

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Sutent 28®
Sunitinib
Cápsula
12.5 mg, 25 mg, 50 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Sutent 28®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Sunitinib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsula

Cada cápsula contiene:

<i>Malato de Sunitinib</i>	16.7 mg	33.4 mg	66.8 mg
<i>Equivalente a Sunitinib</i>	12.5 mg	25 mg	50 mg
Excipiente cbp	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Sunitinib está indicado para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) después de la falla del tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia. (Ver sección **Farmacocinética y farmacodinamia**).

Sunitinib está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (CCRm) nunca tratado (Ver sección **Farmacocinética y farmacodinamia**).

Sunitinib está indicado para el tratamiento de CCRm y/o avanzado después de la falla de la terapia basada en citocinas (Ver sección **Farmacocinética y farmacodinamia**).

Sunitinib está indicado para el tratamiento del Tumor Neuroendocrino del páncreas (pNET) bien diferenciado, irresecable o metastásico, con progresión de la enfermedad (Ver sección **Farmacocinética y farmacodinamia**).

Sunitinib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de recurrencia de carcinoma de células renales (CCR) de células claras después de una nefrectomía (ver sección **Farmacocinética y farmacodinamia**).

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

La farmacocinética de sunitinib y del malato de sunitinib ha sido evaluada en 135 voluntarios sanos y en 266 sujetos con tumores sólidos.

Absorción

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

Distribución

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

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 tengan interacciones clínicamente relevantes con medicamentos que puedan ser metabolizados por estas enzimas.

Estudios *in vitro* indicaron que sunitinib no induce ni inhibe enzimas CYP principales, incluyendo CYP3A4. (Ver sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**)

El sunitinib es metabolizado principalmente por la enzima del citocromo P-450, CYP3A4, para producir su metabolito activo principal, que posteriormente es metabolizado por CYP3A4. El metabolito activo principal abarca de 23 a 37% de la exposición total.

Eliminación

La excreción ocurre principalmente vía heces (61%) con eliminación renal del medicamento y sus metabolitos correspondientes al 16% de la dosis administrada. El sunitinib y su metabolito activo principal fueron los principales compuestos relacionados con el medicamento identificados en plasma, orina y heces, representando 91.5%, 86.4% y 73.8% de la radioactividad en muestras combinadas, respectivamente. Se identificaron metabolitos menores en orina y heces, pero generalmente no se detectaron en el plasma. La depuración oral total (CL/F) varió entre 34-62 L/hr con una variabilidad inter-paciente de 40%. Después de la administración de una dosis oral individual en voluntarios sanos, el tiempo de vida media terminal de sunitinib y su metabolito activo primario desetilo fueron de aproximadamente 40 - 60 horas y 80 – 110 horas, respectivamente.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Insuficiencia hepática

Sunitinib y su metabolito activo son principalmente metabolizados mediante el hígado. Las exposiciones sistémicas tras una dosis única de sunitinib fueron similares en sujetos con deterioro hepático leve (Child-Pugh Clase A) o moderado (Child-Pugh Clase B) en comparación con sujetos con funcionamiento hepático normal. El sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con deterioro hepático severo (Child-Pugh Clase C).

Insuficiencia renal

Los análisis farmacocinéticos de la población demostraron que la farmacocinética de sunitinib se mantuvo inalterada en los sujetos con depuraciones de creatinina calculadas en el rango de 42-347 mL/min. Las exposiciones sistémicas tras una toma única de sunitinib fueron similares en sujetos con insuficiencia renal severa (Dep. creat. <30 mL/min) comparado con sujetos con función renal normal (Dep. creat. >80 mL/min). Aunque sunitinib y su metabolito primario no fueron eliminados a través de la hemodiálisis en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ERET), la exposición sistémica total resultó 47% más baja para sunitinib y 31% para su metabolito primario en comparación con los sujetos con función renal normal.

Electrofisiología Cardíaca

Se investigó la prolongación del intervalo QT en un estudio en Fase 1 con 24 sujetos evaluables, con edad de 20-87 años con malignidades avanzadas. A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio promedio de QTcF (Corrección de Frederica) máximo desde la línea basal fue 9.6 mseg (IC del 90%, límite superior de 15.1 mseg). A aproximadamente el doble de las concentraciones terapéuticas, el cambio promedio de QTcF máximo desde la línea basal fue 15.4 mseg (IC del 90%, límite superior de 22.4 mseg). La moxifloxacin (400 mg) utilizada como un control positivo mostró un cambio QTcF promedio máximo de 5.6 mseg desde la línea basal. Ningún sujeto experimentó un efecto sobre el intervalo QTc mayor al Grado 2 (CTCAE v.3.0). Ningún paciente presentó arritmia cardíaca (Ver sección **Precauciones generales**).

Farmacocinética plasmática

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

La farmacocinética fue similar en todas las poblaciones de tumores sólidos evaluados y en los voluntarios sanos.

Farmacocinética de la población

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

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

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

Propiedades Farmacodinámicas.

Sunitinib inhibe múltiples receptores de tirosina cinasa (RTK) que están implicados en el crecimiento tumoral, angiogénesis patológica, y progresión metastásica del cáncer. Sunitinib fue identificado como un inhibidor de receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en inglés) (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), receptor del factor de células madre (KIT), tirosina cinasa-3 (FLT3) similar a Fms, receptor del factor estimulador de colonias Tipo 1 (CSF-1R), y receptor del factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales (RET). La inhibición que ejerce sunitinib sobre la actividad de estos RTK se ha demostrado en ensayos bioquímicos y celulares, y la inhibición de la función se ha demostrado en ensayos de proliferación celular. El metabolito primario presenta una potencia similar comparada con la de sunitinib en ensayos bioquímicos y celulares.

Sunitinib inhibió la fosforilación de múltiples RTK (PDGFR β , VEGFR2, KIT) en injertos tumorales con expresión de blancos RTK *in vivo* y demostró capacidad de inhibición del crecimiento tumoral

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

Estudios Clínicos

La seguridad y la eficacia clínica de sunitinib se ha estudiado en sujetos con GIST resistentes al imatinib (es decir, en quienes experimentaron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con imatinib) o en pacientes intolerantes al imatinib (es decir, en quienes experimentaron una toxicidad significativa durante el tratamiento con imatinib, que impidió seguir el tratamiento), así como en sujetos con carcinoma de células renales metastásico (CCRm), el tratamiento adyuvante de pacientes con alto riesgo de recurrencia del CCR después de una nefrectomía; y en sujetos con Tumor Neuroendocrino Pancreático (pNET) irresecable.

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

La eficacia se estableció con base en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en las tasas de respuesta objetiva (TRO) para CCRm nunca tratado y refractario a las citocinas, respectivamente y en la SLP para pNET.

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Se realizó un estudio inicial, abierto, con escalamiento de dosis, en sujetos con GIST, después del fracaso del imatinib (mediana de la dosis diaria máxima 800 mg) debido a resistencia o intolerancia. Se reclutaron 97 sujetos para diferentes dosis y duración de los regímenes de tratamiento; 55 sujetos recibieron 50 mg con el esquema de dosificación recomendado de 4 semanas sí/2 semanas no (esquema 4/2). En este estudio, la mediana de tiempo a la progresión (TP) y Supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 34.0 semanas ([IC] Intervalo de confianza del 95% = 22.0, 46.0 semanas).

Se realizó un estudio en Fase 3 con sunitinib, con distribución aleatoria, doble ciego, controlado con placebo, en sujetos con GIST que no toleraron, o experimentaron progresión de la enfermedad, durante o después del tratamiento con imatinib (mediana de la dosis diaria máxima 800 mg). En este estudio, 312 sujetos fueron distribuidos aleatoriamente (2:1) para recibir 50 mg de sunitinib o placebo por vía oral una vez al día, aplicando el esquema 4/2, hasta la progresión de la enfermedad o retiro del estudio por algún otro motivo (207 sujetos recibieron sunitinib y 105 sujetos recibieron placebo). El criterio de valoración de eficacia primaria del estudio fue el TP (valorado mediante la Revisión Independiente), definido como el tiempo transcurrido desde la distribución aleatoria, hasta la primera documentación de progresión objetiva del tumor. Los objetivos secundarios incluyeron SLP, TRO y supervivencia global (SG).

En el momento de efectuarse el análisis interino previamente especificado, la mediana de TP para sunitinib fue de 28.9 semanas (IC 95%: 21.3, 34.1semanas), evaluado por el Investigador y 27.3 semanas (IC 95%: 16.0, 32.1semanas) evaluado por el comité de Revisión Independiente, y fue estadísticamente significativo mayor que el TP de 5.1 semanas (IC 95%: 4.4-10.1 semanas) evaluado por el Investigador y 6.4 semanas (IC 95%: 4.4, 10.0semanas) evaluado por el Comité de Revisión Independiente. La diferencia en SG fue estadísticamente a favor del sunitinib (proporción de riesgo [HR]: 0.491 [IC 95%: 0.290-0.831]); el riesgo de muerte fue dos veces mayor en sujetos en el grupo de placebo comparado con el grupo de sunitinib. Información adicional de eficacia se presenta a continuación en la Tabla 1.

Después del análisis preliminar positivo de eficacia y seguridad, por recomendación del Comité de Monitoreo y Seguridad de Datos (DSMB, por sus siglas en inglés) independiente, se

suspendió el cegamiento del estudio y se ofreció a los sujetos en el grupo de placebo, un tratamiento de sunitinib de etiqueta abierto.

Un total de 255 sujetos recibieron sunitinib en la fase de tratamiento no cegada del estudio, incluyendo 99 sujetos quienes se trataron inicialmente con placebo. En este análisis final, el grupo de placebo incluyó aquellos sujetos aleatorizados al placebo quienes posteriormente recibieron el tratamiento de sunitinib.

Los análisis finales de criterios de valoración primarios y secundarios del estudio reafirmaron los resultados obtenidos en el tiempo del análisis preliminar, como se muestra en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1. Resumen de criterios de valoración de eficacia (población con Intención a Tratar ITT)

	Tratamiento doble ciego ^a				Tratamiento del grupo cruzado de placebo ^b
	Mediana (IC 95%)		Cociente de riesgo [HR]		
Criterio de valoración	Sunitinib	Placebo	(IC 95%)	Valor - p	
Primario TP (semanas)					
Preliminar	27.3 (16.0 a 32.1)	6.4 (4.4 a 10.0)	0.329 (0.233 a 0.466)	<0.001	-
Final	26.6 (16.0 a 32.1)	6.4 (4.4 a 10.0)	0.339 (0.244 a 0.472)	<0.001	10.4 (4.3 a 22.0)
Secundario					
<i>Preliminar</i>					
SLP (semanas) ^c	24.1 (11.1 a 28.3)	6.0 (4.4 a 9.9)	0.333 (0.238 a 0.467)	<0.001	-
TRO (%) ^d	6.8 (3.7 a 11.1)	0(-)	NA	0.006	-
SG (semanas) ^e	-	-	0.491 (0.290 a 0.831)	0.007	-
<i>Final</i>					
SLP (semanas)	22.9 (10.9 a 28.0)	6.0 (4.4 a 9.7)	0.347 (0.253 a 0.475)	<0.001	-
TRO (%) ^d	6.6 (3.8 a 10.5)	0(-)	NA	0.004	10.1 (5.0 a 17.8)
SG (semanas)	72.7 (61.3 a 83.0)	64.9 (45.7 a 96.0)	0.876 (0.679 a 1.129)	0.306	-

Abreviaciones: IC=Intervalo de confianza; ITT: Población con intención de tratar, por sus siglas en inglés; NA=no aplica; TRO=tasa de respuesta objetiva; SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión; TP= Tiempo a la progresión

a. Los resultados del tratamiento doble ciego pertenecen a la población ITT y se utiliza la medida de radiólogo central, como sea apropiado.

b. Los resultados de eficacia para los 99 sujetos quienes pasaron del tratamiento con placebo a sunitinib después de la interrupción del cegamiento. La línea basal se reajustó al momento del cambio y los análisis de eficacia se basaron en la evaluación de los investigadores.

- c. Los valores de SLP preliminares se han actualizado con base en el recálculo de los datos originales.
- d. Los resultados de TRO se presentan como el porcentaje de sujetos con respuesta confirmada con el IC 95%.
- e. No se alcanzó la mediana porque los datos no eran maduros todavía.

De aquellos sujetos aleatorizados al grupo sunitinib, 62.7% sobrevivieron más de un año. 35.5% sobrevivieron más de 2 años y 22.3% sobrevivieron más de 3 años.

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

Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos (pNET, por sus siglas en inglés)

Un estudio multicéntrico, abierto Fase 2, evaluó la eficacia y la seguridad de sunitinib solo a 50 mg diariamente con un esquema 4/2 en sujetos con pNET avanzado irresecable. En una cohorte de 66 sujetos con tumor de células de los islotes pancreáticos, se observó una TRO (Tasa de Respuesta Objetiva) de 17%.

Un estudio pivotal multicéntrico, Fase 3, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo del agente sunitinib solo fue realizado en sujetos con pNET irresecable.

Los sujetos debían presentar progresión documentada, con base en el Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), en los últimos 12 meses y fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir 37.5 mg de sunitinib una vez al día en un esquema continuo, sin periodo de descanso [de tratamiento] (n=86) o un placebo (n=85).

El objetivo primario fue comparar la SLP en los sujetos que recibieron sunitinib vs. los sujetos que recibieron un placebo. Otros criterios de evaluación incluyeron la SG, TRO, los resultados reportados por los pacientes (RRP) y la seguridad.

Las características demográficas de los pacientes fueron comparables entre el grupo con sunitinib y el grupo con placebo. Además, 49% de los sujetos con sunitinib presentaban tumores no funcionales *versus* 52% de los sujetos con placebo y 92% de los sujetos en ambos grupos presentaban metástasis en el hígado. Se permitió el uso de análogos de somatostatina en el estudio. Un total de 66% de los sujetos con sunitinib recibieron tratamiento sistémico previo en comparación con 72% de los sujetos con placebo. Además, 24% de los sujetos con sunitinib habían recibido análogos de somatostatina en comparación con 22% de los sujetos con placebo.

Se observó una ventaja clínicamente significativa en la SLP evaluada por el investigador para sunitinib sobre el placebo. La SLP promedio fue de 11.4 meses para el grupo con sunitinib en comparación con 5.5 meses para el grupo con placebo [HR: 0.418 (IC del 95% 0.263, 0.662), valor-p=0.0001]. Se observaron resultados similares cuando se usaron evaluaciones de la respuesta del tumor obtenidas con base en la aplicación de RECIST a las mediciones del tumor por parte del investigador para determinar la progresión de la enfermedad, como muestra la Tabla 2. Se observó un cociente de riesgo que favoreció a sunitinib en todos los subgrupos de características evaluadas al inicio, incluyendo un análisis por número de terapias sistémicas previas. Un total de 29 sujetos en el grupo con sunitinib y 24 en el grupo del placebo no habían recibido tratamiento sistémico previo; entre estos sujetos, el cociente de riesgo de SLP fue 0.365 (IC del 95% 0.156, 0.857), p=0.0156. De manera similar, entre los 57 sujetos en el grupo con sunitinib (incluyendo 28 con 1 tratamiento sistémico previo y 29 con 2 ó más tratamientos sistémicos previos) y 61 sujetos en el grupo con placebo (incluyendo 25 con 1 tratamiento sistémico previo y 36 con 2 ó más tratamientos sistémicos previos), el cociente de riesgo de SLP fue 0.456 (IC del 95% 0.264, 0.787), p=0.0036.

Se realizó un análisis de sensibilidad de SLP en el que la progresión se basó en las medidas del tumor reportadas por el investigador y en el cual todos los sujetos censurados por razones distintas a la terminación del estudio fueron tratados como si presentaran eventos de SLP. Este

análisis proporcionó un cálculo conservador del efecto del tratamiento de sunitinib y soportó el análisis primario, demostrando un cociente de riesgo de 0.507 (IC del 95%: 0.350, 0.733), $p=0.000193$. El estudio pivotal en pNET fue terminado prematuramente por recomendación de un comité de monitoreo de medicamento independiente, y el criterio de evaluación primario se basó en la evaluación del investigador. Es importante señalar que esto pudo haber afectado las estimaciones del efecto del tratamiento.

Para poder descartar sesgos en la evaluación de SLP basada en el investigador, se realizó un análisis central ciego independiente (BICR, por sus siglas en inglés) de escaneos; este análisis soportó la evaluación del investigador, como muestra la Tabla 2. La curva Kaplan-Meier para SLP está en la Figura 1.

