*	199 (53,1)	11 (2,9)	156 (43,3)	7 (1,9)
	Frecuente	Deshidratación	37 (9,9)	10 (2,7)	19 (5,3)	3 (0,8)
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Insomnio	57 (15,2)	3 (0,8)	37 (10,3)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Depresión	40 (10,7)	0 (0,0)	51 (14,2)	5 (1,4)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	174 (46,4)	1 (0,3)	53 (14,7)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Dolor de cabeza	86 (22,9)	4 (1,1)	69 (19,2)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Mareos	43 (11,5)	2 (0,5)	50 (13,9)	2 (0,6)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas	Sunitinib		IFN- $\alpha$	
			Todos los Grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los Grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
	Frecuente	Parestesia	35 (9,3)	0 (0,0)	7 (1,9)	1 (0,3)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	127 (33,9)	50 (13,3)	13 (3,6)	1 (0,3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Epistaxis	80 (21,3)	5 (1,3)	9 (2,5)	1 (0,3)
	Muy frecuente	Disnea	99 (26,4)	24 (6,4)	71 (19,7)	15 (4,2)
	Muy frecuente	Dolor faringolaríngeo*	51 (13,6)	2 (0,5)	9 (2,5)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	246 (65,6)	37 (9,9)	76 (21,1)	1 (0,3)
	Muy frecuente	Náuseas	216 (57,6)	21 (5,6)	147 (40,8)	6 (1,7)
	Muy frecuente	Dispepsia	128 (34,1)	8 (2,1)	16 (4,4)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Vómitos	148 (39,5)	19 (5,1)	62 (17,2)	4 (1,1)
	Muy frecuente	Estomatitis	114 (30,4)	5 (1,3)	12 (3,3)	1 (0,3)
	Muy frecuente	Dolor abdominal***	127 (33,9)	20 (15,3)	44 (12,2)	5 (1,4)
	Muy frecuente	Dolor oral	54 (14,4)	2 (0,5)	2 (0,6)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Sequedad bucal	50 (13,3)	0 (0,0)	27 (7,5)	1 (0,3)
	Muy frecuente	Estreñimiento	85 (22,7)	4 (1,1)	49 (13,6)	1 (0,3)
	Muy frecuente	Flatulencia	52 (13,9)	0 (0,0)	8 (2,2)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	47 (12,5)	1 (0,3)	3 (0,8)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Glosodinia	40 (10,7)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)
	Frecuente	Distensión abdominal	28 (7,5)	1 (0,3)	6 (1,7)	0 (0,0)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Muy frecuente	Erupción****	140 (37,5)	6 (1,6)	51 (11,4)	3 (0,9)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	108 (28,8)	32 (8,5)	3 (0,8)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Decoloración de la piel	94 (25,1)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Sequedad cutánea	85 (22,7)	1 (0,3)	26 (7,2)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Cambios en el color del cabello	75 (20,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Alopecia	51 (13,6)	0 (0,0)	34 (9,4)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Eritema	46 (12,3)	2 (0,5)	5 (1,4)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Prurito	44 (11,7)	1 (0,3)	24 (6,7)	1 (0,3)
	Frecuente	Exfoliación de la piel	37 (9,9)	3 (0,8)	5 (1,4)	0 (0,0)
	Frecuente	Lesión de la piel	26 (6,9)	1 (0,3)	2 (0,6)	0 (0,0)
Frecuente	Reacciones de la piel	22 (5,9)	3 (0,8)	1 (0,3)	0 (0,0)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en la extremidad	101 (26,9)	10 (2,7)	31 (8,6)	4 (1,1)
	Muy frecuente	Artralgia	111 (29,6)	10 (2,7)	69 (19,2)	4 (1,1)
	Muy frecuente	Mialgia	46 (12,3)	4 (1,1)	68 (18,9)	3 (0,8)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga	233 (62,1)	55 (14,7)	202 (56,1)	54 (15,0)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	100 (26,7)	8 (2,1)	7 (1,9)	1 (0,3)
	Muy frecuente	Astenia	96 (25,6)	42 (11,2)	81 (22,5)	21 (5,8)
	Muy frecuente	Edema*****	114 (30,4)	7 (1,9)	21 (5,8)	2 (0,6)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas	Sunitinib		IFN- $\alpha$	
			Todos los Grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los Grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
	Muy frecuente	Pirexia	84 (22,4)	3 (0,8)	134 (37,2)	1 (0,3)
	Muy frecuente	Escalofríos	53 (14,1)	3 (0,8)	111 (30,8)	0 (0,0)
	Frecuente	Enfermedad de tipo influenza	18 (4,8)	0 (0,0)	54 (15,0)	1 (0,3)
Pruebas complementarias:	Muy frecuente	Disminución de la fracción de eyección	61 (16,3)	10 (2,7)	19 (5,3)	6 (1,7)
	Muy frecuente	Disminución de peso	60 (16,0)	1 (0,3)	60 (16,7)	3 (0,8)
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	32 (8,5)	12 (3,2)	3 (0,8)	0 (0,0)
Cualquier evento adverso			372 (99,2)	290 (77,3)	355 (98,6)	197 (54,7)

Fuente: Estudio- A6181034-a CSR Tabla 13.6.2.4.

\* Disminución del apetito: se han combinado los siguientes términos: disminución del apetito y anorexia.

\*\* Dolor faringolaríngeo: se han combinado los siguientes términos: dolor faringolaríngeo y dolor orofaríngeo.

\*\*\* Dolor abdominal: se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal y dolor abdominal superior.

\*\*\*\* Erupción: se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, y dermatitis psoriasiforme.

\*\*\*\*\* Edema: se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico.

#### 4) Reacciones Adversas al Medicamento en el Estudio de Fase 3 sobre TNEp

La cantidad mediana de días que duró el tratamiento fue 139 días (rango 13 días a 532 días) para pacientes tratados con sunitinib y 113 días (rango 1 día a 614 días) para pacientes tratados con placebo. Se estudiaron diecinueve pacientes (23%) que recibían sunitinib y 4 pacientes (5%) que recibían placebo por >1 año. Se interrumpió la dosis en 25 pacientes (30%) tratados con sunitinib y 10 pacientes (12%) tratados con placebo. Se redujo la dosis en 26 pacientes (31%) tratados con sunitinib y 9 pacientes (11%) tratados con placebo. Las tasas de interrupción debido a reacciones adversas al medicamento fueron del 22% para sunitinib y del 17% para placebo.

La mayoría de las reacciones adversas emergentes del tratamiento en ambos grupos del estudio fueron de Grado 1 o 2 en severidad. Se informaron reacciones adversas emergentes del tratamiento de Grado 3 y 4 en un 54% frente a un 50% de los pacientes tratados con sunitinib frente a placebo, respectivamente. La Tabla 4 presenta las RAM incluidas en la sección Reacciones Adversas que fueron informados en pacientes con TNEp que recibieron sunitinib.

[Tabla 4] Reacciones Adversas - Emergentes del tratamiento, Todas las Frecuencias de Causalidad en Pacientes con TNEp que Recibieron Sunitinib

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	24 (28,9)	6 (7,2)	4 (4,8)
	Muy frecuente	Trombocitopenia	14 (16,9)	2 (2,4)	1 (1,2)
	Muy frecuente	Leucopenia	9 (10,8)	4 (4,8)	1 (1,2)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipotiroidismo	6 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito*	23 (27,7)	2 (2,4)	0 (0,0)
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Insomnio	15 (18,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos del	Muy frecuente	Disgeusia	17 (20,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza	15 (18,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Mareos	5 (6,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema en el párpado	6 (7,2)	1 (1,2)	0 (0,0)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	22 (26,5)	8 (9,6)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Epistaxis	17 (20,5)	1 (1,2)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Disnea	10 (12,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	49 (59,0)	4 (4,8)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Náuseas	37 (44,6)	1 (1,2)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Vómitos	28 (33,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Estomatitis	18 (21,7)	3 (3,6)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Dolor abdominal**	34 (41,0)	5 (6,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Dispepsia	12 (14,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Estreñimiento	12 (14,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Sequedad bucal	7 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Estomatitis aftosa	5 (6,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Flatulencia	5 (6,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Sangrado gingival	7 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Muy frecuente	Cambios en el color del cabello	24 (28,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	19 (22,9)	5 (6,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Erupción***	19 (22,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Muy frecuente	Sequedad cutánea	12 (14,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Trastorno de las uñas	8 (9,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Eritema	8 (9,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Piel amarilla	6 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Artralgia	12 (14,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Frecuente	Dolor en la extremidad	8 (9,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga****	55 (66,2)	7 (8,4)	1 (1,2)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	13 (15,7)	1 (1,2)	0 (0,0)
Pruebas complementarias:	Muy frecuente	Disminución de peso	13 (15,7)	1 (1,2)	0 (0,0)
Cualquier evento adverso			82 (98,8)	30 (36,1)	11 (13,3)

Fuente: Estudio A6181111 CSR; A6181111 Tabla de resumen; Tabla 13.6.2.4.1.