Tabla 2 – Resultados de Eficacia en pNET del Estudio Fase 3

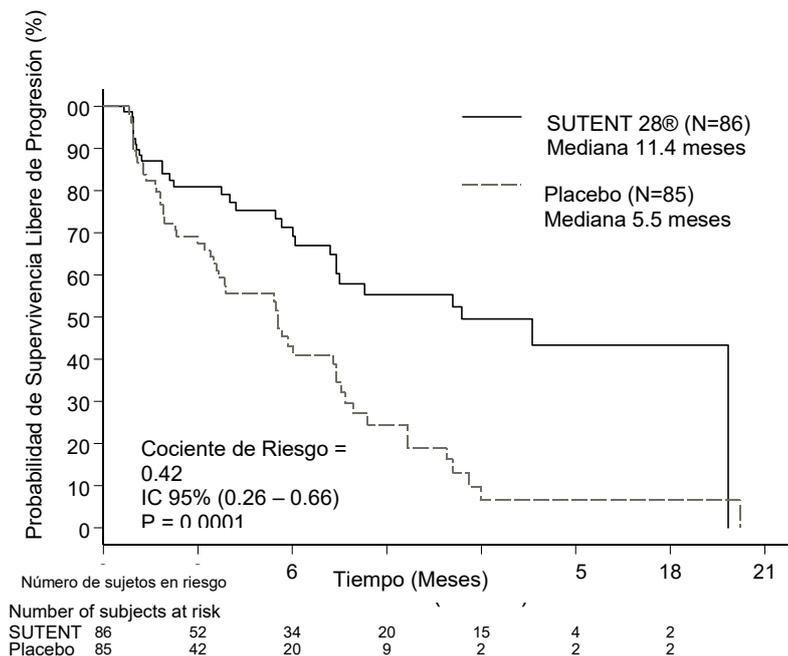
Parámetro de Eficacia	Sunitinib (n=86)	Placebo (n=85)	HR (IC del 95%)	Valor-p
SLP [promedio, meses (IC del 95%)] con la Evaluación del Investigador	11.4 (7.4, 19.8)	5.5 (3.6, 7.4)	0.418 (0.263, 0.662)	0.0001 ^a
SLP [promedio, meses (IC del 95%)] con las evaluaciones de la respuesta del tumor obtenidas con base a la aplicación de RECIST a las evaluaciones del tumor por parte del investigador	12.6 (7.4, 16.9)	5.4 (3.5, 6.0)	0.401 (0.252, 0.640)	0.000066 ^a
SLP [promedio, meses (IC del 95%)] con la revisión central independiente ciega de las evaluaciones del tumor	12.6 (11.1, 20.6)	5.8 (3.8, 7.2)	0.315 (0.181, 0.546)	0.000015 ^a
SG [promedio meses (IC del 95%)]	20.6 (20.6, NC)	NC (15.5, NC)	0.409 (0.187, 0.894)	0.0204 ^a
TRO [% , (IC del 95%)]	9.3 (3.2, 15.4)	0	NA	0.0066 ^b

Abreviaciones: IC=intervalo de Confianza, HR= cociente de riesgo, por sus siglas en inglés, NA=No aplica, NC=No cumplido (no alcanzado); TRO=tasa de respuesta objetiva; SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión; pNET=tumores neuroendocrinos pancreáticos, por sus siglas en inglés; RECIST=criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos, por sus siglas en inglés

^a Análisis de rango-logarítmico a 2-lados, no-estratificado

^b Prueba exacta de Fisher

Figura 1 – Curva de SLP de Kaplan-Meier en el Estudio Fase 3 de pNET



Abreviaciones: IC=intervalo de confianza; N=número de sujetos; SLP=supervivencia libre de progresión; pNET=tumores neuroendocrinos pancreáticos, por sus siglas en inglés.

Los datos de SG no estaban maduros al momento del análisis. Se reportaron 9 muertes en el grupo de sunitinib y 21 muertes en el grupo con placebo. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en TRO que favoreció a sunitinib sobre el placebo.

Al momento de la progresión de la enfermedad, los sujetos fueron desenmascarados y se ofreció a los sujetos con placebo acceso a sunitinib en un estudio de extensión abierto separado. Como resultado de la terminación anticipada del estudio, los sujetos restantes fueron desenmascarados y se les ofreció acceso a sunitinib en un estudio de extensión abierto. Un total de 59 sujetos del grupo con placebo recibieron sunitinib en un estudio de extensión.

Los resultados del Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLC-30) mostraron que la calidad de vida global general relacionada con la salud y los cinco dominios funcionales (físico, rol, cognitivo, emocional y social) se mantuvieron en los sujetos tratados con sunitinib en comparación con el placebo con efectos adversos sintomáticos limitados.

Carcinoma de células renales

CCRm (Carcinoma de Células Renales metastásico) nunca tratado

Se realizó un estudio aleatorizado en Fase 3 para comparar el sunitinib como agente único con el IFN- α en sujetos con CCRm nunca tratado. El objetivo primario fue comparar la SLP en sujetos que recibieron sunitinib *versus* sujetos que recibieron IFN- α . Los objetivos secundarios incluyeron TP, TRO, SG, seguridad y los resultados reportados por los pacientes (RRP). Setecientos cincuenta (750) sujetos fueron distribuidos aleatoriamente (1:1) para recibir 50 mg de sunitinib una vez al día con el esquema 4/2 ó para recibir IFN- α administrado subcutáneamente a 9 MIU tres veces a la semana. Los sujetos son tratados hasta la progresión de la enfermedad o el retiro del estudio por otro motivo.

La población ITT para este análisis interino incluyó 750 sujetos, 375 distribuidos aleatoriamente a sunitinib y 375 a IFN- α . El estado de desempeño del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG), la raza, género y edad basales fueron comparables y balanceados entre los grupos de sunitinib e IFN- α . En la Tabla 3 se muestran las características demográficas y de los pacientes. El sitio más común que presentó metástasis en la selección fue el pulmón (78% *versus* 80%, respectivamente), seguido por los ganglios linfáticos (58% *versus* 53%, respectivamente), y los huesos (30% en cada grupo). La mayoría de los sujetos tuvo sitios metastásicos múltiples (2 ó más) en la línea basal (80% *versus* 77%, respectivamente).

Tabla 3. Características demográficas basales en el estudio de CCRm nunca tratado.

	CCRm nunca tratado	
	Sunitinib (n=375)	IFN- α (n=375)
Género [n ((%)]		
Masculino	267 (71)	269 (72)
Femenino	108 (29)	106 (28)
Raza auto-identificada [n (%)]		
Blanco	354 (94)	340 (91)
Asiático	7 (2)	12 (3)
Negro	4 (1)	9 (2)
Sin reportar	10 (3)	14 (4)
Grupo de edad [n (%)]		
< 65 años	223 (59)	252 (67)
≥ 65 años	152 (41)	123 (33)
Estado de desempeño [n (%)]		
0	231 (62)	229 (61)
1	144 (38)	142 (38)
2	0 (0)	4 (1) ^a
Tratamiento anterior [n (%)]		
Nefrectomía	340 (91)	335 (89)
Radioterapia	53 (14)	54 (14)

Abreviaciones: ECOG= Grupo Oncológico Cooperativo del Este, por sus siglas en inglés; IFN- α =interferón α ; CCRm=carcinoma de células renales metastásico; n = número de sujetos.

^a Los sujetos tuvieron un estado de desempeño ECOG de 1 durante el escrutinio, que cambió a 2 en la línea basal

La mediana de duración del tratamiento fue de 11.1 meses (rango: 0.4-46.1) para el tratamiento con sunitinib y 4.1 meses (rango: 0.1-45.6) para tratamiento con IFN- α . Las interrupciones de dosis ocurrieron en 202 sujetos (54%) en sunitinib y 141 sujetos (39%) en IFN- α . Las reducciones de dosis ocurrieron en 194 sujetos (52%) en sunitinib y 98 sujetos (27%) en IFN- α . La razón de discontinuación debida a reacciones adversas fueron 20% para sunitinib y 23% para IFN- α . Los sujetos fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o retiro del estudio. El criterio de valoración de eficacia primaria fue la SLP. Un análisis preliminar planeado mostró una ventaja estadísticamente significativa para el sunitinib sobre el IFN- α en el criterio de valoración primario de SLP, con SLP para sunitinib más del doble que para IFN- α (47.3 semanas y 22.0 semanas, respectivamente). El criterio de valoración secundario de TRO fue más de cuatro veces mayor para sunitinib que para IFN- α (27.5% y 5.3%, respectivamente). Los datos no estaban suficientemente maduros para determinar el beneficio de supervivencia general; en el tiempo del análisis preliminar, 374 de 750 (50%) sujetos reclutados continuaron en el estudio, 248 de 375 (66%) en el grupo de sunitinib y 126 de 375 (34%) en el grupo de IFN- α .

En el momento del análisis final hubo una ventaja estadística significativa para el sunitinib sobre el IFN- α en el criterio de valoración de SLP (Ver Tabla 4 y Figura 2). En los factores pre específicos de estratificación de lactato deshidrogenasa (LDH) (> 1.5 LSN contra \leq 1.5 LSN), el

estado de desempeño ECOG (0 contra 1), y antes de la nefrectomía (sí contra no), la HR favoreció a sunitinib sobre IFN- α . La evaluación por radiología central se discontinuó una vez que se alcanzó el criterio de valoración primario. La TRO determinada por la evaluación de los investigadores fue de 46% (IC de 95%: 41,51) para el grupo de sunitinib y 12% (IC de 95%: 9,16) para el grupo IFN- α ($p < 0.001$) (Ver Tabla 4).

Los resultados fueron similares en los análisis de soporte y fueron robustos al controlar la demografía (edad, género, raza y estado de desempeño) y los factores de riesgo conocidos. Para 262 de 750 sujetos (35%) sin factores de riesgo conocidos, la mediana de SLP fue de 64.1 semanas en el grupo de sunitinib y 34.1 semanas en el grupo de IFN- α (HR 0.447, IC 95%: 0.313-0.640); para 424 sujetos (56%) con 1 ó 2 factores de riesgo, la mediana de SLP fue de 46.6 semanas en el grupo sunitinib y 16.1 semanas en el grupo IFN- α (HR 0.547, IC de 95%: 0.423-0.707); y para 47 sujetos (6%) con ≥ 3 factores de riesgo, la mediana de SLP fue de 12.1 semanas en el grupo de sunitinib y 5.7 semanas en el grupo IFN- α (HR 0.679, IC 95%: 0.330-1.398).

Como se muestra en la Figura 3, el tratamiento de sunitinib fue asociado con supervivencia mayor en comparación con IFN- α . La mediana de SG fue 114.6 semanas para el grupo de sunitinib (IC de 95%: 100.1-142.9) y 94.9 semanas para el grupo IFN- α (IC de 95%: 77.7-117.0) [HR = 0.821 (IC de 95%: 0.673-1.001); $p = 0.0510$ por prueba de rango logarítmico, $p = 0.013$ por prueba Wilcoxon] En el análisis estratificado (LDH $>$ contra $\leq 1.5 \times$ LSN, estado de desempeño ECOG 0 contra ≥ 1 , en ausencia o presencia de nefrectomía previa), el HR fue 0.818 (IC de 95%: 0.699 a 0.999; $p = 0.049$ por prueba de rango logarítmico). La mediana de SG para el grupo IFN- α incluyó 25 sujetos que descontinuaron el tratamiento IFN- α debido a progresión de enfermedad y cruzaron a tratamiento con sunitinib. Después de la discontinuación del estudio, 213 sujetos en el grupo IFN- α recibieron un tratamiento de cáncer posterior al estudio, incluyendo a incluyendo a 32% que recibieron sunitinib; 182 sujetos del grupo de sunitinib recibieron tratamiento para el cáncer después del estudio, incluyendo a 11% que recibieron sunitinib. En análisis *post-hoc* los sujetos censurados que pasaron del tratamiento de IFN- α al tratamiento de sunitinib, la mediana de SG al momento del cambio fue 114.6 contra 86.7 semanas (rango de riesgo no estratificado: 0.808; $p = 0.0361$ por prueba de rango logarítmico; $p = 0.0081$ por prueba Wilcoxon). Cuando se excluyeron los sujetos que recibieron terapias contra el cáncer posterior al estudio, la mediana de SG fue 121.9 contra 61.3 semanas en sunitinib contra IFN- α (HR: 0.647; IC de 95%: 0.482 a 0.867; $p = 0.0033$ por prueba de rango logarítmico; $p = 0.0013$ por prueba Wilcoxon).

Tabla 4. Resultados de eficacia en CCRm

Parámetro de eficacia	CCRm nunca tratado			
	Sunitinib (n=375)	IFN- α (n=375)	Valor P (prueba de rango logarítmico)	HR (IC 95%)
SLP ^a [mediana, semanas (IC 95%)]	48.3 (46.4, 58.3)	22.1 (17.1, 24.0)	<0.000001	0.516 (0.419, 0.635)
TP ^a [mediana, semanas (IC 95%)]	49.1 (46.6, 59.1)	22.4 (21.9, 31.3)	<0.0001	0.516 (0.419, (0.635)
TRO ^a [% (IC 95%)]	38.7 (33.7, 43.8)	7.7 (5.2,10.9)	<0.0001	NA
Parámetro de eficacia	CCRm refractario a citocinas			
	Estudio 1 (n = 106)	Estudio 2 (n = 63)		
Tasa de respuesta objetiva ^a [% (IC 95%)]	34.0 ^a (25.0, 43.8)	36.5 ^b (24.7, 49.6)		

Duración de la respuesta [mediana, semanas (IC 95%)]	* (42.0, **)	54 ^b (34.3, 70.1)
--	-----------------	---------------------------------

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; DR=duración de respuesta; HR= cociente de riesgo, por sus siglas en inglés; IFN- α =interferón- α ; CCRm=carcinoma de células renales metastásico; n=número de sujetos; NA=no aplica; TRO=tasa de respuesta objetiva; SLP=supervivencia libre de progresión; CCR=carcinoma de células renales; TP=tiempo a la progresión

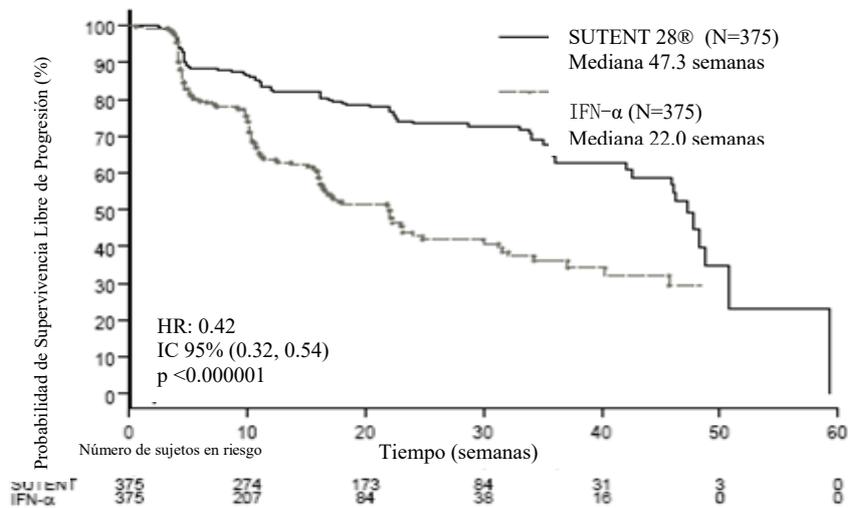
^a Evaluado por laboratorio central de radiología cegado: el escaneo de 90 pacientes no se había leído al momento del análisis.

^b Evaluado por investigadores.