\* Disminución del apetito: se han combinado los siguientes términos: disminución del apetito y anorexia.

\*\*\* Dolor abdominal: se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal y dolor abdominal superior.

\*\* Erupción: se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción macular, erupción exfoliante y erupción papular.

\*\*\*\* Fatiga: se han combinado los siguientes términos: fatiga y astenia.

##### 5) Tratamiento adyuvante del Carcinoma de Células Renales

La seguridad de sunitinib se evaluó en S-TRAC, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que los pacientes que se habían sometido a una nefrectomía por CCR recibieron sunitinib 50 mg al día (n = 306) en el Programa 4/2 o placebo (n = 304). La mediana de la duración del tratamiento fue de 12,4 meses (rango: 0,13 14,9) para sunitinib y 12,4 meses (rango: 0,03 13,7)

para el placebo. La interrupción permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 28% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 6% con placebo. Las reacciones adversas que conducen a la interrupción permanente en > 2% de los pacientes incluyen síndrome de mano-pie y fatiga/astenia. Se produjeron interrupciones o retrasos en la dosis en 166 (54%) y 84 (28%) pacientes con sunitinib y placebo, respectivamente. Ciento cuarenta pacientes (45.8%) de 306 pacientes en el grupo de sunitinib y 15 pacientes (5%) de 304 pacientes en el grupo de placebo tuvieron reducciones de dosis.

La Tabla 5 compara la incidencia de reacciones adversas emergentes ( $\geq 10\%$ ) comunes para pacientes que reciben sunitinib versus placebo.

[Tabla 5] Reacciones Adversas informadas en S-TRAC en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con CCR que recibieron Sunitinib y más comúnmente en pacientes que recibieron placebo\*

Reacciones Adversas	Tratamiento de adyuvante CCR			
	SUTENT (N=306)		Placebo (N=304)	
	Todos los Grados %	Grados 3-4 %	Todos los Grados %	Grados 3-4 %
<b>Cualquier reacción adversa</b>	99	60	88	15
<b>Constitucional</b>				
Fatiga/Astenia	57	8	34	2
Edema localizado <sup>a</sup>	18	<1	<1	0
Fiebre	12	<1	6	0
<b>Gastrointestinal</b>				
Mucositis/Estomatitis <sup>b</sup>	61	6	15	0
Diarrea	57	4	22	<1
Náuseas	34	2	15	0
Dispepsia	27	1	7	0
Dolor abdominal <sup>c</sup>	25	2	9	<1
Vómitos	19	2	7	0
Estreñimiento	12	0	11	0
<b>Cardiaco</b>				
Hipertensión <sup>d</sup>	39	8	14	1
Edema/Edema periférico	10	<1	7	0
<b>Dermatología</b>				
Síndrome de mano-pie	50	16	10	<1
Cambios de color de cabello	22	0	2	0
Erupción <sup>e</sup>	24	2	12	0
Decoloración de la piel/piel amarilla	18	0	1	0
Piel seca	14	0	6	0
<b>Neurología</b>				
Gusto alterado <sup>f</sup>	38	<1	6	0
Dolor de cabeza	19	<1	12	0
<b>Musculoesquelético</b>				
Dolor en la extremidad	15	<1	7	0
Artralgia	11	<1	10	0
<b>Endocrino</b>				
Hipotiroidismo/TSH aumentado	24	<1	4	0
<b>Metabolismo/Nutrición</b>				
Anorexia/Disminución del apetito	19	<1	5	0
<b>Hemorragia/Sangrado</b>				
Eventos de sangrado, Todos los sitios <sup>g</sup>	24	<1	5	<1

\* Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCEA), versión 3.0.

<sup>a</sup> Incluye edema localizado, edema facial, edema de los párpados, edema periorbital, hinchazón de la cara, y edema ocular.

<sup>b</sup> Incluye inflamación de la mucosa, estomatitis, úlcera aftosa, ulceración de la boca, ulceración de la lengua, dolor orofaríngeo y dolor oral.

Reacciones Adversas	Tratamiento de adyuvante CCR			
	SUTENT (N=306)		Placebo (N=304)	
	Todos los Grados %	Grados 3-4 %	Todos los Grados %	Grados 3-4 %

<sup>c</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal más bajo y dolor abdominal superior.

<sup>d</sup> Incluye hipertensión, aumento de la presión arterial, aumento de la presión arterial sistólica, aumento de la presión arterial diastólica y crisis hipertensiva.

<sup>e</sup> Incluye dermatitis, dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción genital, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción pruriginosa.

<sup>f</sup> Incluye ageusia, hipogeusia y disgeusia.

<sup>g</sup> Incluye epistaxis, hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemoptisis, hemorragia anal, hemorragia gastrointestinal superior, hematuria.

Las reacciones adversas de Grado 4 en pacientes con sunitinib incluyeron síndrome mano-pie (1%), fatiga (<1%), dolor abdominal (<1%), estomatitis (<1%) y pirexia (<1%). Las reacciones adversas de Grado 4 en pacientes con placebo incluyeron astenia (<1%) e hipertensión (<1%).

Las anomalías de laboratorio Grado 3-4 que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron sunitinib incluyen neutropenia (13%), trombocitopenia (5%), leucopenia (3%), linfopenia (3%), alanina aminotransferasa elevada (2%), elevación aspartato aminotransferasa (2%), hiperglucemia (2%) e hipercalemia (2%).

#### 6) Piel y tejidos

La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) fue una reacción adversa muy común informada en ensayos clínicos. Se les debe advertir a los pacientes que también puede presentarse despigmentación del cabello o de la piel durante el tratamiento con sunitinib. Otros posibles efectos dermatológicos pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.

Los eventos descritos no fueron acumulativos, fueron típicamente reversibles y, en general, no causaron la interrupción del tratamiento.

Raramente se informaron reacciones cutáneas severas, que incluyen casos de eritema multiforme (EM) y casos indicativos del síndrome de Stevens-Johnson (SJS), algunos de los cuales fueron mortales, y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Si se presentan síntomas o signos de SJS, NET o EM (p. ej.: erupción cutánea progresiva con frecuencia acompañada de ampollas o lesiones en la mucosa), se debe interrumpir el tratamiento con sunitinib. Si se confirman los diagnósticos de SJS o NET, no se debe retomar el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib en una dosis menor luego de la resolución de la reacción; algunos de estos pacientes también recibieron tratamiento concomitante con corticosteroides o antihistamínicos.

#### 7) Eventos Hemorrágicos

Los eventos hemorrágicos informados durante la experiencia posterior a la comercialización, algunos de los cuales fueron mortales, incluyeron hemorragias gastrointestinales (GI), respiratorias, tumorales, del tracto urinario y cerebrales. En pacientes tratados con SUTENT (N = 7527) para TEG1, CCR avanzado, tratamiento adyuvante de CCR y pNET, 30% de los pacientes experimentaron eventos hemorrágicos y 4,2% de los pacientes experimentaron un evento de Grado 3 o 4. La hemorragia gastrointestinal fue el evento Grado  $\geq 3$  más común.

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más común, ya que se informó en aproximadamente

la mitad de los pacientes con tumores sólidos\* que presentaron eventos hemorrágicos.

En ensayos clínicos, la hemorragia tumoral ocurrió en aproximadamente un 2% de los pacientes con TEGI. Estos eventos pueden suceder de manera repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis o hemorragia pulmonar severa y potencialmente mortal. Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlaces mortales, en los ensayos clínicos y se han informado en la experiencia posterior a la comercialización en pacientes tratados con sunitinib para el CCRM, el TEGI y el cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico (NSCLC). No está aprobada la administración de sunitinib en pacientes con NSCLC.