* La Mediana de DR no se ha alcanzado todavía

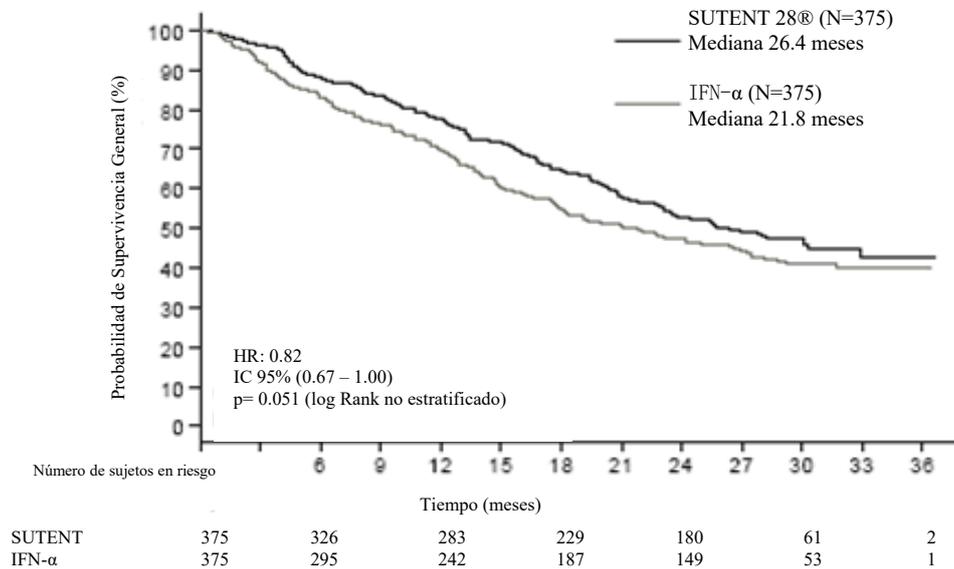
** Los datos no son suficientemente maduros para determinar el límite de confianza superior

Figura 2. Curva Kaplan-Meier de SLP en Estudio para CCRm nunca tratado (Población con Intención de Tratar)



Abreviaturas: HR= cociente de riesgo; IC=intervalo de confianza; IFN- α =interferón- α ; CCRm=carcinoma de células renales metastásico; SLP=supervivencia libre de progresión

Figura 3. Curva Kaplan-Meier para SG en Estudio CCRm nunca tratado (Población con Intención de Tratar)



Abreviaturas: HR= cociente de riesgo; IC=intervalo de confianza; IFN-α=interferón-α; SG=supervivencia global; CCRm=carcinoma de células renales metastásico

Los RRP fueron medidos utilizando la Evaluación Funcional de la Terapia para el Cáncer – Índice de Síntomas Avanzados de Cáncer de Riñón (FKSI – “Functional Assessment of Cancer Therapy -Advanced Kidney Cancer Symptom Index”) y la Evaluación funcional de la Terapia para el Cáncer - General (FACT-G –Functional Assessment of Cancer Therapy-General). Los criterios de valoración de los RRP incluyen la calificación FKSI, es la calificación en la subescala de Síntomas Relacionados con la Enfermedad (FKSI – DRS, por sus siglas en inglés), la calificación total de FACT-G y sus cuatro calificaciones de subescala: Bienestar Físico (PWB - Physical Well Being), Bienestar Social/Familiar (SWB – Social/Family Well Being), Bienestar Emocional (EWB – Emocional Well Being) y Bienestar Funcional (FWB – Funcional Well Being). La FKSI-DRS fue previamente especificada como el criterio de valoración primario RRP y se utilizó para evaluar los síntomas relacionados con cáncer de riñón reportados por el paciente (falta de energía/fatiga, dolor/dolor en huesos, pérdida de peso, falta de aire, tos, fiebre y hematuria) en 719 sujetos. Los sujetos tratados con sunitinib reportaron estadísticamente significativas mejores calificaciones del índice FKSI-DRS ($p \leq 0.0071$), índice FKSI ($p \leq 0.0133$), índices totales FACT-G ($p \leq 0.0244$), PWB ($p \leq 0.0208$), y FWB ($p \leq 0.0044$) que los sujetos tratados con IFN-α en todos los tiempos de evaluación post-línea basal hasta 20 ciclos por tratamiento. Para PWB, SWB, y EWB, el nivel de significancia estadística se incrementó por arriba del nivel 0.05 después del ciclo 13, ciclo 15 día 1 y ciclo 10, respectivamente. Comparado con las diferencias importantes mínimas clínicamente preestablecidas para estos criterios de valoración, las diferencias entre los tratamientos para síntomas relacionados al cáncer de riñón (FKSI en todos los puntos de tiempo de post-línea basal y FKSI-DRS después del ciclo 3, día 1) y la calidad de vida en general (FACT-G) en todos los puntos de tiempo de post-línea basal fueron considerados clínicamente significativos.

CCRm refractario a citocinas

Un estudio Fase 2 de sunitinib fue realizado en sujetos que fueron refractarios a la terapia anterior de citocina con interleucina-2 ó IFN-α. Sesenta y tres (63) sujetos recibieron una dosis inicial de 50 mg de sunitinib oral, una vez al día en el esquema 4/2. El criterio de valoración

primario de eficacia fue la TRO con base en el RECIST. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la evaluación de TP, SLP, duración de la respuesta (DR) y SG.

En este estudio, la TRO fue de 36.5% (IC de 95% = 24.7% - 49.6%), la mediana TP/SLP fue de 37.7 semanas (IC de 95% = 24.0 – 46.4 semanas).

Un estudio de confirmación, abierto, de un solo grupo y multicéntrico que evalúa la eficacia y seguridad de sunitinib fue realizado en sujetos con CCRm quienes fueron refractarios a la terapia previa con citocinas. Ciento seis (106) sujetos recibieron al menos una dosis de 50 mg de sunitinib en el esquema 4/2. El criterio de valoración primario de eficacia del estudio fue la TRO. Los criterios de valoración secundarios incluyeron tiempo a la progresión del tumor (TP), supervivencia libre de progresión (SLP), DR y SG.

En este estudio la TRO fue de 34.0% (IC de 95% = 25.0% - 43.8%). Las medianas de TP, SLP, DR y SG aún no se han alcanzado.

Tratamiento adyuvante del CCR

En el contexto del tratamiento adyuvante, sunitinib se investigó en un estudio Fase 3 multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con alto riesgo de CCR recurrente después de nefrectomía. El objetivo fue comparar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes que recibieron sunitinib versus placebo evaluada por La Revisión Cegada del Comité Independiente (BICR por sus siglas en inglés). Los objetivos secundarios incluyeron SG, seguridad, RRP y evaluación del modelo pronóstico del Sistema de Estadificación Integrado de la Universidad de California en Los Ángeles (UISS, por sus siglas en inglés). Seiscientos quince pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir 50 mg de sunitinib una vez al día en esquema 4/2 o placebo. Los pacientes fueron tratados durante 9 ciclos (aproximadamente 1 año) o hasta la recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento, lo que ocurriera primero.

La población con ITT incluyó a 615 pacientes, 309 aleatorizados a sunitinib y 306 aleatorizados a placebo. Los datos demográficos fueron comparables entre los grupos con sunitinib y placebo con respecto a la edad (75% versus 73% <65 años para sunitinib versus placebo, respectivamente), género (hombres: 72% versus 75%) y raza (blanca: 82% versus 86%, asiática 14% versus 11%, negra: 1% versus <1%, otra: 3% versus 3%). En la Tabla 5 se proporciona un resumen de las características de la enfermedad para los pacientes incluidos.

Tabla 5. Características de la Enfermedad según el Estudio del Tratamiento Adyuvante del CCR (Población con Intención de Tratar)

	Sunitinib (N=309)	Placebo (N=306)
Clasificación histológica en el diagnóstico inicial.		
Carcinoma de células claras	306 (99.0%)	306 (100%)
Otra	3 (1.0%)	0 (0.0%)
Grupo con alto riesgo por el UISS		
T3, N0 o NX, M0, cualquier grado de Fuhrman y ECOG PS=0 ó T3, N0 ó NX, M0, grado de Fuhrman=1, Estado funcional ECOG ≥1 [T3 Bajo]	115 (37.2%)	112 (36.6%)
T3, N0 ó NX, M0, grado de Fuhrman ≥2, Estado funcional ECOG ≥1 [T3 Alto]	165 (53.4%)	166 (54.2%)

Tabla 5. Características de la Enfermedad según el Estudio del Tratamiento Adyuvante del CCR (Población con Intención de Tratar)

	Sunitinib (N=309)	Placebo (N=306)
T4 N0 ó NX, M0, cualquier grado de Fuhrman, y cualquier estado funcional ECOG	4 (1.3%)	4 (1.3%)
Cualquier T, N1-2, M0, cualquier grado de Fuhrman, y cualquier Estado Funcional ECOG	25 (8.1%)	24 (7.8%)
Grado de Fuhrman		
1	11 (3.6)	8 (2.6)
2	104 (33.7)	104 (34.0)
3	139 (45.0)	141 (46.1)
4	54 (17.5)	52 (17.0)
No informado	1 (0.3)	1 (0.3)

Abreviaturas: ECOG=Grupo Oncológico Cooperativo del Este, por sus siglas en inglés; N=cantidad de pacientes; PS=estado funcional, por sus siglas en inglés; CCR=carcinoma de células renales; UISS= Sistema de Estadificación Integrado de la Universidad de California en Los Ángeles, por sus siglas en inglés.

La población de pacientes tal y como se trataron en el estudio para el tratamiento adyuvante del CCR incluyó a 610 pacientes, 306 aleatorizados a sunitinib y 304 aleatorizados a placebo. La mediana de duración del tratamiento fue de 12.4 meses (rango: 0.13-14.9) para sunitinib y de 12.4 meses (rango 0.03-13.7) para placebo. La mediana de duración 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. La mediana global de intensidad de dosis relativa 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. Las interrupciones de las dosis ocurrieron en 166 (54.2%) y 84 (27.6%) pacientes con sunitinib y placebo, respectivamente. Ciento cuarenta pacientes (45.8%) de 306 en el grupo con sunitinib y 15 pacientes (4.9%) de 304 en el grupo con placebo tuvieron reducciones de dosis. Ciento veintisiete pacientes (41.5%) con sunitinib y 81 pacientes (26.6%) con placebo tuvieron retrasos en la dosis (definido como retraso en el comienzo de un ciclo). Las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron de 28.1% para sunitinib y 5.9% para placebo.

El cociente de riesgo estratificado observado (estratificado según los grupos de alto riesgo por el UISS) para SLE (sunitinib:placebo) fue de 0.761 (IC del 95%: 0.594 - 0.975; valor p bilateral=0.030) a favor de sunitinib. La mediana de SLE fue de 6.8 años (IC del 95%: 5.8 - no alcanzada [NR, por sus siglas en inglés]) para sunitinib y de 5.6 años (IC del 95%: 3.8 - 6.6) para placebo. La probabilidad de seguir vivo 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 SLE por el BICR se presentan en la Tabla 6 y la Figura 4.

Tabla 6. Resultados de SLE mediante BICR en el Estudio del Tratamiento Adyuvante del CCR

Poblaciones	Sunitinib/Placebo (N)	Sunitinib	Placebo	Valor p^a	HR (IC del 95%)^b
		[mediana de años (IC del 95%)]			
ITT (Análisis Primario)	309/306	6.8 (5.8 - NR)	5.6 (3.8 - 6.6)	0.030	0.761 (0.594 - 0.975)
T3 Bajo: T3, N0 o NX, M0, cualquier grado de Fuhrman y ECOG PS=0, o T3, N0 o NX, M0, grado de Fuhrman=1, ECOG PS ≥1	115/112	NR (5.2 - NR)	6.4 (4.7 - NR)	0.381	0.822 (0.529 - 1.276)

Tabla 6. Resultados de SLE mediante BICR en el Estudio del Tratamiento Adyuvante del CCR

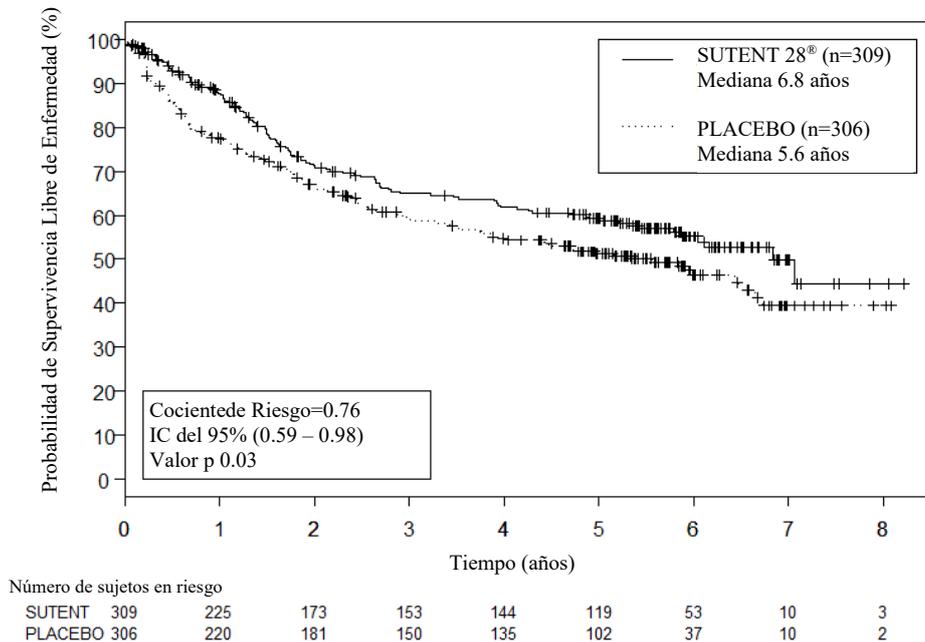
Poblaciones	Sunitinib/Placebo (N)	Sunitinib	Placebo	Valor p ^a	HR (IC del 95%) ^b
T3 Alto: T3, N0 o NX, M0, grado de Fuhrman ≥ 2 , ECOG PS ≥ 1	165/166	6.8 (5.0 - NR)	5.3 (2.9 - NR)	0.112	0.765 (0.550 - 1.066)
T3 Alto y T4/cualquier T, N1-2, M0, cualquier grado de Fuhrman, cualquier ECOG PS	194/194	6.2 (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; SLE=supervivencia libre de enfermedad; ECOG=Grupo Oncológico Cooperativo del Este, por sus siglas en inglés; HR=cociente de riesgo, por sus siglas en inglés; ITT=intención de tratar, por sus siglas en inglés; N=cantidad de pacientes; NR=no alcanzada, por sus siglas en inglés; PS=estado funcional, por sus siglas en inglés; CCR=carcinoma de células renales; UISS= Sistema de Estadificación Integrado de la Universidad de California en Los Ángeles, por sus siglas en inglés.

^a Valor p bilateral de la prueba de rango logarítmico estratificada para el análisis primario y la prueba de rango logarítmico no estratificada para los análisis de subgrupos.

^b Basado en el modelo de riesgos proporcionales 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 SLE Basada en la BICR (Población con Intención de Tratar)



Abreviaturas: BICR=revisión central independiente enmascarada, por sus siglas en inglés; IC=intervalo de confianza; SLE=supervivencia libre de enfermedad; N=número de pacientes.

Los datos de supervivencia global no eran maduros al momento del corte de los datos. La SG mediana no se alcanzó en ninguno de los grupos.

Las diferencias entre los grupos con sunitinib y placebo en la calidad de vida durante el tratamiento del estudio fueron pequeñas, solamente 2 de las 15 escalas (diarrea y pérdida del apetito) del Cuestionario de Calidad de Vida Core-30 (QLQ-C30) alcanzaron 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.

6. CONTRAINDICACIONES

El uso de sunitinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a sunitinib o a cualquier otro de los excipientes.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Piel y tejidos

La despigmentación de la piel, posiblemente debido al color (amarillo) de la sustancia activa, fue una reacción adversa muy común reportada en estudios clínicos. 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, pueden incluir resequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y plantas de los pies.

Los eventos anteriores no fueron acumulativos, casi siempre fueron reversibles y generalmente no resultaron en la discontinuación del tratamiento.

Se han reportado reacciones cutáneas graves, entre ellas casos de eritema multiforme (EM) y casos que sugieren síndrome de Stevens-Johnson (SJS), algunos mortales. Si se presentan signos o síntomas de SJS o EM (p. ej. erupción cutánea progresiva habitualmente con ampollas o lesiones de la mucosa), se debería suspender el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SJS, no se debe reiniciar el tratamiento. En algunos casos donde se sospecha EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib, a dosis más bajas, después de la resolución de la reacción. Algunos de estos pacientes también recibieron tratamiento concomitante con corticosteroides o antihistamínicos.

Eventos hemorrágicos

Los eventos hemorrágicos reportados durante la experiencia poscomercialización, algunos de los cuales fueron fatales, incluyeron hemorragias gastrointestinales (GI), respiratorias, tumorales, del tracto urinario y cerebrales. En estudios clínicos, la hemorragia del tumor ocurrió en aproximadamente el 2% de los sujetos con GIST. Estos eventos pueden ocurrir súbitamente y, en el caso de los tumores de pulmón, pueden presentarse como hemoptisis o hemorragia pulmonar con riesgo para la vida. Casos de hemorragia pulmonar, algunos con resultados fatales, se han observado en estudios clínicos y han sido reportados en la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRm, GIST y cáncer pulmonar de células no-pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico. Sunitinib no está aprobado para uso en pacientes con NSCLC.