Ocurrieron eventos de sangrado emergentes del tratamiento en un 18% de los pacientes que recibieron sunitinib en la fase de tratamiento de doble ciego del estudio de TEG, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. En el caso de pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM sin tratamiento previo, el 39% presentaron eventos de sangrado en comparación con el 11% de los pacientes que recibieron IFN- $\alpha$ . Diecisiete (4,5%) pacientes que recibieron sunitinib frente a 5 (1,7%) pacientes que recibieron IFN- $\alpha$  experimentaron eventos de sangrado de Grado 3 o mayores. De los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM refractario a citocinas, 26% experimentaron sangrado. Se produjeron eventos de sangrado (excluida la epistaxis) en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio de Fase 3 sobre TENp, en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de rutina de estos eventos debe incluir un hemograma y examen físico.

8) Eventos Hematológicos

Se informó la disminución en los recuentos de neutrófilos absolutos y en los recuentos de plaquetas en ensayos clínicos. Los eventos no fueron acumulativos, fueron típicamente reversibles y, en general, no causaron la interrupción del tratamiento. Además, se informaron algunos casos de hemorragia mortal asociada a trombocitopenia durante la experiencia poscomercialización.

Deben realizarse hemogramas al comienzo de cada ciclo de tratamiento en pacientes que reciban tratamiento con sunitinib.

9) Eventos Cardiovasculares

Durante la experiencia poscomercialización se han informado eventos cardiovasculares, incluidos insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de los cuales fueron mortales. Sunitinib debe administrarse con precaución en pacientes que tengan antecedentes o riesgo de presentar estos eventos. En ensayos clínicos, se observaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de  $\geq 20\%$  y por debajo del límite inferior de lo normal (LLN) en aproximadamente el 2% de los pacientes con TEGI tratados con sunitinib, el 4% de los pacientes con CCRM resistente al tratamiento con citocinas y el 2% de los pacientes tratados con placebo. Estas disminuciones en la FEVI parecen no haber sido progresivas y, con frecuencia, mejoraron a medida que continuó el tratamiento.

En el estudio de CCRM sin tratamiento previo, un 27% y un 15% de los pacientes que recibieron sunitinib e IFN- $\alpha$ , respectivamente, tuvieron un valor de FEVI por debajo del LLN. Dos (<1%) pacientes que recibieron sunitinib fueron diagnosticados con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En el tratamiento adyuvante del estudio de CCR, 11 pacientes en cada grupo experimentaron una fracción de eyección disminuida que cumplía con los criterios de CTCAE de Grado 2 (LVEF 40-50% y una disminución del 10-19% desde el inicio). Ningún paciente tuvo una disminución de Grado 3-4

en la fracción de eyección. Las fracciones de eyección de tres pacientes en el grupo de SUTENT y 2 pacientes en el grupo placebo no regresaron a  $\geq 50\%$  o al inicio del estudio en el momento de la última medición. Ningún paciente que recibió SUTENT fue diagnosticado con ICC.

En pacientes tratados con SUTENT (N = 7527) para TEGI, CCR avanzado, tratamiento adyuvante de CCR y pNET, 3% de los pacientes experimentaron insuficiencia cardíaca; el 71% de los pacientes

---

\*A partir de ensayos clínicos iniciales, incluidos los pacientes primarios con TIGE y CCRM resistente al tratamiento con citocinas.

con insuficiencia cardiaca se informaron como recuperados. Se informó una falla cardiaca fatal en <1% de los pacientes.

Se informó insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva o insuficiencia ventricular izquierda en un 0,8% de los pacientes con tumores sólidos\* y en un 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio de Fase 3 sobre TENp, 1 (1,2%) paciente que recibió sunitinib sufrió una insuficiencia cardiaca mortal relacionada con el tratamiento.

Se excluyó de los estudios clínicos de sunitinib a los pacientes que presentaron eventos cardiacos en el plazo de los 12 meses previos a la administración de sunitinib; estos eventos incluyeron infarto de miocardio (incluida la angina severa/inestable), bypass arterial coronario/periférico con injerto, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) sintomática, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio o embolia pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas afecciones concomitantes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con el medicamento. Se recomienda a los médicos medir el riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib. Deben considerarse también las evaluaciones iniciales y periódicas del LVEF mientras el paciente recibe sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardiaco, 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.

#### 10) Prolongación del Intervalo QT

En aproximadamente el doble de las concentraciones terapéuticas, sunitinib demostró prolongar el intervalo QTcF (corrección de Fridericia). No hubo pacientes con prolongación del intervalo QT/QTc mayor al Grado 2 de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos v3.0 (CTCAE). La prolongación del intervalo QT podría conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluida la torsade de pointes. Se ha observado torsade de pointes en <0,1% de los pacientes expuestos a sunitinib. Sunitinib debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos o pacientes con enfermedades cardiacas preexistentes relevantes, bradicardia, o alteraciones electrolíticas. El tratamiento concomitante con inhibidores fuertes de CYP3A4, que podría aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, debe administrarse con precaución y se debe reducir la dosis de sunitinib.

#### 11) Hipertensión

En pacientes tratados con SUTENT (N = 7527) en TEGI, CCR avanzado, tratamiento adyuvante de CCR y pNET, 29% de los pacientes experimentaron hipertensión. Se informó hipertensión de Grado 3 en el 7% de los pacientes y se informó hipertensión de Grado 4 en el 0,2% de los pacientes. La hipertensión fue una reacción adversa muy común informada en pacientes en ensayos clínicos con tumores sólidos\*, incluido el TEGI primario y el CCR resistente al tratamiento con citocinas. La dosificación de sunitinib se redujo o demoró temporalmente en aproximadamente un 2,7% de esta población de pacientes. Ninguno de estos pacientes interrumpió el tratamiento con sunitinib. Se presentó hipertensión severa (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica) en 4,7% de esta población de pacientes. Se informó hipertensión en aproximadamente un 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para CCRM no tratado previamente en comparación a un 3,6% de los pacientes que recibieron IFN- $\alpha$ . La hipertensión severa ocurrió en un 12% de los pacientes no tratados previamente que recibieron sunitinib y un <1% de los pacientes que recibieron IFN- $\alpha$ . Se informó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio de Fase 3 sobre TENp, comparado con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. La hipertensión severa ocurrió en un 10% de los pacientes que padecían TENp que recibieron sunitinib y un 3% de los pacientes que recibieron placebo.

Se debe cribar a los pacientes en busca de hipertensión y se los debe controlar adecuadamente. Se recomienda la interrupción temporaria en pacientes con hipertensión severa no controlada médicamente. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté controlada apropiadamente.

#### 12) Disfunción de la tiroides

Se recomienda realizar una determinación de laboratorio en el periodo inicial de la función tiroidea, y los pacientes con hipo o hipertiroidismo deben tratarse según la práctica médica estándar antes de

comenzar el tratamiento con sunitinib. Todos los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de disfunción tiroidea al recibir el tratamiento con sunitinib. Los pacientes con signos y/o síntomas que indiquen disfunción tiroidea deben someterse a monitoreo de laboratorio de la función tiroidea y ser tratados según la práctica médica estándar.

Se notó hipotiroidismo adquirido en un 6,2% de los pacientes que padecían TEGI que recibieron sunitinib frente al 1% que recibieron placebo. Se informó hipotiroidismo como evento adverso en un 16% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio sobre CCRM sin tratamiento previo y tres pacientes (<1%) del grupo de IFN- $\alpha$ , y en un 4% de los pacientes a lo largo de los dos estudios sobre CCRM refractario a citocinas. Además, se informaron incrementos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en un 2% de los pacientes con CCRM resistente al tratamiento con citocinas. En general, el 7% de la población con CCRM resistente al tratamiento con citosinas tuvo evidencia clínica o de laboratorio de hipotiroidismo emergente del tratamiento. En el estudio de Fase 3 sobre TENp, se informó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) que recibió placebo.

Se han informado casos de hipertiroidismo, algunos seguidos de hipotiroidismo, en ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización.

13) Eventos Gastrointestinales

Los eventos gastrointestinales relacionados con el tratamiento más comúnmente informados fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos. La asistencia sintomática para el tratamiento de eventos adversos gastrointestinales puede incluir medicamentos antieméticos o antidiarreicos.

En pacientes con neoplasias intraabdominales tratadas con sunitinib se han presentado complicaciones GI serias, y a veces mortales, incluida la perforación GI.