Se presentaron eventos de sangrado derivados del tratamiento en 18% de los sujetos que recibieron sunitinib en la fase de tratamiento doble ciego del estudio de GIST en comparación con el 17% de los sujetos que recibieron placebo. En sujetos que recibieron sunitinib como primer tratamiento para CCRm, 39% de los pacientes tuvieron eventos de sangrado en comparación con el 11% de los pacientes que recibieron interferón- α (IFN- α). Diecisiete (4.5%) sujetos con sunitinib *versus* 5 (1.7%) sujetos con IFN- α experimentaron eventos de sangrado Grado 3 ó mayores. De los sujetos que recibieron sunitinib para CCRm refractario a citocinas,

26% experimentaron sangrado. De los pacientes que recibieron sunitinib para el tratamiento adyuvante del CCR, un 30.7% presentó eventos de sangrado en comparación con un 8.2% de los pacientes que recibieron placebo. Ocurrieron eventos de sangrado, excluyendo epistaxis, en el 21.7% de los sujetos que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con 9.85% en los sujetos que recibieron placebo. La evaluación de rutina de estos eventos debe incluir conteos completos de sangre y examen físico.

Tracto gastrointestinal

Han ocurrido complicaciones GI serias, en ocasiones fatales, incluyendo perforación GI, en sujetos con neoplasias malignas intra-abdominales tratados con sunitinib.

Eventos gastrointestinales

Naúsea, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómito, fueron los eventos GI relacionados con el tratamiento que se reportaron más comúnmente. La atención de soporte para los eventos GI que requieran tratamiento, puede incluir antieméticos o antidiarreicos.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos de sunitinib. Incrementos en la lipasa y amilasa séricas fueron observados en sujetos con diferentes tumores sólidos, que recibieron sunitinib. Los aumentos de los niveles de lipasa fueron transitorios y generalmente no se vieron acompañados de signos o síntomas de pancreatitis en estos sujetos con diferentes tumores sólidos. La insuficiencia hepática fue observada en menos de 1% de pacientes con tumor sólido tratados con sunitinib. Si los síntomas de pancreatitis están presentes, los pacientes deben discontinuar sunitinib y otorgarse los cuidados apropiados.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Los casos de insuficiencia hepática, algunos con un desenlace fatal, fueron observados en <1% de los sujetos con tumores sólidos tratados con sunitinib. Monitorear la función hepática (alanino aminotransferasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], niveles de bilirrubina) antes de dar comienzo al tratamiento, durante cada ciclo del tratamiento, y cuando esté clínicamente indicado. La administración de sunitinib deberá interrumpirse en los casos de eventos adversos hepáticos grado 3 ó 4 y suspenderse si no se observa resolución.

Hematológicos

Se reportaron descensos en los recuentos absolutos de neutrófilos y recuentos de plaquetas en estudios clínicos. Tales eventos no fueron acumulativos, casi siempre fueron reversibles y por lo general no dio lugar a la suspensión del tratamiento. Además, algunos casos de hemorragia fatal asociados con trombocitopenia se reportaron durante la experiencia post-comercialización.

Se deberían realizar conteos hematológicos completos al inicio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben sunitinib

Cardiovascular

Los eventos cardiovasculares, incluyeron insuficiencia cardiaca, cardiomiopatía, isquemia del miocardio e infarto del miocardio, algunos de los cuales fueron fatales, han sido reportados durante la experiencia post-comercialización. Utilice sunitinib con precaución en pacientes que corran riesgo de sufrir, o que tengan antecedentes de haber sufrido, estas patologías. En los estudios clínicos, ocurrieron descensos en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior de lo normal (LLN por sus siglas en inglés) ocurrieron en

aproximadamente 2% de los sujetos con GIST tratados con sunitinib, 4% en los sujetos con CCRm refractario a citocinas y 2% de los sujetos tratados con placebo. Estos descensos en la FEVI no han sido progresivos y con frecuencia mejoraron mientras se continúa el tratamiento.

En el estudio de CCRm nunca tratado, 27% y 15% de los sujetos que recibieron sunitinib e IFN- α , respectivamente, tuvieron un valor FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad (Lower Limit of Normal – LLN). Dos sujetos (<1%) quienes recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En el estudio del tratamiento adyuvante del CCR, se reportó una disminución de la fracción de eyección por todas las causas en un 1.3% de los pacientes en el grupo con sunitinib y en un 2.0% de los pacientes en el grupo con placebo. Ningún paciente que haya recibido sunitinib fue diagnosticado con ICC.

Se reportó insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia ventricular izquierda en 0.8% de los sujetos con tumores sólidos*¹ y en el 1% de los sujetos tratados con placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 sujeto (1.2%) que recibió sunitinib reportó insuficiencia cardíaca fatal relacionada con el tratamiento.

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

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

Prolongación del intervalo QT

Aproximadamente al doble de la concentración terapéutica de sunitinib ha mostrado prolongar el intervalo QTcF (Corrección de Fridericia) (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**). No hubo pacientes con prolongación del intervalo QT/QTc mayor de grado 2 de acuerdo al criterio de terminología común para eventos adversos (CTCEA) v3.0. La prolongación del intervalo QT puede incrementar el riesgo para arritmias ventriculares como *Torsade de pointes*. *Torsade de pointes* ha sido observada en menos de 0.1% de pacientes expuestos a sunitinib. Sunitinib debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes en tratamiento actual con antiarrítmicos o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. Tratamiento concomitante con inhibidores potentes CYP3A4, los cuales pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, por lo que deben ser utilizados con precaución y las dosis de sunitinib deben ser reducidas. (Ver la sección **Dosis y vía de administración e Interacciones medicamentosas y de otro género**)

*De estudios clínicos iniciales que incluyen, principalmente, pacientes con GIST y CCRm refractario a las citocinas.

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy común reportada en estudios clínicos en sujetos con tumores sólidos, incluido, principalmente, GIST y CCRm refractario a las citocinas*. La dosis de sunitinib fue reducida o retrasada temporalmente en aproximadamente 2.7% de estos sujetos. A ninguno de estos pacientes se les discontinuó tratamiento con sunitinib. La hipertensión severa (>200 mmHg sistólica ó 110 mmHg diastólica) ocurrió en el 4.7% de estos pacientes. La hipertensión fue reportada en aproximadamente 33.9% de los sujetos que recibieron sunitinib como primer tratamiento para CCRm, comparado con el 3.6% de los sujetos que recibieron IFN- α . La hipertensión severa ocurrió en el 12% de los sujetos sin tratamiento previo bajo terapia con sunitinib y <1% de los sujetos con IFN- α . Se reportó hipertensión en 36.9% de los pacientes que recibieron sunitinib y en 11.8% de los pacientes con placebo en el estudio del tratamiento adyuvante del CCR. Se reportó hipertensión en 26.5% de los sujetos que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con 4.9% de los sujetos que recibieron un placebo. Ocurrió hipertensión severa en 10% de los sujetos con pNET que recibían sunitinib y en 3% de los sujetos con placebo. Los pacientes deben vigilarse para hipertensión y controlarse adecuadamente. Se recomienda la suspensión temporal en pacientes con hipertensión severa que no se controla mediante manejo médico. El tratamiento debe continuarse una vez que la hipertensión es adecuadamente controlada.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con sunitinib, debe considerarse cuidadosamente este riesgo en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Disfunción Tiroidea

Se recomienda la medición inicial de la función tiroidea y los pacientes que tengan hipotiroidismo o hipertiroidismo deben ser tratados según lo indique la práctica médica usual antes de comenzar el tratamiento con sunitinib. Todos los pacientes deben someterse a estrecha observación en busca de signos y síntomas de disfunción tiroidea cuando están en tratamiento con sunitinib. A los pacientes que presentan signos o síntomas sugestivos de disfunción tiroidea se les debe vigilar la función tiroidea con mediciones de laboratorio y tratarlos según lo indica la práctica médica usual.

Se observó hipotiroidismo adquirido en 6.2% de los sujetos con GIST bajo tratamiento con sunitinib frente a 1% de los que recibieron placebo. El hipotiroidismo fue informado como evento adverso en 16% de los sujetos que recibieron sunitinib en el estudio de CCRm sin tratamiento previo y 3 sujetos (<1%) del grupo de IFN- α , y en 4% de los sujetos de los 2 estudios de CCRm refractario a citocinas. Además, se informó de elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) en 2% de los sujetos con CCRm refractario a citocinas. En general, 7% de la población con CCRm refractario a citocinas tenía evidencia bien sea clínica o de laboratorio de hipotiroidismo secundario al tratamiento. En el estudio del tratamiento adyuvante del CCR, se reportó hipotiroidismo como un evento adverso en 18.0% de los pacientes que recibieron sunitinib y en 1.3% de los pacientes con placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se reportó hipotiroidismo 6 sujetos (7.2%) que recibieron sunitinib y en 1 (1.2%) sujeto con placebo.

En estudios clínicos y a lo largo de la experiencia posterior a la comercialización se ha informado de casos de hipertiroidismo, algunos seguidos de hipotiroidismo.

Convulsiones

En los estudios clínicos de sunitinib, se observaron crisis convulsivas en sujetos con evidencia radiológica de metástasis cerebrales. Adicionalmente, hubo reportes raros (<1%), algunos fatales, de sujetos que presentaron crisis convulsivas y evidencia radiológica del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los pacientes con crisis convulsivas y signos/síntomas compatibles con SLPR, tales como hipertensión, cefalea, estado de alerta disminuido, funcionamiento mental alterado y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben controlarse con atención médica incluyendo el control de su hipertensión. Se recomienda suspender temporalmente el sunitinib; después de la resolución, el tratamiento se puede reiniciar a juicio del médico tratante.

Procedimientos quirúrgicos

Se han reportado casos de curación deficiente de las heridas durante la terapia con sunitinib. Se recomienda la interrupción temporal de la terapia con sunitinib como medida precautoria en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica sobre el tiempo que deberá transcurrir antes de restablecer la terapia tras una cirugía mayor es limitada. En consecuencia, la decisión de reanudar la terapia con sunitinib tras una intervención quirúrgica mayor deberá sustentarse en el criterio clínico de la recuperación de la cirugía.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

La ONM se ha observado con poca frecuencia en estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización ha sido reportada en pacientes tratados con sunitinib. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos (IV), para lo cual la ONM ya ha sido identificada como un riesgo. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilizan sunitinib y bifosfonatos IV de forma simultánea o secuencial.

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

Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

Casos de SLT, algunos fatales, han sido raramente observados en estudios clínicos y han sido reportados en la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los pacientes que generalmente presentan riesgo de SLT son aquellos con mayor carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y deben ser tratados según corresponda clínicamente.

Fascitis necrotizante

Se han reportado casos raros de fascitis necrotizante, incluida la del periné, algunas veces fatal. El tratamiento con sunitinib debe interrumpirse en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante y debe iniciarse con prontitud el tratamiento apropiado.

Microangiopatía trombótica

Se ha reportado microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), a veces llevando a insuficiencia renal o a un desenlace mortal en los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización de sunitinib como monoterapia y en combinación con bevacizumab. Suspender sunitinib en pacientes que desarrollen MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT después de la suspensión del tratamiento.

Proteinuria

Se han informado casos de proteinuria y de síndrome nefrótico. Se recomienda el análisis basal de orina y debe monitorearse a los pacientes para el desarrollo o empeoramiento de proteinuria. No se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuo con sunitinib en pacientes con proteinuria moderada o severa. Suspended sunitinib en pacientes con síndrome nefrótico.

Hipoglucemia

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

Efectos sobre la capacidad para manejar y uso de maquinaria

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

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas usando sunitinib.

Los estudios en animales han evidenciado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. (Ver sección **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad**.) El sunitinib no se debe usar en el embarazo, ni en ninguna mujer que no esté empleando un método anticonceptivo adecuado, a menos que el posible beneficio justifique el riesgo potencial para el feto. Si se usa sunitinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras lo está recibiendo, la paciente debe ser informada de los posibles peligros para el feto. A las mujeres en la etapa reproductiva, se les debe aconsejar que eviten quedar embarazadas, mientras estén recibiendo tratamiento con sunitinib.

Sunitinib (0.3, 1.0, 3.0 mg/kg/diarios) fue evaluado en un estudio de desarrollo pre- y postnatal en ratas en gestación. El aumento del peso corporal materno se redujo durante la gestación y la lactancia a ≥ 1 mg/kg/día aunque no se observó toxicidad reproductiva materna hasta 3 mg/kg/día (exposición estimada ≥ 2.3 veces el ABC en pacientes que recibieron la dosis diaria recomendada (DDR)). Se observó reducción en el peso de las crías durante los periodos previo y posterior al destete a 3 mg/kg/día. No se observó toxicidad relativa al desarrollo a 1 mg/kg/día (exposición aproximada ≥ 0.9 veces el área bajo la curva (ABC) en pacientes que recibieron la dosis diaria recomendada (DDR)).

Fertilidad

De acuerdo a los hallazgos no clínicos, la fertilidad masculina y femenina podría verse comprometida por el tratamiento con sunitinib (Ver sección **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad**)

Lactancia

El sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas. No se sabe si el sunitinib o su metabolito activo principal se excretan en la leche humana. Como los medicamentos se excretan

comúnmente en la leche humana y considerando el potencial de reacciones adversas serias en los recién nacidos, las mujeres no deben amamantar mientras estén tomando sunitinib.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La Tabla 7. Presenta reacciones adversas al medicamento (RAM) por clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) de estudios con agente único (N=7527) en CCR avanzado, GIST, pNET, tratamiento adyuvante del CCR y de la experiencia posterior a la comercialización. Se utilizó un conjunto de datos que combinó los 12 estudios de agentes únicos en las indicaciones comercializadas para calcular la causalidad. Las RAM se enumeran dentro de cada SOC en orden de gravedad médica decreciente o importancia clínica.

Tabla 7. Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Infecciones*
Trastornos del sistema linfático y la sangre	Microangiopatía trombótica ^{a,**} Anemia Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia Linfopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad Angioedema
Trastornos endocrinos	Hipertiroidismo Hipotiroidismo Tiroiditis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Deshidratación** Hipoglucemia Síndrome de lisis tumoral** Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia cerebral** Accidente cerebrovascular** Infarto cerebral Ataque isquémico transitorio Síndrome de encefalopatía posterior reversible Dolor de cabeza Mareos Parestesia Ageusia Disgeusia
Trastornos del ojo	Edema periorbital Edema del párpado Lagrimeo aumentado
Trastornos cardíacos	Isquemia miocárdica ^{b,**} Infarto del miocardio ^{c,**} Insuficiencia cardíaca** Cardiomiopatía** Insuficiencia ventricular izquierda** Torsade de pointes Insuficiencia cardíaca congestiva

Tabla 7. Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos vasculares	Aneurismas y disecciones arteriales ^{d, **} Hemorragia tumoral** Hipertensión Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar** Disnea Hemoptisis ^{e,**} Derrame pleural Epistaxis Dolor orofaríngeo ^f
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal** Perforación gastrointestinal**. ^g Pancreatitis Esofagitis Distensión abdominal Dolor abdominal ^h Diarrea Vómito Náusea Enfermedad por reflujo gastroesofágico Dispepsia Estomatitis ⁱ Estreñimiento Dolor bucal Glosodinia Sangrado gingival Sequedad bucal Flatulencias
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática** Colecistitis ⁱ
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson** Eritema multiforme** Pioderma gangrenoso Dermatitis exfoliativa Reacción cutánea Lesión de la piel Erupciones ^k Eritema Prurito Exfoliación de la piel Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Ampollas Decoloración de la piel ^l Cambios en el color del cabello Alopecia Trastorno de las uñas Piel reseca

Tabla 7. Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Fístula** Rabdomiolisis** Osteonecrosis de la mandíbula Míopatía Artralgia Mialgia Dolor de extremidades
Trastornos renales y urinarios	Falla renal** Síndrome nefrótico Insuficiencia renal Hemorragia de las vías urinarias Proteinuria Cromaturia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga ^m Inflamación de la mucosa Edema ⁿ Pirexia Escalofríos Enfermedad parecida a la gripe
Pruebas complementarias	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma Disminución de la fracción de eyección ^o Disminución de la hemoglobina Disminución del recuento de plaquetas Disminución del recuento de glóbulos blancos Aumento de lipasa Aumento de ácido úrico en sangre Aumento de amilasa ^p Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre Disminución de peso

Abreviatura: RAM=Reacción Adversa al Medicamento.