14) Pancreatitis

Se informó pancreatitis en ensayos clínicos con sunitinib. En un ensayo de pacientes que recibieron tratamiento adyuvante para CCR, 1 paciente (<1%) con SUTENT y ninguno con placebo experimentó pancreatitis. Se observaron aumentos en lipasa y amilasa en suero en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en los niveles de lipasa fueron temporales y, generalmente, no estuvieron acompañados de signos o síntomas de pancreatitis en pacientes con varios tumores sólidos. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y recibir asistencia sintomática apropiada.

15) Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos con un desenlace mortal, en un <1% de pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Monitoree las pruebas de función hepática (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], niveles de bilirrubina) previo al inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento, y tal como haya sido indicado clínicamente. La administración de sunitinib debe interrumpirse en caso de eventos adversos relacionados con el hígado de Grado 3 o 4, y suspenderse si no hay resolución.

16) Convulsiones

En estudios clínicos de sunitinib, se observaron convulsiones en pacientes con evidencia radiológica de metástasis cerebral. Además, ha habido informes muy poco frecuentes, algunos mortales, de pacientes que presentaron convulsiones y evidencia radiológica del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Se debe controlar con un manejo médico, incluido el control de hipertensión, a aquellos pacientes con convulsiones y signos o síntomas coherentes con el RPLS, tal como hipertensión, dolor de cabeza, disminución del estado de alerta, funcionamiento mental alterado, y pérdida de la visión, incluida la ceguera cortical. Se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con sunitinib; una vez solucionado el problema, podrá retomarse el tratamiento a discreción del médico.

17) Función Suprarrenal

Se observó toxicidad suprarrenal en estudios de dosis repetida no clínicos de una duración de 14 días a 9 meses en ratas y monos con exposiciones en plasma 0,7 veces el ABC observado en estudios clínicos. Se caracterizaron los cambios histológicos de la glándula suprarrenal como hemorragias, necrosis, congestión, hipertrofia e inflamación. En estudios clínicos, la tomografía computada (TC) o la resonancia magnética (IRM) obtenida en 336 pacientes posterior a la exposición a uno o más ciclos

de sunitinib no demostró evidencia alguna de hemorragia o necrosis suprarrenal. Se realizó la prueba de estimulación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en aproximadamente 400 pacientes en varios ensayos clínicos de sunitinib. Entre los pacientes con valor inicial normal en la prueba de estimulación de la ACTH, un paciente desarrolló resultados de la prueba coherentemente anormales durante el tratamiento que carecen de explicación y pueden estar relacionados con el tratamiento con sunitinib. Once pacientes adicionales con valores iniciales normales en la prueba presentaron anomalías en la última prueba realizada, con niveles de cortisol máximos de 12 µg/dL a 16,4 µg/dL (normal >18 µg/dL) seguido de estimulación. Ninguno de estos pacientes informó evidencia clínica de insuficiencia suprarrenal. Se recomienda a los médicos que prescriben sunitinib que monitoreen la insuficiencia suprarrenal en pacientes que hayan presentado estrés tal como cirugías, traumas o infecciones severas.

18) Eventos Tromboembólicos Venosos

En pacientes tratados con SUTENT (N = 7527) para TEGI, CCR avanzado, tratamiento adyuvante de CCR y pNET, el 3,5% de los pacientes experimentó un evento tromboembólico venoso; 2.2% Grado 3-4. En la Fase de doble ciego del tratamiento del estudio de TEGI, 7 pacientes (3%) que recibieron sunitinib y ninguno de los que recibieron placebo experimentaron eventos tromboembólicos venosos (VTE), 5 de los 7 padecían trombosis venosa profunda (TVP) de Grado 3, y 2 de Grado 1 o 2. Cuatro de los 7 pacientes con TEGI suspendieron el tratamiento luego de la primera observación de TVP. Se informó VTE en trece pacientes (3%) que recibieron sunitinib para CCRM no tratado previamente y 4 (2%) de pacientes en 2 estudios de CCRM refractario a citocinas. Nueve de estos pacientes presentaban embolia pulmonar: 1 era de Grado 2 y 8 eran de Grado 4. Ocho pacientes tuvieron VTE: 1 de Grado 1, 2 de Grado 2, 4 de Grado 3, y 1 de Grado 4. Un paciente con embolia pulmonar en el estudio sobre CCRM resistente al tratamiento con citocinas presentó interrupción de la dosis. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFN-α, 6 (2%) presentaron VTE, 1 paciente (<1%) presentó TVP de Grado 3 y 5 pacientes (1%) tuvieron embolia pulmonar, todos de Grado 4.

Se informó embolia pulmonar en, aproximadamente, el 2,2% de los pacientes con tumores\* sólidos que recibieron sunitinib. Ninguno de estos acontecimientos ocasionó que un paciente suspendiera el tratamiento con sunitinib, aunque en unos pocos casos, se redujo la dosis o bien hubo una demora temporal en el tratamiento. No se presentaron otros episodios de embolia pulmonar en estos pacientes luego de que se reanudara el tratamiento.

Un paciente (1%) que recibió sunitinib para TENp presentó VTE en comparación a 5 pacientes (6%) que recibieron placebo. El paciente que recibió sunitinib presentó trombosis de Grado 2. Dos pacientes que recibieron placebo presentaron TVP: 1 fue de Grado 3, 2 pacientes que recibieron placebo tuvieron embolia pulmonar, 1 fue de Grado 3 y 1 fue de Grado 4 y 1 paciente que recibió placebo presentó trombosis yugular de Grado 3.

19) Procedimientos Quirúrgicos

Se han informado casos de curación de heridas deficiente durante la terapia con sunitinib. Se recomienda la interrupción temporaria de la terapia con sunitinib por precaución en pacientes que atraviesen procedimientos quirúrgicos importantes. Existe experiencia clínica limitada respecto al tiempo de reinicio de la terapia tras una intervención quirúrgica importante. Por lo tanto, la decisión de retomar el tratamiento con sunitinib tras una intervención quirúrgica importante debe basarse en el juicio clínico de recuperación de la cirugía.

20) Osteonecrosis Mandibular

Se han observado con poca frecuencia casos de osteonecrosis mandibular (ONJ) en ensayos clínicos y se ha informado durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes tratados con sunitinib. 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 administra sunitinib y bisfosfonatos 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 sunitinib, debe considerarse la posibilidad de realizar un examen dental y el tratamiento odontológico preventivo adecuado. En pacientes tratados con sunitinib que han recibido o están recibiendo bisfosfonatos i.v., deben evitarse los procedimientos dentales invasivos, de ser posible.

21) Síndrome de Lisis Tumoral (TLS)

Se han observado con poca frecuencia casos de síndrome de lisis tumoral (TLS), algunos mortales, en ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los pacientes que generalmente se encuentran en riesgo de desarrollar TLS son aquellos con una gran carga tumoral previa al tratamiento. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y tratados como se indica clínicamente.

22) Fascitis Necrotizante

Se han informado casos raros de fascitis necrotizante, entre ellos del periné, que resultó mortal en algunos casos. Se debe interrumpir el tratamiento con sunitinib en pacientes que desarrollan fascitis necrotizante y se debe iniciar de inmediato un tratamiento adecuado.

23) Microangiopatía Trombótica

Se ha informado microangiopatía trombótica (MAT), incluida la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH) que a menudo ocasiona una insuficiencia renal o resulta mortal, en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización de sunitinib como monoterapia y en combinación con bevacizumab. Interrumpa el tratamiento con sunitinib en pacientes que desarrollen MAT.

24) Proteinuria

Se han informado casos de proteinuria y 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.

25) Hipoglucemia

Se informaron disminuciones de glucosa en sangre, en algunos casos clínicamente sintomática, durante el tratamiento con sunitinib. Se deben evaluar regularmente los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos para evaluar si la posología del medicamento antidiabético necesita de algún ajuste para minimizar el riesgo de hipoglucemia. En el tratamiento adyuvante del estudio de CCR, ningún paciente con sunitinib experimentó hipoglucemia.

26) Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del factor de crecimiento de células endoteliales vasculares (VEGF, por sus siglas en inglés) en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de este medicamento, se debe considerar este riesgo cuidadosamente en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

27) Experiencia Posterior a la Comercialización

A continuación, se enumeran las RAM que se identificaron durante el consumo de sunitinib poscomercialización a partir de diversas fuentes (ensayos clínicos, informes espontáneos y otras fuentes). Debido a que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- (1) Trastornos de la sangre y del sistema linfático: se han informado casos de MAT, algunos con desenlace mortal. Se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con sunitinib; una vez solucionado el problema, podrá retomarse el tratamiento a discreción del médico.
- (2) Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: se han informado casos de embolia pulmonar, algunos de ellos con desenlace mortal.
- (3) Trastornos gastrointestinales: se ha informado pancreatitis, perforación gastrointestinal, esofagitis, colitis y colitis isquémica.
- (4) Trastornos endocrinos: se han informado casos de hipertiroidismo, algunos seguidos de hipotiroidismo, en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización (consulte la Sección Disfunción Tiroidea). Se han informado casos de tiroiditis.
- (5) Trastornos del sistema inmune: se han informado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas, angioedema.

- (6) Infecciones e infestaciones: se han informado casos de infección seria (con o sin neutropenia), algunos con desenlaces mortales. Las infecciones observadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con sunitinib son típicas de los pacientes con cáncer, p. ej., infecciones respiratorias (p. ej., neumonía, bronquitis), infecciones del tracto urinario, infecciones cutáneas (p. ej., celulitis), sepsis/choque séptico, y abscesos (p. ej., oral, genital, anorrectal, cutáneo, en las extremidades, visceral). Las infecciones pueden ser bacteriales, virales o fúngicas. Se han informado casos raros de fascitis necrotizante, entre ellos del periné, en algunos casos mortales (consulte la Sección Fascitis Necrotizante).
- (7) Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: se han informado casos de miopatía y/o rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, algunos de ellos con desenlace mortal. La mayoría de estos pacientes tenían factores de riesgo preexistentes y/o estaban recibiendo medicamentos concomitantes asociados a dichas reacciones adversas. Aquellos pacientes que presenten signos o síntomas de toxicidad muscular deben ser tratados según las prácticas médicas habituales.  
Se han informado casos de formación de fistulas, asociadas a veces a necrosis y/o regresión del tumor. Algunos de los casos tuvieron un desenlace mortal.  
Se han informado casos de ONJ en pacientes tratados con sunitinib, la mayoría de los cuales se presentaron en pacientes con factores de riesgo de ONJ identificados, en especial la exposición a bisfosfonatos i.v. y/o antecedentes de enfermedades dentales que requirieron procedimientos odontológicos invasivos (consulte la Sección Osteonecrosis Mandibular).
- (8) Trastornos del sistema nervioso: se han informado trastornos del sentido del gusto, entre ellos, ageusia.
- (9) Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, intervalo QT prolongado, y torsade de pointes. Se informaron casos de cardiomiopatía, isquemia miocárdica, insuficiencia ventricular izquierda, e infarto de miocardio. Algunos casos con un desenlace mortal.
- (10) Trastornos renales y urinarios: se han informado casos de deterioro y/o insuficiencia renal, algunos con desenlace mortal. Se han informado casos de proteinuria y de síndrome nefrótico (consulte la Sección Proteinuria).
- (11) Trastornos vasculares: se han informado casos de eventos tromboembólicos arteriales (ATE), algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los eventos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Entre los factores de riesgo asociados a los ATE, 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. Se han reportado aneurismas y disecciones arteriales.
- (12) Trastornos del metabolismo y de la nutrición: se han informado casos de TLS, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib.  
Se informaron disminuciones de glucosa en sangre, en algunos casos clínicamente sintomática, durante el tratamiento con sunitinib.
- (13) Eventos hemorrágicos: se han informado casos de hemorragia pulmonar, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral, algunas de ellas mortales, en pacientes tratados con sunitinib.
- (14) Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos se informaron casos de pioderma gangrenoso, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.
- (15) Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática y colecistitis, particularmente colecistitis sin cálculos.
- (16) Pruebas complementarias: Se informaron incrementos en la TSH y en el ácido úrico en sangre.

## 28) Resultado de Farmacovigilancia en Corea

En la farmacovigilancia llevada a cabo en 617 pacientes durante 9 años en Corea, la incidencia informada de los eventos adversos por cualquier causa fue de 80,55% (497/617 pacientes, 7049 casos en total).

La incidencia informada de los eventos adversos serios por cualquier causa fue de 11,67% (72/617 pacientes, 177 casos en total) que incluye astenia en un 2,27% (14/617, 18 casos); trombocitopenia en un 1,30% (8/617, 13 casos); neumonía en un 1,30% (8/617, 8 casos); disnea en un 1,13% (7/617, 7 casos); insuficiencia renal aguda y mal estado físico en un 0,81% (5/617, 5 casos) respectivamente; diarrea en un 0,65% (4/617, 11 casos); dolor abdominal en un 0,65% (4/617, 5 casos); vómitos, colitis, sepsia, derrame pleural en un 0,49% (3/617, 3 casos), respectivamente; hipertensión en un 0,32% (2/617, 3 casos); hemoptisis, debilidad muscular, colecistitis, insuficiencia circulatoria,

insuficiencia cardiaca, malnutrición, pirexia, hipoglucemia, deficiencia mental, melena, muerte en un 0,32% (2/617, 2 casos) respectivamente; distensión abdominal, bilirrubinemia, nitremia, hematuria, ictericia en un 0,16% (1/617, 2 casos), respectivamente; síndrome hepatorenal, infección, hipotiroidismo, convulsión, conjuntivitis, hiperpotasemia, hipercalcemia, neumotórax, dolor de cabeza, hemorragia intracraneal, dolor de espalda, hipo, parálisis, hemorragia no específica, leucocitosis, ascitis, anemia, delirio, intervención quirúrgica, infección del lugar quirúrgico, carcinoma esofageal, esofagitis, anorexia, infarto de miocardio, derrame pericárdico, cardiomegalia, tromboflebitis profunda, neoplasia maligna, mareos, vértigo, náuseas, síndrome urémico hemolítico, insuficiencia cardiaca congestiva, carcinoma gástrico, fistula intestinal, obstrucción intestinal, hiponatremia, hipotensión, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, hemorragia rectal, desgarró, confusión, apendicitis, pancreatitis, hematemesis, dolor, coagulación intravascular diseminada, choque séptico, carcinoma de pulmón, fatiga, dermatitis, púrpura trombocitopénica trombótica, tromboembolia en un 0,16% (1/617, 1 caso) respectivamente.

Entre estas, la incidencia de reacciones adversas serias para las cuales no se puede descartar una relación causal con SUTENT se informó en un 7,46% (46/617 pacientes, 96 casos en total), que incluye astenia en un 1,78% (11/617, 14 casos); trombocitopenia en un 1,30% (8/617, 13 casos); disnea en un 0,81% (5/617, 5 casos); diarrea en un 0,49% (3/617, 10 casos); colitis, sepsis, neumonía en un 0,49% (3/617, 3 casos), respectivamente; hipertensión y dolor abdominal en un 0,32% (2/617, 3 casos), respectivamente; vómitos, colecistitis, pirexia, infección del tracto urinario, derrame pleural 0,32% (2/617, 2 casos), respectivamente; bilirrubinemia, hematuria, ictericia en un 0,16% (1/617, 2 casos), respectivamente; hipotiroidismo, hemoptisis, hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda, dolor de cabeza, hipo, anemia, anorexia, insuficiencia cardiaca, tromboflebitis profunda, derrame pericárdico, cardiomegalia, mareos, malnutrición, náuseas, insuficiencia cardiaca congestiva, hiponatremia, deficiencia mental, nitremia, choque séptico, dermatitis, fatiga, hematemesis, tromboembolia, melena en un 0,16% (1/617, 1 caso), respectivamente.

La incidencia informada de los eventos adversos inesperados por cualquier causa fue de un 44,57% (275/617 pacientes, 1240 casos en total), que incluye ictericia en un 11,67% (71/617, 206 casos); dolor de espalda en un 10,86% (67/617, 103 casos); faringitis en un 7,13% (44/617, 87 casos); nitremia en un 5,67% (35/617, 84 casos); dolor de pecho en un 5,51% (34/617, 40 casos); tos en un 5,35% (33/617, 44 casos); dolor en un 4,54% (28/617, 48 casos) gingivitis en un 3,57% (22/617, 30 casos); trastorno de esputo en un 3,24% (20/617, 25 casos); melena en un 2,92% (18/617, 20 casos); hiponatremia en un 2,43% (15/617, 22 casos); aumento de fosfatasa alcalina en un 2,11% (13/617, 25 casos); hematuria en un 2,11% (13/617, 24 casos); rinitis en un 1,94% (12/617, 13 casos); aumento de peso en un 1,78% (11/617, 15 casos); hipercalcemia, hipoalbuminemia en un 1,62% (10/617, 15 casos) respectivamente; gastritis en un 1,62% (10/617, 11 casos); dolor en los dientes en un 1,46% (9/617, 15 casos), hiperpotasemia en un 1,46% (9/617, 11 casos); conjuntivitis en un 1,46% (9/617, 9 casos); disuria y púrpura en un 1,30% (8/617, 12 casos), respectivamente; osteocopia en un 1,30% (8/617, 11 casos); hipo en un 1,30% (8/617, 10 casos); malnutrición en un 1,13% (7/617, 12 casos); derrame pleural en un 1,13% (7/617, 8 casos); hemorragia oral en un 0,97% (6/617, 7 casos); orina anormal y queilitis en un 0,97% (6/617, 6 casos), respectivamente; hiperglucemia y debilidad muscular en un 0,81% (5/617, 6 casos), respectivamente; tinnitus, disfonía, malestar, visión anormal, neuropatía, hipertermia maligna, disfagia en un 0,81% (5/617, 5 casos), hemorroides en un 0,65% (4/617, 7 casos); tenesmo, hipofosfatemia en un 0,65% (4/617, 6 casos), respectivamente; hipoglucemia en un 0,65% (4/617, 5 casos); aumento de la sudoración, trastorno menstrual, hipoproteinemia, hipocalcemia, somnolencia, temblor en un 0,65% (4/617, 4 casos), respectivamente; colitis, acné en un 0,49% (3/617, 4 casos), respectivamente; hipercolesterolemia, urticaria, hemorragia no especificada, trastorno de micción, ansiedad, despigmentación, glositis, decoloración de las uñas, albuminuria, úlcera de decúbito, úlcera de labio en un 0,49% (3/617, 3 casos), respectivamente; dolor de pecho substernal en un 0,32% (2/617, 5 casos); confusión en un 0,32% (2/617, 4 casos); herpes zóster, delirio, desgarró, disminución de la audición, dermatitis en un 0,32% (2/617, 3 casos), respectivamente, infección por *Mycobacterium tuberculosis*, parálisis, ascitis, muerte, enfermedad gastrointestinal no especificada, bradicardia, infección del lugar quirúrgico, intervención quirúrgica, insuficiencia circulatoria, ginecomastia, incontinencia urinaria, diskinesia, úlcera gástrica, obstrucción intestinal, hipopotasemia, hipotensión; deficiencia mental, lactato deshidrogenasa aumentada, hematemesis, trastorno anal en un 0,32% (2/617, 2 casos); disminución de la protrombina en un 0,16% (1/617, 4 casos); hipertrigliceridemia, glaucoma, palpitaciones, aumento en la frecuencia de deposiciones, gota en un 0,16% (1/617, 2 casos) respectivamente.

Entre estas, la incidencia de eventos adversos serios inesperados para los cuales no se puede descartar una relación causal con SUTENT fue de un 35,33% (218/617 pacientes, 773 casos en total) que incluye

ictericia en un 11,67% (72/617, 206 casos); faringitis 5,83% (36/617, 57 casos); nitremia en un 4,70% (29/617, 72 casos); dolor de espalda, en un 3,73% (23/617, 29 casos); gingivitis en un 3,08% (19/617, 26 casos); tos en un 2,76% (17/617, 23 casos); dolor de pecho en un 2,59% (16/617, 17 casos); trastorno de esputo en un 2,27% (14/617, 18 casos); fosfatasa alcalina aumentada en un 1,62% (10/617, 18 casos); gastritis en un 1,62% (10/617, 11 casos); melena en un 1,62% (10/617, 10 casos); hematuria en un 1,46% (9/617, 16 casos); hiponatremia, aumento de peso en un 1,46% (9/617, 13 casos), respectivamente; dolor en un 1,46% (9/617, 12 casos); dolor en los dientes en un 1,30% (8/617, 12 casos); rinitis en un 1,30% (8/617, 9 casos); hipo en un 1,13% (7/617, 8 casos); malnutrición en un 0,97% (6/617, 9 casos); hemorragia oral en un 0,97% (6/617, 7 casos); conjuntivitis; queilitis en un 0,97% (6/617, 6 casos), respectivamente; hiperpotasemia, tinnitus, disfonía, derrame pleural en un 0,81% (5/617, 5 casos), respectivamente, púrpura en un 0,65% (4/617, 5 casos), respectivamente; micción anormal, neuropatía, hipoproteïnemia 0,65% (4/617, 4 casos), respectivamente; disuria 0,49% (3/617, 5 casos); colitis, acné 0,49% (3/617, 4 casos), respectivamente; hiperglucemia, hipercolesterolemia, aumento de la sudoración, glositis, decoloración de las uñas, visión anormal, albuminuria, trastorno menstrual, úlcera de labio, hipofosfatemia, temblor en un 0,49% (3/617, 3 casos), respectivamente; dolor de pecho substernal en un 0,32% (2/617, 5 casos); hipoglucemia, disminución de la audición, dermatitis en un 0,32% (2/617, 3 casos), respectivamente; tenesmo, trastorno urinario, enfermedad gastrointestinal no especificada, despigmentación, ginecomastia, disfagia, úlcera gástrica, lactato deshidrogenasa aumentada en un 0,32% (2/617, 2 casos), respectivamente; herpes zóster, aumento en la frecuencia de deposiciones en un 0,16% (1/617, 2 casos), respectivamente; hiperqueratosis, sed, disestesia, hipoestesia, hipertiroidismo agravado, infección por *Mycobacterium tuberculosis*, hipercalcemia, hipertensión agravada, trastorno testicular, osteocopo, artritis agravada, pérdida de la audición, erupción pustular, herpes simple, coleditiásis, diabetes, palpitaciones, urticaria, trastorno de la glándula sudorípara, linfadenopatía, hemorragia no especificada, foliculitis, agranulocitosis, amenorrea, erupción bullosa, ascitis, sinusitis, forúnculo, verrugas, trastorno en el oído no especificado, leucocito anormal no especificado, edema genital, bradicardia, delirio, volumen de orina deficiente, úlcera péptica, tromboflebitis profunda, derrame pericárdico, cardiomegalia, hipertermia maligna, xeroftalmia, anormalidad en el ojo, enfermedad en el tracto urinario, úlcera de decúbito, obstrucción intestinal, exceso de estornudos, hipoalbuminemia, hipocalcemia, deficiencia mental, somnolencia, proctitis, destrucción periodontal, hemorroides, hematemesis, choque séptico, irritación cutánea, oliguria, trastorno anal en un 0,16% (1/617, 1 caso) respectivamente.

29) La Evaluación del Análisis de Eventos Adversos en Farmacovigilancia in Corea

Al final de la farmacovigilancia, se llevó a cabo una evaluación de los eventos adversos de la farmacovigilancia y los informes espontáneos de SUTENT comparados con los eventos adversos de todos los medicamentos en el mercado de Corea. A continuación, se enumeran los eventos adversos de SUTENT recientemente identificados que fueron informados en cantidades estadísticamente más significativos que aquellos informados a partir de otros medicamentos. Sin embargo, estos resultados no indican que se haya demostrado ninguna relación causal entre sunitinib y los posteriores eventos adversos.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: derrame pleural
- Trastornos gastrointestinales: hipo, melena, peritonitis
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiponatremia, hiperpotasemia
- Trastornos generales: ascitis

#### 4. Precauciones Generales

- 1) En pacientes con CCR que no tienen tolerancia a sunitinib siguiendo el cronograma de las 4 semanas con 2 semanas sin el medicamento, se puede considerar un cronograma de 2 semanas de tratamiento seguido de 1 semana sin el medicamento. Los pacientes que son tratados con sunitinib deben ser monitoreados por médicos que tengan experiencia con medicamentos similares. La mayoría de los eventos adversos son reversibles y no ocasionan la interrupción del tratamiento.
- 2) Los trastornos gastrointestinales tales como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia, y vómitos fueron los eventos gastrointestinales más comúnmente informados en pacientes que recibieron sunitinib. La asistencia sintomática para eventos adversos gastrointestinales puede incluir medicamentos antieméticos o antidiarreicos.
- 3) La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del medicamento (amarillo) fue una reacción adversa muy común informada en ensayos clínicos (25,1%~32,5%). Se les debe advertir a los pacientes que puede presentarse despigmentación del cabello o de la piel durante el tratamiento con sunitinib. Otros posibles efectos dermatológicos pueden incluir sequedad, engrosamiento o

agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.