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

** El evento puede ser mortal.

^a Microangiopatía trombótica: Se combinaron los siguientes términos: Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.

^b Isquemia miocárdica: Se combinaron los siguientes términos: Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, isquemia miocárdica.

^c Infarto del miocardio: Se combinaron los siguientes términos: Infarto agudo del miocardio, infarto del miocardio, infarto silencioso del miocardio.

^d Aneurismas y disecciones arteriales: Se combinaron los siguientes términos: ruptura de aneurisma, aneurisma aórtico, ruptura de aneurisma aórtico y disección aórtica.

^e Hemoptisis: Se combinaron los siguientes términos: Hemoptisis y hemorragia pulmonar.

^f Dolor orogárgico: Se combinaron los siguientes términos: Dolor laríngeo y Dolor orofaríngeo.

^g Perforación gastrointestinal: Se combinaron los siguientes términos: Perforación gastrointestinal y Perforación intestinal.

^h Dolor abdominal: Se combinaron los siguientes términos: Dolor abdominal, Dolor de abdomen bajo, Dolor de abdomen superior.

ⁱ Estomatitis: Se combinaron los siguientes términos: Estomatitis y Úlcera aftosa.

^j Colecistitis: Se combinaron los siguientes términos: Colecistitis y colecistitis acalculosa.

^k Erupción. Se combinaron los siguientes términos: Dermatitis psoriasiforme, Erupción exfoliativa, Erupción, Erupción eritematosa, Erupción folicular, Erupción generalizada, Erupción macular, Erupción maculopapular, Erupción papular, Erupción prurítica.

Tabla 7. Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
---	--

- ^l Decoloración de la piel: Se combinaron los siguientes términos: Decoloración de la piel, Color amarillo de la piel, Trastorno de la pigmentación.
- ^m Fatiga: Se combinaron los siguientes términos: Fatiga y astenia.
- ⁿ Edema: Se combinaron los siguientes términos: Edema facial, edema, edema periférico.
- ^o Disminución de la fracción de eyección: Se combinaron los siguientes términos: Disminución de la fracción de eyección y fracción de eyección anormal.
- ^p Aumento de amilasa: Se combinaron los siguientes términos: Amilasa, aumento de amilasa.

Las frecuencias de las reacciones adversas que se presentan en esta sección representan las frecuencias de los eventos ocurridos en los sujetos tratados con sunitinib, sin importar la evaluación de causalidad.

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

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes, de cualquier grado, incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, tales como diarrea, náusea, estomatitis, dispepsia y vómito; despigmentación de la piel; exantema, eritrodisestesia palmo-plantar, piel seca, cambios de color del cabello, inflamación de mucosas, astenia, disgeusia, anorexia e hipertensión. La fatiga, hipertensión y neutropenia fueron las RAM más comunes de severidad máxima Grado 3 y la lipasa incrementada fue la RAM de severidad máxima Grado 4 en sujetos con tumores sólidos.

La epistaxis fue la RAM hemorrágica más frecuente, ya que se la ha reportado en casi la mitad de los sujetos con tumores sólidos* que presentaron eventos hemorrágicos (Ver sección **Precauciones generales**).

En estudios clínicos con sunitinib, se han observado convulsiones en sujetos con evidencia radiológica de metástasis cerebrales. Además, ha habido informes (<1%), algunos mortales, sobre sujetos que presentaron convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) (Ver sección **Precauciones generales**).

Descripción de Reacciones Adversas seleccionadas

Infecciones e Infestaciones

Se han reportado casos de infección seria (con o sin neutropenia), algunos con desenlace mortal. Las infecciones observadas con el tratamiento con sunitinib son infecciones presentes típicamente en sujetos con cáncer, como 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, visceral, de extremidades). Las infecciones pueden ser bacterianas, virales o fúngicas. Se han reportado casos raros de fascitis necrotizante, incluido del periné, a veces mortal.

Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático

Se han reportado casos raros de microangiopatía trombótica, en algunos casos con desenlace mortal. Se recomienda la suspensión temporal del sunitinib: después de la solución, se puede retomar el tratamiento a discreción del médico.

Trastornos Vasculares

Eventos tromboembólicos arteriales (ATE, por sus siglas en inglés)

Se han reportado casos de eventos tromboembólicos arteriales (ATE, por sus siglas en inglés), a veces mortales, en sujetos tratados con sunitinib. Los eventos más frecuentes incluyeron accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo vinculados con los ATE, además de la enfermedad neoplásica subyacente y una edad ≥ 65 de años, incluyeron hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV)

En la fase de tratamiento del estudio doble ciego de GIST, 7 pacientes (3%) con sunitinib y ninguno en el grupo placebo experimentaron ETV; 5 de ellos fueron trombosis venosa profunda (TVP) Grado 3 y 2 de ellos fueron Grado 1 ó 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron su tratamiento después de la primera observación de TVP. Trece pacientes (3%) con CCRm sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRm refractario a citocinas tuvieron ETV reportados. Nueve de estos pacientes tuvieron embolia pulmonar, 1 de ellos Grado 2 y 8 de ellos Grado 4. Ocho pacientes tuvieron TVP, 1 con Grado 1, 2 con Grado 2, 4 con Grado 3 y uno con Grado 4. Un paciente con embolismo pulmonar en el estudio de CCRm refractario a citocinas requirió la interrupción de la dosis. En pacientes con CCRm sin tratamiento previo que recibieron IFN- α , ocurrieron 6 (2%) ETV; 1 (<1%) paciente experimentó TVP Grado 3 y 5 pacientes (1%) tuvieron embolia pulmonar, todos ellos Grado 4. En el estudio del tratamiento adyuvante del CCR, se informó embolia pulmonar en 2.0% de los pacientes que recibieron sunitinib y en 0.7% de los pacientes que recibieron placebo. Se reportó TVP en 0.3% de los pacientes que recibieron sunitinib y placebo.

La embolia pulmonar se reportó en aproximadamente 2.2% de los pacientes con tumores sólidos² que recibieron sunitinib. Ninguno de estos eventos resultó en la discontinuación del tratamiento con sunitinib; sin embargo, una reducción de dosis o retraso temporal del tratamiento ocurrió en algunos casos. No hubo casos posteriores de embolia pulmonar en estos sujetos cuando se continuó con el tratamiento.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Se han reportado casos raros de miopatía y/o rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, a veces con desenlace mortal. La mayoría de los sujetos presentaron factores de riesgo preexistentes y/o recibían medicamentos concomitantes conocidos por estar vinculados con estas reacciones adversas. Los sujetos con signos o síntomas de toxicidad muscular deberían estar bajo tratamiento según las prácticas médicas habituales.

Seguridad a Largo Plazo en CCR

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

Experiencia poscomercialización

Las Reacciones Adversas al Medicamento (ADRs, por sus siglas en inglés) identificadas, durante la administración de sunitinib posterior a la comercialización, de cualquier fuente (estudios clínicos, reportes espontáneos y otras fuentes) se listan a continuación (ver también la sección

² A partir de los ensayos clínicos iniciales que incluyen principalmente pacientes con GIST y CCRm refractario a citocinas.

Precauciones generales). Dado que a estas reacciones las reporta de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confianza su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, en algunos casos con desenlace mortal. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; después de la solución, se puede retomar el tratamiento a discreción del médico.

Trastornos cardíacos

Insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, intervalo de QT prolongado y Torsade de Pointes. Se ha reportado cardiomiopatía, isquemia de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, e infarto de miocardio a veces con desenlace mortal.

Trastornos endócrinos

Se han reportado casos de hipertiroidismo, algunos seguidos de hipotiroidismo, en estudios clínicos y a lo largo de la experiencia posterior a la comercialización (ver la sección **Precauciones generales**). Se han reportado casos de tiroiditis.

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis, perforación gastrointestinal y esofagitis.

Eventos hemorrágicos

Se han reportado casos de hemorragia pulmonar, gastrointestinal, tumoral, cerebral y del tracto urinario, a veces mortal, en sujetos bajo tratamiento con sunitinib.

Trastornos hepatobiliares

Insuficiencia hepática y colecistitis, en particular colecistitis acalculosa.

Trastornos del sistema inmune

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluida angioedema.

Infecciones e infestaciones

Se han reportado casos de infección seria (con o sin neutropenia), algunos con desenlace mortal. Las infecciones observadas con mayor frecuencia en el tratamiento con sunitinib son infecciones presentes típicamente en sujetos con cáncer, como infecciones respiratorias (p. ej. neumonía, bronquitis), infecciones del tracto urinario, infecciones cutáneas (p. ej. celulitis), sepsis/choque séptico y abscesos (p. ej. oral, genital, anorectal, cutáneo, visceral, de extremidades). Las infecciones pueden ser bacterianas, virales o fúngicas. Se han reportado casos raros de fascitis necrotizante, incluido del perineo, a veces mortal (ver sección **Precauciones generales**).

Investigaciones

Se han reportado aumentos de TSH y de ácido úrico en sangre.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Se han reportado casos de SLT, algunos mortales, en sujetos bajo tratamiento con sunitinib.

Se han reportado disminuciones de la glucosa plasmática, en ciertos casos con síntomas clínicos, durante el tratamiento con sunitinib.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Se han reportado casos de miopatía y/o rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, algunas veces con desenlace mortal. La mayoría de los sujetos presentaron factores de riesgo preexistentes y/o recibían medicamentos concomitantes conocidos por estar vinculados con estas reacciones adversas. Los sujetos con signos o síntomas de toxicidad muscular deberían estar bajo tratamiento según las prácticas médicas habituales.

Se han reportado casos de formación de fístulas, a veces asociadas con necrosis y/o regresión tumoral, algunos con desenlace mortal.

Se han reportado casos de ONM en sujetos bajo tratamiento con sunitinib, y la mayoría se dio en sujetos con factores de riesgo identificados para ONM, en particular exposición a bifosfonatos intravenosos (IV) y/o un historial de enfermedad dental que requería procedimientos dentales invasivos (ver sección **Precauciones generales**).

Trastornos del sistema nervioso

Se ha reportado alteración en el gusto, como la ageusia.

Trastornos renales y urinarios

Se han reportado casos de deterioro y/o insuficiencia renal, a veces con desenlace mortal. Se han reportado casos de proteinuria y/o síndrome nefrótico (ver sección **Precauciones generales**).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se ha reportado embolia pulmonar, a veces con desenlace mortal. Se han reportado casos de derrame pleural.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo

Se han reportado casos de pioderma gangrenoso, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos vasculares

Se han reportado casos de eventos arteriales tromboembólicos (ATE, por sus siglas en inglés), a veces mortales, en sujetos bajo tratamiento con sunitinib. La mayoría de los eventos incluyó accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATE, además de la enfermedad neoplásica subyacente y una edad ≥ 65 años, incluyeron hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Fármacos que pueden **incrementar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib

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

La administración de sunitinib con inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de toronja) puede incrementar las concentraciones de sunitinib. La administración concomitante con inhibidores debe, por lo tanto, evitarse o se debe considerar un medicamento concomitante alternativo sin o con un mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede ser necesario reducir la dosis de sunitinib. (Ver sección **Dosis y vía de administración**).

Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

El uso concomitante de sunitinib con el inductor CYP3A4 rifampicina resultó en una reducción del 23% y 46% de C_{max} y $ABC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib + metabolito primario activo] respectivamente, después de una dosis individual de sunitinib en voluntarios sanos.

La administración de sunitinib con inductores potentes de la familia CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones de sunitinib. La administración concomitante con inductores debe, por lo tanto, debe evitarse o se debe considerar un medicamento concomitante alternativo sin o con un mínimo potencial para inducir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede ser necesario aumentar la dosis de sunitinib. (Ver sección **Dosis y vía de administración**).

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Eventos hematológicos

Se reportaron cuentas reducidas de plaquetas con severidad grado 3 y 4 en 6.5% y 1.6% de los pacientes, respectivamente. Se reportaron cuentas absolutas de neutrófilos disminuidas con severidad grado 3 y 4 en 6.8% y 0.6% de los pacientes, respectivamente. Se debe realizar biometría hemática completa una vez por ciclo de tratamiento para pacientes que reciben tratamiento con malato de sunitinib.

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos de sunitinib. Incrementos en la lipasa y amilasa séricas fueron observados en sujetos con diferentes tumores sólidos, que recibieron sunitinib. Los aumentos de los niveles de lipasa fueron transitorios y generalmente no se vieron acompañados de signos o síntomas de pancreatitis en estos sujetos con diferentes tumores sólidos. La insuficiencia hepática fue observada en menos de 1% de pacientes con tumor sólido tratados con sunitinib. Si los síntomas de pancreatitis están presentes, los pacientes deben discontinuar sunitinib y otorgarse los cuidados apropiados.

La administración de sunitinib deberá interrumpirse en los casos de eventos adversos hepáticos grado 3 ó 4 y suspenderse si no se observa resolución.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

En estudios de toxicidad de dosis repetida en rata y mono hasta 9 meses de duración, los efectos primarios en los órganos blanco 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 de fibrosis en ratas); sistema hemolinfopoyético (hipocelularidad de médula ósea y depleción linfocítica en timo, bazo y nodo linfático); páncreas exócrino (degranulación de célula acinar con necrosis individual de célula); glándula salival (hipertrofia acinar); articulaciones de hueso (engrosamiento de placa de crecimiento); útero (atrofia) y ovarios (reducción de desarrollo folicular). Todos los hallazgos ocurrieron en los niveles de exposición de sunitinib en plasma clínicamente relevantes. Los efectos adicionales, observados en otros estudios incluyeron prolongación del intervalo QTc, reducción de FEVI y atrofia tubular testicular, matriz mesangial aumentada en riñón, hemorragia en tracto GI y mucosa oral, e hipertrofia de las células de la

pituitaria anterior. Cambios en el útero (atrofia endometrial) y placa de crecimiento óseo (engrosamiento fiseal o displasia de cartílago) se piensa que están relacionados con la acción farmacológica de sunitinib. La mayoría de estos hallazgos fueron reversibles después de 2 a 6 semanas sin tratamiento.

Genotoxicidad

El potencial genotóxico del sunitinib fue evaluado *in vitro* e *in vivo*. El sunitinib no fue mutagénico en bacterias utilizando activación metabólica proporcionada por hígado de rata. El sunitinib no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en células linfocíticas de sangre periférica humana *in vitro*. Se observó poliploidia (aberraciones numéricas de cromosoma) en linfocitos en sangre periférica humana *in vitro*, tanto en la presencia como en la ausencia de activación metabólica. El sunitinib no fue clastogénico en la médula ósea en rata, *in vivo*. El metabolito más activo no fue evaluado para potencial de toxicidad genética.

Carcinogénesis

En un estudio de 1 mes de rango de dosis administrada por sonda (0,10,25,75,0 200 mg/kg/día con dosis diarias continuas en ratones transgénicos rasH2, se observaron carcinoma e hiperplasia de glándulas de Brunner del duodeno en la dosis más alta probada (200 mg/kg/día).

Se evaluó en un estudio de 6 meses el potencial carcinogénico con sonda por vía oral (0, 8, 25 o 75 [reducida a 50] mg/kg/día), con dosis diarias, en ratones transgénicos rasH2. Se observaron carcinomas gastroduodenales, incremento en la incidencia de hemangiosarcomas y/o hiperplasia de la mucosa gástrica a dosis ≥ 25 mg/kg/día después de 1 ó 6 meses de duración (≥ 7.3 veces el ABC en sujetos que recibieron la DDR).