- 4) Otros eventos adversos comúnmente informados incluyeron fatiga, hipertensión arterial, sangrado, hinchazón, dolor/irritación de boca y trastornos del gusto.
- 5) Se les debe advertir a los pacientes que informen a sus médicos sobre cualquier medicamento concomitante, incluidos los medicamentos de venta libre y los suplementos alimenticios (consulte la sección 5. Interacciones).
- 6) Insuficiencia Hepática: no es necesario realizar ajustes a la dosis al administrar sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderada (Clase B de Child-Pugh). No se estudió a sunitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clase C de Child Pugh).
- 7) Insuficiencia Renal: no es necesario realizar ajustes a la dosis inicial al administrar sunitinib a pacientes con disfunción renal (leve-severa) o con enfermedad renal en estado terminal (ESRD) en pacientes con hemodiálisis. Los ajustes subsecuentes a la dosis se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individuales.
- 8) No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir u operar maquinaria. Se debe advertir a los pacientes que podrían experimentar mareos durante el tratamiento con sunitinib.

## 5. Interacciones

- 1) Medicamentos que podrían Incrementar las Concentraciones Plasmáticas de Sunitinib
  - (1) La administración concomitante de sunitinib con el inhibidor fuerte del CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un 49% y un 51% de aumento de los valores complejos [sunitinib + metabolito primario activo]  $C_{\text{máx}}$  y  $ABC_{0-\infty}$ , respectivamente, luego de una dosis única de sunitinib en voluntarios sanos.
  - (2) La administración de sunitinib con inhibidores fuertes de la familia de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) podría aumentar las concentraciones de sunitinib. Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante con inhibidores, o se debe considerar la elección de un medicamento concomitante alternativo sin o con mínimo potencial de inhibición del CYP3A4. Si esto no es posible, puede ser necesario reducir la posología de sunitinib.
- 2) Medicamentos que podrían Disminuir las Concentraciones Plasmáticas de Sunitinib
  - (1) La administración concomitante de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó un 23% y un 46% de reducción de los valores complejos [sunitinib + metabolito primario activo]  $C_{\text{máx}}$  y  $ABC_{0-\infty}$ , respectivamente, luego de una dosis única de sunitinib en voluntarios sanos.
  - (2) La administración de sunitinib con inductores de la familia del CYP3A4 (p. ej.: dexametasona, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como Hierba de San Juan), podrían disminuir las concentraciones de sunitinib. Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante con inductores, o se debe considerar la elección de un medicamento concomitante alternativo sin o con mínimo potencial de inducción del CYP3A4. Si esto no es posible, puede ser necesario aumentar la posología de sunitinib.

## 6. Administración durante el Embarazo y la Lactancia

- 1) Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que consumen sunitinib. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva, que incluyó malformaciones del feto. No se debe administrar sunitinib durante el embarazo o a ninguna mujer que no esté utilizando un método de anticoncepción adecuado, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza sunitinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe sunitinib, se debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial que esto representa para el feto. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con sunitinib.
- 2) Lactancia

Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas. Se le administraron 15 mg/kg de sunitinib a ratas hembras lactantes y sus metabolitos fueron excretados de manera extensiva en la leche en concentraciones hasta 12 veces más altas que en plasma. Se desconoce si sunitinib o su metabolito activo primario es excretado en la leche humana. Dado que los medicamentos normalmente se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en

lactantes, las mujeres no deberían amamantar mientras estén consumiendo sunitinib.

3) **Fertilidad**

En función de los hallazgos no clínicos, la fertilidad masculina y femenina podría verse comprometida por el tratamiento con sunitinib.

**7. Uso Pediátrico**

1) Aún no se han estudiado en ensayos clínicos la seguridad y eficacia de sunitinib en pacientes pediátricos.

2) Se observó displasia fiseal en monos *Cynomolgus* con placas de crecimiento abiertas tratadas durante  $\geq 3$  meses (dosificación de 2, 6, 12 mg/kg/día durante 3 meses; 8 ciclos de dosificación de 0,3, 1,5 6,0 mg/kg/día) con sunitinib en dosis que eran  $>0,4$  veces que la DDR en función de la exposición sistémica (ABC). En ratas en periodo de crecimiento que recibieron tratamiento continuo por 3 meses (1,5, 5,0, y 15,0 mg/kg) o por 5 ciclos (0,3, 1,5, y 6,0 mg/kg/día), las malformaciones óseas consistieron en un engrosamiento del cartilago epifisario del fémur y en un aumento de fracturas de tibia en dosis  $\geq 5$  mg/kg (aproximadamente 10 veces la DDR en función del ABC). Además, se observaron caries en los dientes en ratas con una dosis de  $>5$  mg/kg. La incidencia y severidad de la displasia fiseal estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles una vez que finalizó el tratamiento; sin embargo, los hallazgos en los dientes no lo fueron. No se observó un nivel sin efecto en monos tratados de modo continuo durante 3 meses, pero el nivel fue de 1,5 mg/kg/día cuando se los trató intermitentemente por 8 ciclos. En las ratas, el nivel sin efecto en huesos fue con una dosis de  $\leq 2$  mg/kg/día.

**8. Uso Geriátrico**

De los 825 pacientes con CCRM o TEGI que recibieron sunitinib en estudios clínicos, 277 (34%) tenían 65 años o más. En el estudio TENp, 22 pacientes (27%) que recibieron Sunitinib tenían 65 años o más. No se observaron diferencias significativas en la seguridad o eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más ancianos. Entre los pacientes de 65 años o más que recibieron SUTENT/placebo adyuvante para CCR, 50 pacientes (16%) en el grupo de SUTENT experimentaron una reacción adversa de Grado 3-4, en comparación con 15 pacientes (5%) en el grupo de placebo.

**9. Efectos en Pruebas de Laboratorio Clínico**

Se deben realizar hemogramas con recuento de plaquetas y química sérica incluido el fosfato al principio de cada ciclo de tratamiento en pacientes que reciban tratamiento con sunitinib.

**10. Sobredosis**

Se observó mortalidad en estudios no clínicos en ratas luego de 5 dosis diarias de 500 mg/kg (3000 mg/m<sup>2</sup>). Con esta dosis, los signos de toxicidad incluyeron coordinación muscular disminuida, movimientos de la cabeza, hipoactividad, supuración ocular, piloerección y malestar gastrointestinal. Se observaron mortalidad y signos similares de toxicidad con dosis bajas cuando se las administró por largos periodos. El tratamiento por sobredosis con sunitinib debe constar de medidas de asistencia generales. No existe un antídoto específico para la sobredosis con sunitinib y el tratamiento para la sobredosis debe constar de medidas generales de asistencia. Si se indica, la eliminación del medicamento no absorbido puede lograrse mediante emesis o lavado gástrico. Se han informado casos de sobredosis; algunos de ellos estaban asociados con reacciones adversas coherentes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib.

**11. Precauciones para el Almacenamiento y la Manipulación**

1) Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

2) No se aconseja mantener este medicamento en otros envases que no sean los proporcionados originalmente, ya que esto puede causar un accidente o la calidad puede verse afectada.

**12. Otros**

<Datos preclínicos de seguridad>

1) En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y monos de hasta 9 meses de duración, se identificaron los efectos del órgano blanco primario en el tracto gastrointestinal (vómitos y diarrea en monos); glándula suprarrenal (congestión cortical y/o hemorragia en ratas y monos, con necrosis seguida de fibrosis en ratas); sistema hemolinfopoyético (hipocelularidad de la médula ósea y depleción linfoide de timo, bazo y ganglio linfático); páncreas exocrino (desgranulación de células acinares con necrosis de células individuales); glándula salival (hipertrofia acinar); articulación ósea

(engrosamiento de la placa de crecimiento); útero (atrofia); y ovarios (disminución del desarrollo folicular). Todos los hallazgos ocurrieron a niveles de exposición al plasma de sunitinib clínicamente relevantes. Los efectos adicionales observados en otros estudios incluyeron: prolongación del intervalo QTc, reducción de la FEVI y atrofia tubular testicular, aumento de la matriz mesangial en el riñón, hemorragia en el tracto GI y la mucosa oral e hipertrofia de las células de la hipófisis anterior. Se cree que los cambios en el útero (atrofia endometrial) y la placa de crecimiento óseo (engrosamiento fisario o displasia del cartílago) están relacionados con la acción farmacológica de sunitinib. La mayoría de estos hallazgos fueron reversibles después de 2 a 6 semanas sin tratamiento.