En un estudio de 2 años se evaluó la carcinogenicidad en ratas, administrando sunitinib en ciclos de 28 días (0, 0.33, 1, o 3 mg/kg/día) seguidos por periodos de 7 días sin administración, resultó un incremento en la incidencia de feocromocitomas e hiperplasia en la médula adrenal de ratas macho que recibieron 3 mg/kg/día siguiendo >1 año de administración (≥ 7.8 veces el ABC de sujetos que recibieron la DDR). Ocurrió carcinoma de las glándulas de Brunner en el duodeno a ≥ 1 mg/kg/día en hembras y a 3 mg/kg/día en machos, y la hiperplasia de la célula mucosa fue evidente en el estómago glandular a 3 mg/kg/día en machos, que ocurrió a $\geq 0.9, 7.8$ y 7.8 veces el ABC en sujetos que recibieron la DDR, respectivamente. La relevancia de los hallazgos sobre carcinogenicidad observados en el ratón transgénico rasH2 para los humanos tras un tratamiento de 1 y 6 meses con sunitinib no está clara.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se observaron efectos en la fertilidad en ratas macho con dosis por 58 días antes de copular con hembras no tratadas. No se observaron efectos reproductivos en ratas hembra tratadas por 14 días antes de copular con machos no tratados, en dosis que resultaron en exposiciones sistémicas aproximadamente 5 veces la exposición sistémica en humanos. Sin embargo, los estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en ratas y monos, se observaron efectos en la fertilidad de las hembras en forma de atresia folicular, degeneración de cuerpo lúteo, cambios endometriales en útero y disminución de peso de útero y ovarios en niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes. Además, en los estudios de toxicidad de dosis repetida realizados en ratas, los efectos en la fertilidad en machos fueron observados en la forma de atrofia tubular en testículos, reducción de espermatozoides en el epidídimo y depleción coloide en la próstata y vesículas seminales en niveles de exposición plasmática 25 veces la exposición sistémica en humanos. No todos los efectos observados en ratas macho fueron reversibles al final del periodo de recuperación (6 semanas).

En ratas, la mortalidad embrio-fetal relacionada con el tratamiento fue evidente como reducciones significativas en el número de fetos vivos, números aumentados de reabsorciones (iniciales y

totales); correspondiente a la pérdida aumentada de post-implantación, y una pérdida total de camada en 8 de 28 hembras preñadas en niveles de exposición plasmática 5.5 veces la exposición sistemática en humanos. En conejos, las reducciones en el peso uterino grávido y el número de fetos vivos se debieron a los aumentos en el número de reabsorciones (iniciales y totales), aumento en la pérdida de post-implantaciones, y pérdida completa de camada en 4 de 6 hembras preñadas en niveles de exposición plasmática 3 veces la exposición sistemática en humanos.

El tratamiento de sunitinib en ratas durante la organogénesis provocó efectos en el desarrollo a $\geq 5\text{mg/kg/día}$ que consistieron en incremento en la incidencia de malformaciones esqueléticas en el feto, caracterizado principalmente en osificación retardada de las vértebras torácicas/lumbares. Los efectos en el desarrollo en ratas ocurrieron en niveles de exposición plasmática 6 veces la exposición sistemática en humanos. En conejos, los efectos en el desarrollo consistieron en el incremento de incidencia de labio hendido en niveles de exposición plasmática aproximadamente iguales a los observados en clínica, y el labio hendido y paladar hendido en niveles de exposición plasmática 2.7 veces la exposición sistémica en humanos.

No se realizó un estudio de toxicidad definitiva sobre el desarrollo embrio-fetal en conejo ya que se demostraron claramente en la rata y se reportaron en el estudio preliminar realizado en conejos.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para tumor del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) y carcinoma de células renales metastásico (CCRm), la dosis recomendada de sunitinib es de 50 mg vía oral una vez al día, en un esquema de administración de 4 semanas consecutivas con medicamento, seguidas por un período de 2 semanas consecutivas sin medicamento (Esquema 4/2), para abarcar un ciclo completo de 6 semanas.

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

Para pNET, la dosis recomendada de sunitinib es 37.5 mg una vez al día por vía oral sin periodo de reposo programado.

El sunitinib se puede ingerir con o sin alimentos.

Si una dosis fuera omitida, el paciente no debe tomar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis usual prescrita el día siguiente.

Modificaciones a las dosis/esquema

Seguridad y tolerabilidad. Para GIST y CCR metastásico, se pueden modificar las dosis con incrementos o decrementos de 12,5 mg en base a la seguridad y tolerabilidad individual, aumentando hasta llegar a 75 mg, o disminuyendo hasta 25 mg.

Para el tratamiento adyuvante del CCR, se pueden aplicar modificaciones de dosis en decrementos de 12.5 mg, según la seguridad y tolerabilidad individual, hasta 37.5 mg como dosis final. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 adyuvante de CCR fue de 50 mg al día.

Para pNET, la dosis puede modificarse en incrementos o decrementos de 12.5 mg con base en la seguridad y tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg diariamente.

Pueden requerirse interrupciones de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual.

En pacientes con Carcinoma de Células Renales Metastásico y/o Avanzado (CCRm) **que no toleren** sunitinib en el esquema de 4 semanas consecutivas con medicamento, seguidas por 2 semanas consecutivas sin medicamento (esquema 4/2), se puede considerar el esquema de 2 semanas consecutivas con medicamento, seguidas por 1 semana sin medicamento (esquema 2/1).

Inhibición/inducción de CYP3A4.

Se debe evitar la administración concomitante de sunitinib con inductores potentes de la CYP3A4, así como la rifampicina, (Ver sección **Interacciones Medicamentosas y de otro Género**). Si no es posible evitarlo, podrá ser necesario aumentar progresivamente la dosis del sunitinib, con incrementos de 12,5 mg, a un máximo de 87.5mg (GIST y CCR) ó 62.5 mg (pNET) diarios con base en un monitoreo cuidadoso de tolerabilidad.

Será preciso evitar la administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes de CYP3A4, entre ellos ketoconazol (Ver **Interacciones Medicamentosas y de otro Género**). Si no es posible evitarlo podría ser necesario disminuir la dosis del sunitinib, en decrementos de 12.5 mg hasta un mínimo de 37.5 mg (GIST y CCR) ó 25 mg (pNET) por día.

Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no induzca o inhiba la CYP3A4, o tenga un potencial de inducción o inhibición mínimo.

Uso en pediatría: La seguridad y eficacia del sunitinib en pacientes pediátricos, no se ha establecido.

Uso en la edad avanzada: No se requieren ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada. Aproximadamente el 34% de los sujetos participantes en los estudios clínicos del sunitinib, tenían 65 ó más años de edad. No se observaron diferencias significativas en seguridad o eficacia, entre los pacientes jóvenes y mayores.

Insuficiencia hepática: No es necesario el ajuste de dosis cuando se administre sunitinib a pacientes con daño hepático leve (Child-pugh Clase A) o moderado (Child-Pugh Clase B). Sunitinib no fue estudiado en pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh Clase C) (Ver **Farmacocinética y farmacodinamia**).

Insuficiencia Renal: No es necesario realizar ajustes iniciales a la dosis cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-severa) o con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) con hemodiálisis. Los ajustes subsecuentes deberán basarse en la seguridad y tolerabilidad individual.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay un antídoto específico para la sobredosis con sunitinib y el tratamiento de una sobredosis debe consistir en medidas generales de apoyo. Si está indicado, la eliminación del fármaco sin absorber, puede lograrse mediante el vómito o lavado gástrico. Se han reportado casos de sobredosis; algunos de estos casos fueron asociados con reacciones adversas consistentes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib.

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 28 cápsulas de 12.5 mg, 25 mg ó 50 mg en frasco etiquetado o en envase de burbuja e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C.
Consérvese el frasco bien cerrado

Pfizer México

LLD_Mex_CDSv41.0_16Dic2019_v1

Protéjase de la luz.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.
Su venta requiere receta médica.
No se use en el embarazo y la lactancia.
No se deje al alcance de los niños.
Léase instructivo anexo.
Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en Quimioterapia Antineoplásica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 233M2006 SSA IV.
®Marca Registrada

Clave de IPP: 203300415D0021
Fecha de aprobación: Nov 17, 2021

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	07/ENE/20
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	22-Jan-20
Médico que revisó:	Barbara Ruiz
Fecha de revisión:	22-Jan-20
Referencia:	CDSv41.0 (16Dic19)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 7. Precauciones Generales, 9 Reacciones Secundarias y Adversas,

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Sutent 28[®]
Sunitinib
Cápsula
12.5 mg, 25 mg, 50 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Sutent 28[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Sunitinib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsula

Cada cápsula contiene:

<i>Malato de Sunitinib</i>	16.7 mg	33.4 mg	66.8 mg
<i>Equivalente a Sunitinib</i>	12.5 mg	25 mg	50 mg
Excipiente cbp	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Sunitinib está indicado para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) después de la falla del tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia. (Ver sección **Farmacocinética y farmacodinamia**).

Sunitinib está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (CCRm) nunca tratado (Ver sección **Farmacocinética y farmacodinamia**).

Sunitinib está indicado para el tratamiento de CCRm y/o avanzado después de la falla de la terapia basada en citocinas (Ver sección **Farmacocinética y farmacodinamia**).

Sunitinib está indicado para el tratamiento del Tumor Neuroendocrino del páncreas (pNET) bien diferenciado, irresecable o metastásico, con progresión de la enfermedad (Ver sección **Farmacocinética y farmacodinamia**).

Sunitinib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con alto riesgo de recurrencia de carcinoma de células renales (CCR) de células claras después de una nefrectomía (ver sección **Farmacocinética y farmacodinamia**).

5. CONTRAINDICACIONES

El uso de sunitinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a sunitinib o a cualquier otro de los excipientes.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Piel y tejidos

La despigmentación de la piel, posiblemente debido al color (amarillo) de la sustancia activa, fue una reacción adversa muy común reportada en estudios clínicos. 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, pueden incluir resequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y plantas de los pies.

Los eventos anteriores no fueron acumulativos, casi siempre fueron reversibles y generalmente no resultaron en la discontinuación del tratamiento.

Se han reportado reacciones cutáneas graves, entre ellas casos de eritema multiforme (EM) y casos que sugieren síndrome de Stevens-Johnson (SJS), algunos mortales. Si se presentan signos o síntomas de SJS o EM (p. ej. erupción cutánea progresiva habitualmente con ampollas o lesiones de la mucosa), se debería suspender el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SJS, no se debe reiniciar el tratamiento. En algunos casos donde se sospecha EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib, a dosis más bajas, después de la resolución de la reacción. Algunos de estos pacientes también recibieron tratamiento concomitante con corticosteroides o antihistamínicos.

Eventos hemorrágicos

Los eventos hemorrágicos reportados durante la experiencia poscomercialización, algunos de los cuales fueron fatales, incluyeron hemorragias gastrointestinales (GI), respiratorias, tumorales, del tracto urinario y cerebrales. En estudios clínicos, la hemorragia del tumor ocurrió en aproximadamente el 2% de los sujetos con GIST. Estos eventos pueden ocurrir súbitamente y, en el caso de los tumores de pulmón, pueden presentarse como hemoptisis o hemorragia pulmonar con riesgo para la vida. Casos de hemorragia pulmonar, algunos con resultados fatales, se han observado en estudios clínicos y han sido reportados en la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRm, GIST y cáncer pulmonar de células no-pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico. Sunitinib no está aprobado para uso en pacientes con NSCLC.

Se presentaron eventos de sangrado derivados del tratamiento en 18% de los sujetos que recibieron sunitinib en la fase de tratamiento doble ciego del estudio de GIST en comparación con el 17% de los sujetos que recibieron placebo. En sujetos que recibieron sunitinib como primer tratamiento para CCRm, 39% de los pacientes tuvieron eventos de sangrado en comparación con el 11% de los pacientes que recibieron interferón- α (IFN- α). Diecisiete (4.5%) sujetos con sunitinib *versus* 5 (1.7%) sujetos con IFN- α experimentaron eventos de sangrado Grado 3 ó mayores. De los sujetos que recibieron sunitinib para CCRm refractario a citocinas, 26% experimentaron sangrado. De los pacientes que recibieron sunitinib para el tratamiento adyuvante del CCR, un 30.7% presentó eventos de sangrado en comparación con un 8.2% de los pacientes que recibieron placebo. Ocurrieron eventos de sangrado, excluyendo epistaxis, en el 21.7% de los sujetos que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con 9.85% en los sujetos que recibieron placebo. La evaluación de rutina de estos eventos debe incluir conteos completos de sangre y examen físico.

Tracto gastrointestinal

Han ocurrido complicaciones GI serias, en ocasiones fatales, incluyendo perforación GI, en sujetos con neoplasias malignas intra-abdominales tratados con sunitinib.

Eventos gastrointestinales

Naúsea, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómito, fueron los eventos GI relacionados con el tratamiento que se reportaron más comúnmente. La atención de soporte para los eventos GI que requieran tratamiento, puede incluir antieméticos o antidiarreicos.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos de sunitinib. Incrementos en la lipasa y amilasa séricas fueron observados en sujetos con diferentes tumores sólidos, que recibieron sunitinib. Los aumentos de los niveles de lipasa fueron transitorios y generalmente no se vieron acompañados de signos o síntomas de pancreatitis en estos sujetos con diferentes tumores sólidos. La insuficiencia hepática fue observada en menos de 1% de pacientes con tumor sólido tratados con sunitinib. Si los síntomas de pancreatitis están presentes, los pacientes deben discontinuar sunitinib y otorgarse los cuidados apropiados.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Los casos de insuficiencia hepática, algunos con un desenlace fatal, fueron observados en <1% de los sujetos con tumores sólidos tratados con sunitinib. Monitorear la función hepática (alanino aminotransferasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], niveles de bilirrubina) antes de dar comienzo al tratamiento, durante cada ciclo del tratamiento, y cuando esté clínicamente indicado. La administración de sunitinib deberá interrumpirse en los casos de eventos adversos hepáticos grado 3 ó 4 y suspenderse si no se observa resolución.

Hematológicos

Se reportaron descensos en los recuentos absolutos de neutrófilos y recuentos de plaquetas en estudios clínicos. Tales eventos no fueron acumulativos, casi siempre fueron reversibles y por lo general no dio lugar a la suspensión del tratamiento. Además, algunos casos de hemorragia fatal asociados con trombocitopenia se reportaron durante la experiencia post-comercialización.

Se deberían realizar conteos hematológicos completos al inicio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben sunitinib

Cardiovascular

Los eventos cardiovasculares, incluyeron insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia del miocardio e infarto del miocardio, algunos de los cuales fueron fatales, han sido reportados durante la experiencia post-comercialización. Utilice sunitinib con precaución en pacientes que corran riesgo de sufrir, o que tengan antecedentes de haber sufrido, estas patologías. En los estudios clínicos, ocurrieron descensos en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior de lo normal (LLN por sus siglas en inglés) ocurrieron en aproximadamente 2% de los sujetos con GIST tratados con sunitinib, 4% en los sujetos con CCRm refractario a citocinas y 2% de los sujetos tratados con placebo. Estos descensos en la FEVI no han sido progresivos y con frecuencia mejoraron mientras se continúa el tratamiento.

En el estudio de CCRm nunca tratado, 27% y 15% de los sujetos que recibieron sunitinib e IFN- α , respectivamente, tuvieron un valor FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad (Lower Limit of Normal – LLN). Dos sujetos (<1%) quienes recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En el estudio del tratamiento adyuvante del CCR, se reportó una disminución de la fracción de eyección por todas las causas en un 1.3% de los pacientes en el grupo con sunitinib y en un 2.0% de los pacientes en el grupo con placebo. Ningún paciente que haya recibido sunitinib fue diagnosticado con ICC.

Se reportó insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia ventricular izquierda en 0.8% de los sujetos con tumores sólidos³ y en el 1% de los sujetos tratados con placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 sujeto (1.2%) que recibió sunitinib reportó insuficiencia cardíaca fatal relacionada con el tratamiento.

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

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

Prolongación del intervalo QT

Aproximadamente al doble de la concentración terapéutica de sunitinib ha mostrado prolongar el intervalo QTcF (Corrección de Fridericia) (Ver sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**). No hubo pacientes con prolongación del intervalo QT/QTc mayor de grado 2 de acuerdo al criterio de terminología común para eventos adversos (CTCEA) v3.0. La prolongación del intervalo QT puede incrementar el riesgo para arritmias ventriculares como *Torsade de pointes*. *Torsade de pointes* ha sido observada en menos de 0.1% de pacientes expuestos a sunitinib. Sunitinib debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes en tratamiento actual con antiarrítmicos o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. Tratamiento concomitante con inhibidores potentes CYP3A4, los cuales pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, por lo que deben ser utilizados con precaución y las dosis de sunitinib deben ser reducidas. (Ver la sección **Dosis y vía de administración e Interacciones medicamentosas y de otro género**)

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy común reportada en estudios clínicos en sujetos con tumores sólidos, incluido, principalmente, GIST y CCRm refractario a las citocinas*. La dosis de sunitinib fue reducida o retrasada temporalmente en aproximadamente 2.7% de estos sujetos. A ninguno de estos pacientes se les discontinuó tratamiento con sunitinib. La hipertensión severa (>200 mmHg sistólica ó 110 mmHg diastólica) ocurrió en el 4.7% de estos pacientes. La hipertensión fue reportada en aproximadamente 33.9% de los sujetos que recibieron sunitinib como primer tratamiento para CCRm, comparado con el 3.6% de los sujetos que recibieron IFN- α . La hipertensión severa ocurrió en el 12% de los sujetos sin tratamiento previo bajo terapia con sunitinib y <1% de los sujetos en IFN- α . Se reportó hipertensión en 36.9% de los pacientes que recibieron sunitinib y en 11.8% de los pacientes con placebo en el estudio del tratamiento adyuvante del CCR. Se reportó hipertensión en 26.5% de los sujetos que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con 4.9% de los sujetos que recibieron un placebo.

*De estudios clínicos iniciales que incluyen, principalmente, pacientes con GIST y CCRm refractario a las citocinas.

Ocurrió hipertensión severa en 10% de los sujetos con pNET que recibían sunitinib y en 3% de los sujetos con placebo. Los pacientes deben vigilarse para hipertensión y controlarse adecuadamente. Se recomienda la suspensión temporal en pacientes con hipertensión severa que no se controla mediante manejo médico. El tratamiento debe continuarse una vez que la hipertensión es adecuadamente controlada.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con sunitinib, debe considerarse cuidadosamente este riesgo en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Disfunción Tiroidea

Se recomienda la medición inicial de la función tiroidea y los pacientes que tengan hipotiroidismo o hipertiroidismo deben ser tratados según lo indique la práctica médica usual antes de comenzar el tratamiento con sunitinib. Todos los pacientes deben someterse a estrecha observación en busca de signos y síntomas de disfunción tiroidea cuando están en tratamiento con sunitinib. A los pacientes que presentan signos o síntomas sugestivos de disfunción tiroidea se les debe vigilar la función tiroidea con mediciones de laboratorio y tratarlos según lo indica la práctica médica usual.

Se observó hipotiroidismo adquirido en 6.2% de los sujetos con GIST bajo tratamiento con sunitinib frente a 1% de los que recibieron placebo. El hipotiroidismo fue informado como evento adverso en 16% de los sujetos que recibieron sunitinib en el estudio de CCRm sin tratamiento previo y 3 sujetos (<1%) del grupo de IFN- α , y en 4% de los sujetos de los 2 estudios de CCRm refractario a citocinas. Además, se informó de elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) en 2% de los sujetos con CCRm refractario a citocinas. En general, 7% de la población con CCRm refractario a citocinas tenía evidencia bien sea clínica o de laboratorio de hipotiroidismo secundario al tratamiento. En el estudio del tratamiento adyuvante del CCR, se reportó hipotiroidismo como un evento adverso en 18.0% de los pacientes que recibieron sunitinib y en 1.3% de los pacientes con placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se reportó hipotiroidismo 6 sujetos (7.2%) que recibieron sunitinib y en 1 (1.2%) sujeto con placebo.

En estudios clínicos y a lo largo de la experiencia posterior a la comercialización se ha informado de casos de hipertiroidismo, algunos seguidos de hipotiroidismo.

Convulsiones

En los estudios clínicos de sunitinib, se observaron crisis convulsivas en sujetos con evidencia radiológica de metástasis cerebrales. Adicionalmente, hubo reportes raros (<1%), algunos fatales, de sujetos que presentaron crisis convulsivas y evidencia radiológica del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los pacientes con crisis convulsivas y signos/síntomas compatibles con SLPR, tales como hipertensión, cefalea, estado de alerta disminuido, funcionamiento mental alterado y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben controlarse con atención médica incluyendo el control de su hipertensión. Se recomienda suspender temporalmente el sunitinib; después de la resolución, el tratamiento se puede reiniciar a juicio del médico tratante.

Procedimientos quirúrgicos

Se han reportado casos de curación deficiente de las heridas durante la terapia con sunitinib. Se recomienda la interrupción temporal de la terapia con sunitinib como medida precautoria en

pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica sobre el tiempo que deberá transcurrir antes de restablecer la terapia tras una cirugía mayor es limitada. En consecuencia, la decisión de reanudar la terapia con sunitinib tras una intervención quirúrgica mayor deberá sustentarse en el criterio clínico de la recuperación de la cirugía.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

La ONM se ha observado con poca frecuencia en estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización ha sido reportada en pacientes tratados con sunitinib. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos (IV), para lo cual la ONM ya ha sido identificada como un riesgo. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilizan sunitinib y bifosfonatos IV de forma simultánea o secuencial.

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

Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

Casos de SLT, algunos fatales, han sido raramente observados en estudios clínicos y han sido reportados en la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los pacientes que generalmente presentan riesgo de SLT son aquellos con mayor carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y deben ser tratados según corresponda clínicamente.

Fascitis necrotizante

Se han reportado casos raros de fascitis necrotizante, incluida la del periné, algunas veces fatal. El tratamiento con sunitinib debe interrumpirse en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante y debe iniciarse con prontitud el tratamiento apropiado.

Microangiopatía trombótica

Se ha reportado microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), a veces llevando a insuficiencia renal o a un desenlace mortal en los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización de sunitinib como monoterapia y en combinación con bevacizumab. Suspenda sunitinib en pacientes que desarrollen MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT después de la suspensión del tratamiento.

Proteinuria

Se han informado casos de proteinuria y de síndrome nefrótico. Se recomienda el análisis basal de orina y debe monitorearse a los pacientes para el desarrollo o empeoramiento de proteinuria. No se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuo con sunitinib en pacientes con proteinuria moderada o severa. Suspenda sunitinib en pacientes con síndrome nefrótico.

Hipoglucemia

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

Efectos sobre la capacidad para manejar y uso de maquinaria

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

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas usando sunitinib.

Los estudios en animales han evidenciado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. (Ver sección **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad.**) El sunitinib no se debe usar en el embarazo, ni en ninguna mujer que no esté empleando un método anticonceptivo adecuado, a menos que el posible beneficio justifique el riesgo potencial para el feto. Si se usa sunitinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras lo está recibiendo, la paciente debe ser informada de los posibles peligros para el feto. A las mujeres en la etapa reproductiva, se les debe aconsejar que eviten quedar embarazadas, mientras estén recibiendo tratamiento con sunitinib.

Sunitinib (0.3, 1.0, 3.0 mg/kg/diarios) fue evaluado en un estudio de desarrollo pre- y postnatal en ratas en gestación. El aumento del peso corporal materno se redujo durante la gestación y la lactancia a ≥ 1 mg/kg/día aunque no se observó toxicidad reproductiva materna hasta 3 mg/kg/día (exposición estimada ≥ 2.3 veces el ABC en pacientes que recibieron la dosis diaria recomendada (DDR)). Se observó reducción en el peso de las crías durante los periodos previo y posterior al destete a 3 mg/kg/día. No se observó toxicidad relativa al desarrollo a 1 mg/kg/día (exposición aproximada ≥ 0.9 veces el área bajo la curva (ABC) en pacientes que recibieron la dosis diaria recomendada (DDR)).

Fertilidad

De acuerdo a los hallazgos no clínicos, la fertilidad masculina y femenina podría verse comprometida por el tratamiento con sunitinib (Ver sección **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad**)

Lactancia

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

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La Tabla 7. Presenta reacciones adversas al medicamento (RAM) por clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) de estudios con agente único (N=7527) en CCR avanzado, GIST, pNET, tratamiento adyuvante del CCR y de la experiencia posterior a la comercialización. Se utilizó un conjunto de datos que combinó los 12 estudios de agentes únicos en las indicaciones comercializadas para calcular la causalidad. Las RAM se enumeran dentro de cada SOC en orden de gravedad médica decreciente o importancia clínica.

Tabla 7. Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
--------------------------------------	---------------------------------

Tabla 7. Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Infecciones*
Trastornos del sistema linfático y la sangre	Microangiopatía trombótica ^{a,**} Anemia Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia Linfopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad Angioedema
Trastornos endocrinos	Hipertiroidismo Hipotiroidismo Tiroiditis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Deshidratación** Hipoglucemia Síndrome de lisis tumoral** Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia cerebral** Accidente cerebrovascular** Infarto cerebral Ataque isquémico transitorio Síndrome de encefalopatía posterior reversible Dolor de cabeza Mareos Parestesia Ageusia Disgeusia
Trastornos del ojo	Edema periorbital Edema del párpado Lagrimo aumentado
Trastornos cardíacos	Isquemia miocárdica ^{b,**} Infarto del miocardio ^{c,**} Insuficiencia cardíaca** Cardiomiopatía** Insuficiencia ventricular izquierda** Torsade de pointes Insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos vasculares	Aneurismas y disecciones arteriales ^{d, **} Hemorragia tumoral** Hipertensión Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar** Disnea Hemoptisis ^{e,**} Derrame pleural Epistaxis Dolor orofaríngeo ^f

Tabla 7. Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal** Perforación gastrointestinal** ^g Pancreatitis Esofagitis Distensión abdominal Dolor abdominal ^h Diarrea Vómito Náusea Enfermedad por reflujo gastroesofágico Dispepsia Estomatitis ⁱ Estreñimiento Dolor bucal Glosodinia Sangrado gingival Sequedad bucal Flatulencias
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática** Colecistitis ⁱ
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson** Eritema multiforme** Pioderma gangrenoso Dermatitis exfoliativa Reacción cutánea Lesión de la piel Erupciones ^k Eritema Prurito Exfoliación de la piel Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Ampollas Decoloración de la piel ^l Cambios en el color del cabello Alopecia Trastorno de las uñas Piel reseca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Fístula** Rabdomiolisis** Osteonecrosis de la mandíbula Míopatía Artralgia Mialgia Dolor de extremidades
Trastornos renales y urinarios	Falla renal** Síndrome nefrótico Insuficiencia renal Hemorragia de las vías urinarias Proteinuria Cromaturia
Trastornos generales y alteraciones	Fatiga ^m

Tabla 7. Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
en el lugar de la administración	Inflamación de la mucosa Edema ⁿ Pirexia Escalofríos Enfermedad parecida a la gripe
Pruebas complementarias	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma Disminución de la fracción de eyección ^o Disminución de la hemoglobina Disminución del recuento de plaquetas Disminución del recuento de glóbulos blancos Aumento de lipasa Aumento de ácido úrico en sangre Aumento de amilasa ^p Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre Disminución de peso

Abreviatura: RAM=Reacción Adversa al Medicamento.

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

** El evento puede ser mortal.

^a Microangiopatía trombótica: Se combinaron los siguientes términos: Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.

^b Isquemia miocárdica: Se combinaron los siguientes términos: Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, isquemia miocárdica.

^c Infarto del miocardio: Se combinaron los siguientes términos: Infarto agudo del miocardio, infarto del miocardio, infarto silencioso del miocardio.

^d Aneurismas y disecciones arteriales: Se combinaron los siguientes términos: ruptura de aneurisma, aneurisma aórtico, ruptura de aneurisma aórtico y disección aórtica.

^e Hemoptisis: Se combinaron los siguientes términos: Hemoptisis y hemorragia pulmonar.

^f Dolor orofaríngeo: Se combinaron los siguientes términos: Dolor laríngeo y Dolor orofaríngeo.

^g Perforación gastrointestinal: Se combinaron los siguientes términos: Perforación gastrointestinal y Perforación intestinal.

^h Dolor abdominal: Se combinaron los siguientes términos: Dolor abdominal, Dolor de abdomen bajo, Dolor de abdomen superior.

ⁱ Estomatitis: Se combinaron los siguientes términos: Estomatitis y Úlcera aftosa.

^j Colecistitis: Se combinaron los siguientes términos: Colecistitis y colecistitis acalculosa.

^k Erupción. Se combinaron los siguientes términos: Dermatitis psoriasiforme, Erupción exfoliativa, Erupción, Erupción eritematosa, Erupción folicular, Erupción generalizada, Erupción macular, Erupción maculopapular, Erupción papular, Erupción prurítica.

^l Decoloración de la piel: Se combinaron los siguientes términos: Decoloración de la piel, Color amarillo de la piel, Trastorno de la pigmentación.

^m Fatiga: Se combinaron los siguientes términos: Fatiga y astenia.

ⁿ Edema: Se combinaron los siguientes términos: Edema facial, edema, edema periférico.

^o Disminución de la fracción de eyección: Se combinaron los siguientes términos: Disminución de la fracción de eyección y fracción de eyección anormal.

^p Aumento de amilasa: Se combinaron los siguientes términos: Amilasa, aumento de amilasa.

Las frecuencias de las reacciones adversas que se presentan en esta sección representan las frecuencias de los eventos ocurridos en los sujetos tratados con sunitinib, sin importar la evaluación de causalidad.

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

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes, de cualquier grado, incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, tales como diarrea, náusea, estomatitis, dispepsia y vómito; despigmentación de la piel; exantema, eritrodismestesia palmo-plantar, piel seca, cambios de color del cabello, inflamación de mucosas, astenia, disgeusia, anorexia e hipertensión. La fatiga, hipertensión y neutropenia fueron las RAM más comunes de severidad máxima Grado 3 y la lipasa incrementada fue la RAM de severidad máxima Grado 4 en sujetos con tumores sólidos.

La epistaxis fue la RAM hemorrágica más frecuente, ya que se la ha reportado en casi la mitad de los sujetos con tumores sólidos* que presentaron eventos hemorrágicos (Ver sección **Precauciones generales**).

En estudios clínicos con sunitinib, se han observado convulsiones en sujetos con evidencia radiológica de metástasis cerebrales. Además, ha habido informes (<1%), algunos mortales, sobre sujetos que presentaron convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) (Ver sección **Precauciones generales**).

Descripción de Reacciones Adversas seleccionadas

Infecciones e Infestaciones

Se han reportado casos de infección seria (con o sin neutropenia), algunos con desenlace mortal. Las infecciones observadas con el tratamiento con sunitinib son infecciones presentes típicamente en sujetos con cáncer, como 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, visceral, de extremidades). Las infecciones pueden ser bacterianas, virales o fúngicas. Se han reportado casos raros de fascitis necrotizante, incluido del periné, a veces mortal.

Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático

Se han reportado casos raros de microangiopatía trombótica, en algunos casos con desenlace mortal. Se recomienda la suspensión temporal del sunitinib: después de la solución, se puede retomar el tratamiento a discreción del médico.

Trastornos Vasculares

Eventos tromboembólicos arteriales (ATE, por sus siglas en inglés)

Se han reportado casos de eventos tromboembólicos arteriales (ATE, por sus siglas en inglés), a veces mortales, en sujetos tratados con sunitinib. Los eventos más frecuentes incluyeron accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo vinculados con los ATE, además de la enfermedad neoplásica subyacente y una edad ≥ 65 de años, incluyeron hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV)

En la fase de tratamiento del estudio doble ciego de GIST, 7 pacientes (3%) con sunitinib y ninguno en el grupo placebo experimentaron ETV; 5 de ellos fueron trombosis venosa profunda (TVP) Grado 3 y 2 de ellos fueron Grado 1 ó 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron su tratamiento después de la primera observación de TVP. Trece pacientes (3%) con CCRm sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRm refractario a citocinas tuvieron ETV reportados. Nueve de estos pacientes tuvieron embolia pulmonar, 1 de ellos Grado 2 y 8 de ellos Grado 4. Ocho pacientes tuvieron TVP, 1 con Grado 1, 2

con Grado 2, 4 con Grado 3 y uno con Grado 4. Un paciente con embolismo pulmonar en el estudio de CCRm refractario a citocinas requirió la interrupción de la dosis. En pacientes con CCRm sin tratamiento previo que recibieron IFN- α , ocurrieron 6 (2%) ETV; 1 (<1%) paciente experimentó TVP Grado 3 y 5 pacientes (1%) tuvieron embolia pulmonar, todos ellos Grado 4. En el estudio del tratamiento adyuvante del CCR, se informó embolia pulmonar en 2.0% de los pacientes que recibieron sunitinib y en 0.7% de los pacientes que recibieron placebo. Se reportó TVP en 0.3% de los pacientes que recibieron sunitinib y placebo.