## 2) Carcinogenicidad

En un estudio de búsqueda de rangos de dosis por sonda oral (0, 10, 25, 75 o 200 mg/kg/día) de un mes con dosis diaria continua en ratones transgénicos rasH2, se observaron carcinoma e hiperplasia de las glándulas de Brunner del duodeno a la dosis más alta (200 mg/kg/día) probada.

Se realizó un estudio de carcinogenicidad en sonda oral de 6 meses (0, 8, 25 o 75 [reducido a 50] mg/kg/día), con dosificación diaria en ratones transgénicos rasH2. Se observaron carcinomas gastroduodenal, una mayor incidencia de hemangiosarcomas de fondo y/o hiperplasia de la mucosa gástrica a dosis de  $\geq 25$  mg/kg/día después de 1 o 6 meses de duración ( $\geq 7,3$  veces el ABC en sujetos a los que se administró el DDR). En un estudio de carcinogenicidad en ratas durante 2 años (0, 0,33, 1 o 3 mg/kg/día), la administración de sunitinib en ciclos de 28 días seguida de periodos libres de dosis de 7 días resultó en aumentos en la incidencia de feocromocitomas e hiperplasia en la médula suprarrenal de ratas macho a las que se les administró 3 mg/kg/día después de un año de dosificación ( $\geq 7,8$  veces el ABC en sujetos a los que se administró el DDR). El carcinoma de glándulas de Brunner ocurrió en el duodeno a  $\geq 1$  mg/kg/día en mujeres y a 3 mg/kg/día en hombres, y la hiperplasia de células mucosas era evidente en el estómago glandular a 3 mg/kg/día en hombres, lo que ocurrió a  $\geq 0,9, 7,8$  y 7.8 veces el ABC en sujetos a los que se administró el DDR, respectivamente. La relevancia para los humanos de los hallazgos neoplásicos observados en el ratón (transgénicos rasH2) y los estudios de carcinogenicidad en ratas con el tratamiento con sunitinib no está clara.

## 3) Genotoxicidad

Sunitinib no causó daño genético cuando se analizó en ensayos *in vitro* (mutación bacteriana [ensayo AMES], aberración cromosómica de linfocitos humanos) y una prueba de micronúcleos de médula ósea de rata *in vivo*.

El potencial genotóxico de sunitinib se evaluó *in vitro* e *in vivo*. Sunitinib no fue mutagénico en bacterias mediante la activación metabólica proporcionada en el hígado de rata. Sunitinib no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en células de linfocitos de sangre periférica humana *in vitro*. Se observó poliploidía (aberraciones cromosómicas numéricas) en linfocitos de sangre periférica humana *in vitro*, tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica. Sunitinib no fue clastogénico en la médula ósea de rata *in vivo*. El principal metabolito activo no se evaluó para el potencial de toxicidad genética.

## 4) Toxicidad Reproductiva y del Desarrollo

Los efectos en el sistema reproductivo femenino se identificaron en un estudio de monos repetidos de 3 meses (2, 6, 12 mg/kg/día), donde se observaron cambios ováricos (disminución del desarrollo folicular) a 12 mg/kg/día (aproximadamente 5.1 veces el ABC en pacientes a los que se administró el DDR), mientras que los cambios uterinos (atrofia endometrial) se observaron a  $\geq 2$  mg/kg/día (aproximadamente 0,4 veces el ABC en pacientes a los que se administró el DDR). Con la adición de atrofia vaginal, los efectos uterinos y ováricos se reprodujeron a 6 mg/kg/día en el estudio en monos de 9 meses (0,3, 1.5 y 6 mg/kg/día administrados diariamente durante 28 días seguidos de un respiro de 14 días; la dosis de 6 mg/kg produjo un ABC medio que fue aproximadamente 0,8 veces el ABC en pacientes a los que se administró el DDR). Se identificó un nivel sin efecto en el estudio de 3 meses; 1.5 mg/kg/día representa un nivel sin efecto en los monos a los que se administró sunitinib durante 9 meses.

Aunque la fertilidad no se vio afectada en las ratas, sunitinib puede perjudicar la fertilidad en los humanos. En ratas hembras, no se observaron efectos de fertilidad a dosis de  $\leq 5,0$  mg/kg/día [(0,5, 1.5, 5,0 mg/kg/día) administradas durante 21 días hasta el día gestacional 7; la dosis de 5,0 mg/kg produjo un ABC que fue aproximadamente 5 veces el ABC en pacientes a los que se administró el DDR]; sin embargo, se observó una letalidad embrionaria significativa a la dosis de 5,0 mg/kg.

No se observaron efectos reproductivos en ratas machos dosificadas (1, 3 o 10 mg/kg/día) durante 58 días antes del apareamiento con hembras no tratadas. No se observaron efectos reproductivos en ratas hembras tratadas durante 14 días antes del apareamiento con machos no tratados, en dosis que dieron como resultado exposiciones sistémicas de aproximadamente 5 veces la exposición sistémica en humanos. Sin embargo, en estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en ratas y monos, se

observaron efectos sobre la fertilidad femenina en forma de atresia folicular, degeneración de cuerpos lúteos, cambios endometriales en el útero y disminución del peso uterino y ovárico a niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes.

Además, en estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en ratas, se observaron efectos sobre la fertilidad masculina en forma de atrofia tubular en los testículos, reducción de espermatozoides en epidídimos y depleción de coloides en próstata y vesículas seminales a 15 mg/kg/día. No todos los efectos observados en ratas macho fueron reversibles al final del período de recuperación (6 semanas). La fertilidad, la copulación, los índices de concepción y la evaluación de los espermatozoides (morfología, concentración y motilidad) no se vieron afectados por el sunitinib a dosis de  $\leq 10$  mg/kg/día (la dosis de 10 mg/kg/día produjo un ABC medio que fue aproximadamente 25.8 veces el ABC en pacientes a los que se administró el DDR).

En ratas, la mortalidad embriofetal relacionada con el tratamiento fue evidente al reducirse significativamente el número de fetos vivos, incrementarse el número de resorciones (precozes y totales), incrementarse la pérdida postimplantación y la pérdida total de la camada en 8 de 28 hembras preñadas a niveles de exposición en plasma 5.5 veces la exposición sistémica en humanos. En conejos, las reducciones en el peso uterino grávido y el número de fetos vivos se debieron a aumentos en el número de resorciones (temprano y total), aumentos en la pérdida post-implante y pérdida completa de la camada en 4 de 6 hembras preñadas a niveles de exposición plasmática 3 veces la exposición sistémica en humanos.

El tratamiento con sunitinib en ratas durante la organogénesis produjo efectos en el desarrollo a  $\geq 5$  mg/kg/día que consiste en una mayor incidencia de malformaciones esqueléticas fetales, caracterizadas predominantemente como osificación retardada de vértebras torácicas/lumbares. Los efectos del desarrollo en ratas se produjeron a niveles de exposición plasmática 6 veces superiores a la exposición sistémica en humanos. En conejos, los efectos del desarrollo consistieron en una mayor incidencia de labio leporino a niveles de exposición plasmática aproximadamente iguales a los observados en la clínica, y labio leporino y paladar hendido a niveles de exposición plasmática 2,7 veces superiores a la exposición sistémica en humanos.

No se realizó un estudio definitivo de toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos, ya que los efectos embriofetales se demostraron claramente en la rata y se informaron en el estudio preliminar realizado en conejos.

## **8. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **8.1 Lista de Excipientes**

Manitol, Croscarmelosa de sodio, Povidona, Agua purificada, Estearato de magnesio

### **8.2 Incompatibilidades**

Se desconocen

### **8.3 Tiempo de vida útil**

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

### **8.4 Precauciones Especiales para el Almacenamiento**

Ver las condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque

### **8.5 Precauciones especiales para el desecho y otras manipulaciones**

Sin requisitos especiales

**Fabricado por:** Pfizer Italy S.r.l. - ITALIA

Teléfono: +511-615-2100 (Perú); +591-2-2112202 (Bolivia)

LLD\_Per\_Korea\_22Feb2020\_v1