La embolia pulmonar se reportó en aproximadamente 2.2% de los pacientes con tumores sólidos⁴ que recibieron sunitinib. Ninguno de estos eventos resultó en la discontinuación del tratamiento con sunitinib; sin embargo, una reducción de dosis o retraso temporal del tratamiento ocurrió en algunos casos. No hubo casos posteriores de embolia pulmonar en estos sujetos cuando se continuó con el tratamiento.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Se han reportado casos raros de miopatía y/o rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, a veces con desenlace mortal. La mayoría de los sujetos presentaron factores de riesgo preexistentes y/o recibían medicamentos concomitantes conocidos por estar vinculados con estas reacciones adversas. Los sujetos con signos o síntomas de toxicidad muscular deberían estar bajo tratamiento según las prácticas médicas habituales.

Seguridad a Largo Plazo en CCR

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

Experiencia poscomercialización

Las Reacciones Adversas al Medicamento (ADRs, por sus siglas en inglés) identificadas, durante la administración de sunitinib posterior a la comercialización, de cualquier fuente (estudios clínicos, reportes espontáneos y otras fuentes) se listan a continuación (ver también la sección **Precauciones generales**). Dado que a estas reacciones las reporta de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confianza su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, en algunos casos con desenlace mortal. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; después de la solución, se puede retomar el tratamiento a discreción del médico.

Trastornos cardíacos

Insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, intervalo de QT prolongado y Torsade de Pointes. Se ha reportado cardiomiopatía, isquemia de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, e infarto de miocardio a veces con desenlace mortal.

⁴ A partir de los ensayos clínicos iniciales que incluyen principalmente pacientes con GIST y CCRm refractario a citocinas.

Trastornos endócrinos

Se han reportado casos de hipertiroidismo, algunos seguidos de hipotiroidismo, en estudios clínicos y a lo largo de la experiencia posterior a la comercialización (ver la sección **Precauciones generales**). Se han reportado casos de tiroiditis.

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis, perforación gastrointestinal y esofagitis.

Eventos hemorrágicos

Se han reportado casos de hemorragia pulmonar, gastrointestinal, tumoral, cerebral y del tracto urinario, a veces mortal, en sujetos bajo tratamiento con sunitinib.

Trastornos hepatobiliares

Insuficiencia hepática y colecistitis, en particular colecistitis acalculosa.

Trastornos del sistema inmune

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluida angioedema.

Infecciones e infestaciones

Se han reportado casos de infección seria (con o sin neutropenia), algunos con desenlace mortal. Las infecciones observadas con mayor frecuencia en el tratamiento con sunitinib son infecciones presentes típicamente en sujetos con cáncer, como infecciones respiratorias (p. ej. neumonía, bronquitis), infecciones del tracto urinario, infecciones cutáneas (p. ej. celulitis), sepsis/choque séptico y abscesos (p. ej. oral, genital, anorectal, cutáneo, visceral, de extremidades). Las infecciones pueden ser bacterianas, virales o fúngicas. Se han reportado casos raros de fascitis necrotizante, incluido del perineo, a veces mortal (ver sección **Precauciones generales**).

Investigaciones

Se han reportado aumentos de TSH y de ácido úrico en sangre.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Se han reportado casos de SLT, algunos mortales, en sujetos bajo tratamiento con sunitinib.

Se han reportado disminuciones de la glucosa plasmática, en ciertos casos con síntomas clínicos, durante el tratamiento con sunitinib.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Se han reportado casos de miopatía y/o rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda, algunas veces con desenlace mortal. La mayoría de los sujetos presentaron factores de riesgo preexistentes y/o recibían medicamentos concomitantes conocidos por estar vinculados con estas reacciones adversas. Los sujetos con signos o síntomas de toxicidad muscular deberían estar bajo tratamiento según las prácticas médicas habituales.

Se han reportado casos de formación de fístulas, a veces asociadas con necrosis y/o regresión tumoral, algunos con desenlace mortal.

Se han reportado casos de ONM en sujetos bajo tratamiento con sunitinib, y la mayoría se dio en sujetos con factores de riesgo identificados para ONM, en particular exposición a bifosfonatos intravenosos (IV) y/o un historial de enfermedad dental que requería procedimientos dentales invasivos (ver sección **Precauciones generales**).

Trastornos del sistema nervioso

Se ha reportado alteración en el gusto, como la ageusia.

Trastornos renales y urinarios

Se han reportado casos de deterioro y/o insuficiencia renal, a veces con desenlace mortal. Se han reportado casos de proteinuria y/o síndrome nefrótico (ver sección **Precauciones generales**).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se ha reportado embolia pulmonar, a veces con desenlace mortal. Se han reportado casos de derrame pleural.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo

Se han reportado casos de pioderma gangrenoso, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos vasculares

Se han reportado casos de eventos arteriales tromboembólicos (ATE, por sus siglas en inglés), a veces mortales, en sujetos bajo tratamiento con sunitinib. La mayoría de los eventos incluyó accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATE, además de la enfermedad neoplásica subyacente y una edad ≥ 65 años, incluyeron hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Fármacos que pueden **incrementar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib

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

La administración de sunitinib con inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de toronja) puede incrementar las concentraciones de sunitinib. La administración concomitante con inhibidores debe, por lo tanto, evitarse o se debe considerar un medicamento concomitante alternativo sin o con un mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede ser necesario reducir la dosis de sunitinib. (Ver sección **Dosis y vía de administración**).

Fármacos que pueden **reducir** las concentraciones plasmáticas de sunitinib

El uso concomitante de sunitinib con el inductor CYP3A4 rifampicina resultó en una reducción del 23% y 46% de C_{max} y $ABC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib + metabolito primario activo] respectivamente, después de una dosis individual de sunitinib en voluntarios sanos.

La administración de sunitinib con inductores potentes de la familia CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum*,

también conocido como hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones de sunitinib. La administración concomitante con inductores debe, por lo tanto, debe evitarse o se debe considerar un medicamento concomitante alternativo sin o con un mínimo potencial para inducir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede ser necesario aumentar la dosis de sunitinib. (Ver sección **Dosis y vía de administración**).

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

En estudios de toxicidad de dosis repetida en rata y mono hasta 9 meses de duración, los efectos primarios en los órganos blanco 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 de fibrosis en ratas); sistema hemolinfopoyético (hipocelularidad de médula ósea y depleción linfocítica en timo, bazo y nodo linfático); páncreas exócrino (degranulación de célula acinar con necrosis individual de célula); glándula salival (hipertrofia acinar); articulaciones de hueso (engrosamiento de placa de crecimiento); útero (atrofia) y ovarios (reducción de desarrollo folicular). Todos los hallazgos ocurrieron en los niveles de exposición de sunitinib en plasma clínicamente relevantes. Los efectos adicionales, observados en otros estudios incluyeron prolongación del intervalo QTc, reducción de FEVI y atrofia tubular testicular, matriz mesangial aumentada en riñón, hemorragia en tracto GI y mucosa oral, e hipertrofia de las células de la pituitaria anterior. Cambios en el útero (atrofia endometrial) y placa de crecimiento óseo (engrosamiento fiseal o displasia de cartílago) se piensa que están relacionados con la acción farmacológica de sunitinib. La mayoría de estos hallazgos fueron reversibles después de 2 a 6 semanas sin tratamiento.

Genotoxicidad

El potencial genotóxico del sunitinib fue evaluado *in vitro* e *in vivo*. El sunitinib no fue mutagénico en bacterias utilizando activación metabólica proporcionada por hígado de rata. El sunitinib no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en células linfocíticas de sangre periférica humana *in vitro*. Se observó poliploidia (aberraciones numéricas de cromosoma) en linfocitos en sangre periférica humana *in vitro*, tanto en la presencia como en la ausencia de activación metabólica. El sunitinib no fue clastogénico en la médula ósea en rata, *in vivo*. El metabolito más activo no fue evaluado para potencial de toxicidad genética.

Carcinogénesis

En un estudio de 1 mes de rango de dosis administrada por sonda (0,10,25,75,0 200 mg/kg/día con dosis diarias continuas en ratones transgénicos rasH2, se observaron carcinoma e hiperplasia de glándulas de Brunner del duodeno en la dosis más alta probada (200 mg/kg/día).

Se evaluó en un estudio de 6 meses el potencial carcinogénico con sonda por vía oral (0, 8, 25 o 75 [reducida a 50] mg/kg/día), con dosis diarias, en ratones transgénicos rasH2. Se observaron carcinomas gastroduodenales, incremento en la incidencia de hemangiosarcomas y/o hiperplasia de la mucosa gástrica a dosis ≥ 25 mg/kg/día después de 1 ó 6 meses de duración (≥ 7.3 veces el ABC en sujetos que recibieron la DDR).

En un estudio de 2 años se evaluó la carcinogenicidad en ratas, administrando sunitinib en ciclos de 28 días (0, 0.33, 1, o 3 mg/kg/día) seguidos por periodos de 7 días sin administración, resultó un incremento en la incidencia de feocromocitomas e hiperplasia en la médula adrenal de ratas macho que recibieron 3 mg/kg/día siguiendo >1 año de administración (≥ 7.8 veces el ABC de sujetos que recibieron la DDR). Ocurrió carcinoma de las glándulas de Brunner en el duodeno a ≥ 1 mg/kg/día en hembras y a 3 mg/kg/día en machos, y la hiperplasia de la célula mucosa fue evidente en el estómago glandular a 3 mg/kg/día en machos, que ocurrió a $\geq 0.9, 7.8$ y 7.8 veces el ABC en sujetos que recibieron la DDR, respectivamente. La relevancia de los hallazgos sobre

carcinogenicidad observados en el ratón transgénico rasH2 para los humanos tras un tratamiento de 1 y 6 meses con sunitinib no está clara.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se observaron efectos en la fertilidad en ratas macho con dosis por 58 días antes de copular con hembras no tratadas. No se observaron efectos reproductivos en ratas hembra tratadas por 14 días antes de copular con machos no tratados, en dosis que resultaron en exposiciones sistémicas aproximadamente 5 veces la exposición sistémica en humanos. Sin embargo, los estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en ratas y monos, se observaron efectos en la fertilidad de las hembras en forma de atresia folicular, degeneración de cuerpo lúteo, cambios endometriales en útero y disminución de peso de útero y ovarios en niveles de exposición sistémica clínicamente relevantes. Además, en los estudios de toxicidad de dosis repetida realizados en ratas, los efectos en la fertilidad en machos fueron observados en la forma de atrofia tubular en testículos, reducción de espermatozoides en el epidídimo y depleción coloide en la próstata y vesículas seminales en niveles de exposición plasmática 25 veces la exposición sistémica en humanos. No todos los efectos observados en ratas macho fueron reversibles al final del periodo de recuperación (6 semanas).

En ratas, la mortalidad embrio-fetal relacionada con el tratamiento fue evidente como reducciones significativas en el número de fetos vivos, números aumentados de reabsorciones (iniciales y totales); correspondiente a la pérdida aumentada de post-implantación, y una pérdida total de camada en 8 de 28 hembras preñadas en niveles de exposición plasmática 5.5 veces la exposición sistemática en humanos. En conejos, las reducciones en el peso uterino grávido y el número de fetos vivos se debieron a los aumentos en el número de reabsorciones (iniciales y totales), aumento en la pérdida de post-implantaciones, y pérdida completa de camada en 4 de 6 hembras preñadas en niveles de exposición plasmática 3 veces la exposición sistemática en humanos.

El tratamiento de sunitinib en ratas durante la organogénesis provocó efectos en el desarrollo a $\geq 5\text{mg/kg/día}$ que consistieron en incremento en la incidencia de malformaciones esqueléticas en el feto, caracterizado principalmente en osificación retardada de las vértebras torácicas/lumbares. Los efectos en el desarrollo en ratas ocurrieron en niveles de exposición plasmática 6 veces la exposición sistemática en humanos. En conejos, los efectos en el desarrollo consistieron en el incremento de incidencia de labio hendido en niveles de exposición plasmática aproximadamente iguales a los observados en clínica, y el labio hendido y paladar hendido en niveles de exposición plasmática 2.7 veces la exposición sistémica en humanos.

No se realizó un estudio de toxicidad definitiva sobre el desarrollo embrio-fetal en conejo ya que se demostraron claramente en la rata y se reportaron en el estudio preliminar realizado en conejos.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para tumor del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) y carcinoma de células renales metastásico (CCRm), la dosis recomendada de sunitinib es de 50 mg vía oral una vez al día, en un esquema de administración de 4 semanas consecutivas con medicamento, seguidas por un período de 2 semanas consecutivas sin medicamento (Esquema 4/2), para abarcar un ciclo completo de 6 semanas.

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

Para pNET, la dosis recomendada de sunitinib es 37.5 mg una vez al día por vía oral sin periodo de reposo programado.

El sunitinib se puede ingerir con o sin alimentos.

Si una dosis fuera omitida, el paciente no debe tomar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis usual prescrita el día siguiente.

Modificaciones a las dosis/esquema

Seguridad y tolerabilidad. Para GIST y CCR metastásico, se pueden modificar las dosis con incrementos o decrementos de 12,5 mg en base a la seguridad y tolerabilidad individual, aumentando hasta llegar a 75 mg, o disminuyendo hasta 25 mg.

Para el tratamiento adyuvante del CCR, se pueden aplicar modificaciones de dosis en decrementos de 12.5 mg, según la seguridad y tolerabilidad individual, hasta 37.5 mg como dosis final. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 adyuvante de CCR fue de 50 mg al día.

Para pNET, la dosis puede modificarse en incrementos o decrementos de 12.5 mg con base en la seguridad y tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg diariamente.

Pueden requerirse interrupciones de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual.

En pacientes con Carcinoma de Células Renales Metastásico y/o Avanzado (CCRm) **que no toleren** sunitinib en el esquema de 4 semanas consecutivas con medicamento, seguidas por 2 semanas consecutivas sin medicamento (esquema 4/2), se puede considerar el esquema de 2 semanas consecutivas con medicamento, seguidas por 1 semana sin medicamento (esquema 2/1).

Inhibición/inducción de CYP3A4.

Se debe evitar la administración concomitante de sunitinib con inductores potentes de la CYP3A4, así como la rifampicina, (Ver sección **Interacciones Medicamentosas y de otro Género**). Si no es posible evitarlo, podrá ser necesario aumentar progresivamente la dosis del sunitinib, con incrementos de 12,5 mg, a un máximo de 87.5mg (GIST y CCR) ó 62.5 mg (pNET) diarios con base en un monitoreo cuidadoso de tolerabilidad.

Será preciso evitar la administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes de CYP3A4, entre ellos ketoconazol (Ver **Interacciones Medicamentosas y de otro Género**). Si no es posible evitarlo podría ser necesario disminuir la dosis del sunitinib, en decrementos de 12.5 mg hasta un mínimo de 37.5 mg (GIST y CCR) ó 25 mg (pNET) por día.

Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no induzca o inhiba la CYP3A4, o tenga un potencial de inducción o inhibición mínimo.

Uso en pediatría: La seguridad y eficacia del sunitinib en pacientes pediátricos, no se ha establecido.

Uso en la edad avanzada: No se requieren ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada. Aproximadamente el 34% de los sujetos participantes en los estudios clínicos del sunitinib, tenían 65 ó más años de edad. No se observaron diferencias significativas en seguridad o eficacia, entre los pacientes jóvenes y mayores.

Insuficiencia hepática: No es necesario el ajuste de dosis cuando se administre sunitinib a pacientes con daño hepático leve (Child-pugh Clase A) o moderado (Child-Pugh Clase B). Sunitinib no fue estudiado en pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh Clase C) (Ver **Farmacocinética y farmacodinamia**).

Insuficiencia Renal: No es necesario realizar ajustes iniciales a la dosis cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-severa) o con enfermedad renal en etapa

terminal (ERET) con hemodiálisis. Los ajustes subsecuentes deberán basarse en la seguridad y tolerabilidad individual.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay un antídoto específico para la sobredosis con sunitinib y el tratamiento de una sobredosis debe consistir en medidas generales de apoyo. Si está indicado, la eliminación del fármaco sin absorber, puede lograrse mediante el vómito o lavado gástrico. Se han reportado casos de sobredosis; algunos de estos casos fueron asociados con reacciones adversas consistentes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib.

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 28 cápsulas de 12.5 mg, 25 mg ó 50 mg en frasco etiquetado o en envase de burbuja e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo y la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

Léase instructivo anexo.

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en Quimioterapia Antineoplásica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 233M2006 SSA IV.

®Marca Registrada

Clave de IPP: 203300415D0021

Fecha de aprobación: Nov 17, 2021

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	07/ENE/20
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	22-Jan-20
Médico que revisó:	Barbara Ruiz
Fecha de revisión:	22-Jan-20
Referencia:	CDSv41.0 (16Dic19)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 7. Precauciones Generales, 9 Reacciones Secundarias y Adversas,